

Utilizzo dei beta-bloccanti nella terapia dello scompenso cardiaco cronico nel paziente anziano

Gestione clinica

Alberto De Bernardi¹

Abstract

Chronic heart failure (CHF) is a common and disabling condition with morbidity and mortality that increase dramatically with advancing age. There are evidences, from both randomized trials and observational studies, that suggest that beta-blockers are effective and well tolerated in elderly as well as in young patients. Nonetheless in clinical practice they are substantially underutilized in elderly patients.

The article underlines peculiarities of chronic heart failure treatment with beta-blockers in elderly patients, with a review of the most important published trials.

Keywords: chronic heart failure, elder patients, beta-blockers
Beta-blockers in chronic heart failure in elderly patient
CMI 2009; 3(2): 89-95

¹ SC Cardiologia, Moncalieri

INTRODUZIONE

Attualmente l'Italia è uno dei Paesi più longevi del mondo: oltre un terzo dei ricoveri ospedalieri e la metà delle giornate di degenza riguardano pazienti anziani.

Il progressivo invecchiamento della popolazione ha portato a un parallelo aumento di incidenza e prevalenza di alcune malattie croniche: ne consegue una riduzione della qualità di vita per i pazienti anziani, un aumento delle ospedalizzazioni e notevoli ripercussioni a livello socio-economico sanitario.

Tra le malattie croniche, lo scompenso cardiaco è particolarmente diffuso negli anziani, colpendo oltre il 10% dei soggetti di età superiore a 80 anni [1-3]. Nonostante il peso epidemiologico, le conoscenze sullo scompenso cardiaco nell'anziano sono ancora limitate sia sul piano clinico che su quello terapeutico.

Diversi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia di svariati trattamenti farmacologici nel ridurre mortalità e numero di ricoveri

per scompenso; l'interesse si è focalizzato in particolare sui beta-bloccanti, che si sono dimostrati efficaci nel ridurre la mortalità e le ospedalizzazioni nei pazienti con scompenso cardiaco di diversa gravità.

Se nei giovani il trattamento con beta-bloccanti è ormai considerato uno standard, nel paziente anziano l'utilizzo di questi farmaci non è ancora entrato a far parte della pratica clinica quotidiana.

Infatti, nonostante i dati disponibili in letteratura, derivanti sia da studi condotti su un numero limitato di pazienti, sia da trial randomizzati o metanalisi, evidenziano efficacia e tollerabilità dei beta-bloccanti negli anziani affetti da scompenso cardiaco cronico, nella pratica clinica quotidiana si rileva una chiara tendenza al sottoutilizzo dei beta-bloccanti in questa tipologia di pazienti.

Vi è pertanto la necessità di evidenziare l'utilità di questo approccio terapeutico e di implementarne l'impiego anche negli anziani, gruppo estremamente rilevante sia in termini epidemiologici che clinici.

Corresponding author
Alberto De Bernardi
debeal@tin.it

Variabile considerata	Trial clinici	Comunità
Età media	57-64 anni	70-75 anni
Sesso M:F	4:1	1:1
Frazione di eiezione > 40%	Criterio di esclusione	> 40%
Fibrillazione atriale	20%	40%
Disfunzione renale	Criterio di esclusione	20-30%
Comorbidità	Criterio di esclusione	Frequente
Dosaggio farmaci	Target	Bassa
Compliance	Alta	Bassa
Morte a un anno	9-12%	25-30%
Priorità	Sopravvivenza	Qualità di vita

Tabella I
Differenze tra i pazienti arruolati nei trial e quelli della comunità [9]

IL PAZIENTE ANZIANO CON SCOMPENSO CARDIACO

I pazienti anziani con scompenso sono scarsamente rappresentati nei trial pubblicati in letteratura.

Infatti, i rigidi criteri di arruolamento previsti nei trial consentono di norma solo l'inclusione di pazienti con funzione sistolica ridotta, con una buona aderenza al

- Disfunzione cognitiva
- Depressione, isolamento sociale
- Ipotensione posturale con cadute
- Incontinenza urinaria
- Deprivazione sensoriale
- Politerapia
- Fragilità
- Disfunzione renale
- Malattia polmonare cronica

Tabella II
Comorbidità comuni nel paziente anziano

trattamento e senza comorbidità, mentre sono peculiari del "reale" paziente anziano una funzione sistolica conservata, una bassa compliance e multiple patologie associate [4-8]. Ad esempio gli studi epidemiologici evidenziano che circa il 50% dei soggetti anziani scompensati rientra nella categoria dei pazienti con scompenso a funzione sistolica conservata [2,3].

Risulta pertanto evidente che vi sono nette differenze tra i pazienti dei trial e quelli della comunità (Tabella I), differenze che impongono una certa prudenza quando si intendono applicare le indicazioni derivanti dai trial a una popolazione di individui di età avanzata. La caratteristica peculiare dell'anziano scompensato è rappresentata dal quadro clinico in cui convergono gli effetti del processo di invecchiamento cardiova-

scolare, delle cardiopatie e delle frequenti comorbidità [10,11].

Un supporto per la gestione del paziente "reale" con scompenso è fornito, in Italia, dal Registro dei pazienti affetti da scompenso, gestito dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e denominato IN-CHF (*Italian Network-Congestive Heart Failure*) [10].

Tale registro, attivo ormai dal 1995, raccoglie i dati attraverso un software dedicato distribuito prevalentemente ai Reparti di Cardiologia; questa mole di informazioni, comprendente dati di follow-up della maggior parte dei pazienti, fornisce conoscenze importanti ai fini della gestione dello scompenso cardiaco nella realtà di tutti i giorni.

Dall'analisi dei dati dell'IN-CHF emerge che, in una coorte di 3.327 pazienti con scompenso cardiaco, il 30% presenta un'età superiore a 70 anni. Al crescere dell'età, aumenta la percentuale di pazienti di sesso femminile, in classe NYHA (*New York Heart Association*) avanzata, con fibrillazione atriale e disfunzione renale. Negli anziani prevale una eziologia ischemica e ipertensiva e una eziologia multipla nel 22,8% dei casi. Oltre gli 80 anni, la percentuale di donne sale al 70%, l'eziologia ipertensiva prevale e la percentuale di funzione sistolica conservata arriva al 50%. Nel registro IN-CHF, inoltre, l'età risulta essere un potente fattore predittivo indipendente, con aumento del rischio di morte pari al 3% per ogni anno di età; ciononostante al crescere dell'età si assiste frequentemente alla diminuzione dell'impiego di risorse e di esami strumentali a più elevato contenuto tecnologico.

Tuttavia, l'aspetto fondamentale dello scompenso in età avanzata, rispetto al giovane, è la condizione generale del paziente anziano che non dipende solamente dallo stato cardiovascolare, ma anche dall'interazione tra processo di invecchiamento, comorbidità, stato psico-cognitivo e fattori socio-ambientali [9]. Per queste caratteristiche, si configura il profilo di paziente "complesso" con conseguente difficoltà nell'approccio clinico-terapeutico (Tabella II).

La coesistenza nell'anziano di polipatologie, scarsa capacità funzionale, astenia, ipotrofia muscolare, problemi di deambulazione e di equilibrio, basso indice di massa corporea e deterioramento cognitivo gli conferisce la connotazione di anziano "fragile" [11]. La fragilità è un'entità multidimensionale che rappresenta la perdita di riserva funzionale in diversi organi: il soggetto fragile

è dunque vulnerabile, presenta una ridotta risposta agli agenti stressogeni e un elevato rischio di sviluppo di disabilità. La fragilità identifica inoltre la non autosufficienza nello svolgimento delle attività della vita quotidiana e costituisce pertanto un'enorme fonte di consumo di risorse sanitarie e assistenziali per la nostra società.

La moderna geriatria definisce "valutazione multidimensionale" la stima dello stato complessivo di salute del soggetto anziano, anche attraverso l'impiego di scale di valutazione e test per esplorare le diverse aree dove si manifestano i deficit e per quantificarne l'entità [6,7] (Tabella III). Sulla base di questa valutazione è possibile distinguere tre profili principali che rispecchiano grossolanamente tre diverse modalità di invecchiamento e ai quali sono associati i relativi percorsi diagnostico-terapeutici [12]:

- paziente "robusto" (espressione dell'invecchiamento di successo: il paziente è autosufficiente, conduce una vita pienamente attiva) per il quale possono essere adottate le cure convenzionali valide per i pazienti più giovani;
- paziente "anziano" (quadro di compromissione intermedia) nel quale dovrebbe essere applicato un modello collaborativo che veda coinvolte cure specialistiche e cure primarie;
- paziente "fragile" (grave compromissione funzionale) che necessita di un trattamento intensivo multidisciplinare, con assistenza continuativa.

Nonostante l'evidenza dell'utilità della valutazione dello stato funzionale nell'anziano per indirizzarne in modo corretto il trattamento, pochi studi hanno applicato tali strumenti ai soggetti anziani con scompenso cardiaco [13-15].

La mancanza di trial rappresentativi genera pertanto nel medico la necessità di avere delle linee guida di comportamento che lo indirizzino nella gestione del soggetto anziano.

I BETA-BLOCCANTI NELL'ANZIANO CON SCOMPENSO CARDIACO

Insieme agli ACE-inibitori, i beta-bloccanti (Tabella IV) rappresentano l'unica strategia farmacologica che si sia dimostrata efficace nel contrastare la progressione della malattia cardiaca e nel migliorare gli outcome di salute in un vasto spettro di

Età (anni)	75,6 ± 4
Maschi:femmine (%)	68:32
Coniugati (%)	69,3
Basso introito economico (%)	24,4
Vive da solo (%)	17,6
Assenza di supporto (%)	11,2
Cardiopatia ischemica (%)	55
Ipertensione (%)	62
BPCO (%)	31,2
Diabete mellito (%)	30,2
Creatinina > 2,5 (%)	12,2
Comorbidità (n)	2,7 ± 1,4

pazienti con scompenso cardiaco [10]. Il razionale dell'utilizzo dei beta-bloccanti si basa sul rallentamento della frequenza cardiaca che consente un prolungamento della diastole e quindi un miglior riempimento ventricolare.

Così come per la gestione dello scompenso, anche per l'impiego dei beta-bloccanti è evidenziabile una scarsa numerosità degli anziani inclusi negli studi: la maggior parte dei trial condotti riguarda una popolazione con età media inferiore a 63 anni e comprende solo soggetti con frazione di eiezione < 40%. Nella pratica clinica, invece, la maggior parte dei pazienti con scompenso cardiaco è più anziana della media considerata dai trial (lo scompenso si presenta spesso in soggetti con età superiore a 75 anni). È stato stimato inoltre che questi pazienti sono trattati con minore frequenza da uno specialista, hanno una sintomatologia maggiore e presentano un numero superiore di comorbidità di quelli usualmente rappresentati nei trial. Dati ancora più carenti sono quelli relativi all'impiego dei beta-bloccanti nei cosiddetti "grandi vecchi", ossia i soggetti con età superiore a 80 anni, in cui la malattia assume caratteristiche ancor più peculiari [16].

Alcune informazioni su efficacia e tollerabilità dei beta-bloccanti negli anziani possono essere desunte da analisi condotte su sottogruppi di pazienti di età > 65 anni estrapolati dai grandi trial [17-19].

Nello studio CIBIS II (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*), ad esempio, i pazienti di età superiore a 70 anni hanno riportato un tasso di mortalità del 23% nel gruppo placebo e del 16% nel gruppo bisoprololo, mentre i rischi relativi erano simili nei due sottogruppi di età (0,68 nei pazienti > 70 anni e 0,69 in quelli < 70 anni) [19]. Una successiva metanalisi sui dati degli

Tabella III

Valutazione multidimensionale dei 205 pazienti con età > 70 anni dello studio IN-CHF [10]

Beta-bloccanti non selettivi	Alprenololo, bucindololo, carteololo, carvedilolo, labetalolo, nadololo, oxprenololo, penbutololo, pindololo, propranololo, sotalolo, tertratalolo, timololo
Beta-bloccanti selettivi	Acebutolo, atenololo, betaxololo, bisoprololo, celiprololo, esmololo, metoprololo, nebivololo, practololo

Tabella IV

Beta-bloccanti selettivi e non selettivi

studi CIBIS I e CIBIS II ha documentato, negli ultrasessantenni affetti da scompenso sistolico con frazione di eiezione < 35%, una riduzione della mortalità totale del 40% [20]. Efficacia e sicurezza di bisoprololo nei pazienti con età > 65 anni sono poi state confermate dal CIBIS III che ha confrontato l'efficacia di bisoprololo *vs* enalapril in 1.010 pazienti con insufficienza cardiaca lieve e frazione di eiezione < 35% [21].

Queste analisi, condotte su sottogruppi di pazienti dei grandi trial, indicano benefici nei pazienti anziani, tuttavia non danno grandi indicazioni per i soggetti con età > 70 anni e con frazione di eiezione > 35%. Indicazioni su questa tipologia di pazienti possono essere desunte dallo studio SENIORS (*Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure*); tale studio, che ha valutato l'efficacia di nebivololo (beta-bloccante di terza generazione), è infatti uno dei pochi trial che hanno specificatamente esaminato la terapia per lo scompenso in soggetti anziani, inclusi quelli con funzione sistolica preservata, dimostrando una significativa riduzione nella mortalità e nel rischio di ospedalizzazione [6]. Lo studio ha randomizzato 2.128 pazienti con età ≥ 70 anni con storia di scompenso cardiaco (ricovero per scompenso nell'anno precedente o frazione di eiezione ≤ 35%) ad assumere nebivololo titolato da 1,25 mg/die a 10 mg/die (1.067 pazienti) o placebo (1.061). Da tale studio emerge che nebivololo è ben tollerato ed efficace nello scompenso cardiaco dei pazienti anziani.

Nello studio MERIT-HF è stato rilevato che l'efficacia di metoprololo nella riduzione della mortalità è sovrapponibile nel gruppo dei soggetti giovani (< 65 anni) e nel gruppo degli anziani (> 65 anni) [22].

Il confronto tra efficacia dei beta-bloccanti nel diminuire la mortalità in soggetti giovani e anziani è stato condotto anche tramite una metanalisi che ha raccolto i dati di 5 trial clinici randomizzati per un totale di 17.346 soggetti; essa ha confrontato gli effetti dei beta-bloccanti negli anziani (definiti in maniera variabile nei diversi studi in base a una soglia di 59-71 anni) e in pazienti di più giovane età. La revisione non ha rileva-

to differenze significative ($p = 0,38$) nella riduzione della mortalità per tutte le cause associate al trattamento con beta-bloccanti, che era significativa in entrambi i gruppi (rischio relativo 0,66, limiti di confidenza al 95% da 0,52 a 0,85, nei pazienti più giovani, $p = 0,001$, *vs* rischio relativo 0,76, limiti di confidenza al 95% da 0,64 a 0,90 nei pazienti più anziani, $p = 0,002$) [23].

Sicurezza e tollerabilità

Secondo quanto riportato dall'*Euro Heart Study* e da altri studi osservazionali, solo il 30-50% dei soggetti con scompenso cardiaco è trattato con beta-bloccanti, con una dose che è approssimativamente la metà di quella usata nei trial clinici [24]: la motivazione che sta alla base di questo sottoutilizzo e della bassa dose impiegata è da ascrivere al fatto che il medico si trova di fronte a soggetti con età > 70 anni nei quali teme che i farmaci possano essere mal tollerati.

Al contrario i risultati degli studi che hanno esaminato questa categoria di pazienti hanno evidenziato che non vi sono differenze nella sicurezza dei beta-bloccanti nel paziente giovane e nell'anziano.

Ad esempio, l'analisi condotta sul sottogruppo dello studio MERIT-HF (*Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure*) ha dimostrato che metoprololo CR/XL è ben tollerato in pazienti anziani con scompenso sistolico [18]. Analogamente, dal SENIORS è emerso che nebivololo è ben tollerato nei soggetti > 70 anni [6] e lo studio COLA (*Carvedilol Open Label Assessment*) ha mostrato che anche carvedilolo è ben tollerato negli ultrasessantenni [25].

Dati osservazionali

Passando dal mondo dei trial al mondo reale, i presupposti di efficacia e sicurezza nei pazienti anziani hanno trovato conferma negli studi osservazionali [26].

A livello nazionale gli studi ANMCO hanno evidenziato una bassa percentuale di utilizzo di ACE-inibitori e beta-bloccanti nel paziente anziano [27]. Tali differenze sono state evidenziate sia in strutture interistiche che cardiologiche. Nello studio TEMISTOCLE (*heart failure epidemiological Study in Italian people*), ad esempio, nei pazienti con età > 75 anni (età media 82 anni) i beta-bloccanti erano prescritti al 5,3% dei dimessi dai Reparti di Medicina e al 9,2% dei dimessi dai Reparti di Cardiologia [27].

Per questo motivo si sottolinea l'importanza di un follow-up ambulatoriale dove vengano implementati, in modo attento, i farmaci beta-bloccanti.

Il relativo incremento di prescrizione dei beta-bloccanti negli anni più recenti è stato supportato non solo dalla diffusione dei dati dei trial, ma anche dagli studi di implementazione guidata, come lo studio BRING-UP dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri. L'obiettivo di questo progetto consisteva nel tentativo di trasferire le conoscenze derivate dai trial alla pratica quotidiana, attraverso la diffusione di linee guida e l'implementazione di un percorso formativo *ad hoc* [28]. I dati dello studio BRING-UP suggeriscono l'assenza di effetti negativi del trattamento con beta-bloccante sullo stato cognitivo e sul tono dell'umore e, complessivamente, sul livello di autosufficienza e sulla qualità di vita.

Dallo studio BRING-UP 2, condotto da marzo 2001 a gennaio 2002 su pazienti ≥ 70 anni (dei 1.518 soggetti arruolati, il 33% era già in terapia con un beta-bloccante, mentre il 31% l'aveva iniziata durante lo studio) è emerso che la controindicazione più frequente all'uso di questi farmaci nell'anziano è rappresentata dalla presenza di broncopatia ostruttiva severa (58%), seguita dalla bradicardia (20%) e dall'impegno emodinamico (17%) [14,15].

IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

Nonostante il fatto che gli anziani rappresentano oltre il 70% dei pazienti del "mondo reale", non esistono linee guida specifiche per il trattamento dello scompenso in questi soggetti; vengono fornite soltanto raccomandazioni relative alle dosi e agli effetti collaterali.

I pazienti anziani affetti da scompenso cardiaco devono essere trattati partendo da piccole dosi che vanno lentamente incrementate, secondo il principio noto alla geriatria "start low and go slow". Talora dosaggi non massimali possono garantire il giusto equilibrio tra efficacia e tollerabilità del trattamento. La terapia beta-bloccante dovrebbe essere avviata in pazienti già in trattamento con ACE-inibitori e diuretici con assenza di segni e sintomi di ritenzione idrica o di ipoperfusione d'organo. Il trattamento con beta-bloccanti non va iniziato in pazienti instabili e/o in presenza

di controindicazioni quali bradicardia sintomatica o asma bronchiale con necessità di terapia broncodilatatrice. Va ricordato che la presenza di malattie bronchiali non associate a severa ostruzione delle vie aeree, non costituisce una controindicazione alla terapia beta-bloccante (da preferire agenti con elevata selettività β_1 , come ad esempio carvedilolo) [28].

Soprattutto nell'anziano, l'inizio del trattamento può associarsi a ritenzione idrica o a un transitorio peggioramento dello scompenso; in questi casi, se necessario, il dosaggio del beta-bloccante può essere temporaneamente ridotto o sospeso.

L'efficacia dei beta-bloccanti è tempo-dipendente: nel primo periodo di trattamento l'azione cronotropa e inotropica negativa può condizionare un deterioramento della funzione cardiaca, mentre in seguito prevalgono le azioni emodinamiche e biologiche favorevoli.

L'obiettivo di dosi simili a quelle utilizzate nei trial è di per sé difficile da raggiungere in un paziente fragile come quello anziano: in questo caso si persegue il principio "poco è meglio di niente". L'utilizzo di dosi non massimali di beta-bloccante può rappresentare il giusto compromesso tra l'obiettivo di garantire la massima efficacia in termini di sopravvivenza e quello di non incidere su morbilità e qualità della vita.

CONCLUSIONI

In conclusione, i dati disponibili sull'utilizzo dei beta-bloccanti nel paziente anziano sono i seguenti:

- gli anziani hanno un profilo clinico e fisiopatologico peculiare;
- nei pazienti anziani le evidenze disponibili suggeriscono un'efficacia terapeutica, in termini di mortalità, simile a quella dei pazienti più giovani;
- i dati disponibili non sono ancora sufficienti per definire il profilo rischio/beneficio per il trattamento dei grandi anziani e di quelli molto fragili;
- l'età avanzata di per sé non costituisce un valido motivo per non iniziare o sospendere un trattamento con beta-bloccante, benché sia necessario prestare particolare attenzione nelle fasi iniziali del trattamento.

Vi è pertanto la necessità di applicare più estesamente i risultati della ricerca nella pratica clinica. Sarebbe inoltre interessante che

fossero condotti studi sugli effetti dei beta-bloccanti sulla qualità di vita dei pazienti anziani: questo aspetto, infatti, assume un particolare rilievo in questo tipo di soggetti, rispetto al prolungamento della stessa.

DISCLOSURE

Lo studio è da considerarsi indipendente e non sponsorizzato. Gli Autori non dichiarano alcun conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Ho KK, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Suppl A): 6A-13A
2. Senni M, Tribouillois CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR et al. Congestive Heart Failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota in 1991. *Circulation* 1998; 98: 2282-9
3. Rich MW. Heart failure in the 21st century: a cardiogeriatric syndrome. *J Gerontol A Biol Sci* 2001; 56: M88-M96
4. AA.VV. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35
5. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52
6. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Val Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebulolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215-25
7. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonsky L, Taylor J, PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338-45
8. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ 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
9. Del Sindaco D, Pulignano G, Porcu M, Scherillo M, Leggio F, Maggioni AP. The elderly patient with heart failure at hospital cardiology units. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 145-53
10. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L, Lucci D, Gorini M, Leggio F, IN-CHF Investigators. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J* 2002 ; 143: 45-55
11. Pulignano G, Del Sindaco D, Di Lenarda A, Sinagra G. The evolving care of the elderly with heart failure: from 'high-tech' to 'high touch' approach. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006; 7: 841-6
12. AA.VV. Consensus conference on the management of heart failure. *G Ital Cardiol (Rome)* 2006; 7: 383-432
13. Del Sindaco D, Zuccalà G, Pulignano G, Cocchi A. Geriatric assessment in the elderly with heart failure. *Ital Heart J* 2004; 5(Suppl 10): 26S-36S
14. Opasich C, Boccanelli A, Cafiero M, Cirrincione V, Sindaco DD, Lenarda AD et al; BRING-UP 2 Investigators. Programme to improve the use of beta-blockers for heart failure in the elderly and in those with severe symptoms: results of the BRING-UP 2 Study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 649-57
15. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L, Boccanelli A, Di Lenarda A, Gonzini L et al; BRING-UP 2 Investigators. Safety of betablockade on functional ability, cognitive function and depression in elderly heart failure patients. Data from a large nationwide study: the BRING-UP2. *Eur J Heart Fail* 2004; 3 (Suppl 1): 115-6
16. Rich MW, Kitzman DW. Heart failure in octogenarians: a fundamentally different disease. *Am J Geriatr Cardiol* 2000; 9: 97-104
17. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P et al; for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8

18. Deedwania PC, Gottlieb S, Ghali JK, Waagstein F, Wikstrand JCM; for the MERIT-HF Study Group. Efficacy, safety and tolerability of beta-adrenergic blockade with metoprolol CR/XL in elderly patients with heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25: 1300-9
19. 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
20. Leizorovic A, Lechat P, Cucherat M, Bugnard E. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies – CIBIS and CIBIS II. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Am Heart J* 2002; 143: 301-7
21. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112: 2426-35
22. AA.VV. 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
23. Dulin BR, Haas SJ, Abraham WT, Krum H. Do elderly systolic heart failure patients benefit from beta blockers to the same extent as the non-elderly? Meta-analysis of > 12,000 patients in large-scale clinical trials. *Am J Cardiol* 2005; 95: 896-8
24. Lenzen MJ, Boersma E, Reimer WJ, Balk AH, Komajda M, Swedberg K et al. Under-utilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials: a report from the Euro Heart Survey on Heart Failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 2706-13
25. Macdonald PS, Hill J, Krum H, COLA II Investigators. The impact of baseline HR and BP on the tolerability of carvedilol in the elderly: the COLA (Carvedilol Open Label Assessment) II Study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6: 401-5
26. Sin D, McAlister FA. The effects of beta-blockers on morbidity and mortality in population-based cohort of 11,942 elderly patients with heart failure. *Am J Med* 2002; 113: 650-6
27. Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP, Acquarone N, Ambrosio GB, Annicchiarico M et al; TEMISTOCLE Investigators. 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
28. Maggioni AP, Sinagra G, Opasich C, Geraci E, Gorini M, Gronda E et al. Treatment of chronic heart failure with beta-adrenergic blockade beyond controlled clinical trials: the BRING-UP experience. *Heart* 2003; 89: 299-305
29. Del Sindaco D, Pulignano G, Gioffi G, Tarantini L, Di Lenarda A, DE Feo S et al. Safety and efficacy of carvedilol in very elderly diabetic patients with heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8: 675-82