- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:12:19

Tollerabilità ed effetti clinici del carvedilolo nel paziente anziano ultrasettantenne con insufficienza cardiaca cronica associata a disfunzione sistolica ventricolare sinistra

Giovanni Cioffi, Carlo Stefenelli

Reparto di Cardiologia, Casa di Cura Villa Bianca, Trento

Key words:
Carvedilol;
Congestive heart failure;
Elderly;
Left ventricular systolic dysfunction.

Background. **A number of studies showed the improvement in left ventricular (LV) function and clinical outcome that carvedilol produces in patients with severe congestive heart failure (CHF). However, no data are available regarding beta-blocker treatment in older patients with CHF. The purpose of this study was to assess the tolerability and efficacy of carvedilol in patients > 70 years with CHF associated with LV systolic dysfunction.**

Methods. **Thirty-seven patients in NYHA functional class III-IV with LV ejection fraction < 45% and a mean age of 76 ± 6 years were prospectively studied. They received carvedilol which was associated with conventional therapy for CHF (ACE-inhibitors + diuretics + digitalis). The changes over time in clinical and echocardiographic variables (evaluated at baseline and every 6 months) were compared with those of 23 patients treated with the sole conventional therapy.**

Results. **During a follow-up of 13 ± 8 months, 5 patients interrupted carvedilol due to side effects (tolerability 87%). Among the 32 remaining patients, 8 died. NYHA functional class improved in the 56% of survivors, LV ejection fraction increased (30 to 42%, p = 0.0002), mitral regurgitation and pulmonary capillary wedge pressure markedly decreased (2.0 to 1.0, p = 0.0001, and 19 to 13 mmHg, p = 0.0004, respectively). None of these variables was changed at the end of follow-up in the control group. Mortality was similar between the carvedilol (25%) and control group (22%).**

Conclusions. **In the very elderly patients with LV systolic dysfunction and CHF carvedilol is well tolerated and safe. The addition of this drug to conventional therapy for CHF provides an important improvement in functional class, LV function and hemodynamics.**

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (12): 1319-1329)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 19 giugno 2001; nuova stesura l'11 settembre 2001; accettato il 13 settembre 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Giovanni Cioffi

Reparto di Cardiologia
Casa di Cura Villa Bianca
Via Piave, 78
38100 Trento
E-mail: gcioffi@albaclick.com

Introduzione

Il trattamento farmacologico dell'insufficienza cardiaca cronica (ICC) è stato rivoluzionato nell'ultimo decennio man mano che sono progredite le conoscenze sui meccanismi fisiopatologici che stanno alla base di questa complessa sindrome clinica. In particolare i farmaci betabloccanti sono stati testati in grandi trial e si sono dimostrati utili nel ridurre la mortalità e il numero di ospedalizzazioni dei pazienti affetti da ICC, nel migliorare la loro qualità della vita e nel rallentare la progressione della malattia[1-6]. Analizzando tuttavia i dati demografici e le caratteristiche cliniche dei pazienti "selezionati" in questi studi di riferimento appaiono evidenti e sostanziali le differenze che li distinguono dai pazienti "molto meno selezionati e più reali" analizzati nelle indagini epidemiologiche di comunità, che sono molto più anziani, che hanno maggiori difficoltà ad adattarsi agli schemi della politerapia farmacologica e che presentano più frequentemente gravi comorbidità e problemi assistenziali[7,8]. In questo grande gruppo di soggetti rappresentato dagli "anziani con ICC", non sono note ad oggi la fattibilità, la sicurezza e l'efficacia del trattamento betabloccante.

L'obiettivo di questa nostra ricerca clinica, quindi, è stato quello di valutare quanto l'aggiunta del carvedilolo ai tradizionali trattamenti con ACE-inibitori, diuretici e digitale sia sicura ed efficace in un gruppo di pazienti ultrasettantenni con ICC selezionati per avere una disfunzione sistolica ventricolare sinistra (VS), ed inoltre di verificare il rendimento di una metodologia clinica studiata *ad hoc* per gestire questo particolare approccio terapeutico (che può considerarsi piuttosto aggressivo data l'età dei pazienti in oggetto) in condizioni di relativa "sicurezza".

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:12:19

Materiali e metodi

Disegno dello studio e popolazione. Alla luce delle considerazioni sin qui esposte abbiamo progettato questo studio per verificare gli effetti sulla classe funzionale NYHA e sui parametri emodinamici e di funzione VS, valutati con criteri ecocardiografici, determinati dall'aggiunta del carvedilolo alla terapia "convenzionale" (ACE-inibitori, diuretici, digitale) in un gruppo di pazienti anziani. Tale verifica, impostata in chiave prospettica, è stata iniziata dal momento in cui il trattamento con carvedilolo è entrato stabilmente nel nostro protocollo terapeutico e cioè dal luglio 1999. I dati ottenuti in tale gruppo di pazienti sono stati confrontati con quelli rilevati in un secondo gruppo di pazienti da noi precedentemente seguiti e trattati con sola terapia convenzionale.

La popolazione dello studio era costituita da pazienti con età > 70 anni, ricoverati presso la nostra struttura per un episodio di scompenso cardiaco oppure per la riferita comparsa di un significativo peggioramento della classe funzionale NYHA nei quali veniva documentata la presenza di una disfunzione sistolica VS (definita come frazione di eiezione < 45% con metodo ecocardiografico)[9]. I soggetti con angina instabile, quelli con infarto miocardico e/o sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione miocardica recenti (< 3 mesi) sono stati esclusi dallo studio. Non sono stati considerati eleggibili anche quei pazienti che presentavano valori di frequenza cardiaca < 50 b/min o di pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg, fenomeni bradiaritmici rilevanti quali pause di asistolia > 3 s evidenti al monitoraggio ECG Holter delle 24 ore oppure blocco atrioventricolare di grado avanzato (il blocco atrioventricolare di I grado anche prolungato non è stato considerato criterio di esclusione) e quelli con importante sindrome disventilatoria di tipo ostruttivo o mista (definite rispettivamente in presenza di un volume espiratorio massimo in 1 s < 50% ed un indice di Tiffeneau < 65%) evidenziata al test spirometrico. Due distinti gruppi di pazienti sono stati analizzati in questo studio e confrontati tra loro:

• gruppo in terapia convenzionale (gruppo Tconv, analisi retrospettiva). Questo gruppo si compone di 23 soggetti anziani con ICC associata ad una disfunzione sistolica VS che erano giunti alla nostra osservazione durante il periodo compreso tra agosto 1997 e gennaio 1998. Questi pazienti, al raggiungimento della stabilità clinica, erano stati dimessi in trattamento farmacologico convenzionale di associazione digitale-diuretico-ACE-inibitore e, quindi, inseriti in un programma di follow-up a lungo termine. Essi sono stati retrospettivamente selezionati secondo i criteri sopra riportati. Le variazioni nel tempo dei parametri clinici e strumentali di questo gruppo di pazienti sono state rilevate ed utilizzate come riferimento; sono quindi state confrontate con quelle del gruppo di studio osservato prospetticamente. Per rendere omogenea tra i gruppi la durata dei periodi di osservazione sono stati considerati come controlli finali quelli effettuati non oltre il diciottesimo mese dall'arruolamento;

• gruppo carvedilolo (gruppo Tcarv, analisi prospettica). Dal luglio 1999 al gennaio 2000 sono stati reclutati 37 pazienti consecutivi nei quali il carvedilolo è stato associato al trattamento farmacologico convenzionale somministrato al gruppo analizzato retrospettivamente. I criteri di arruolamento dei pazienti e di rilevazione delle variabili cliniche misurate in questo gruppo di studio sono stati identici a quelli del gruppo Tconv.

Metodologia clinica e follow-up. Tutti i pazienti sono stati seguiti durante l'intera durata dello studio da un'équipe sanitaria costituita da due cardiologi (un clinico esperto ed un ecocardiografista dedicato che operavano in stretto contatto e condividevano la responsabilità delle scelte terapeutiche) ed un infermiere di reparto. All'ingresso la terapia è stata ottimizzata allo scopo di stabilizzare lo stato clinico ed emodinamico dei pazienti. Una volta raggiunto lo stato di miglior compenso possibile, il paziente veniva inquadrato attraverso una valutazione della classe funzionale NYHA e di numerosi parametri ecocardiografici più dettagliatamente descritti nel paragrafo "Misurazioni". A tutti i pazienti è stata quindi prescritta una terapia diuretica (con l'indicazione di usare un regime flessibile di somministrazione) e con ACE-inibitori, se tollerati. La digitale è stata sempre consigliata ove non controindicato. La terapia anticoagulante è stata iniziata in tutti i pazienti con fibrillazione atriale. La dose di warfarin è stata quotidianamente aggiustata allo scopo di raggiungere e mantenere il livello del tempo di protrombina tra 2 e 3.5 dell'INR. I familiari e/o i tutori di tutti i pazienti sono stati educati nel far rispettare le istruzioni terapeutiche da parte dei malati e coinvolti nella loro gestione domiciliare.

Nel gruppo Tcarv, il carvedilolo è stato somministrato secondo lo schema applicato nei grandi trial sull'ICC, iniziando con dosaggi molto bassi (dose test di 3.125 mg ogni 12 ore per 2 giorni seguita successivamente dalla dose di 6.25 mg ogni 12 ore) sotto monitoraggio clinico (esame clinico quotidiano, rilevazione della pressione arteriosa e frequenza cardiaca ogni 8 ore) ed elettrocardiografico (ECG quotidiano), procedendo quindi con incrementi a cadenza bisettimanale fino alla massima dose tollerata o quella massima prevista dal protocollo di 50 mg/die. A 15 giorni di distanza dalla dimissione, il paziente eseguiva in rapida successione una rivalutazione elettrocardiografica, ecocardiografica e clinica presso i nostri specifici ambulatori. Tali esami di controllo, già programmati all'atto della dimissione, venivano eseguiti (come tutti quelli effettuati nel successivo periodo di follow-up) dai due stessi medici che avevano assistito il paziente durante il ricovero. In caso di evidenza di un peggioramento clinico e/o di effetti collaterali ascrivibili all'assunzione del

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:12:19

betabloccante, il dosaggio di questo veniva temporaneamente ridotto ed eventualmente, dopo un nuovo tentativo di incremento della dose, definitivamente sospeso. Il paziente veniva poi sottoposto a verifica clinica ed ecocardiografica al sesto mese dall'inizio del trattamento con carvedilolo e successivamente ogni 6 mesi.

In condizioni basali e al termine del periodo di osservazione sono stati misurati i parametri strumentali e le condizioni cliniche dei pazienti arruolati ed analizzate le loro variazioni nel tempo.

Utilizzando criteri di categorizzazione arbitrari, sono state definite *a priori* le tre possibili evoluzioni della sindrome clinica sostenuta dallo stato di ICC:
- miglioramento della malattia: riduzione di almeno una classe funzionale NYHA associata ad un incremento della frazione di eiezione VS > 10 punti percentuali;
- progressione della malattia: insorgenza dell'evento morte, ospedalizzazione per ICC, aritmie sostenute sintomatiche o eventi tromboembolici sistemici, oppure di un peggioramento della classe funzionale NYHA con necessità di modificare la terapia medica;
- stabilità della malattia: tutte le condizioni non previste nelle due precedenti definizioni.

Misurazioni. Un esame elettrocardiografico standard di superficie è stato effettuato quotidianamente durante il periodo di ricovero in tutti i pazienti. È stato inoltre effettuato un monitoraggio ECG Holter delle 24 ore utilizzando un Traker Recorder a due derivazioni (V_1 e V_5; Reinolds Medical System, Hertford, UK). Le registrazioni sono state successivamente analizzate attraverso un lettore Autosurveyor (Reinolds Medical Model, Hertford, UK).

Un test spirometrico è stato effettuato di routine per valutare la funzionalità respiratoria (frequentemente alterata nel paziente anziano indipendentemente dalla coesistenza di una cardiopatia) e l'eventuale esistenza di una sindrome disventilatoria che potesse controindicare il trattamento con farmaci betabloccanti.

Uno studio ecocardiografico transtoracico standard è stato effettuato usando un apparecchio AU3 Partner SIM 7050 (Esaote Biomedica, Firenze, Italia) equipaggiato con sonde meccaniche da 2.5-3.5 MHz. I diametri e gli spessori del setto interventricolare e della parete posteriore VS sono stati misurati con metodo M-mode seguendo le raccomandazioni della Società Americana di Ecocardiografia[10]). I volumi e la frazione di eiezione VS ed il volume atriale sinistro massimo sono stati misurati attraverso le proiezioni 2 e 4 camere apicale attraverso il metodo di acquisizione area-lunghezza[11]. L'insufficienza mitralica è stata diagnosticata usando la metodica color Doppler e quantificata attraverso un sistema di gradazione 1-4+[12]. I flussi transmitralico e venoso polmonare sono stati analizzati attraverso il sistema Doppler pulsato dalla proiezione 4 camere apicale posizionando il volume campione rispettivamente tra i lembi mitralici a livello della loro porzione distale ed 1 cm all'interno della vena polmonare superiore destra. Sono state rilevate le seguenti misure (espresse come valori medi di 5 cicli consecutivi per i pazienti in ritmo sinusale, 10 cicli consecutivi per quelli in fibrillazione atriale): velocità massima dell'onda diastolica precoce (onda E) e di quella tardiva (onda A) del flusso transmitralico, rapporto delle onde E/A e pendenza di decelerazione dell'onda E, durata dell'onda A; velocità massima dell'onda sistolica (onda S) e dell'onda diastolica (onda D) del flusso venoso polmonare e frazione sistolica dello stesso flusso calcolata come: onda S/(onda S + onda D) $\times$ 100, durata dell'onda di "reverse" atriale. Tali misurazioni sono state acquisite per effettuare una stima non invasiva della pressione di incuneamento capillare polmonare per la quale sono state utilizzate le formule validate da Pozzoli et al.[13] e Temporelli et al.[14] rispettivamente per i pazienti in ritmo sinusale e per quelli in fibrillazione atriale.

Analisi statistica. I due principali obiettivi di questo studio sono stati quelli di valutare la tollerabilità e gli effetti clinici del carvedilolo associato alla terapia convenzionale nel paziente anziano con disfunzione sistolica VS ed ICC. A questo scopo sono stati analizzati i dati misurati in condizioni basali e confrontati con quelli rilevati al termine dell'osservazione nel gruppo di pazienti che hanno tollerato il trattamento betabloccante. Quindi, per verificare l'esistenza di effetti benefici aggiuntivi del carvedilolo rispetto al trattamento convenzionale, le variazioni dei parametri rilevate durante il periodo di osservazione sono state confrontate con quelle di un gruppo di pazienti selezionati con i medesimi criteri e controllati nel tempo con identiche modalità.

I dati sono riportati come valori medi ± DS. I valori delle variabili che avevano una distribuzione non uniforme nel campione in analisi sono stati espressi come mediana. Per le analisi statistiche descrittive sono stati utilizzati il test t di Student per dati non appaiati e il test del χ^2. Il test t di Student per dati appaiati è stato utilizzato per valutare le variazioni nel tempo dei parametri misurati durante il follow-up nei singoli gruppi di pazienti. Per il confronto tra i due gruppi, le variazioni verificatesi nel tempo delle variabili continue e discrete sono state valutate usando l'analisi della varianza (breakdown and one-way ANOVA test). L'ipotesi nulla è stata rigettata per $\alpha < 5\%$ a due code.

Risultati

Caratteristiche dei gruppi di studio. Il numero totale di soggetti ricoverati presso la nostra struttura in cui erano soddisfatti i criteri di inclusione è stato di 62. Di questi, 2 pazienti sono stati esclusi dallo studio per la presenza di una grave broncopneumopatia cronica ostruttiva in un primo e di una fibrillazione atriale a bassa frequenza di conduzione ventricolare in un se-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:12:19

condo, così che la popolazione finale era costituta da 60 soggetti (Tab. I). La durata media del periodo di ricovero è stata di 9 ± 3 giorni (9.4 ± 3 e 8.5 ± 4 giorni rispettivamente nel gruppo Tcarv ed in quello Tconv, p = NS). Le principali caratteristiche cliniche e strumentali rilevate in condizioni basali nei pazienti suddivisi nei due gruppi di studio sono confrontate nella tabella II, dalla quale si rileva che non vi erano differenze significative nei parametri elettrocardiografici ed ecocardiografici. I 37 pazienti sottoposti al trattamento con carvedilolo, tuttavia, erano più frequentemente diabetici, avevano una classe funzionale peggiore ed una pressione di incuneamento capillare polmonare più elevata rispetto a quella dei 23 pazienti del gruppo Tconv; inoltre, essi assumevano più frequentemente (anche se in maniera non statisticamente significativa) terapia diuretica (la posologia media di furosemide era di 41 ± 10 mg/die rispetto ai 38 ± 9 mg/die del gruppo

Tabella I. Principali caratteristiche cliniche dei 60 pazienti studiati rilevate in condizioni basali all'atto dell'arruolamento.

Variabili	N. pazienti
Età (anni)	76 ± 6
Sesso maschile	34 (57%)
Classe NYHA (score 1-4)	3.2 ± 0.5
Diabete	16 (27%)
Fibrillazione atriale cronica	25 (42%)
Storia di ipertensione arteriosa	24 (40%)
Storia di infarto miocardico	20 (33%)
Eziologia dell'ICC	
Ischemica	22 (37%)
Ipertensiva	10 (17%)
Valvolare	4 (7%)
Dilatativa idiopatica	24 (40%)
Broncopneumopatia cronica	11 (18%)
FEVS (%)	32 ± 8

FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; ICC = insufficienza cardiaca cronica.

Tabella II. Principali variabili cliniche e strumentali dei 23 pazienti trattati con terapia convenzionale (Tconv) ed analizzati retrospettivamente confrontate con quelle dei 37 pazienti trattati con carvedilolo (Tcarv) associato alla terapia convenzionale ed osservati prospetticamente.

	Gruppo Tconv (n = 23)	Gruppo Tcarv (n = 37)	p =
Variabili cliniche			
Sesso maschile (n)	14 (61%)	20 (54%)	NS
Età (anni)	78 ± 8	74 ± 6	NS
Indice di massa corporea (kg/m^2)	1.7 ± 0.6	1.7 ± 0.6	NS
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	131 ± 25	132 ± 18	NS
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	78 ± 10	82 ± 9	NS
Frequenza cardiaca (b/min)	76 ± 10	81 ± 13	NS
Storia di ipertensione arteriosa (n)	10 (43%)	14 (38%)	NS
Eziologia			NS
Ischemica (n)	11 (48%)	11 (30%)	
Non ischemica (n)	12 (52%)	26 (70%)	
Storia di infarto miocardico (n)	10 (43%)	10 (27%)	NS
Broncopneumopatia cronica (n)	6 (26%)	5 (14%)	NS
Diabete (n)	2 (9%)	14 (38%)	0.01
Classe NYHA (score 1-4)	3.1 ± 0.5	3.4 ± 0.5	0.02
Fibrillazione atriale cronica (n)	11 (48%)	14 (38%)	NS
Portatori di pacemaker cardiaco (n)	1 (4%)	2 (5%)	NS
Battiti ectopici ventricolari (n. nelle 24 ore)	1375	1767	NS
Battiti ectopici ventricolari complessi (n)	8 (35%)	10 (27%)	NS
Variabili ecocardiografiche			
Diametro telediastolico VS (cm/m^2)	3.4 ± 0.4	3.5 ± 0.6	NS
Diametro telesistolico VS (cm/m^2)	2.7 ± 0.5	2.7 ± 0.6	NS
Volume telediastolico VS (ml/m^2)	91 ± 17	100 ± 26	NS
Volume telesistolico VS (ml/m^2)	60 ± 17	71 ± 26	NS
FEVS (%)	34 ± 8	31 ± 8	NS
Indice di cinetica parietale VS (score 1-4)	2.2 ± 0.2	2.1 ± 0.2	NS
Volume massimo atriale sinistro (ml)	62 ± 25	64 ± 24	NS
Insufficienza mitralica (score 1-4)	1.6 ± 0.9	2.0 ± 0.9	NS
PCP (mmHg)	15 ± 4	18 ± 3	0.03
Terapia			
Digitale (n)	20 (87%)	32 (86%)	NS
Diuretici (n)	15 (65%)	30 (81%)	NS
ACE-inibitori (n)	20 (87%)	24 (65%)	NS
Nitrati (n)	14 (61%)	15 (41%)	NS
Anticoagulante (warfarin) (n)	6 (26%)	12 (32%)	NS

FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; PCP = pressione di incuneamento capillare polmonare; VS = ventricolare sinistro/a.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:12:19

di controllo, p = NS) e meno frequentemente vasodilatatori (la posologia media di enalapril era di 15 ± 4 mg/die rispetto ai 14 ± 5 mg/die del gruppo di controllo, p = NS), che non sono stati associati al carvedilolo nel 35% dei casi. La presenza di un'insufficienza renale oppure il precoce peggioramento della funzionalità renale sono stati causa di sospensione della terapia con ACE-inibitore in 6 di questi 11 pazienti (54%); 3 pazienti (27%) hanno sviluppato ipotensione (è stato quindi preferito mantenere in terapia il carvedilolo) e 2 (18%) tosse.

La durata media del periodo di osservazione è stata di 13 ± 8 mesi (12 ± 7 e 15 ± 9 mesi rispettivamente nel gruppo Tcarv ed in quello Tconv, p = NS). Durante questo periodo si è assistito ad un significativo miglioramento dei parametri clinici, ecocardiografici ed emodinamici nei pazienti del gruppo Tcarv, mentre nessuna delle variabili misurate nei pazienti del gruppo Tconv si modificava nel tempo, eccetto i valori di pressione arteriosa che si riducevano significativamente (Tab. III). Il 50% dei pazienti non era indipendente nella gestione della terapia farmacologica che veniva preparata e somministrata da un assistente (familiare o tutore).

Evoluzione clinica della malattia. La storia clinica della malattia si è svolta in modo differente nei due gruppi di studio ed analizzata complessivamente è stata più favorevole nei pazienti del gruppo Tcarv (p = 0.0001) nonostante questi si presentassero in condizioni cliniche più gravi all'inizio dell'osservazione. La "progressione clinica" dell'ICC è stata osservata nel 28% di pazienti (9/32) del gruppo Tcarv e nel 39% dei pazienti (9/23; p = 0.09) del gruppo Tconv, equivalente ad una riduzione del rischio del 28% garantita dal trattamento betabloccante. Il numero di decessi è stato simile nei due gruppi [5 pazienti (22%) nel gruppo Tconv ed 8 pazienti (25%) in quello Tcarv], mentre le ospedalizzazioni e/o la necessità di modificare il trattamento medico dell'ICC sono state più frequenti nel gruppo Tconv (4 pazienti di cui 2 ospedalizzati, 17%) rispetto al gruppo Tcarv (1 paziente ospedalizzato, 3%). In nessun caso è stato necessario ricorrere all'impianto di un pacemaker cardiaco durante il follow-up. Undici pazienti (48%) del gruppo Tconv e 9 pazienti (28%, p = 0.05) del gruppo Tcarv sono stati classificati come "stabili". Tale dato è stato condizionato dall'elevato numero di pazienti del gruppo Tcarv (43 vs 13% dei pazienti del gruppo Tconv, p = 0.02, ri-

Tabella III. Confronto delle principali variabili cliniche e strumentali misurate all'atto dell'arruolamento e al termine del periodo di osservazione nei due gruppi di studio.

	Gruppo Tconv (n = 23)			Gruppo Tcarv (n = 32)		
	Basale	Follow-up	p =	Basale	Follow-up	p =
Variabili cliniche						
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	131 ± 25	125 ± 17	0.02	133 ± 19	124 ± 14	0.003
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	78 ± 10	72 ± 9	0.02	82 ± 9	75 ± 8	0.01
Frequenza cardiaca (b/min)	76 ± 10	74 ± 13	NS	82 ± 13	65 ± 11	0.000001
Classe NYHA (score 1-4)	3.1 ± 0.5	2.7 ± 0.5	NS	3.4 ± 0.5	2.2 ± 0.6	0.000001
Battiti ectopici ventricolari (n. nelle 24 ore)	1375	2731	NS	1787	699	NS
Battiti ectopici ventricolari complessi (n)	8 (35%)	4 (17%)	NS	10 (31%)	3 (9%)	NS
Variabili ecocardiografiche						
Diametro telediastolico VS (cm/m^2)	3.4 ± 0.4	3.4 ± 0.3	NS	3.4 ± 0.4	3.3 ± 0.7	NS
Diametro telesistolico VS (cm/m^2)	2.7 ± 0.5	2.6 ± 0.4	NS	2.8 ± 0.6	2.5 ± 0.8	0.01
Volume telediastolico VS (ml/m^2)	91 ± 17	95 ± 20	NS	101 ± 28	85 ± 20	0.003
Volume telesistolico VS (ml/m^2)	60 ± 17	64 ± 20	NS	73 ± 27	53 ± 19	0.0001
FEVS (%)	34 ± 8	35 ± 11	NS	30 ± 8	42 ± 12	0.0002
Indice di cinetica parietale VS (score 1-4)	2.2 ± 0.2	2.2 ± 0.3	NS	2.1 ± 0.2	1.7 ± 0.4	0.002
Volume massimo atriale sinistro (ml)	62 ± 25	64 ± 21	NS	65 ± 25	58 ± 22	0.04
Insufficienza mitralica (score 1-4)	1.6 ± 0.9	1.7 ± 0.8	NS	2.0 ± 0.9	1.0 ± 0.6	0.0001
Rapporto onda E/A del FTM	1.2 ± 0.5	1.0 ± 0.5	NS	1.7 ± 1.0	0.8 ± 0.7	0.0001
Tempo di decelerazione onda E del FTM (ms)	165 ± 43	170 ± 48	NS	146 ± 46	179 ± 33	0.0001
Pendenza di decelerazione onda E FTM (cm/s^2)	4.3 ±1.0	4.2 ± 0.9	NS	5.7 ± 0.8	4.0 ± 1.1	0.001
dZ-dA (ms)	8 ± 10	0 ± 10	NS	30 ± 10	-10 ± 10	0.0001
Frazione sistolica del flusso venoso polmonare (%)	45 ± 10	45 ± 12	NS	39 ± 12	50 ± 12	0.0001
PCP (mmHg)	15 ± 4	15 ± 5	NS	19 ± 3	13 ± 3	0.0004
Terapia						
Digitale (n)	20 (87%)	20 (87%)	NS	28 (88%)	28 (88%)	NS
Diuretici (n)	15 (65%)	16 (70%)	NS	26 (81%)	26 (81%)	NS
ACE-inibitori (n)	20 (87%)	21 (91%)	NS	21 (66%)	18 (56%)	NS
Nitrati (n)	14 (61%)	16 (70%)	NS	16 (50%)	13 (41%)	NS
Anticoagulante (warfarin) (n)	6 (26%)	11 (48%)	NS	14 (44%)	15 (47%)	NS

dZ-dA = differenza tra la durata dell'onda di "reverse" atriale del flusso venoso polmonare e dell'onda A del flusso transmitralico; FMT = flusso transmitralico. Altre abbreviazioni come in tabelle I e II.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:12:19

schio relativo 3.1) che è stato possibile definire "migliorati" al termine del follow-up. In questo gruppo di pazienti "migliorati" la funzione sistolica VS si era normalizzata (frazione di eiezione > 50%) in 1 paziente del gruppo Tconv (5% dei sopravvissuti) ed in 6 pazienti (25%) del gruppo Tcarv. Come atteso, nei pazienti di quest'ultimo gruppo la posologia del diuretico al termine dell'osservazione (20 ± 5 mg/die di furosemide) era significativamente ridotta rispetto a quella somministrata in condizioni basali (41 ± 10 mg/die, $p < 0.01$), mentre non risultava modificata nel gruppo di controllo, così come invariata nel tempo era la quantità media di ACE-inibitore somministrata (tale farmaco è stato comunque sospeso in 3 pazienti del gruppo Tcarv nei quali i volumi e la frazione di eiezione VS si erano normalizzati). La figura 1 riassume gli eventi clinici che si sono verificati durante lo studio nei due gruppi ed evidenzia come i due diversi tipi di trattamento abbiano influenzato l'evoluzione clinica della malattia.

Al termine dello studio la classe funzionale NYHA era migliorata nel 56% dei pazienti del gruppo Tcarv e nel 22% dei pazienti del gruppo Tconv, mentre era peggiorata in nessuno dei pazienti sopravvissuti del gruppo Tcarv ed in 2 pazienti (9%) sottoposti a terapia convenzionale (Fig. 2). Le variazioni nel tempo della classe funzionale NYHA erano più favorevoli nel gruppo Tcarv che nel gruppo Tconv ($p < 0.00001$).

Evoluzione dei parametri strumentali. Al controllo ecocardiografico precoce effettuato nel gruppo Tcarv 15 giorni dopo la dimissione 11 pazienti (35%) presentavano ancora segni di instabilità emodinamica (definita come pressione di incuneamento capillare polmonare stimata > 18 mmHg) ed in questi la terapia diuretica e con vasodilatatori è stata pertanto incrementata (Fig. 3). Tra questi pazienti, 10 (91%) riferivano un miglioramento della classe funzionale, mentre la persistenza di segni clinici di scompenso cardiaco era evidente in un solo soggetto.

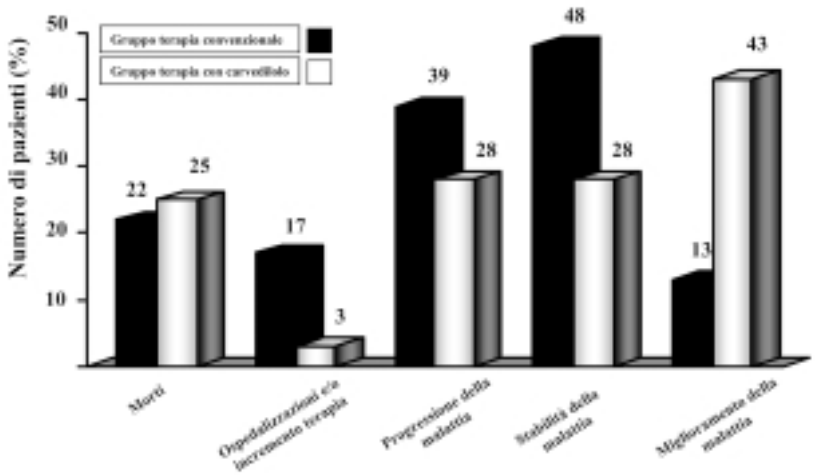

Figura 1. *Distribuzione dei pazienti in base all'evoluzione clinica della malattia suddivisi nei due gruppi di studio.*

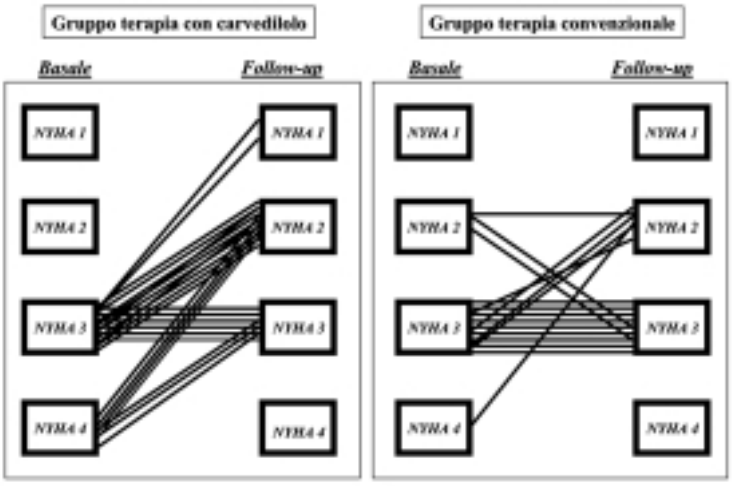

Figura 2. *Variazioni nel tempo della classe funzionale NYHA nei due gruppi di studio.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:12:19

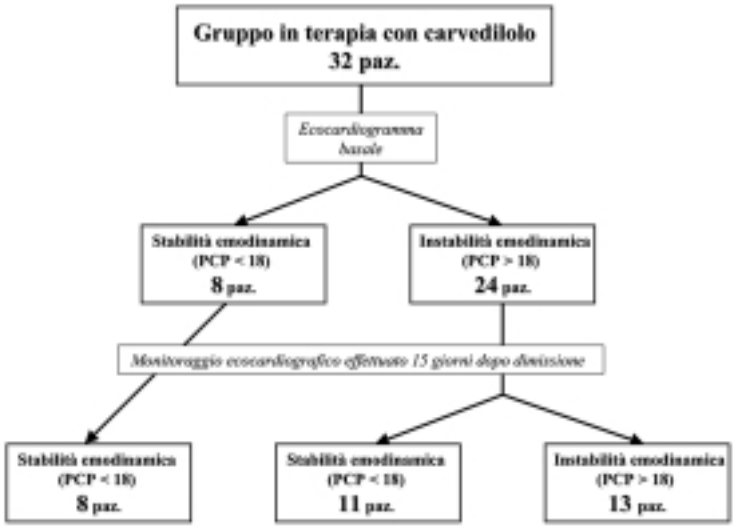

Figura 3. *Sintesi dei risultati del monitoraggio emodinamico non invasivo della pressione di incuneamento capillare polmonare (PCP) effettuato con metodica ecocardiografica nel gruppo di pazienti trattato con carvedilolo. Al controllo effettuato 15 giorni dopo la dimissione in 11 pazienti (35%) si evidenziano i segni di una condizione emodinamica cardiaca instabile.*

Dal confronto tra i due gruppi di studio si evidenziava che i pazienti del gruppo Tcarv presentavano al termine del follow-up una significativa riduzione delle dimensioni del ventricolo sinistro ed un incremento della frazione di eiezione VS (42 vs 30%, p = 0.0002) rispetto ai valori basali. Tali evidenze si associavano ad una riduzione del grado dell'insufficienza mitralica e della pressione di incuneamento capillare polmonare (Tab. III). Al contrario, nel gruppo Tconv i parametri ecocardiografici ed emodinamici rimanevano stabili nel tempo. Le differenze nelle variazioni dei principali parametri misurati che si sono osservate nel tempo nei due gruppi di studio sono mostrate in dettaglio nella figura 4.

Tollerabilità e sicurezza del carvedilolo. La somministrazione del carvedilolo è stata iniziata 4 ± 1 giorni dopo quello del ricovero. Dei 37 soggetti che componevano il gruppo Tcarv, 32 (87%) hanno tollerato il farmaco betabloccante che al termine dell'osservazione era somministrato ad una dose media giornaliera di 25 ± 16 mg. È stato possibile raggiungere il dosaggio massimo previsto dal protocollo di 50 mg/die nel 28% dei

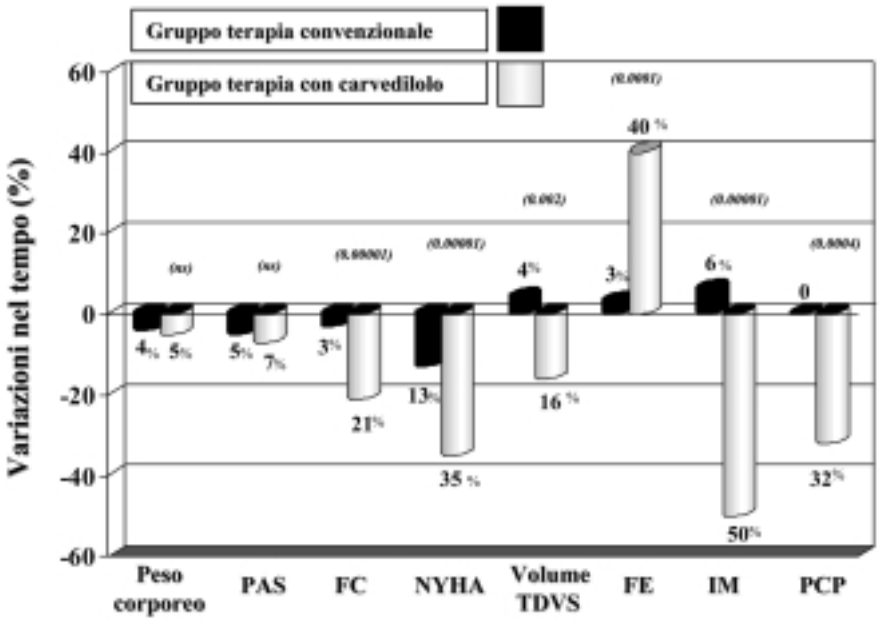

Figura 4. *Variazioni percentuali dei principali parametri clinici e strumentali evidenziate durante il periodo di osservazione nei due gruppi di studio. FC = frequenza cardiaca; FE = frazione di eiezione ventricolare sinistra; IM = insufficienza mitralica; PAS = pressione arteriosa sistolica; PCP = pressione di incuneamento capillare polmonare; TDVS = telediastolico ventricolare sinistro. Tra parentesi è specificata la significatività statistica indicata come valore di p emerso all'analisi della varianza (breakdown and one-way ANOVA test).*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:12:19

casi (Fig. 5). Al termine del periodo di osservazione la frequenza cardiaca media era notevolmente più bassa nel gruppo Tcarv rispetto al gruppo Tconv (65 ± 11 vs 74 ± 13 b/min, p = 0.000001), mentre non vi erano differenze nei due gruppi riguardo ai valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica, la cui riduzione durante il follow-up era comunque stata significativa in entrambi (Tab. III). Effetti collaterali imputabili alla somministrazione del carvedilolo sono stati osservati in 10 pazienti (27%) e sono elencati nella tabella IV. Il farmaco è stato sospeso definitivamente in 5 pazienti (13%) ad un tempo medio dall'inizio dell'assunzione di 8 ± 3 giorni.

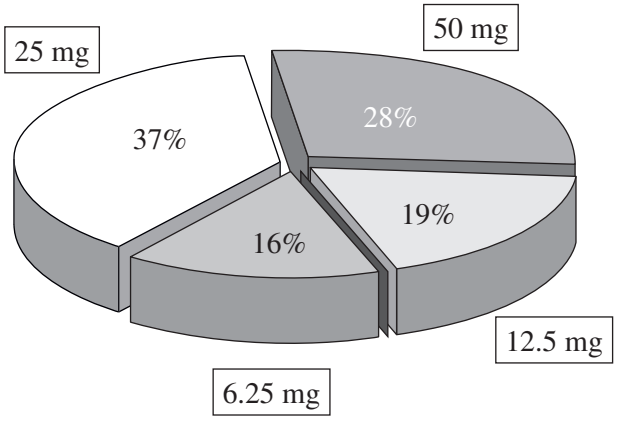

Figura 5. *Distribuzione dei pazienti sottoposti al trattamento con carvedilolo in base al dosaggio medio giornaliero del farmaco betabloccante assunto durante il periodo di osservazione.*

Tabella IV. Effetti collaterali principali imputabili all'assunzione del carvedilolo osservati durante il follow-up nei 37 pazienti sottoposti al trattamento betabloccante.

Effetti collaterali	N. pazienti
Vertigini	3 (8%)
Astenia/dispnea	2 (5%)
Sindrome da bassa portata	2 (5%)*
BAV II grado tipo Mobitz II	1 (3%)*
Grave bradicardia e pause di asistolia notturne in paziente con FA cronica	1 (3%)*
Peggioramento di una sindrome disventilatoria ostruttiva lieve e stabile all'inizio del trattamento	1 (3%)*

BAV = blocco atrioventricolare; FA = fibrillazione atriale. * = sospensione definitiva del carvedilolo.

Discussione

Per numerose ed evidenti ragioni il soggetto anziano affetto da ICC rappresenta un modello di "paziente difficile" per il quale il medico non può limitarsi a prescrivere un elenco di farmaci ma deve impegnarsi a costruire una strategia terapeutica sostenibile. In realtà, gli schemi di politerapia utilizzati nell'ICC sono stati sperimentati su una tipologia di soggetti molto diversa (soggetti di età inferiore con una diversa eziologia dell'ICC e comorbidità meno gravi e frequenti). Per quanto discutibile (ma nel mondo scientifico è prassi applicare identiche soluzioni a differenti modelli non ancora testati), in mancanza di dati provenienti da studi disegnati specificamente per questi pazienti, l'impostazione del trattamento dell'ICC del paziente anziano oggi dovrebbe essere quello dei grandi trial. In questo contesto nasce il nostro lavoro, che rappresenta la prima esperienza, condotta prospetticamente, orientata verso la valutazione della tollerabilità, sicurezza ed efficacia del trattamento betabloccante nel paziente ultrasettantenne con ICC associata ad una disfunzione sistolica VS e un'avanzata classe funzionale NYHA, nella quale si è cercato di abbandonare quel legittimo "atteggiamento prudenziale e cautelativo che ha caratterizzato la prima fase storica della ricerca clinica in cui l'efficacia della terapia farmacologica dell'ICC non era ancora stata dimostrata"[15].

Come già emerso in analisi effettuate su soggetti più giovani affetti da ICC[16,17], questo nostro studio dimostra che anche nella popolazione anziana il trattamento con carvedilolo è associato ad un significativo miglioramento della funzione VS e degli apparati valvolari atrioventricolari e dei parametri emodinamici. Il riscontro di un'evoluzione così favorevole è stato recentemente segnalato da alcuni autori[18-20]. Come atteso, anche la classe funzionale migliora significativamente nel gruppo trattato con terapia betabloccante, nel quale si osserva un evidente rallentamento della progressione della malattia in confronto al gruppo trattato con sola terapia convenzionale. Questi effetti sono ancora più sorprendenti se si considera l'età, le condizioni cliniche di base, le comorbidità presenti nella popolazione analizzata in questo studio.

In mancanza di indicazioni specifiche sulle modalità di somministrazione dei betabloccanti nei pazienti anziani con ICC, abbiamo dosato il carvedilolo usando lo schema applicato nei grandi trial sullo scompenso cardiaco[21]. La scelta è giustificabile anche alla luce della dimostrata assenza di variazioni della farmacocinetica di questo betabloccante dipendenti dall'età[22]. In questi soggetti ultrasettantenni il trattamento con carvedilolo iniziato precocemente dopo un episodio di scompenso cardiaco[23] è stato molto ben tollerato e raramente ha dato luogo ad importanti eventi avversi. L'unica segnalazione sull'argomento è da riferirsi ad un'analisi retrospettiva effettuata su un piccolo campione di pazienti anziani con ICC (n = 19, età media 80 ± 4 anni): il farmaco betabloccante è stato tollerato dal 68% di questi soggetti, nei quali non sono stati evidenziati effetti collaterali rilevanti[24]. Dalla nostra esperienza appare chiaro, tuttavia, che la quantità giornaliera di carvedilolo somministrabile nel paziente anziano è sensibilmente minore di quella che è possibile usare nel soggetto più giovane arruolato nei grandi trial e che molto più raramente nel primo è possibile raggiungere l'o-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:12:19

biettivo dei 50 mg/die (28% della popolazione di questo studio, > 80% delle popolazioni dei trial)[1-6].

Questi nostri risultati sono incoraggianti e favorevoli all'uso estensivo del trattamento con carvedilolo anche nella popolazione "reale" di pazienti anziani affetti da ICC e disfunzione sistolica VS. La realtà in cui oggi operiamo in Italia, tuttavia, è molto distante da questo approccio terapeutico. I dati recentemente forniti all'Italian Network on Congestive Heart Failure dell'ANMCO, infatti, documentano in maniera inequivocabile il bassissimo utilizzo dei betabloccanti in questa categoria di pazienti (13.1% < 70 anni, 6.9% > 70 anni)[25]. L'utilizzo dei betabloccanti nell'anziano sembra trovare ancora delle remore legate al "timore" di impiegare un farmaco inotropo negativo che potrebbe inibire quella "riserva adrenergica" che, come sottolineato da Gaffney e Braunwald[26] già alcune decadi fa, svolge un ruolo importante nel mantenimento di una funzione sistolica e di una portata cardiaca adeguate soprattutto nella fase iniziale dello scompenso cardiaco. È evidente come questo concetto sia ancora oggi profondamente radicato nei medici sia di base che specialisti in cardiologia e medicina interna e come tenda a condizionarne la condotta terapeutica. Anche il timore (che appare ingiustificato alla luce di questa nostra esperienza) di determinare episodi di marcata bradicardia, soprattutto in soggetti, quali gli anziani, facilmente predisposti a patologia del nodo del seno, ovvero di provocare situazioni di ipotensione arteriosa facilitata da meccanismi di controllo barocettoriale imperfetti, soprattutto in soggetti già trattati con altri farmaci (diuretici, ACE-inibitori, sartanici), può certamente contribuire ad alimentare questa condotta terapeutica particolarmente prudente. Molto opportunamente Opasich e Ferrari[27], trattando recentemente il "caso del betablocco", sottolineano come la diffidenza dei medici nell'impiego di questi farmaci soprattutto "nelle categorie di pazienti scarsamente o per nulla considerati nei trial" possa trovare origine dal fatto che "il nostro paese non è figlio della cultura del betablocco, tipicamente anglosassone", e sottolineano l'importanza di convincere sia i medici che i pazienti ad insistere con la terapia anche a fronte di transitori peggioramenti nella fase iniziale.

Il problema fondamentale che ci siamo posti nell'affrontare questa esperienza clinica è stato quello di ideare e sviluppare un metodo di lavoro semplice, a costi contenuti, basato su una breve ospedalizzazione necessaria ad ottenere una stabilità clinica, ad eseguire una valutazione diagnostica non invasiva, ed al tempo stesso utile a testare la tollerabilità e gli eventuali effetti collaterali a breve termine dei farmaci somministrati, seguita da un agile follow-up clinico-ecocardiografico durante il quale fosse garantita una continuità assistenziale ed una stretta collaborazione con i medici di base adeguatamente coinvolti e motivati. Questo metodo ha reso possibile, sicuro e privo di rischi un approccio terapeutico potenzialmente complesso semplificato anche dal coinvolgimento del paziente stesso e del suo medico di base che sono stati fortemente motivati a proseguire senza indugi ed incertezze la terapia. I risultati clinici positivi, condensati nel presente studio, possono essere in gran parte considerati figli di questo approccio metodologico dedicato.

Limitazioni dello studio. I criteri di arruolamento utilizzati e la frequenza e la tipologia dei controlli effettuati durante il periodo di osservazione sono stati gli stessi nei due gruppi di studio ad eccezione dell'ecocardiogramma eseguito a 15 giorni dalla dimissione solo nei pazienti del gruppo Tcarv. Tuttavia, le diverse modalità con cui i due gruppi sono stati selezionati (retrospettiva per il gruppo Tconv, prospettica per il gruppo Tcarv) potrebbero avere esaltato gli effetti positivi del trattamento sperimentato. Esiste inoltre un possibile bias di selezione (elevata prevalenza di eziologia non ischemica) nella popolazione studiata, legato al fatto che il naturale riferimento del paziente con cardiopatia ischemica ed anamnesi di sindrome coronarica è il "già noto" presidio sanitario luogo di precedenti ospedalizzazioni. Infine, pur con i limiti che una valutazione con treadmill, cicloergometro o "6-min walking test" avrebbe nel tipo di paziente reclutato, in questo studio non è stato possibile, per ragioni tecniche ed organizzative, misurare obiettivamente la capacità funzionale.

In conclusione, il presente studio dimostra che il trattamento con carvedilolo associato alla terapia standard dell'ICC è un'opzione terapeutica ben tollerata ed efficace nel paziente anziano con disfunzione sistolica VS. A causa dello speciale profilo clinico-psicologico del paziente anziano, tuttavia, l'impostazione di questo particolare trattamento di politerapia farmacologica non può prescindere da un approccio metodologico dedicato al superamento delle difficoltà legate ai problemi assistenziali di questi pazienti, a quelli intrinseci dovuti alla malattia stessa e di comunicazione tra medici specialisti e medici di base responsabili dei singoli soggetti. Questo articolo inevitabilmente richiama l'attenzione sul delicato tema della gestione del paziente anziano con ICC, la cui qualità di vita è, oggi, e sarà ancora più fortemente nel futuro, legata alla capacità della classe medica di inventare, proporre ed organizzare percorsi terapeutici e modelli assistenziali moralmente accettabili, clinicamente efficaci ed economicamente sostenibili.

Riassunto

Razionale. Numerosi studi hanno evidenziato i benefici che il carvedilolo produce nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica (ICC) grave; al contrario non sono disponibili dati sugli effetti della terapia betabloccante nei pazienti anziani con ICC. Questo nostro studio ha lo scopo di valutare la tollerabilità e l'efficacia del carvedilolo in una popolazione di soggetti ultraset-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:12:19

tantenni con ICC associata ad una disfunzione sistolica ventricolare sinistra (VS).

Materiali e metodi. Sono stati studiati prospetticamente 37 pazienti in classe funzionale NYHA III-IV con frazione di eiezione VS < 45% e di età > 70 anni (media 76 ± 6 anni) trattati con carvedilolo associato alla terapia convenzionale dell'ICC (ACE-inibitore + diuretico + digitale). Le variazioni nel tempo dei parametri clinici ed ecocardiografici sono state confrontate con quelle rilevate in un gruppo di controllo di 23 soggetti trattati con sola terapia convenzionale.

Risultati. Durante un follow-up di 13 ± 8 mesi, 5 pazienti hanno sospeso il carvedilolo a causa di effetti collaterali (tollerabilità 87%). Dei 32 pazienti che hanno terminato lo studio, 8 sono deceduti (25%). La mortalità è stata simile a quella del gruppo di controllo (22%). La classe funzionale NYHA era migliorata nel 56% dei sopravvissuti, la frazione di eiezione VS era cresciuta dal 30 al 42% (p = 0.0002), l'insufficienza mitralica e la pressione di incuneamento capillare polmonare si erano ridotte (rispettivamente da uno score di 2.0 a 1.0, p = 0.0001, e da 19 a 13 mmHg, p = 0.0004). Nel gruppo di controllo nessuna di queste variabili si modificava nel tempo.

Conclusioni. L'aggiunta del carvedilolo alla terapia convenzionale dell'ICC nel paziente ultrasettantenne con disfunzione sistolica VS produce un significativo miglioramento della classe funzionale, della funzione VS e dei parametri emodinamici. Il farmaco è ben tollerato e può essere somministrato con sicurezza anche in questa tipologia di paziente.

Parole chiave: Anziani; Carvedilolo; Disfunzione sistolica ventricolare sinistra; Insufficienza cardiaca cronica.

Ringraziamenti

Un sincero ringraziamento all'intera équipe infermieristica della nostra struttura ed in particolare ad Ewa Buczkowska per l'attenta gestione clinica dei pazienti ricoverati ed alle signore Alessandra Conci e Cristina Battisti per il preciso lavoro di segreteria e coordinamento.

Bibliografia

1. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. Circulation 1996; 94: 2807-16.
2. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. Circulation 1996; 94: 2800-6.
3. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 1349-55.
4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. CIBIS II Investigators and Committees. Lancet 1999; 353: 9-13.
5. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. Lancet 1999; 353: 2001-7.
6. Tendera M, Ochala A. Overview of the results of recent beta blocker trials. Curr Opin Cardiol 2001; 16: 180-5.
7. Maggioni AP, Tavazzi L. Introducing new treatments in clinical practice: the Italian approach to beta blockers in heart failure. Heart 1999; 81: 453-4.
8. Tavazzi L. Significato degli studi BRING UP. Ital Heart J Suppl 2000; 1: 1038-42.
9. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. Eur Heart J 1998; 19: 990-1003.
10. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The Committee on M-Mode Standardization on the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography. Results of a survey study of echocardiographic measurements. Circulation 1978; 58: 1072-83.
11. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1989; 2: 358-67.
12. Myatake K, Izumi S, Okamoto M, et al. Semiquantitative grading of severity of mitral regurgitation by real time two-dimensional Doppler flow imaging technique. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 82-8.
13. Pozzoli M, Capomolla S, Pinna G, Cobelli F, Tavazzi L. Doppler echocardiography reliably predicts pulmonary artery wedge pressure in patients with chronic heart failure with and without mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 883-93.
14. Temporelli PL, Scapellato F, Corrà U, Eleuteri E, Imparato A, Giannuzzi P. Estimation of pulmonary wedge pressure by transmitral Doppler in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. Am J Cardiol 1999; 83: 724-7.
15. Rapezzi C, Branzi A. Analisi critica dei trial sui betabloccanti nello scompenso cardiaco: incertezze ed incompletezze. Ital Heart J Suppl 2000; 1: 1003-10.
16. Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, et al. Beta-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. Am Heart J 2000; 139: 596-608.
17. Lowes BD, Gill EA, Abraham WT, et al. Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometry, and mitral regurgitation in chronic heart failure. Am J Cardiol 1999; 83: 1201-5.
18. Ochiai N, Furukawa K, Ebizawa T, et al. Is myocardial impairment in idiopathic dilated hypertrophic cardiomyopathy reversible by carvedilol? A case report. J Cardiol 2000; 36: 183-9.
19. Di Lenarda L, Sabbatini G, Perkan A, Carniel E, Pangher S, Sinagra G. È possibile la "guarigione" nella cardiomiopatia dilatativa idiopatica? I dati del registro delle malattie del miocardio di Trieste. (abstr) Ital Heart J 2001; 2 (Suppl 2): 97.
20. Cioffi G, Stefenelli C. Reversibilità della disfunzione ventricolare sinistra nell'anziano affetto da cardiomiopatia dilatativa sottoposto a trattamento con carvedilolo. Descrizione di un caso. Ital Heart J Suppl 2001; 2: 668-72.
21. Sinagra G, Boccanelli A, Camerini F, et al. Beta blockers in heart failure. Experiences and recommendations for clinical

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 03:12:19

use. ANMCO-Area Heart Failure. G Ital Cardiol 1998; 28: 61-70.
22. Morgan T, Anderson A, Cripps J, Adam W. Pharmacokinetics of carvedilol in older and younger patients. J Hum Hypertens 1990; 4: 709-15.
23. Macdonald PS, Keogh AM, Aboyoun CL, Lund M, Amor R, McCaffrey DJ. Tolerability and efficacy of carvedilol in patients with New York Heart Association class IV heart failure. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 924-31.
24. Owen A. Experience of commencing carvedilol in elderly patients with heart failure in a routine outpatient clinic. Eur J Heart Fail 2000; 2: 287-9.
25. Del Sindaco D, Pulignano G, Lucci D, et al, a nome dei Centri Partecipanti all'IN-CHF. Terapia dello scompenso cardiaco dell'anziano nelle strutture cardiologiche ospedaliere: dati dell'Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF). (abstr) G Ital Cardiol 1999; 29: 121.
26. Gaffney TE, Braunwald E. Importance of adrenergic nervous system in the support of circulatory function in patients with congestive heart failure. Am J Med 1963; 34: 320-4.
27. Opasich C, Ferrari R. La pratica quotidiana dello scompenso cardiaco: il caso del betablocco. Ital Heart J Suppl 2000; 1: 993-5.