

# Scompenso da disfunzione sistolica

Antonino Tuttolomondo, Anna Licata, Paola Fernandez, Antonio Pinto  
Dipartimento biomedico di Medicina interna e specialistica, Università degli studi di Palermo

Per "disfunzione sistolica" (Ds) si intende una compromissione della contrazione dei ventricoli (più frequentemente il sinistro) tale da condurre alla riduzione della gittata sistolica e della frazione di eiezione ( $Ef < 40$  per cento)<sup>[1]</sup>. Quando la disfunzione interessa il ventricolo destro, essa si traduce nell'aumento della pressione atriale destra e della pressione venosa sistemica, per cui la manifestazione principale sarà la congestione venosa sistemica. Quando, invece, la disfunzione interessa il ventricolo sinistro, si verificheranno due eventi fondamentali: l'ipoperfusione periferica, determinata dall'incapacità del cuore di assicurare una portata ematica sufficiente alle esigenze metaboliche; e l'accumulo di sangue nel ventricolo che, con il conseguente aumento della pressione telediastolica, atriale e del distretto vascolare polmonare, condurrà ai caratteristici sintomi respiratori.

La cardiopatia ischemica (Ci) e l'ipertensione arteriosa (Ia) sono i principali responsabili della maggior parte dei casi di disfunzione ventricolare sistolica nel mondo occidentale. Mentre nella forma post-ischemica l'alterata funzione sistolica è legata alla perdita di tessuto contrattile, sostituito da tessuto cicatriziale, nella forma dovuta all'Ia è determinata dall'ispessimento della muscolatura del ventricolo sinistro, che diventa meno flessibile e pompa con minore efficienza. Lo studio di Framingham ha mostrato una progressiva variazione nella prevalenza delle principali cause di disfunzione ventricolare sinistra negli ultimi 40 anni. Infatti, se nella coorte iniziale l'ipertensione arteriosa era la causa principale di Ds (91 per cento), più recentemente è divenuto dominante il ruolo della Ci, con una prevalenza del 50-70 per cento di pazienti con Ds. È altresì noto che, tra i soggetti con infarto miocardico acuto, ben il 42 per cento presenta insufficienza cardiaca e/o disfunzione ventricolare sinistra, con un rischio relativo di mortalità ospedaliera pari al 4,12 per cento<sup>[2]</sup>. Le malattie valvolari, prima dominanti per l'elevata frequenza dell'eziologia reumatica, riprendono ora importanza, nella forma degenerativa (specie aortica), come causa di scompenso cardiaco (Sc) da Ds negli anziani.

La disfunzione sistolica può restare asintomatica per molti anni e palesarsi solo in seguito a eventi scatenanti (Tabella 1). Recenti studi dimostrano che la Ds asintomatica ha una prevalenza nella popolazione generale pari a quella dello scompenso cardiaco clinicamente manifesto<sup>[3-5]</sup> e i pazienti affetti sono ad alto rischio, sia perché eventi acuti intercorrenti e/o comorbidità possono causare la progressione clinica verso

TABELLA 1. FATTORI PRECIPITANTI LA DISFUNZIONE SISTOLICA ASINTOMATICA

- Ipertensione arteriosa non controllata
- Aritmie cardiache
- Infarto del miocardio
- Infezioni polmonari
- Scarsa compliance alla restrizione idrica
- Scarsa compliance alla terapia diuretica
- Terapia inadeguata
- Febbre elevata
- Ipertiroidismo
- Diarrea profusa
- Stress emotivi

l'insufficienza ventricolare acuta, sia perché essi tenderanno lentamente verso l'Sc congestizio: in particolare, soggetti con Ds asintomatica di grado lieve ( $Ef = 40$  per cento) e moderato-severo ( $Ef < 40$  per cento) hanno un rischio relativo pari rispettivamente a 3,3 e 7,8 di Sc congestizio manifesto<sup>[6]</sup>.

## Caso clinico

Donna di 76 anni, ipertesa, affetta da Bpco e pregresso infarto miocardico (Ima), giunge alla nostra osservazione sudata e gravemente dispnoica. All'ingresso, pressione arteriosa 220/110 mmHg, frequenza cardiaca 128 b/min, frequenza respiratoria 30 a/min,  $SaO_2$  82 per cento, temperatura 37,8 °C. Due giorni prima del ricovero ha manifestato tosse e febbre, trattate con terapia antibiotica imprecisata. L'ascoltazione del torace rileva murmure vescicolare ridotto con rantoli crepitanti su tutti i campi polmonari, mentre l'ascoltazione del cuore evidenzia un ritmo di galoppo. Si eseguono un prelievo ematico, per valutare l'assetto idroelettrolitico, la funzionalità renale e il dosaggio degli enzimi cardiaci, e un'emogasanalisi (Ega) che evidenzia una condizione di severa acidosi respiratoria con ipossiemia e ipercapnia. All'elettrocardiogramma, aritmia completa da fibrillazione atriale a risposta ventricolare media di circa 130 b/min. Viene eseguita una radiografia del torace, che mostra un'ombra cardiaca ai limiti superiori e un addensamento a carattere interstiziale. Un ecocardiogramma transtoracico eseguito



Radiografia toracica che evidenzia un'ombra cardiaca ai limiti superiori e un addensamento a carattere interstiziale

rapidamente mostra ipo-acinesia del setto, ventricolo sinistro dilatato con aumento degli spessori parietali, Ef ventricolo sinistro del 35 per cento circa, dilatazione dell'atrio sinistro.

A proposito di questo caso ci si possono porre diversi quesiti:

1. In pazienti a rischio di sviluppare scompenso cardiaco, quali domande dell'anamnesi indirizzano verso la diagnosi di Sc da disfunzione sistolica?
2. In pazienti a rischio di sviluppare scompenso cardiaco, quali manovre dell'esame obiettivo indirizzano verso la diagnosi di Sc da disfunzione sistolica?
3. In pazienti con anamnesi e obiettività indicative di scom-

penso cardiaco, quali accertamenti di laboratorio vanno prescritti per indirizzare la diagnosi differenziale?

4. In pazienti con anamnesi e obiettività indicative di scompenso cardiaco, quali esami strumentali vanno prescritti?

## Criteri diagnostici

Le due manifestazioni cliniche più caratteristiche con cui si presenta lo scompenso cardiaco da Ds sinistra sono quella acuta dell'edema polmonare e quella cronica evolutiva e progressiva dello Sc congestizio. L'edema polmonare acuto, causato dall'inginocchiamento della funzione sistolica ventricolare sinistra, per l'improvvisa insorgenza e il rapido decorso è un'emergenza medica. Nel caso della nostra paziente, l'episodio febbrile e la crisi ipertensiva sono da ritenere i fattori scatenanti la *defaillance* ventricolare sinistra. L'Sc congestizio è invece il quadro più frequente riscontrato nei pazienti cardiopatici, spesso anziani. Esso dipende dall'entità della Ds, ma può essere l'epilogo di cardiopatie di antica data che sono sfociate in uno scompenso globale di cuore.

Il paziente con scompenso cardiaco da Ds tipicamente è anziano, maschio o femmina (M/F=1), spesso con storia di infarto del miocardio, ipertensione, diabete, obesità e con una funzione ventricolare sistolica depressa, ma sintomatica solo nel 60 per cento dei casi. Frequenti comorbidità (Bpco, ne-

## TABELLA 2. CLASSIFICAZIONE ACC-AHA E NYHA A CONFRONTO

### Acc-Aha

**A:** paziente ad alto rischio ma senza patologia strutturale cardiaca o sintomi manifesti

*(soggetti con ipertensione arteriosa, diabete mellito, storia di cardiopatia ischemica)*

**B:** paziente con patologia strutturale cardiaca, ma senza sintomi

*(soggetti con pregresso Ima, disfunzione sistolica, malattia valvolare)*

**C:** paziente con cardiopatia strutturale con pregressa e ricorrente sintomatologia

*(soggetti con dispnea, astenia e ridotta tolleranza allo sforzo)*

**D:** paziente con scompenso refrattario alla terapia che richiede particolari interventi

### Nyha

Non considerato

**I:** di norma nessuna limitazione; l'attività fisica abituale non provoca particolare senso di fatica, affanno, dispnea e/o palpitazioni (che invece si presentano per sforzi inusuali o eccessivi)

**II:** lieve limitazione dell'attività fisica, benessere a riposo, comparsa di palpitazioni, astenia e/o dispnea in seguito all'attività fisica abituale

**III:** marcata limitazione dell'attività fisica, benessere a riposo; anche l'attività fisica di entità inferiore a quella abituale provoca dispnea

**IV:** grave limitazione dell'attività fisica; i sintomi di scompenso cardiaco sono presenti anche a riposo, con aggravamento in seguito alla minima attività

fropatie, patologia vascolare periferica ecc.) rappresentano spesso fattori aggravanti di una disfunzione ventricolare sinistra rimasta asintomatica.

La *Task force* sullo scompenso cardiaco della *European society of cardiology*<sup>17</sup> ha adottato una definizione di Sc che si basa sulla storia clinica, sull'esame fisico e su alcune indagini strumentali. Per parlare di Sc occorre la presenza di:

1. sintomi di scompenso a riposo o da sforzo
2. evidenza obiettiva di disfunzione cardiaca a riposo
3. risposta positiva al trattamento per lo scompenso.

I criteri 1 e 2 sono obbligatori.

In pazienti con scompenso cardiaco l'anamnesi va indirizzata a indagare la presenza di angina, pregresso infarto o bypass aorto-coronarico, fattori di rischio vascolare, ipertensione arteriosa.

(Livello C)

L'attenta valutazione della storia clinica del paziente è fondamentale per la diagnosi eziologica di Sc e permette di discriminare con buona probabilità tra una genesi ischemica e una ipertensiva. La diagnosi di Sc da Ds dipende dalla presenza e dal riconoscimento dei sintomi, che rappresentano anche un indicatore per valutare l'impatto soggettivo della malattia sulla qualità della vita del paziente e l'efficacia della terapia. Non sempre la gravità della sintomatologia si correla con il grado della disfunzione cardiaca in termini di decremento della funzione sistolica.

Nella graduazione della sintomatologia legata all'Sc, la classificazione più usata è tuttora quella Nyha, ma di recente si è imposta la nuova classificazione dell'*American college of cardiology-American heart association* (Acc-Aha), che include anche i soggetti del tutto asintomatici, ma con fattori multipli di rischio, consentendo maggiore attenzione al periodo che precede la comparsa dei sintomi (Tabella 2).

In pazienti con scompenso cardiaco la gravità della sintomatologia va valutata applicando la scala Acc-Aha.

(Livello A)

La dispnea, definita come difficoltà di respiro, affanno o fiato corto, rappresenta il principale sintomo della Ds e si può manifestare con gravità progressivamente crescente da dispnea da sforzo a ortopnea, dispnea parossistica notturna, dispnea a riposo, fino al quadro dell'edema polmonare acuto. La congestione polmonare è causa di tosse notturna, sintomo spesso precoce e talvolta misconosciuto.

I sintomi di ritenzione idrica includono la comparsa di edema, nicturia, oliguria, tensione addominale e progressivo incremento ponderale. L'edema è una delle manifestazioni principali e più tipiche dell'Sc. La storia clinica e l'esame obiettivo sono fondamentali per distinguere l'edema periferico da insufficienza venosa dall'edema congestizio.

In pazienti con ritenzione idrica la presenza di edemi bilaterali, improntabili, localizzati nelle regioni declivi, compreso il sacro, permette di porre la diagnosi di edema congestizio.

(Livello C)

L'ipertensione venosa sistemica è spia dell'entità della ritenzione idrica. Un parametro utile per valutare la pressione in atrio destro, e di conseguenza l'entità della ritenzione, è l'osservazione delle vene giugulari, che appaiono turgide. Il fegato è aumentato di volume, teso e dolente nelle fasi iniziali dello scompenso; col persistere della congestione, può incorrere in evoluzione fibrosa. La nicturia è un segno precoce di aumentata perfusione renale legata alla posizione supina durante il riposo notturno.

In pazienti con scompenso cardiaco va indagato il grado di autonomia funzionale, verificando la tollerabilità degli sforzi quotidiani o mediante ergospirometria.

(Livello C)

I pazienti con Ds lamentano spesso stanchezza, debolezza alle gambe e affaticabilità; ciò riduce il livello di attività fisica, inducendo un decondizionamento muscolare che è causa di ulteriore riduzione della tolleranza allo sforzo. La ridotta autonomia funzionale, trascurata in passato, è in realtà un sintomo invalidante: infatti la Ds è una delle principali patologie non neurologiche che causano grave disabilità. La capacità funzionale dei pazienti può essere indagata con domande sulla tollerabilità di sforzi quotidiani, come quelli necessari per l'igiene personale, per vestirsi e per nutrirsi, ma si possono eseguire anche valutazioni strumentali (ergospirometria).

Negli stadi avanzati possono essere presenti, a causa dell'ipopertensione periferica generalizzata, alterazioni della funzionalità renale (insufficienza renale prerenale), progressivo decadimento cognitivo e sindrome da malassorbimento, con dimagrimento e depauperamento muscolare, clinicamente inquadrabile in una sindrome di "cachessia cardiaca".

## L'esame obiettivo

In pazienti in cui si sospetti uno scompenso cardiaco, nell'esame obiettivo generale vanno ricercati i seguenti segni: pallore, tachicardia, turgore delle giugulari, cianosi e ipotermia periferica, subittero, edemi declivi.

(Livello C)

L'obiettività generale può tuttavia essere del tutto normale nella disfunzione ventricolare sinistra asintomatica o in quella sintomatica di recente insorgenza, a parte tachicardia e affaticabilità in seguito a sforzi prima possibili. Nell'Scc clini-

TABELLA 3. TERAPIA DELLO SCOMPENSO CARDIACO DA DISFUNZIONE

	Ace-inibitori	Diuretici	$\beta$ -bloccanti	Sartanici	Digitale
Dosi	Captopril 6,25-50 mg 3/die	Idroclorotiazide 25-50 mg/die	Carvedilolo da 3,125 mg 2/die fino a 50 mg 2/die	Losartan 50-100 mg/die	Dose individuata in base a età, peso e funzione renale del paziente (da 0,0625 a 0,5 mg/die)
	Enalapril 2,5-10 mg 2/die	Clortalidone 25-50 mg/die	Bisoprololo da 1,25 mg/die fino a 10 mg/die	Candesartan 4-32 mg/die	
	Lisinopril 2,5-20 mg 2/die	Furosemide 125-250 mg/die		Valsartan 40-320 mg/die	
	Ramipril 2,5-10 mg/die				
Nessun sintomo	Sì	No	Sì	No	Con fibrillazione atriale (Fa)
Classe Nyha II	Sì	Sì, se c'è ritenzione idrica	Sì	In caso di intolleranza agli Ace-inibitori o ai $\beta$ -bloccanti	Con Fa o tachicardia persistente
Classe Nyha III	Sì	Sì	Sì	In caso di intolleranza agli Ace-inibitori o ai $\beta$ -bloccanti	Sì
Classe Nyha IV	Sì	Sì	Sì	In caso di intolleranza agli Ace-inibitori o ai $\beta$ -bloccanti	Sì

camente manifesto, invece, compaiono i segni sopraelencati e la frequenza respiratoria può essere aumentata anche a riposo o dopo semplici cambiamenti posturali.

In pazienti con sospetto scompenso cardiaco va eseguito uno scrupoloso esame obiettivo cardiopolmonare ricercando la presenza di:

- rantoli basali
- polso piccolo e frequente o aritmico
- toni cardiaci aggiunti.

(Livello C)

I reperti polmonari sono espressione dell'accumulo di trasudato negli alveoli polmonari. Nella valutazione del polso va anche preso in debita considerazione il rilievo di battiti di diversa ampiezza, in relazione alla differente forza contrattile dovuta all'alternanza della pressione telediastolica ventricolare sinistra.

All'ascoltazione possono inoltre essere presenti toni cardiaci aggiunti, come il terzo tono, definito "galoppo" protodiastolico, o il quarto tono, il "galoppo telediastolico".

## Esami ematochimici

Gli esami ematochimici non sono utili per la diagnosi, ma sono importanti per un più accurato inquadramento diagnostico; essi apportano informazioni valide al fine di una possibile diagnosi differenziale, della valutazione della severità dello scompenso, dell'individuazione dei fattori precipitanti e del monitoraggio di eventuali effetti collaterali della terapia.

In pazienti in cui si sospetti uno scompenso cardiaco vanno sempre prescritti i seguenti esami: emocromo, creatinemia, elettroliti sierici, transaminasi, bilirubina totale.

(Livello C)

Anche gli ormoni tiroidei sono uno strumento utile sia per indagare una possibile patogenesi tiroidea di una Ds inspiegata, sia per ricercare un eventuale fattore precipitante (ipertiroidismo e ipotiroidismo). Infine ricordiamo l'importanza assunta recentemente dal dosaggio del peptide natriuretico atriale (Anp) e del peptide natriuretico di tipo B (Bnp), utile per la diagnosi differenziale tra dispnea acuta cardiogena e non<sup>[8]</sup>.

**TOLICA**

**Nitrati** **Anti-aldosteronici**

Dosi scalari:  
20, 40, 80 mg ogni 6 h  
per evitare la tachifilassi  
e adeguato intervallo  
(2-12 h)

Spironolattone  
25-100 mg/die

No No

In caso di intolleranza  
agli Ace-inibitori  
o ai sartanici No

In caso di intolleranza  
agli Ace-inibitori  
o ai sartanici Sì

In caso di intolleranza  
agli Ace-inibitori  
o ai sartanici Sì

**Esami strumentali**

In tutti i pazienti con sospetto scompenso cardiaco vanno prescritti un elettrocardiogramma, una radiografia del torace e un ecocardiogramma.

(Livello A)

L'elettrocardiogramma non è specificamente alterato, se non per gli aspetti legati alla patologia strutturale di base, ma si possono evidenziare anomalie che fanno precipitare un Sc (aritmie iper/ipocinetiche, alterazioni ischemiche).

L'Rx torace è un'indagine indispensabile, specie a paziente in posizione eretta. Un rapporto cardiotoracico >0,55 indica una cardiomegalia. Opacamento dei seni costofrenici, versamento pleurico, specie destro, diffusa riduzione della trasparenza alle basi sono segni di congestione polmonare.

Tuttavia l'indagine più utile per rilevare il grado di Ds è senza dubbio l'ecocardiogramma, che può chiarirne anche gli aspetti eziologici e fisiopatologici (forme dilatative, ipertrofiche, valvolari, congenite, ischemiche). Esso infatti non valuta soltanto la funzione sistolica (Ef, accorciamento frazio-

nale centroparietale), ma anche la volumetria (diametri, spessori e volumi cardiaci), la cinesi delle camere cardiache, nonché la funzione valvolare e le pressioni polmonari.

**Quali pazienti trattare e come?**

Tutti i pazienti con scompenso cardiaco, anche se asintomatici, vanno sottoposti a terapia.

(Livello A)

Gli obiettivi del trattamento sono: eliminare, ove possibile, le cause della disfunzione sistolica, prevenire l'insorgenza dell'Sc e la sua progressione, alleviare i sintomi, migliorare la qualità di vita e aumentare la sopravvivenza.

A tutti i pazienti con scompenso cardiaco vanno consigliate le seguenti norme di vita: abolizione del fumo, riduzione dell'apporto di sodio, mantenimento del peso corporeo ideale, attività fisica appropriata.

(Livello A)

Occorre sempre fornire a pazienti e familiari un'informazione corretta sulla natura della malattia e un'educazione al riconoscimento dei sintomi. L'importanza delle norme igienico-dietetiche è fondamentale e sarebbe auspicabile attuare sempre un programma specifico di *training* fisico individualizzato, mentre il riposo andrebbe riservato ai casi di scompenso acuto o di instabilità clinica.

Nei pazienti con scompenso cardiaco sistolico è sempre indicata una terapia con Ace-inibitori o con antagonisti dell'angiotensina II.

(Livello A)

In pazienti con scompenso cardiaco sistolico i diuretici (spironolattone e/o diuretici dell'ansa) vanno prescritti quando sono presenti sintomi da sovraccarico di volume.

(Livello A)

Negli ultimi 15 anni una serie di *trial* clinici sullo scompenso cardiaco ne ha rivoluzionato l'approccio terapeutico, oggi rivolto non solo alla correzione dei sintomi, ma anche a ritardare la progressione della Ds sinistra verso lo scompenso cardiaco sintomatico.

I diuretici (come anche la digitale, specie nei soggetti con fibrillazione atriale) sono essenziali nel trattamento dei sintomi quando è presente congestione da sovraccarico di volume; in particolare, i diuretici dell'ansa e lo spironolattone possono essere usati nei diversi stadi della malattia, e nello scompenso grave i diuretici risparmiatori di potassio possono anche ridurre la mortalità<sup>[9]</sup>. Gli Ace-inibitori sono indicati in

tutti gli stadi dello scompenso cardiaco dovuto a disfunzione sistolica, in quanto i dati della letteratura indicano che la terapia con questi farmaci ritarda l'evoluzione verso lo scompenso cardiaco manifesto, riduce l'ospedalizzazione e la mortalità, migliora la capacità funzionale e la qualità di vita nei pazienti sintomatici e in quelli con disfunzione ventricolare sinistra moderata o grave<sup>[10, 11]</sup>. Anche gli antagonisti del recettore AT1 dell'angiotensina II trovano un razionale applicativo nella terapia della disfunzione ventricolare sinistra, soprattutto alla luce di recenti *trial*<sup>[12-14]</sup> che hanno indicato come losartan, valsartan e candesartan rispettivamente riducono morbilità e mortalità e migliorano la capacità funzionale in soggetti con disfunzione ventricolare sinistra sintomatica.

In assenza di controindicazioni specifiche, ai pazienti con scompenso cardiaco da disfunzione sistolica sintomatica va prescritta terapia con beta-bloccanti.

(Livello A)

L'introduzione dei beta-bloccanti, in particolare carvedilolo e bisoprololo, nella terapia dello scompenso cardiaco è un fatto recente<sup>[15-16]</sup> e frutto di una differente interpretazione concettuale della fisiopatologia dell'insufficienza ventricolare sinistra, supportata da numerosi *trial* clinici che hanno dimostrato efficacia nel ridurre sia la mortalità sia l'ospedalizzazione anche nelle classi Nyha meno avanzate.

I nitrati, infine, possono migliorare la tolleranza allo sforzo e la capacità funzionale e sono indicati come terapia aggiuntiva qualora le massime dosi tollerate di Ace-inibitori non ottengano i risultati sperati, soprattutto in pazienti ancora ipertesi.

#### BIBLIOGRAFIA

- Guideline for the management of heart failure caused by systolic dysfunction: part I. Guideline development, etiology and diagnosis (2001) *Am Fam Physician* 64:769-774
- Velazquez EJ, Francis GS, Armstrong PW et al. (2004) An international perspective on heart failure and left ventricular systolic dysfunction complicating myocardial infarction: the VALIANT registry. *Eur Heart J* 25:1911-1919
- Mc Donagh TA, Morrison CE, Lawrence A et al. (1997) Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 350:829-833
- Mosterd A, Hoes AW, De Bruyne MC (1999) Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 20:447-455
- Davies M, Hobbs F, Davis R et al. (2001) Prevalence of left-ventricular dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet* 358:439-444
- Wang TJ, Emelia JC, Levy D et al. (2003) Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 108:977-982
- Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (Cpg) (2005) Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26:384-416
- Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K et al. (2004) Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 350:647-654
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341:709-717
- Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW et al. (1992) Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation* 86:431-438
- Lonn E, Shaikholslami R, Yi Q et al. (2004) Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction: a substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Trial. *J Am Coll Cardiol* 43:2200-2206
- Pitt B, Segal R, Martinez F et al. (1997) Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 349:747-752
- Solomon SD, Wang D, Finn P et al. (2004) Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 110:2180-2183
- Baruch L, Glazer RD, Aknay N et al. (2004) Morbidity, mortality, physiologic and functional parameters in elderly and non-elderly patients in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) *Am Heart J* 148:951-957
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. (1996) The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 334:1349-1355
- MERIT-HF Study Group (1999) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353:2001-2007
- CIBIS-II Investigators and Committees (1999) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 353:9-13
- Packer M, Coats AJS, Fowler MB et al. (2001) Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344:1651-1658