

INVECCHIAMENTO

APPROCCIO CLINICO ALLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI NEL SOGGETTO ANZIANO

Clinical approach to cardiovascular diseases in the elderly subject

ANNA BELFIORE*Clinica Medica "A. Murri" Policlinico, Università degli Studi di Bari***SUMMARY**

Population aging is associated with an increasing prevalence of chronic disease, among which cardiovascular disease is the leading cause of death and major disability in adults >75 years of age. Changes in cardiovascular physiology with normal age and prevalent comorbidities result in increased susceptibility to cardiovascular disease. These problems may facilitate the manifestation of clinical frailty, geriatric syndrome due to impaired physiological reserve and vulnerability to stressors. The most common problems in elderly are hypertension, dyslipidemia, coronary heart disease and heart failure. Current guidelines are unable to provide evidence-based recommendations for managing older adults with cardiovascular disease, because patients aged >75 years with complex comorbidities have been underrepresented in most major cardiovascular trials. The article review some considerations in the management of common older people cardiac problems and underlines the patient-centered goals of care as quality of life, physical function and maintenance of independence.

Keywords: *cardiovascular disease, elderly, frailty, cardiovascular pathophysiology.*

Introduzione

Negli ultimi decenni la vita media nei paesi occidentali si è progressivamente allungata, determinando un invecchiamento della popolazione generale. Elemento peculiare del 21° secolo è la ridistribuzione demografica che per la prima volta nella

storia dell'umanità vede l'incremento della popolazione anziana a scapito di quella giovanile; si stima che entro il 2050 la percentuale degli anziani tenderà ad aumentare passando dall'11% al 22% della popolazione totale (*Figura 1*). Aumenterà in maniera significativa anche il numero degli ultraottantenni che entro il 2050 risulterà praticamente quadruplicato (1). In Italia il 22,6% della popolazione ha età superiore a 65 anni, mentre solo il 13,4% ha meno di 15 anni. Se nell'antica Roma la speranza di vita alla nascita era inferiore a

Indirizzo per la corrispondenza

Anna Belfiore

E-mail: belfiore.murri@gmail.com

25 anni, l'attuale attesa di vita di un uomo italiano è di circa 80 anni e di una donna di circa 84 anni (2). In considerazione del cambiamento demografico, la più recente letteratura medica considera i 75 anni come l'inizio della vecchiaia, spostando di 10 anni il precedente limite; si continua a far riferimento al "grande anziano" per soggetti di età superiore agli 85 anni (3). Questi parametri fanno supporre che la maggior parte dei soggetti di età >75 anni presenta disturbi età correlati. Le modificazioni demografiche impongono una sfida a più livelli, sociale, economica, culturale e medica, con l'obiettivo di favorire anche nella fase dell'invecchiamento una adeguata qualità della vita. All'inizio del 20° secolo le principali minacce per la salute erano costituite dalle malattie infettive e parassitarie, oltre che dalla malnutrizione, ed interessavano soprattutto bambini e neonati. Le malattie del 21° secolo sono essenzialmente quelle croniche degenerative che sono di pertinenza della popolazione adulta e anziana. Fra le patologie croniche un ruolo importante hanno le patologie cardiovascolari che costituiscono la principale causa di morbosità e mortalità nella popolazione anziana; si stima che

la prevalenza aumenti progressivamente nelle varie fasce di età, raggiungendo il 70-75% nei soggetti di età compresa fra 60 e 75 anni e il 79-86% fra quelli di età superiore agli 80 anni (4). La lotta all'aterosclerosi che è stata avviata negli ultimi decenni del secolo scorso ha profondamente modificato l'epidemiologia delle malattie cardiovascolari. Le statine, ampiamente utilizzate per modificare la biologia della placca e renderla più stabile, hanno ridotto drasticamente il numero degli infarti dovuti a rottura di placca. Sono invece in aumento le patologie degenerative del sistema cardiovascolare quali lo scompenso cardiaco diastolico, la fibrillazione atriale e l'infarto senza sopraslivellamento del tratto ST; tali patologie interessano una popolazione sempre più anziana, in cui i problemi cardiologici si complicano per la contemporanea presenza di comorbidità determinando situazioni di crescente complessità.

Invecchiamento e fisiopatologia del sistema cardiovascolare

L'età si associa ad alterazioni strutturali e funzionali del sistema cardiovascolare che favoriscono l'aumentata suscettibilità

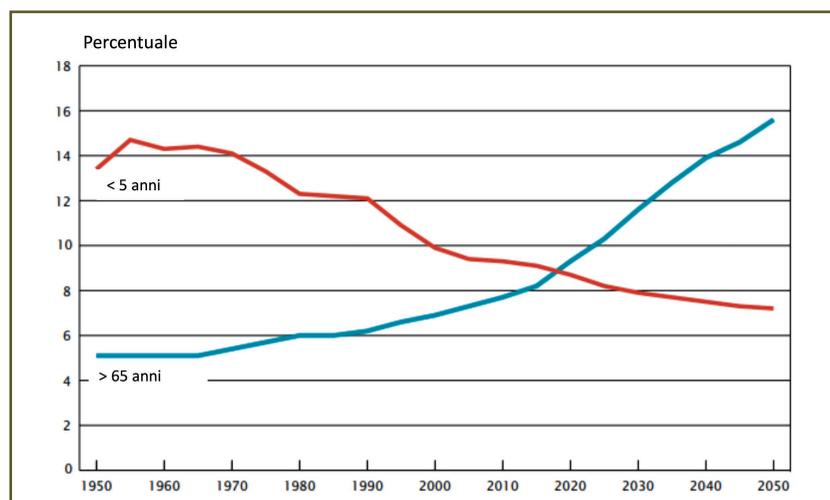


Figura 1 - Percentuale di bambini (<5 anni) e anziani (>65 anni) nella popolazione mondiale: 1950-2050.

Fonte: 1. He W, Goodkind D, Kowal P. An aging world: 2015. US Census Bureau. International Population Reports (P95/09-1). Issued March 2016.

alle malattie cardiovascolari e ne condizionano la gravità (5). L'interazione età-malattia è complessa e coinvolge diversi fattori: invecchiamento, stile di vita, costituzione genetica, fattori di rischio, comorbidità, e appartenenza ad un determinato stato sociale (6). Pertanto la relazione "età" e "alterazioni dell'apparato cardiovascolare" non è uniforme in tutti i soggetti, ma va intesa come un processo continuo su cui interferiscono variamente diversi fattori. Sul piano funzionale il "cuore senile" subisce una sorta di adattamento a livello inferiore che si evidenzia in particolare nell'incapacità di rispondere in maniera rapida ad una improvvisa richiesta di incremento del lavoro cardiaco. I meccanismi responsabili di tali modificazioni sono processi degenerativi del sistema vascolare e alterazioni della funzionalità cardiaca.

Fisiopatologia vascolare

L'invecchiamento si associa a una ridotta *compliance* delle grandi arterie dovuta a modificazioni nella struttura della parete con incremento del collagene e riduzione dell'elastina. La riduzione della *compliance* si traduce nella pratica clinica nell' "ipertensione sistolica isolata" tipica dell'età avanzata, caratterizzata da valori sistolici elevati, ridotti valori della pressione diastolica ed elevata pressione di polso (7). La rigidità dei vasi impedisce un adeguato assorbimento dell'energia dell'onda pulsatile generata dall'impulso cardiaco e la conversione in energia cinetica, che condiziona una maggiore velocità dell'onda di polso ed una precoce riflessione dell'onda stessa in corrispondenza delle biforcazioni del sistema arterioso. In condizioni di normale *compliance* arteriosa l'onda riflessa tende a tornare in aorta ascendente durante la fase diastolica e contribuisce al flusso coronarico; la precoce riflessione dell'onda di polso fa sì che la stessa rag-

giunga la base dell'aorta in fase sistolica, prima della chiusura della valvola aortica, e determini un aumento del post-carico. Le due condizioni, ridotta perfusione coronarica e aumento del post-carico, possono facilitare in condizioni di stress, l'ischemia miocardica.

Fisiopatologia cardiaca

Nel corso dell'invecchiamento una parte dei miocardiociti va incontro a morte per apoptosi o necrosi, mentre una parte dei miocardiociti vitali va incontro a ipertrofia da adattamento (8); si osserva inoltre aumento della fibrosi interstiziale e del tessuto adiposo. Il rimodellamento del ventricolo sinistro è fortemente influenzato da fattori extracardiaci fra i quali hanno un ruolo patogenetico la rigidità del sistema arterioso, le conseguenti modificazioni dell'onda di polso e l'ipertensione arteriosa (5). Ne risulta un ventricolo ipertrofico e rigido con alterato rilasciamento diastolico. Le anomalie della funzione diastolica non danno alcun sintomo, ma in presenza di processi patologici del ventricolo sinistro o di uno stress acuto (crisi ipertensiva, fibrillazione atriale parossistica, danno ischemico) possono esitare in uno scompenso cardiaco conclamato. La frazione di eiezione (FE), comunemente utilizzata per esprimere la performance sistolica, è generalmente conservata con l'età, ma la massima frazione di eiezione ottenuta durante un esercizio energetico, diminuisce con l'età (5).

Elettrofisiologia

Il sistema di conduzione subisce un progressivo processo di fibrosi con l'avanzare dell'età, parallelamente si osserva una riduzione delle cellule del nodo del seno. La degenerazione del nodo del seno condiziona una ridotta risposta agli stimoli simpatici e parasimpatici e determina nei

soggetti anziani una bassa frequenza cardiaca ed una elevata sensibilità ai farmaci cronotropi negativi. Il rischio di blocco della conduzione atrio-ventricolare è aumentato nei soggetti anziani (9).

Effetto dell'età su altri apparati

Le alterazioni cardiovascolari indotte dall'età procedono parallelamente a processi degenerativi che interessano altri apparati. Le alterazioni della funzione renale influenzano direttamente l'apparato cardiovascolare. Con l'età si osserva una progressiva riduzione della massa renale per riduzione del numero dei glomeruli e atrofia dei tubuli, con progressiva riduzione del filtrato glomerulare; a livello vascolare l'invecchiamento si associa a gradi variabili di sclerosi della parete dei grandi vasi renali, processo esaltato dalla presenza di elevati valori pressori (10). Strettamente associati al fattore età sono i disturbi cognitivi che si manifestano inizialmente con deficit della memoria e rallentamento dei processi ideativi ed esecutivi. Gli studi italiani ILSA (The Italian Longitudinal Study on Aging) (11) e CSBA (The Conselice Study of Brain Aging) (12) hanno evidenziato un'elevata incidenza età-correlata di demenza vascolare e malattia di Alzheimer. La possibilità di sviluppare una demenza di Alzheimer è favorita dall'esposizione a fattori di rischio cardiovascolari come ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, diabete mellito, arteriopatia periferica (13). Sono anche frequenti i disturbi depressivi con una prevalenza stimata fra l'1% e il 35%, con picchi elevati fra i soggetti che risiedono in strutture residenziali o istituti di lunga degenza (14). Disturbi dell'andatura sino all'immobilità sono comuni nei soggetti anziani di età superiore a 85 anni e si associano ad un aumentato rischio di cadute. Si calcola che circa il 50% dei soggetti di età superiore a 80 anni pre-

senta almeno una caduta per anno (15). Il rischio è esacerbato dall'uso frequente di farmaci psicotropi. La sedentarietà e l'immobilità condizionano negativamente gli effetti delle altre condizioni patologiche e peggiorano la qualità della vita.

Fragilità

L'associazione di diverse condizioni morbose e la ridotta riserva funzionale del soggetto anziano viene identificato con il concetto di "fragilità", una sindrome biologica che riflette uno stato di ridotta riserva fisiopatologica ed elevata vulnerabilità agli *stressors* (malattie acute o croniche, interventi chirurgici). Il quadro clinico della fragilità è caratterizzato da almeno 3 delle seguenti condizioni misurabili: debolezza muscolare, perdita involontaria di peso, rallentamento della velocità del cammino, riduzione delle abituali capacità fisiche e maggior senso di fatica (16). La condizione di "fragilità" ha un'elevata prevalenza nell'età più avanzata e conferisce un elevato rischio per eventi avversi, inclusi la mortalità, l'istituzionalizzazione, il rischio di cadute e le frequenti ospedalizzazioni. Considerare e misurare la fragilità è fondamentale nell'ambito della medicina cardiovascolare del paziente anziano, può infatti fornire utili informazioni sulla prognosi di una determinata patologia e/o sull'esito di un intervento chirurgico e quindi inferire sulle opportune decisioni terapeutiche. La chirurgia cardiaca in particolare ha compreso il valore della stratificazione preoperatoria del rischio fragilità-correlato. È stato dimostrato che la presenza di fragilità in fase preoperatoria è associata ad un elevato rischio di mortalità a 30 giorni o al ricovero in strutture di lunga-degenza dopo intervento di cardiocirurgia (17). Queste osservazioni permettono di affermare che misurare la fragilità non è un motivo per negare la cura, ma piuttosto

un mezzo per strutturare l'assistenza in un modo più centrato sul paziente.

Obiettivi del trattamento delle patologie cardiovascolari

Nonostante l'elevata prevalenza delle malattie cardiovascolari nella popolazione anziana, molti studi clinici hanno escluso i grandi anziani o hanno arruolato soltanto soggetti di età avanzata con poche comorbidità. I risultati di tali studi sono stati comunque traslati per il trattamento delle patologie cardiovascolari di tutta la popolazione anziana, anche se con un certo grado di incertezza che si riflette nella pratica clinica. Inoltre, gli obiettivi formulati negli stessi studi non sono validi per i pazienti anziani per i quali vanno considerati in particolare la qualità della vita, il mantenimento dell'indipendenza nelle abituali attività della vita quotidiana e la riduzione dei sintomi della malattia (18).

Malattie cardiovascolari nel soggetto anziano

Le alterazioni età-correlate del sistema cardiovascolare favoriscono in particolare lo sviluppo dell'ipertensione, della cardio-

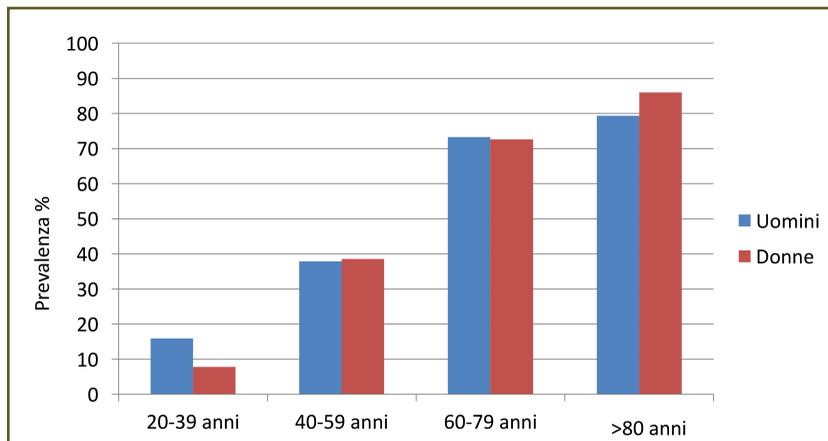
patia ischemica, dello scompenso cardiaco e di diverse aritmie. L'ipertensione e la dislipidemia rappresentano anche in età avanzata importanti fattori di rischio e meritano alcune considerazioni.

L'ipertensione nel soggetto anziano

L'elevata prevalenza dell'ipertensione nell'età avanzata è dovuta alle alterazioni strutturali e funzionali del sistema arterioso. Si stima che circa il 60 % dei soggetti di età > 60 e il 75% dei soggetti >75 anni sia iperteso (19). L'ipertensione sistolica isolata, più frequente in questa fascia di età, è un importante indicatore di mortalità e di eventi cardiovascolari. I dati del NHANES II e dello studio SHEP hanno evidenziato nei soggetti di età > 65 anni, una relazione lineare fra eventi cardiovascolari, in particolare l'ictus, e livelli di pressione sistolica (20-21). Se non vi sono dubbi circa il ruolo dell'ipertensione quale fattore di rischio anche nell'età avanzata, il livello ottimale di PA in pazienti ipertesi anziani è ancora oggetto di controversia, anche in considerazione degli effetti collaterali dei farmaci e delle conseguenze di una eccessiva riduzione dei valori pressori nei cosiddetti grandi anziani. In realtà è stato osservato un aumento della mortalità per valori di

Figura 2 - Prevalenza delle malattie cardiovascolari negli adulti di età superiore a 20 anni, distinti per sesso. Le malattie cardiovascolari includono la cardiopatia ischemica, l'insufficienza cardiaca, l'ictus e l'ipertensione.

Fonte: Heart Disease and Stroke Statistics-2009 Update. From NHANES 2005-2006.



pressione diastolica <65 mmHg; il rischio è da correlare probabilmente ad una ridotta perfusione tissutale, problema noto in letteratura come “fenomeno della curva J” (22). Gli studi clinici randomizzati che hanno arruolato pazienti di età >60 anni (SHEP, Syst-Eur, HYVET, SPRINT) hanno comunque dimostrato una riduzione del rischio cardio e cerebrovascolare per riduzione dei valori pressori sistolici da 160 a 140-145 mmHg (21, 23-25). Il dibattito è ancora aperto sulla protezione di valori pressori più bassi, in particolare nel sottogruppo dei “grandi” anziani e fragili, poco rappresentati negli studi clinici. In realtà, gli obiettivi terapeutici sono stati continuamente modificati a dimostrazione della difficoltà a definire il target pressorio ottimale nell’anziano. Le linee guida ESH-ESC 2013 ponevano come obiettivo terapeutico per tutti la riduzione della pressione a valori inferiori a 140/80 mmHg, mentre per i pazienti di età >80 anni erano accettati valori di sistolica sino a 150 mmHg (26). Le attuali linee guida ESH-ESC 2018 riportano il target sistolico a valori di 130-139/80 mmHg anche per i pazienti >80 anni, valutando i benefici che possono derivare da più bassi valori pressori anche in questa categoria di pazienti, in particolare negli anziani autonomi e in buone condizioni generali (27). Le principali classi di farmaci antipertensivi (diuretici, ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell’angiotensina II, calcio-antagonisti, beta-bloccanti) sono tutti ugualmente utili nel trattamento del paziente anziano. Un’ampia metanalisi non ha evidenziato differenze sostanziali nel beneficio clinico conseguente all’impiego delle diverse classi di farmaci nel paziente anziano (28). La protezione cardiovascolare dipende essenzialmente dall’abbassamento della pressione in sé, indipendentemente dal farmaco usato. Nel soggetto anziano

è consigliabile iniziare la terapia con un singolo farmaco a basse dosi e incrementare gradualmente il dosaggio sino alla dose massima tollerata. Si raccomanda di valutare attentamente gli effetti dell’ipoperfusione degli organi vitali, in particolare il peggioramento della funzione renale che può costituire un segnale di allarme dell’eccessiva riduzione dei valori pressori. In particolare è da evitare l’associazione di diuretici e alfa-bloccanti che possono indurre rapide riduzioni della pressione arteriosa e facilitare le cadute. Non ci sono evidenze chiare circa la terapia nei pazienti fragili con multiple comorbidità (insufficienza renale, ipotensione ortostatica, demenza) poiché tali pazienti non vengono mai inclusi negli studi clinici; pertanto in tale contesto la decisione di trattare e i livelli pressori da raggiungere vanno valutati per il singolo paziente in rapporto alle condizioni generali, alle patologie e alle terapie concomitanti e alla condizione di fragilità. Le stesse linee guida ESC 2018 sollevano ancora dubbi circa il trattamento del paziente fragile e istituzionalizzato (27).

La dislipidemia nel soggetto anziano

Alterazioni del profilo lipidico e lesioni aterosclerotiche diffuse sono di frequente riscontro nell’anziano, ma esistono ancora incertezze e dati discordanti sui livelli lipidici ottimali e sulla reale necessità di trattamento nella fascia di età più avanzata, almeno in prevenzione primaria. Alcuni studi hanno evidenziato che il valore predittivo di eventi cardiovascolari del colesterolo LDL si riduce nei soggetti anziani e parallelamente si riduce l’effetto protettivo dei livelli elevati di colesterolo HDL (29-30). È stato anche evidenziato che bassi livelli di colesterolo totale e di HDL correlano con la condizione di fragilità e con una maggiore suscettibilità ad

eventi avversi. I dati a disposizione non sono comunque univoci e pongono problemi decisionali non risolti dalle linee guida a disposizione. La metanalisi del Prospective Study Collaboration pubblicata nel 2007, relativa a 61 studi prospettici (circa 900.000 pazienti arruolati senza precedenti eventi cardiovascolari e più di 55.000 morti cardiovascolari registrate) aveva evidenziato che una riduzione di 40 mg/dL di colesterolo totale correlava con la riduzione della malattia coronarica in tutte le fasce di età, seppure tale correlazione diventava meno stringente nelle età più avanzate. Veniva anche evidenziato che, mentre nei soggetti di età media (40-69 anni) c'era un'associazione positiva fra colesterolo totale e mortalità per stroke, tale correlazione non era più evidente nei soggetti di età più avanzata (70-89 anni) (31). Risultati confondenti derivano dagli studi di intervento con statine che hanno arruolato anche soggetti anziani. Tra gli studi di maggiore rilevanza, l'Heart Protection Study (HPS), che ha arruolato soggetti con elevato rischio cardiovascolare (età 40-80 anni), ha evidenziato che l'uso della simvastatina 40 mg riduce gli eventi cardiovascolari in tutte le fasce di età (32). Risultati diversi sono stati ottenuti dallo studio PROSPER e dallo studio ALLHAT-LLT, che non hanno evidenziato significativi benefici dal trattamento con pravastatina nei soggetti anziani senza precedente cardiopatia ischemica (33-34). Gli anziani sono a rischio di intolleranza alle statine; diversi fattori possono favorire la comparsa di effetti avversi, in particolare la riduzione della massa magra, il ridotto metabolismo epatico e la riduzione del filtrato glomerulare che condizionano l'accumulo del farmaco. Con maggiore frequenza si osservano disturbi muscoloscheletrici, tra i quali miopatie, mialgie, astenia, artropatie che possono

aumentare il rischio di cadute e di disabilità. Questo spiega il minor uso di questi farmaci nell'età più avanzata (35). Le linee guida ESC 2016 raccomandano un atteggiamento di prudenza nel trattamento della dislipidemia nel soggetto di età >75 anni e sottolineano le incertezze e le controversie ancora in atto. In particolare non si considera strettamente necessario il trattamento con statine nei pazienti anziani senza precedenti eventi cardiovascolari (prevenzione primaria), attribuendo a tale contesto una classe di raccomandazione II ed un livello di evidenza B. La terapia con statine è invece raccomandata in prevenzione secondaria anche ai soggetti anziani (36). Il recente documento italiano di consenso sul rischio cardiovascolare e colesterolo, in considerazione dell'invecchiamento della popolazione e dell'elevato rischio cardiovascolare assoluto associato all'età, nonché dei benefici dimostrati dalle statine anche in popolazioni di soggetti anziani, consiglia un uso più estensivo del farmaco anche in prevenzione primaria (37). In assenza di chiare raccomandazioni per l'uso delle statine nella popolazione anziana, la decisione di iniziare la terapia con statine o altri farmaci atti a ridurre i livelli di colesterolo deve essere preceduta da una valutazione individuale per ogni singolo paziente; in particolare vanno considerati diversi fattori: le condizioni generali, l'assenza o la presenza dei parametri di fragilità, le aspettative di vita e la volontà del paziente, la presenza di patologia aterosclerotica e di precedenti eventi cardiovascolari, nonché il rischio associato all'uso del farmaco e alla politerapia. La recente introduzione dei nuovi farmaci, gli inibitori di PCSK9, potrà forse offrire un'alternativa terapeutica ai pazienti anziani intolleranti alle statine, ma con rischio cardiovascolare particolarmente elevato.

Malattia coronarica

L'età è il più potente predittore di malattia coronarica che costituisce la principale causa di mortalità e morbilità nei soggetti anziani; è stimato che circa l'81% dei soggetti >65 anni muore per cardiopatia ischemica (38). Anche nell'età avanzata sono predittivi di coronaropatia tutti i principali fattori che favoriscono la progressione dell'aterosclerosi: ipertensione, fumo, diabete, ipercolesterolemia. Le manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica sono varie e comprendono l'aterosclerosi asintomatica, la sindrome coronarica acuta (angina instabile e infarto del miocardio) e la cardiopatia ischemica stabile che fa riferimento a pazienti con angina stabile, con post-sindrome coronarica acuta stabilizzati da terapia medica o rivascolarizzazione e pazienti asintomatici con stress test positivi (39). In età avanzata la malattia coronarica presenta particolari peculiarità: si associa ad una più grave e diffusa aterosclerosi con una prevalenza di malattia dei tre vasi e del ramo principale della coronaria sinistra; ha manifestazioni cliniche non tipiche che possono mascherarne il riconoscimento. Frequentemente i sintomi di presentazione sono malessere generale, dispnea, dolore addominale, nausea e vomito. Le Linee Guida ESC 2013 sottolineano la difficoltà diagnostica e terapeutica in questa popolazione per ulteriori fattori: elevata prevalenza di comorbidità; popolazione non ben rappresentata nei trial clinici; difficoltà diagnostica per i segni atipici di presentazione e per la difficoltà ad effettuare test di stress; difficile decisione circa la rivascolarizzazione (40). Il sospetto della patologia richiede comunque un particolare algoritmo diagnostico che è in parte sovrapponibile a quello effettuato nei soggetti più giovani. L'ECG presenta frequentemente alterazioni che

possono influenzare il significato dei successivi esami. L'ecografia transtoracica, esame di facile esecuzione, può essere utile nella diagnosi grazie alle informazioni sulla funzione ventricolare sinistra e sulle anomalie della contrattilità distrettuale. L'ECG da sforzo, l'esame più semplice ed economico per la ricerca dell'ischemia inducibile, spesso non è diagnostica nel soggetto anziano che non è in grado di sviluppare uno sforzo sufficiente per raggiungere la frequenza cardiaca necessaria a provocare sintomi o modificazioni ischemiche all'ECG (41). È preferibile pertanto utilizzare o associare tecniche di *imaging* con stress farmacologico (ecocardiografia o scintigrafia perfusionale da stress) per migliorare la specificità e la sensibilità per ischemia. Per i pazienti con caratteristiche cliniche e test di stress indicative di severa malattia coronarica, o in corso di malattia acuta (sindrome coronarica acuta) è indicata l'esecuzione della coronarografia per la selezione dei pazienti da sottoporre a rivascolarizzazione. Sebbene l'indagine sia generalmente sicura, il rischio di complicanze (sanguinamenti, stroke, danno renale) è più elevato nei pazienti anziani che più frequentemente sono avviati a trattamento conservativo con terapia medica (40).

La terapia medica è efficace anche nel soggetto anziano con un buon rapporto rischi/benefici. Lo studio COURAGE ha mostrato che nei pazienti di età >65 anni, la terapia medica ottimale fornisce gli stessi risultati della terapia invasiva, relativamente alla protezione dagli eventi cardiaci maggiori (42). Gli stessi risultati erano stati ottenuti dallo studio TIME che non aveva evidenziato differenze nella sopravvivenza dei pazienti trattati con terapia medica o rivascolarizzazione (43). La terapia medica deve rispettare diversi approcci, fra i quali non va trascurata l'educazione del paziente e la modifica dello stile di vita

che sono efficaci anche nelle fasce di età più avanzate; si deve insistere per l'abolizione del fumo, il mantenimento dell'attività fisica e l'adozione di una dieta salutare. La terapia farmacologica va raccomandata per la correzione dei fattori di rischio: ipertensione, dislipidemia e diabete. La terapia antiaggregante ha la finalità di prevenire il rischio di eventi ischemici. L'acido acetilsalicilico (ASA) rimane il farmaco antiaggregante di prima scelta; si raccomanda comunque di valutare il rischio di lesività gastrica e di sanguinamenti che sono maggiori in questa popolazione. La terapia anti-ischemica si avvale degli stessi farmaci utilizzati nella popolazione più giovane (Tabella 1). La scelta dei singoli farmaci deve essere individualizzata considerando le comorbidità, le controindicazioni, gli effetti avversi più frequenti negli anziani e le interferenze da politerapia. Per ciò che riguarda i farmaci più moderni sia la ranolazina che l'ivabradina si sono dimostrate sicure ed efficaci anche nell'anziano alle dosi raccomandate, prestando cautela nei soggetti con insufficienza renale grave.

La rivascolarizzazione coronarica, percutanea o chirurgica, andrebbe riservata solo ai soggetti refrattari alla terapia medica e in presenza di stress test indicativi di alto rischio. La scelta della procedura deve considerare la complessità delle lesioni ischemiche, il rischio chirurgico, le comorbidità, nonché le preferenze del paziente. La rivascolarizzazione chirurgica offre il vantaggio di un più elevato grado di rivascolarizzazione, ma la procedura è gravata da maggiori rischi di stroke e di sequele neurologiche (44).

La rivascolarizzazione coronarica, percutanea o chirurgica, andrebbe riservata solo ai soggetti refrattari alla terapia medica e in presenza di stress test indicativi di alto rischio. La scelta della procedura deve considerare la complessità delle lesioni ischemiche, il rischio chirurgico, le comorbidità, nonché le preferenze del paziente. La rivascolarizzazione chirurgica offre il vantaggio di un più elevato grado di rivascolarizzazione, ma la procedura è gravata da maggiori rischi di stroke e di sequele neurologiche (44).

Lo scompenso cardiaco nell'anziano

Lo scompenso cardiaco (SC) è una sindrome clinica che interessa essen-

Tabella 1 - Principali farmaci anti ischemia.

Classe	Effetti Collaterali	Controindicazioni	Interazioni farmacologiche	Precauzioni
Nitrati	Cefalea Ipotensione Tachicardia riflessa	Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva	α -bloccanti Ca-antagonisti	
β -bloccanti	Stanchezza Bradycardia Broncospasmo Vasocostrizione periferica	Bradycardia Asma Severa arteriopatia periferica	Ca-antagonisti non diidropiridinici Farmaci che inibiscono il nodo del seno e la conduzione AV	Diabetici Pazienti con BPCO
Ca-antagonisti non diidropirid.	Bradycardia Stipsi Iperplasia gengivale	Bradycardia Ipotensione M. Del nodo del seno	β -bloccanti Substrati del CYP3A4	
Ca-antagonisti diidropiridinici	Cefalea Edemi declivi Tachicardia riflessa	Shock cardiogeno Stenosi aortica severa Cardiomiopatia ostruttiva	Substrati del CYP3A4	
Ivabradina	Disturbi del visus Cefalea, Bradycardia	Bradycardia Cirrosi epatica	Farmaci che allungano il QT	Severa IR
Ranolazina	Nausea e stipsi	Cirrosi epatica	Substrati del CYP450 (digossina, simvastatina) Farmaci che allungano il QT	

Modificata da: 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the Management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013; 34: 2949-3003.

zialmente l'età avanzata. Già nel 2001 M. Rich definiva lo SC una "*sindrome cardiogeriatrica*", sottolineando come la sfera di interesse non fosse soltanto quella cardiologica ma riguardasse il soggetto anziano in tutta la sua complessità (45). Si stima che la problematica interessi il 2-3% della popolazione generale e il 10-15% se si considerano le fasce di età più avanzata (46, 47). Con l'aumentare della prevalenza dello SC si osserva un concomitante incremento delle ospedalizzazioni per la gestione delle fasi di riacutizzazione. In Italia lo SC rappresenta la causa più frequente di ospedalizzazione nei soggetti di età >65 anni; si stima che nel 2016 ci sono stati circa 180.000 ricoveri per SC (48). Le cause più comuni di SC nell'anziano sono la cardiopatia ischemica e l'ipertensione arteriosa; sono frequenti anche le patologie valvolari, in particolare la stenosi aortica e l'insufficienza mitralica. Nei soggetti anziani la diagnosi è spesso sottostimata o ritardata per diversi fattori: la progressiva diminuzione delle attività sociali e della vita attiva e la contemporanea presenza di comorbidità, che riducono la mobilitazione e mascherano la dispnea da sforzo; la scarsa specificità dei sintomi spesso attribuiti a patologia respiratoria; l'insorgenza della patologia con sintomatologia atipica; l'elevata prevalenza di SC a frazione d'eiezione conservata (49). La dispnea, l'ortopnea e la dispnea parossistica notturna che hanno elevata specificità per la diagnosi di SC nel soggetto più giovane, ma una bassa sensibilità e scarso potere predittivo negativo nel soggetto anziano. Spesso i sintomi di esordio sono aspecifici: disturbi cognitivi, irritabilità, scarso interesse per le attività abituali e nausea; tali disturbi possono spostare la diagnosi su altre patologie. Una grave complicanza dello SC nel paziente anziano con lunga storia di SC è la "cachessia

cardiaca" che si associa a prognosi infuata e diventa parte integrante della condizione di fragilità.

L'iter diagnostico, come suggerito dalle linee guida (50), prevede esami di facile esecuzione: ECG ed ecocardiogramma transtoracico. L'ecografia è la metodica di elezione per la diagnosi: permette di documentare la patologia responsabile dello SC (cardiopatia ipertensiva, patologia valvolare, cardiopatia ischemica); di valutare l'entità della disfunzione sistolica e di porre diagnosi di scompenso cardiaco a frazione d'eiezione conservata, la forma più comune di SC nei soggetti di età avanzata e di sesso femminile. La valutazione dei livelli del peptide natriuretico di tipo B (BNP) o del suo frammento amino-terminale (NT-proBNP) è particolarmente utile per porre o escludere la diagnosi di SC. Si deve considerare comunque che nell'anziano, in particolare in presenza di fibrillazione atriale o insufficienza renale, i valori del BNP sono superiori alla norma, conferendo al dato un più basso potere predittivo positivo, ma un valore predittivo negativo ancora più potente. Il profilo bioumorale è spesso alterato, infatti anemia, alterazioni del metabolismo del ferro e iposodiemia sono di frequente riscontro. La gestione del paziente anziano con SC richiede un modello di cura che prenda in considerazione la globalità del soggetto e non solo la patologia cardiovascolare. Fra le malattie croniche lo SC incide pesantemente sulla qualità di vita poiché l'intolleranza all'esercizio fisico condiziona una progressiva limitazione delle attività e della vita sociale del paziente, sino all'isolamento entro le mura domestiche. L'isolamento e la mancanza di un adeguato supporto sociale e familiare condiziona lo sviluppo di disturbi psichici fra i quali la depressione è la manifestazione più comune (51). La continuità assistenziale e la creazione di

una rete integrata fra ospedale e territorio sono requisiti essenziali per garantire un'adeguata assistenza al paziente con SC. In tale rete un ruolo privilegiato ha l'"ambulatorio dello scompenso cardiaco" che si pone a ponte fra ospedale e territorio e favorisce la prescrizione delle terapie convalidate, l'aderenza alla terapia stessa, la rivalutazione periodica delle condizioni cliniche, l'ospedalizzazione quando necessario, e garantisce il supporto di diverse figure professionali (cardiologi, internisti, cardiocirurghi, cardiologi della riabilitazione). L'esperienza del nostro gruppo ha evidenziato che la gestione a lungo termine di pazienti con SC dopo la dimissione ospedaliera, in ambulatorio dedicato, ha permesso di ridurre il numero di ricoveri ripetuti (52). Gli obiettivi della terapia medica sono il miglioramento della qualità di vita e la riduzione delle ospedalizzazioni. Gli studi clinici che hanno evidenziato i benefici della terapia farmacologica, hanno incluso soggetti di età media di 60 anni, senza comorbidità e con elevata *compliance* terapeutica (53). I risultati dei vari studi sono stati validati anche per il paziente anziano; la loro applicazione deve comunque tener presente la maggiore complessità del quadro clinico per la presenza di comorbidità, di frequenti effetti collaterali dei farmaci e di ridotta tolleranza a vari farmaci. Un recente studio europeo, che ha valutato la gestione del paziente anziano ricoverato per SC, ha evidenziato che gli ACE-inibitori, gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, i beta-bloccanti e gli antialdosteronici, erano meno usati nei pazienti più anziani rispetto ai soggetti più giovani (54). Il trattamento farmacologico si avvale anche nei soggetti anziani di:

- 1) farmaci che hanno evidenziato la riduzione della mortalità e delle re-ospedalizzazioni nei vari trial clinici: ACE-inibitori (ACE-i) o antagonisti recettoriali

dell'angiotensina II (ARBs), beta-bloccanti, antialdosteronici;

- 2) farmaci che riducono i sintomi (diuretici e glicosidi cardioattivi).

Si raccomanda di iniziare sempre la terapia con ACE-i o antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, e soprattutto con i beta-bloccanti a basso dosaggio e di incrementare progressivamente i dosaggi sino alla dose massima tollerata dal paziente (50). Nei pazienti anziani l'uso dei beta-bloccanti può essere limitato per la ridotta tolleranza e per la presenza di controindicazioni, quali la bradicardia (FC <50/minuto), l'asma bronchiale, l'ipotensione sintomatica (PA sistolica <90 mmHg), la malattia vascolare periferica. In considerazione delle frequenti comorbidità, nel paziente anziano è preferibile selezionare un beta-bloccante cardioselettivo e senza attività di vasodilatazione, quale il bisoprololo. Nei pazienti in ritmo sinusale ed elevata frequenza cardiaca (>70/min.), può essere presa in considerazione l'aggiunta della ivabradina, un farmaco che interferisce con la frequenza di scarica del pace maker sinusale senza interferire sulla pressione arteriosa. Recentemente è stato introdotto l'uso di un nuovo composto, valsartan + sacubitril che appartiene alla classe degli inibitori della neprilina (ARNI), per i pazienti con SC a bassa frazione d'eiezione che restano sintomatici nonostante la terapia ottimale. L'uso di ARNI prevede l'interruzione della terapia con ACE-inibitori o sartani. Un recente trial ha evidenziato una riduzione della mortalità e delle re-ospedalizzazioni, nonché un miglioramento dei sintomi, con l'introduzione del sacubitril/valsartan il cui uso è raccomandato dalle ultime linee guida (55).

La fibrillazione atriale è la più frequente aritmia in corso di SC; l'aritmia aumenta il rischio di complicanze tromboembo-

liche e determina peggioramento della funzione cardiaca (56). La terapia anticoagulante orale è il *gold standard* per la prevenzione dell'ictus nei soggetti con FA. Nei soggetti anziani si registra, in realtà, una ridotta prescrizione della terapia anticoagulante (57), malgrado sia stato dimostrato il beneficio clinico netto di tale trattamento anche in questa categoria di pazienti. Il sottoutilizzo degli anticoagulanti orali nella popolazione anziana è da attribuire a diverse barriere: timore di sanguinamenti correlati alla terapia; rischio di cadute; politerapia e presenza di comorbidità. È dimostrato che nei pazienti di età >75 anni l'incidenza di sanguinamenti da antagonisti della vitamina K (AVK) aumenta sino al 5% per anno (58) e gli AVK sono tra i farmaci che più frequentemente danno eventi avversi negli anziani (59). L'introduzione degli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC), come il dabigatran, inibitore diretto della trombina, e il rivaroxaban, l'apixaban e l'edoxaban inibitori diretti del fattore X attivato, ha semplificato la terapia anticoagulante; restano comunque aree di incertezze nell'uso di tali farmaci nella popolazione anziana. Una metanalisi che ha incluso i 4 studi clinici randomizzati (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, and ENGAGE AF-TIMI 48 trials), in cui sono stati valutati gli effetti dei DOAC versus warfarin per la prevenzione di eventi cardioembolici in pazienti con fibrillazione atriale, hanno evidenziato un profilo rischio-beneficio a favore dei nuovi farmaci, con una significativa riduzione degli ictus e delle emorragie intracraniche; è stato comunque segnalato un lieve incremento dei sanguinamenti gastrointestinali, in particolare nei soggetti più anziani, con insufficienza renale e in terapia con antiaggreganti (60). Un recente documento della ESC Working Group on Thrombosis ha rivalutato la terapia an-

titrombotica anche nel paziente anziano, nel quale sono evidenti i benefici, pur in presenza di un lieve aumento del rischio emorragico (61). Prima di iniziare la terapia, si consiglia l'attenta valutazione del rischio utilizzando gli score suggeriti dalle linee guida: l'HAS-BLED (ipertensione, anomala funzione renale/epatica, storia di sanguinamenti, labile INR, età >65 anni e abuso di alcol) e il CHA₂DS₂-VASc (scompenso cardiaco, ipertensione, età >65 anni, diabete, pregresso ictus/TIA, malattia vascolare, sesso femminile), per stimare rispettivamente il rischio emorragico e il rischio trombotico prima dell'uso degli anticoagulanti. L'uso di tali score può supportare la decisione della terapia anticoagulante e indicare quali pazienti vanno monitorati con maggiore attenzione. L'età non deve essere considerata un fattore di esclusione dal trattamento anticoagulante, semmai è necessario valutare il dosaggio del singolo farmaco (nei pazienti anziani è spesso indicato il dosaggio più basso) e avviare un programma di monitoraggio clinico per la verifica della *compliance* e la rivalutazione nel tempo della funzione renale ed epatica; in tal modo è possibile minimizzare i rischi della terapia anticoagulante e ottenere i massimi benefici.

Prospettive future

Le attuali raccomandazioni sulla gestione delle patologie cardiovascolari nella popolazione anziana, sono in gran parte generalizzazioni che derivano da studi effettuati in popolazioni di soggetti più giovani, senza le comorbidità multiple tipiche dell'età più avanzata. Nel mondo reale il soggetto anziano non ha una connotazione unica e l'età anagrafica è soltanto una delle molteplici variabili. In realtà il concetto di "anziano" fa riferimento ad una popolazione eterogenea ai cui estremi vi sono da

un lato i soggetti in buono stato di salute e di autonomia e dall'altro i soggetti fragili completamente dipendenti. Pertanto le attuali linee guida hanno aree grigie che richiedono ulteriori valutazioni. La distanza fra mondo reale e linee guida si potrà risolvere con studi clinici in cui vengano arruolati pazienti anziani con comorbidità multiple, deficit funzionali e cognitivi e in cui venga inserita la valutazione della fragilità. Anche gli esiti di tali studi andrebbero modificati, inserendo, insieme

a quelli convenzionali (mortalità, eventi cardiovascolari, ospedalizzazione), anche gli obiettivi che sono più consoni per una popolazione anziana (qualità della vita, mantenimento dell'indipendenza). Importanti informazioni si potranno desumere anche dai *database* amministrativi, quali quelli del Geriatric Working Group realizzato dall'AIFA con lo scopo di monitorare l'appropriatezza prescrittiva di vari farmaci attraverso indicatori di qualità specifici per l'età avanzata (62).

RIASSUNTO

L'invecchiamento della popolazione generale si associa ad una aumentata prevalenza delle patologie croniche, in particolare delle malattie cardiovascolari che sono la causa principale di morte e di maggiore disabilità nei soggetti di età >75 anni. Nel soggetto anziano, le alterazioni fisiopatologiche età correlate a carico dell'apparato cardiovascolare e la presenza di comorbidità, favoriscono l'aumentata suscettibilità alle malattie cardiovascolari. Le stesse possono facilitare le manifestazioni della fragilità, sindrome geriatrica dovuta ad alterata riserva fisiologica ed elevata vulnerabilità a condizioni stressanti. Le problematiche più comuni negli anziani sono l'ipertensione, le alterazioni del metabolismo lipidico, la cardiopatia ischemica e lo scompenso cardiaco. Le attuali linee guida offrono poche e talora incerte raccomandazioni sulla gestione delle patologie cardiovascolari nel soggetto anziano, poiché i soggetti di età >75 anni e con pluripatologie sono stati spesso esclusi dagli studi clinici. L'articolo propone alcune considerazioni sulla gestione delle più comuni patologie cardiovascolari dell'anziano e sottolinea la necessità che gli obiettivi di cura siano centrati sul paziente e tengano in giusta considerazione la qualità della vita ed il mantenimento dell'indipendenza.

Parole chiave: *malattie cardiovascolari, invecchiamento, fragilità, fisiopatologia cardiovascolare.*

Bibliografia

1. He W, Goodkind D, Kowal P. An aging world: 2015. US Census Bureau. International Population Reports (P95/09-1). Issued March 2016.
2. Dati ISTAT. Indicatori demografici 2017. 8 febbraio 2018.
3. Ouchi Y, Rakugi H, Arai H, et al. on behalf of the Joint Committee of Japan Gerontological Society (JGLS) and Japan Geriatrics Society (JGS) on the definition and classification of the elderly. Redefining the elderly as aged 75 years and older: Proposal from the Joint Committee of Japan Gerontological Society and the Japan Geriatrics Society. *Geriatr Gerontol Int.* 2017; 17: 1045-1047.
4. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2009; 119: e21-181.
5. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part II: The aging heart in health: links to heart disease. *Circulation.* 2003; 107: 346-354
6. Samani NJ, van der Harst P. Biological ageing and cardiovascular disease. *Heart* 2008; 94: 537-539.
7. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: Aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation.* 2003; 107: 139-146.
8. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res.* 1991; 68: 1560-1568.
9. Craft N, Schwartz JB. Effects of age on intrinsic

- heart rate, heart rate variability, and AV conduction in healthy humans. *Am J Physiol.* 1995; 268: H1441-1452.
10. Lindeman RD, Goldman R. Anatomic and physiologic age changes in the kidney. *Exp Gerontol.* 1986; 21: 379-406.
 11. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, et al. Cognitive Impairment Without Dementia in Older People: Prevalence, Vascular Risk Factors, Impact on Disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Geriatr Soc.* 2000; 48: 775-782.
 12. Ravaglia G, Forti P. The Conselice Study of Brain Ageing. *Immun Ageing* 2010; 7 (Suppl. 1): S2.
 13. Qiu C, Xu W, Winblad B, Fratiglioni L. Vascular risk profiles for dementia and Alzheimer's disease in very old people: a population-based longitudinal study. *J Alzheimers Dis.* 2010; 20: 293-300.
 14. Djernes JK. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand.* 2006; 113: 372-387.
 15. Axer H, Axer M, Sauer H, Witte OW, Hagemann G. Falls and gait disorders in geriatric neurology. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010; 112: 265-274.
 16. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56: M146-56.
 17. Sündermann S, Dademasch A, Praetorius J, et al. Comprehensive assessment of frailty for elderly high-risk patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 39: 33-37.
 18. Herrera AP, Snipes SA, King DW, et al. Disparate inclusion of older adults in clinical trials: priorities and opportunities for policy and practice change. *Am J Public Health.* 2010; 100 (Suppl. 1): S105-112.
 19. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 2013; 310: 959-968.
 20. Brown, David W, Giles Wayne H, et al. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens.* 2007; 20: 338-341.
 21. SHEP cooperative research group. Prevention of Stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) *JAMA.* 1991; 265: 3255-64.
 22. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 2037-2114.
 23. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Sys-tEur) Trial Investigators. *Lancet.* 1997; 350: 757-764.
 24. Beckett N, Peters R, Tuomilehto J, et al. HYVET Study Group. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial. *BMJ.* 2012; 344: d7541.
 25. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged >75 years: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315: 2673-2682.
 26. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2013; 31: 1281-1357.
 27. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESH/ESC 2018 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eu Heart J.* 2018; 00: 1-98.
 28. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2008; 336: 1121-1123.
 29. Schatz IJ, Masaki K, Yano K, et al. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet.* 2001; 358: 351-355.
 30. Brescianini S, Maggi S, Farci G, et al. Low total cholesterol and increased risk of dying: are low levels clinical warning signs in the elderly? Results from the Italian longitudinal study on aging. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51: 991-996.
 31. Prospective Study Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths. *Lancet.* 2007; 370: 1829-1839.
 32. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 7-22.
 33. Shepherd J, Blaw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 1623-1630.

34. ALLHAT-LLT Officers and Coordinators for the ALLHAT-LLT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002; 288: 2998-3007.
35. Szadkowska I, Stanczyk A, Aronow WS, et al. Statin therapy in the elderly: a review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010; 50: 114-118.23.
36. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2315-2381.
37. Gulizia MM, Colivicchi F, Ricciardi G, et al. Documento di consenso intersocietario ANMCO/ISS/AMD/ANCE/ARCA/FADOI/ GICR-IACPR/SICI-GISE/SIBioC/SIC/SICOA/SID/SIF/SIMEU/SIMG/SIMI/SISA: Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia. *G Ital Cardiol*. 2016; 17: (Suppl. 1) al N 6.
38. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2011 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123: e18-e209.
39. Dai X, Busby-Whitehead J, Forman DE, Alexander KP. Stable ischemic heart disease in the older adults. *J Geriatric Cardiol*. 2016; 13: 109-114.
40. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 34: 2949-3003.
41. Katsikis A, Theodorakos A, Kouzoumi A, et al. Prognostic value of the Duke treadmill score in octogenarians undergoing myocardial perfusion imaging. *Atherosclerosis*. 2014; 236: 373-380.
42. Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, et al. Impact of an initial strategy of medical therapy without percutaneous coronary intervention in high-risk patients from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial. *Am J Cardiol*. 2009; 104: 1055-1062.
43. Pfisterer M, Buser P, Osswald S, et al. 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: 1117-1123.
44. Zhang Z, Kolm P, Grau-Sepulveda MV, et al. Cost-effectiveness of revascularization strategies: the ASCERT study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1-11.
45. Rich MW. Heart Failure in the 21st Century: A Cardiogeriatric Syndrome. *Journal of Gerontology. Medical Sciences*. 2001; 56: n. 2, M88-M96.
46. O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS, et al. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT HF registry. *J Card Fail*. 2005; 11: 200-205.
47. Tavazzi L, Senni M, Metra M, et al. IN-HF (Italian Network on Heart Failure) Outcome Investigators. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. *Circ Heart Fail*. 2013; 6: 473-481.
48. Ministero della Salute, Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero, Dati SDO 2016.
49. Manzano L, Escobar C, Cleland JC, Flather M. Diagnosis of elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14: 1097-1103.
50. Ponikowsk P, Voors AV, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology 2016. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2129-2200.
51. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, et al. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 4: 1527-1537.
52. Belfiore A, Palmieri VO, Di Gennaro C, et al. Long-term management of chronic heart failure patients in internal medicine. *Intern Emerg Med*. 2019 Jan 18. doi: 10.1007/s11739-019-02024-4. [Epub ahead of print]
53. Masoudi FA, Havranek EP, Wolfe P, et al. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J*. 2003; 146:250-257.
54. Komajda M, Hanon O, Hochadel M, et al. Management of octogenarians hospitalized for heart failure in Euro Heart Failure Survey I. *Eur Heart J*. 2007; 28: 1310-1318.
55. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371: 993-1004.

56. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2893-2962.
57. Marcucci M, Iorio A, Nobili A, et al. Factors affecting adherence to guidelines for antithrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation admitted to internal medicine wards. *Eur J Intern Med*. 2010; 21: 516-523.
58. Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G. Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2001; 85: 418-422.
59. Hajjar ER, Hanlon JT, Artz MB, et al. Adverse drug reaction risk factors in older outpatients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2003; 1: 82-89.
60. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2014; 383-955-962.
61. Andreotti F, Rocca B, Husted B, et al. on behalf of the ESC Thrombosis Working Group Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart Jour*. 2015; 36: 3238-3249.
62. Bernabei R, Caputi A, Di Cioccio L, et al. Need for redesigning pharmacologic research in older individuals. A position statement of the Geriatric Working Group of the Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011; 66: 66-67.