

Cardiopatia ischemica e qualità di vita nel paziente anziano

Giuseppe M.C. Rosano, Cristiana Vitale, Daniela Onorati, Massimo Fini

Unità di Ricerca Cardiovascolare, Dipartimento di Scienze Mediche, San Raffaele-Tosinvest Sanità, Roma

Key words:

Cardiovascular disease;
Elderly; Quality of life;
Trimetazidine.

The progressive aging of the general population is associated with a parallel increment of cardiovascular diseases which are the main cause of death and morbidity in the elderly. Quality of life in elderly patients with ischemic heart disease is one of the most important objectives of medical practice.

In the clinical management of elderly coronary patients it must be taken into account not just the general clinical conditions and the presence of comorbidities, but also the impact of therapy on life expectancy and quality of life. Revascularization should be reserved to those patients with refractory angina despite maximal medical therapy and to those in whom angina compromises the quality of life. Conventional antianginal therapy consists mainly in the administration of drugs with hemodynamic mechanisms that in elderly patients may be associated with a higher incidence of significant adverse effects that are dependent not only upon their hemodynamic action but also on altered pharmacokinetics.

Adjunctive therapy with metabolic agents, such as trimetazidine, to standard care of elderly patients with ischemic heart disease may be particularly useful in the treatment of angina. The improvement in cardiac global performance, seen with adjunctive trimetazidine, is associated with a reduction in symptoms and with an improvement in functional capacity and quality of life.

(Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 2): 16S-22S)

© 2004 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Giuseppe M.C. Rosano

Unità di Ricerca
Cardiovascolare
Dipartimento
di Scienze Mediche
San Raffaele-Tosinvest
Sanità
Via della Pisana, 235
00163 Roma
E-mail:
giuseppe.rosano@
sanraffaele.it

“Una salda conoscenza dei bisogni inclina a ricondurre ogni assenso o diniego al benessere del corpo ed alla piena serenità dell’animo, poiché questo è il fine della vita felice. A questo fine noi rivolgiamo ogni nostra azione, per allontanarci dalla sofferenza e dall’apprensione”, scriveva Epicuro nel IV secolo a.C.

L’aumentata aspettativa di vita nei paesi industrializzati ha portato ad un progressivo invecchiamento della popolazione generale che, per quanto sia più rilevante nelle donne, è osservabile in entrambi i sessi. La fascia di popolazione a più elevata crescita in termini numerici è quella geriatrica, e stime prospettiche prevedono che nel 2030 i pazienti con età > 65 anni costituiranno un quarto dell’intera popolazione italiana¹.

L’invecchiamento della popolazione si associa ad un parallelo incremento delle patologie cardiovascolari, la cui incidenza nella popolazione geriatrica è prossima al 20%, circa il doppio di quella riscontrabile nella popolazione generale¹.

Questo fenomeno è imputabile in parte all’aumentata sopravvivenza ad eventi acuti dei pazienti con malattia coronarica e in parte è connesso alle modificazioni cardiache e vascolari conseguenti al processo di

invecchiamento. Infatti, l’invecchiamento causa di per sé una progressione del processo aterosclerotico che tende ad essere polidistrettuale e che interessa, a differenza dei pazienti più giovani, anche i vasi coronarici più distali.

Sebbene negli ultimi 30 anni in tutte le fasce di età si sia assistito, per il miglioramento delle terapie mediche e chirurgiche, ad una progressiva riduzione della mortalità, le malattie cardiovascolari rappresentano ancora non solo la principale causa di morte ma anche una delle principali cause di morbilità, inabilità e di ridotta qualità di vita nella popolazione anziana.

La valutazione della qualità di vita come entità misurabile ed utilizzabile in medicina è relativamente recente. L’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1948 ha definito la qualità di vita come “la percezione soggettiva che un individuo ha della propria posizione nella vita, nel contesto di una cultura e l’insieme di valori nei quali egli vive, anche in relazione ai propri obiettivi, aspettative e preoccupazioni”. Definizione questa che è strettamente connessa a quella di salute, che, sempre secondo l’OMS, è non solo assenza di malattia ma la condizione di “pieno benessere fisico, psicologico e sociale”².

La maggiore attenzione da parte dei medici alle problematiche relative alla qualità di vita e all'impatto che la malattia e la disabilità, ad essa associata, hanno rispetto allo svolgimento delle attività quotidiane, al comportamento della persona malata e alla percezione che lo stesso paziente ha del proprio stato di salute e di benessere, ha avuto come diretta conseguenza l'inclusione della valutazione della qualità di vita tra gli endpoint clinici e terapeutici, accanto a quella dei classici endpoint di morbilità e mortalità.

Valutazione della qualità di vita

Sebbene la qualità di vita sia un insieme di immagini e di percezioni fisiche e mentali, sono stati codificati e validati alcuni questionari al fine di quantificare la percezione soggettiva che l'individuo ha della propria qualità di vita. Tali questionari indagano la qualità di vita in modo generico, valutando lo stato generale del paziente, o malattia-specifico, ovvero in relazione ai disturbi e/o limitazioni specifiche correlate. Tali questionari comprendono una serie di aree o dimensioni dell'esperienza umana che sono volte alla valutazione delle funzioni sociali (partecipazione a eventi, relazioni interpersonali, ruolo sociale), fisiche (presenza di sintomi o segni di malattia, autonomia/abilità funzionale) e psicologiche (tono dell'umore, stato cognitivo, percezione del proprio stato di malattia).

In particolare tra i numerosi questionari generici sulla qualità di vita quelli più frequentemente impiegati nei pazienti con malattia coronarica sono il Medical Outcomes Study Short-Form 36 (SF-36)³, il Sickness Impact Profile⁴ e il Nottingham Health Survey⁵. Tali questionari hanno però la limitazione di essere poco sensibili e specifici, essendo formulati sia per pazienti sani che per pazienti con malattie croniche^{6,7}, per cui nella pratica clinica sono impiegati questionari malattia-specifici, tra i quali il Seattle Angina Questionnaire è quello più largamente impiegato nei pazienti con cardiopatia, sebbene non sia stato ancora identificato come il *gold standard*⁸.

La misurazione della qualità di vita permette non solo di testare la ripercussione della malattia sulla sensazione soggettiva di benessere dei pazienti, ma può anche essere utile nella valutazione e scelta tra terapie di pari efficacia, di quella che risulti meno "sgradevole" per il paziente e dell'efficacia della strategia terapeutica intrapresa.

Qualità di vita ed approccio terapeutico nel paziente anziano

Nei pazienti con malattia coronarica la scelta dell'opzione terapeutica, rivascolarizzazione miocardica o terapia medica, deve essere fatta in base alle caratteristiche della malattia, alle condizioni cliniche generali

del paziente, all'aspettativa di vita, ed ai rischi relativi all'intervento terapeutico, ma anche sulla base della qualità di vita residua piuttosto che della durata di vita.

Nel paziente anziano le caratteristiche "anatomiche" della malattia coronarica, ovvero l'interessamento distale e/o multivasale, e la presenza di comorbidità associate possono limitare l'indicazione all'intervento di rivascolarizzazione miocardica, rendendo la terapia medica spesso l'unico approccio terapeutico possibile⁹.

Inoltre, la presenza di comorbidità, quali le arteriopatie periferiche, le malattie neurologiche ed osteoartrosiche, limitando la capacità di esercizio del paziente anziano, possono non solo interferire con il raggiungimento della soglia ischemica e quindi con la comparsa del dolore anginoso ma possono anche non rendere indispensabile l'attuazione di una rivascolarizzazione miocardica completa per le ridotte necessità metaboliche del miocardio del paziente. Nella decisione terapeutica, inoltre, bisogna tenere presente che l'intervento di rivascolarizzazione miocardica è gravato da una mortalità perioperatoria ancora elevata (circa 6%), da un'incidenza di infarto perioperatorio e necessità di reintervento in circa il 4%. L'incidenza di stroke perioperatorio, pari al 3.5% nelle diverse casistiche, può rappresentare un'ulteriore causa di limitazione funzionale e di compromissione della qualità di vita futura del paziente anziano spesso già limitato nella sua autosufficienza dalla presenza delle comorbidità. Le procedure di rivascolarizzazione per via transcateretere sul paziente anziano hanno una percentuale di successo inferiore ed un'incidenza di complicazioni maggiori rispetto ai pazienti più giovani e, sebbene negli ultimi anni il miglioramento delle tecniche di rivascolarizzazione e dei materiali ha causato una riduzione delle complicanze ed un miglioramento della percentuale di successo delle procedure interventistiche, una rivascolarizzazione completa è effettuata solo in una limitata percentuale di pazienti. Pertanto la rivascolarizzazione miocardica, per via transcateretere o per via chirurgica, pur rimanendo un'opzione terapeutica del trattamento del paziente anziano con cardiopatia ischemica, dovrebbe essere riservata soltanto a quei pazienti con angina refrattaria alla terapia medica massimale ed a quelli in cui il sintomo angina si ripercuote negativamente sulla qualità di vita.

Terapia medica e riabilitazione cardiovascolare

L'ottimizzazione della terapia medica, soprattutto se associata ad un adeguato programma riabilitativo, rappresenta quindi nel paziente anziano l'endpoint clinico prioritario, finalizzato non solo a prevenire l'evento coronarico acuto e la morte ma anche a mantenere o ancor meglio ad incrementare la qualità di vita del paziente anziano, attraverso la riduzione della frequenza e della severità della sintomatologia clinica, la riduzione dell'ischemia miocardica e l'aumento dell'autonomia funzionale¹⁰.

Dati recenti hanno dimostrato che in pazienti con provata malattia coronarica la combinazione di terapia medica e programmi riabilitativi si associa ad una prognosi migliore ad 1 anno rispetto alle procedure di rivascolarizzazione transcateretere¹¹.

L'unico studio che ha paragonato l'effetto della terapia medica e della rivascolarizzazione sulla qualità di vita in pazienti con età > 75 anni, lo studio TIME, ha dimostrato che la rivascolarizzazione si associa ad un'incidenza di eventi cardiovascolari maggiore e che tale incidenza è più elevata nel sesso femminile. Tuttavia, sebbene sia la terapia medica massimale quanto le procedure di rivascolarizzazione abbiano indotto un miglioramento dello stato anginoso e della qualità di vita, tale miglioramento è risultato più rilevante per le procedure di rivascolarizzazione, suggerendo l'opportunità di valutare la rivascolarizzazione miocardica in quei pochi pazienti in cui la terapia medica non riesce a stabilizzare la sintomatologia anginosa¹².

È noto che i programmi cardiaci di riabilitazione aumentano non solo la tolleranza all'esercizio ma siano efficaci anche in termini di prevenzione secondaria, riducendo la mortalità a medio-lungo termine e l'incidenza di infarto fatale e non fatale e di morte improvvisa. L'efficacia è maggiore per i programmi che, oltre al training fisico, comprendono anche altri interventi, quali l'educazione sanitaria, le modificazioni comportamentali, il controllo dei fattori di rischio cardiovascolari e un adeguato supporto sociale. Nonostante la riabilitazione cardiaca dopo infarto miocardico dia risultati sovrapponibili in pazienti giovani ed anziani, in termini di recupero delle prestazioni fisiche globali dopo la malattia, e nonostante proprio i pazienti anziani siano quelli che se ne avvantaggiano in misura maggiore, visto che un recupero spontaneo della tolleranza all'esercizio fisico, anche se comunque di entità minore di quello conseguito con il training fisico, sembra verificarsi nei pazienti giovani ma non in quelli anziani¹³, la maggior parte dei trial clinici hanno escluso i pazienti ultrasessantacinquenni dalla riabilitazione cardiaca. Questo dato è in netto contrasto non solo con i benefici che i pazienti anziani possono trarre dal programma riabilitativo ma anche con l'elevata incidenza della cardiopatia ischemica che, oltretutto, ha generalmente conseguenze maggiormente disabilitanti proprio in questi pazienti^{14,15}. Recentemente Benetti e Mattos¹⁶ hanno dimostrato che un adeguato training fisico nei pazienti anziani si associa non solo ad un miglioramento della capacità di esercizio ma ad un netto miglioramento della qualità di vita.

I fattori psicosociali, quali la carenza di supporto sociale e la presenza di depressione, sono fattori predittivi di morbosità e di mortalità nei pazienti con malattia coronarica¹⁷. Infatti, la depressione può diminuire la motivazione e la capacità cognitiva tanto da ridurre la capacità di seguire il trattamento, farmacologico e/o riabilitativo, con la diretta conseguenza di ritardare la guarigione dalla malattia acuta, aumentare il rischio di

cronicizzazione della malattia, aumentare la durata dei sintomi della patologia e il rischio di tossicità data dall'assunzione prolungata dei farmaci, aumentare i costi sociali ed individuali e favorire l'isolamento del paziente e la riduzione della qualità di vita.

Il trattamento farmacologico della cardiopatia ischemica nel paziente anziano, affetto da comorbidità, si inserisce spesso in un quadro di politerapia, che può essere di difficile gestione, non solo per il rischio di interazioni farmacologiche e di effetti collaterali ma anche per la possibilità della mancata compliance al trattamento da parte del paziente. È di fondamentale importanza, infatti, istituire nel paziente anziano una terapia che oltre ad essere efficace dal punto di vista clinico sia anche facilmente gestibile e somministrabile. L'assunzione di una politerapia può, infatti, avere ripercussioni anche sulla percezione da parte del paziente del proprio stato di salute, sul tono dell'umore e sull'autonomia funzionale, parametri questi che possono ulteriormente inficiare la qualità di vita del paziente anziano.

La risposta alla terapia medica del paziente anziano

La terapia convenzionale antianginosa ed antischemica consiste generalmente nella somministrazione di nitrati, betabloccanti e calcioantagonisti, singolarmente o in associazione, i quali agiscono attraverso un meccanismo emodinamico che ristabilisce l'equilibrio fra domanda ed offerta di ossigeno. I farmaci ad azione emodinamica si associano, nel paziente anziano, ad un'elevata incidenza di effetti collaterali che spesso richiedono la loro sospensione. La più alta frequenza di effetti collaterali nel paziente anziano è multifattoriale, potendo essere correlata in parte alle alterazioni farmacocinetiche, subordinate alle modificazioni della composizione corporea, della funzionalità renale, del metabolismo epatico dei farmaci, del livello sierico delle proteine ed in parte all'aumentato rischio di effetti indesiderati e di interazioni dei farmaci antianginosi con altri medicinali, prescritti per la presenza di comorbidità. Altre condizioni, quali la bradicardia, i ritardi di conduzione nodali e/o atrioventricolari, la suscettibilità a blocco atrioventricolare completo, l'ipotensione ortostatica o postprandiale, l'ipertensione arteriosa, il diabete, le malattie vascolari periferiche, l'insufficienza respiratoria, possono ulteriormente fornire un substrato per la comparsa di effetti collaterali in corso di terapia antianginosa¹⁸. Ad esempio, negli anziani i nitrati possono causare più facilmente ipotensione, l'emivita dei calcioantagonisti può aumentare con un incremento dell'effetto cronotropo, inotropo e dromotropo negativo per i derivati papaverinici ed un maggior rischio di ipotensione ortostatica con iperattivazione simpatica per i diidrodipiridinici. I betabloccanti hanno un effetto bradicardizzante più marcato nel paziente anziano rispetto ai pazienti più giovani ed hanno un effetto venti-

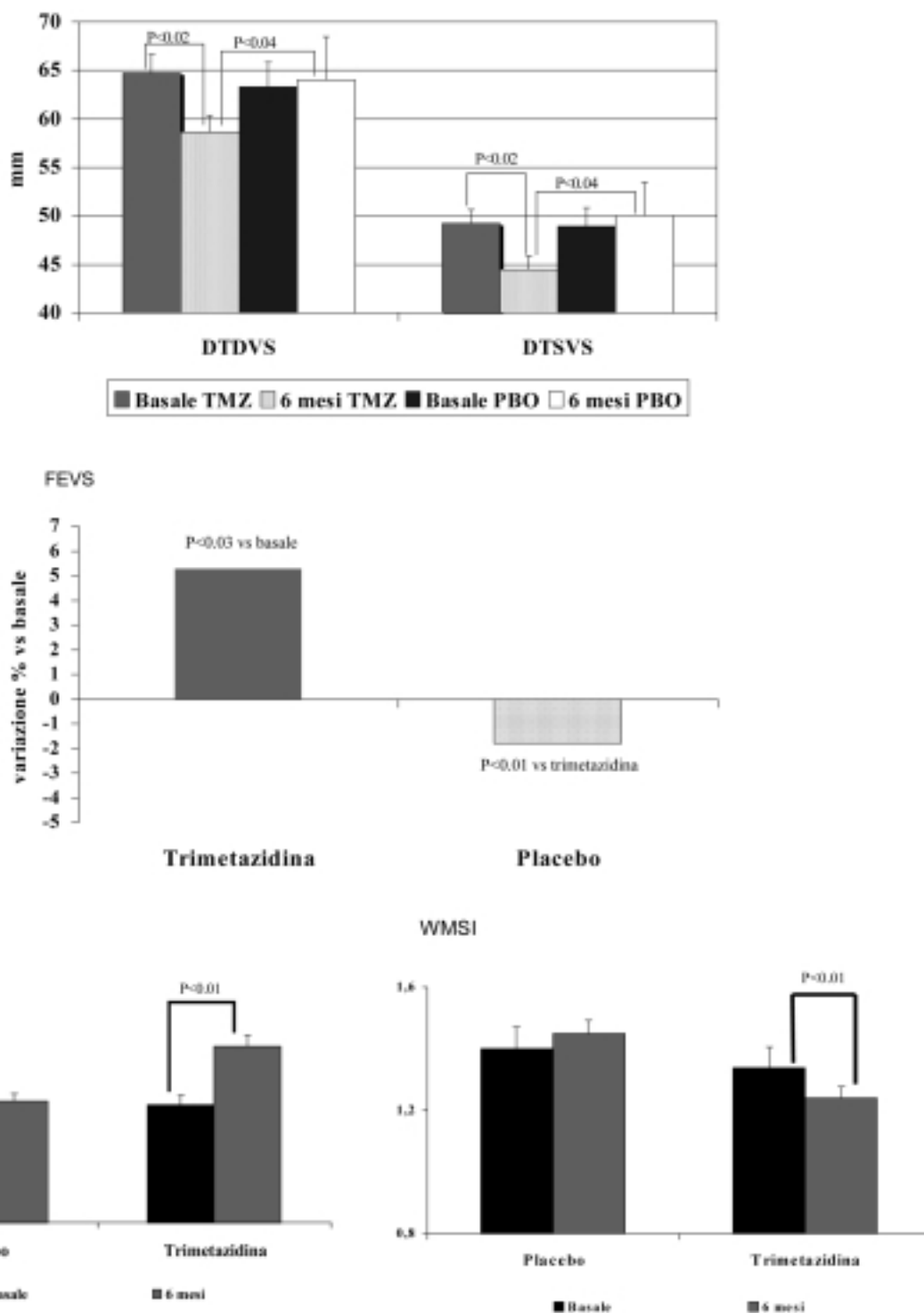


Figura 1. Effetto dell'aggiunta della trimetazidina (TMZ) alla terapia medica convenzionale in un gruppo di pazienti anziani con cardiopatia ischemica e ridotta funzione ventricolare sinistra. DTDVS = diametro telediastolico ventricolare sinistro; DTSVS = diametro telesistolico ventricolare sinistro; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; PBO = placebo; WMSI = indice di cinesi parietale.

latorio spesso negativo in quei pazienti con broncopneumopatie croniche.

Inoltre, bisogna tenere presente che i nitrati ed i calcioantagonisti non si sono mai dimostrati efficaci nel ridurre la mortalità e morbilità cardiovascolare nei pazienti con cardiopatia ischemica e che pertanto il loro uso è puramente antianginoso.

Quindi, negli anziani la terapia antianginosa deve essere somministrata con grande cautela e spesso a dosaggi ridotti. Nonostante sia noto l'impatto che la terapia antianginosa, soprattutto una volta superato l'evento acuto, può avere sull'autonomia funzionale e sulla qualità di vita mancano a tutt'oggi dei trial clinici sistematici che impieghino tra i parametri di valutazione

della terapia anche i questionari relativi alla qualità di vita. Lo studio APSIS, uno dei pochi studi nel quale l'impatto della terapia antianginosa, metoprololo vs verapamil, è stato valutato oltre che sulla mortalità, endpoint cardiovascolari, anche sulla qualità di vita non ha riportato differenze di efficacia dei due farmaci su queste variabili¹⁹.

Terapia cardiometabolica nel paziente anziano

I farmaci metabolici, quali la trimetazidina, sono una nuova classe di farmaci che modificano direttamente l'impiego del substrato energetico a livello del miocardio, riducendo l'entità dell'ischemia ed aumentando la performance globale cardiaca.

La trimetazidina rappresenta un farmaco di particolare interesse nel trattamento dei pazienti anziani con patologia coronarica in quanto l'azione antischemica è esercitata attraverso l'ottimizzazione del metabolismo energetico a livello del miocardio senza effetti sui parametri emodinamici. Grazie all'assenza di effetti emodinamici la trimetazidina, modulando direttamente il metabolismo dei substrati energetici usati dal miocardio, può ridurre il danno ischemico e migliorare la performance cardiaca durante ischemia, fornendo un effetto benefico indipendente sull'ischemia, sia quando usata in monoterapia che in associazione ai farmaci antianginosi ed antischemici convenzionali. Un altro vantaggio della trimetazidina, soprattutto nel paziente anziano, è la capacità del farmaco di aumentare il tempo libero da angina, la tolleranza all'esercizio e la performance globale cardiaca in assenza di effetti collaterali significativi, con una buona tollerabilità e senza la necessità di alcun aggiustamento posologico^{20,21}.

Lo studio TRIMPOL-1 ha evidenziato che nei pazienti anziani affetti da angina pectoris, non controllata

dalla terapia antianginosa convenzionale, l'aggiunta della trimetazidina è risultata capace di ridurre il grado di ischemia miocardica e di incrementare il tempo libero dalla sintomatologia anginosa in presenza di una buona tollerabilità²².

Inoltre, uno studio recente del nostro gruppo ha evidenziato, in una popolazione di pazienti geriatrici con malattia coronarica e ridotta funzione ventricolare sinistra, che la terapia metabolica con trimetazidina, aggiunta alla terapia medica in corso, riduce i volumi ventricolari e migliora la funzione ventricolare sistolica e la compliance ventricolare²³ (Fig. 1). Questi effetti benefici, simili a quelli riportati da altri gruppi nei pazienti più giovani, possono essere dovuti alla più efficiente utilizzazione del glucosio a livello delle aree del miocardio con ridotta disponibilità di ossigeno e a livello delle aree di miocardio ibernato. L'effetto della trimetazidina a livello della funzione diastolica è di particolare rilievo nel paziente anziano, nel quale il processo stesso di invecchiamento associato all'ipertensione arteriosa e alla disfunzione del ventricolo sinistro, sono direttamente responsabili dell'alterata compliance diastolica.

Quindi, nel paziente anziano il miglioramento indotto dalla trimetazidina sulla funzione sistolica e diastolica risulta di particolare importanza sia per il ruolo che la funzione ventricolare sinistra ha sugli outcome a lungo termine sia per l'aumentato rischio di scompenso cardiaco e di aumentata mortalità che si associa ad un'alterata compliance diastolica. Nel suddetto studio, l'efficacia della terapia metabolica con trimetazidina è stata valutata anche in relazione all'impatto del farmaco sulla qualità di vita, ed è stato evidenziato che la trimetazidina induce un significativo miglioramento della qualità di vita (Fig. 2), probabilmente grazie alla riduzione della sintomatologia anginosa, al miglioramento delle capacità funzionali e all'assenza di effetti collaterali sistemici.

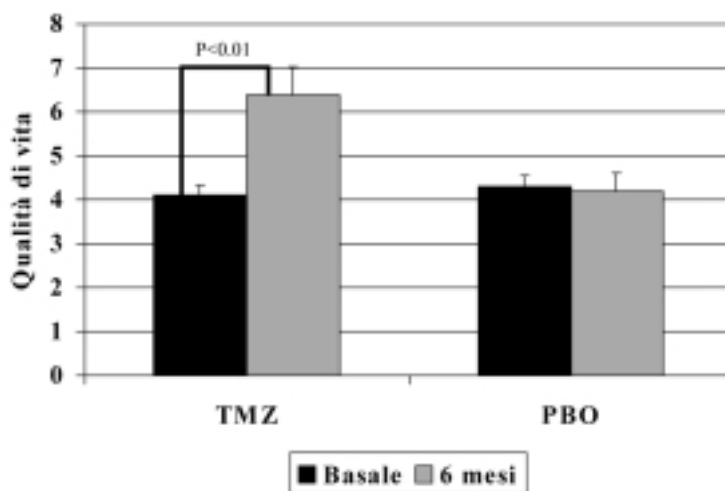


Figura 2. Effetto sulla qualità di vita dell'aggiunta della trimetazidina (TMZ) vs placebo (PBO) in un gruppo di pazienti anziani con cardiopatia ischemica in terapia medica ottimale.

In conclusione, il mantenimento di un'adeguata qualità di vita nel paziente anziano rappresenta uno degli obiettivi prioritari al fine di prevenire la "fragilità" e la dipendenza di questa fascia di popolazione ancora in crescita. La terapia medica massimale associata a programmi riabilitativi è nella gran parte dei casi in grado di controllare adeguatamente i sintomi e di influenzare la qualità di vita nei pazienti anziani. In questi pazienti l'aggiunta della trimetazidina alla terapia antianginosa è in grado di migliorare ulteriormente la qualità di vita.

Riassunto

Il progressivo invecchiamento della popolazione generale si associa ad un parallelo incremento delle patologie cardiovascolari che rappresentano, ancora oggi, la principale causa di morte e morbilità nella popolazione anziana. La valutazione della qualità di vita rappresenta nel paziente anziano, affetto da cardiopatia ischemica, uno degli obiettivi principali dell'intervento clinico.

L'approccio clinico al paziente anziano con cardiopatia deve tenere conto non solo delle condizioni cliniche generali del paziente, della presenza di comorbidità, che possono sia aggravare la malattia ischemica che interferire con il trattamento medico o interventistico, ma anche dell'effetto della scelta terapeutica sulla qualità di vita residua. L'intervento di rivascolarizzazione miocardica deve essere riservato nel paziente anziano solo a quei pazienti con angina refrattaria alla terapia medica massimale ed in quelli in cui l'angina compromette la qualità di vita. La terapia medica antianginosa ed antischemica consiste nella somministrazione di farmaci ad azione emodinamica che nel paziente anziano possono associarsi ad un'elevata incidenza di effetti collaterali, dipendenti non solo dall'azione emodinamica ma anche dall'alterata farmacocinetica riscontrabile in questi pazienti.

L'aggiunta alla terapia medica di un farmaco ad azione metabolica, quale la trimetazidina, costituisce un valido supporto nel trattamento del paziente anziano con patologia coronarica sia per il miglioramento della performance globale che per il suo effetto benefico sulla qualità di vita.

Parole chiave: Anziani; Cardiopatia ischemica; Qualità di vita; Trimetazidina.

Bibliografia

1. Kaski JC. Pathophysiology, clinical presentation and diagnostic strategies of acute coronary syndromes in the elderly. *Geriatrics* 2002; 14 (Suppl): 13-4.
2. World Health Organization. Constitution of the World Health Organization. In: Basic Documents. Geneva: World Health Organization, 1948.

3. McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993; 31: 247-63.
4. Bergner M, Bobbitt RA, Pollard WE, Martin DP, Gilson BS. The sickness impact profile: validation of a health status measure. *Med Care* 1976; 14: 57-67.
5. Hunt SM, McEwen J, McKenna SP. Measuring health status: a new tool for clinicians and epidemiologists. *J R Coll Gen Pract* 1985; 35: 185-8.
6. Visser MC, Fletcher AE, Parr G, Simpson A, Bulpitt CJ. A comparison of three quality of life instruments in subjects with angina pectoris: the Sickness Impact Profile, the Nottingham Health Profile, and the Quality of Well Being Scale. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 157-63.
7. Bliven BD, Green CP, Spertus JA. Review of available instruments and methods for assessing quality of life in anti-anginal trials. *Drugs Aging* 1998; 13: 311-20.
8. Spertus J. Seattle Angina Questionnaire (SAQ). Available at: www.outcomes-trust.org/instruments.htm#saq. Accessed August 30, 2002.
9. Gersh BJ. Coronary revascularization for angina pectoris in the elderly. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 55-8.
10. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina - summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with chronic stable angina). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 159-68.
11. Moebius-Winkler S, Walther C, Conradi K, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty/stent implantation versus exercise training in stable coronary artery disease: improved survival at lower cost? (abstr) *Eur Heart J* 2003; 24 (Suppl): 468.
12. Pfisterer M, Buser P, Osswald S, et al, for the Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME) Investigators. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy: one-year results of the randomized TIME trial. *JAMA* 2003; 289: 1117-23.
13. Marchionni N, Fattiroli F, Valoti P, et al. Improved exercise tolerance by cardiac rehabilitation after myocardial infarction in the elderly: results of a preliminary, controlled study. *Aging (Milano)* 1994; 6: 175-80.
14. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988; 260: 945-50.
15. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 234-44.
16. Benetti M, Mattos AB. Effects of two aerobic exercise intensities on exercise capacity and quality of life of elderly post-myocardial infarction women: results of a randomized trial. (abstr) *Eur Heart J* 2003; 24 (Suppl): 629.
17. Penninx BW, Rejeski WJ, Pandya J, et al. Exercise and depressive symptoms: a comparison of aerobic and resistance exercise effects on emotional and physical function in older persons with high and low depressive symptomatology. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002; 57: P124-P132.
18. Vestal RE. Drug use in the elderly: a review of problems and special considerations. *Drugs* 1978; 16: 258-82.
19. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. Treatment of stable angina pectoris with calcium antagonists and beta-

- blockers. The APSIS study. Angina Prognosis Study in Stockholm. (abstr) *Cardiologia* 1995; 40 (Suppl 1): 301.
20. Desideri A. An overview of trimetazidine: clinical studies in coronary artery disease. *Res Clin Forums* 1995; 17: 43-51.
21. Lopaschuk GD. Optimizing cardiac energy metabolism: how can fatty acid and carbohydrate metabolism be manipulated? *Coron Artery Dis* 2001; 12 (Suppl 1): S8-S11.
22. Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R, et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 217-22.
23. Rosano G, Wajngarten M, Sposato B, et al. Effect of trimetazidine in elderly patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. (abstr) *Eur Heart J* 2003; 24 (Suppl): 453.