

I β -bloccanti nello scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco è una condizione clinica in cui l'attivazione del sistema adrenergico svolge un ruolo importante nella progressione della malattia. Negli ultimi dieci anni sono stati effettuati molti studi di intervento con β -bloccanti nei pazienti con scompenso cardiaco. Questi studi hanno prodotto solide evidenze del beneficio di tale trattamento su mortalità, ospedalizzazioni, miglioramento della frazione di eiezione e sulla necessità di trapianto cardiaco. Ancora controverso rimane il ruolo di questi farmaci sulla capacità funzionale. Con la pubblicazione dei risultati degli ultimi trial svolti, l'indicazione al trattamento con β -bloccanti è estesa a tutti i pazienti con scompenso e disfunzione ventricolare sinistra di qualsiasi gravità. E' comunque necessario iniziare il trattamento con cautela, in pazienti stabili e con dosaggi bassi da aumentare progressivamente. Non è stata dimostrata la maggior efficacia di una molecola rispetto ad un'altra anche se il carvedilolo, presentando una serie di caratteristiche e proprietà ancillari, risulta essere il β -bloccante più prescritto. (*Trends Med 2002; 2(1):21-28*).

© 2002 Pharma Project Group srl

Gianna Fabbri, Maurizio Marini, Aldo P. Maggioni
Centro Studi ANMCO
Firenze

Key words:
heart failure
beta-blockers
carvedilol

 **Aldo P. Maggioni**
Centro Studi ANMCO
Via La Marmora, 34
50121 Firenze
Tel. 055/5001703 – 588972
Fax 055/583400
e-mail: centro_studi@anmco.it

L'osservazione che, nei pazienti con SC cardiaco (SC), i livelli di catecolamine circolanti sono elevati risale ai primi anni '60¹. A lungo è stato ritenuto che gli effetti dell'attivazione del sistema adrenergico, quali l'aumento dell'inotropismo e della frequenza cardiaca, fossero non solo benefici, ma addirittura indispensabili per mantenere una gittata cardiaca adeguata alle necessità dell'organismo². Sulla base di queste osservazioni, il trattamento dei pazienti con SC con β -bloccanti (BB) è stato controindicato fino a circa 10 anni fa, quando sono stati chiariti alcuni aspetti fisiopatologici di questa sindrome che ne hanno modificato sia l'inquadramento che la terapia. Si è quindi

passati dalla visione dello SC cronico come disordine puramente emodinamico all'ipotesi di un coinvolgimento e di un'alterazione dei sistemi neuroendocrini³; inoltre è divenuto progressivamente sempre più evidente che l'interazione fra sistema nervoso adrenergico e cuore è molto più complessa di quanto precedentemente ipotizzato. E' ormai accertato che l'esposizione prolungata dei recettori adrenergici β_1 , β_2 ed α_1 miocardici ad elevati livelli di catecolamine produce effetti dannosi⁴, promuovendo l'ipertrofia, l'ischemia e l'apoptosi cellulare⁵, e rappresenta un fattore fondamentale nella progressione della malattia⁶. Inoltre, i livelli di catecolamine circolanti

crescono nei pazienti scompensati proporzionalmente alla severità della sindrome e risultano direttamente correlati alla mortalità⁷. Queste, e le ulteriori osservazioni che hanno dimostrato su modelli animali che la somministrazione di farmaci che interagiscono con il sistema adrenergico è in grado di rallentare lo sviluppo dello SC^{8,9}, hanno stimolato la realizzazione di una serie di studi clinici diretti a valutare l'effetto della terapia con β -bloccanti nello scompenso.

Studi clinici

Già negli anni '70, in Svezia erano state effettuate alcune sperimentazioni con BB su pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa e non responsivi a digitale e diuretici¹⁰ ma, nonostante i risultati positivi, ancora per diversi anni questi farmaci sono stati considerati controindicati nello scompenso. Solo nel 1988 sono stati pubblicati i risultati del primo studio controllato, di grandi dimensioni, sulla somministrazione di metoprololo in pazienti con cardiomiopatia dilatativa¹¹: tale studio, pur non dimostrando una riduzione della mortalità, ha contribuito a sfa-

utare l'esistenza di una controindicazione assoluta all'utilizzo di questi farmaci nello SC ed a promuovere ulteriori trial clinici.

In alcuni di questi studi, effettuati ricercando end-point di tipo fisiopatologico, quali il miglioramento della funzione sistolica del ventricolo sinistro e della capacità funzionale^{12,13}, il trattamento con BB, protratto per almeno tre mesi, ha dimostrato di migliorare la funzione sistolica del ventricolo sinistro e di promuovere la regressione dell'ipertrofia ventricolare; in pratica, quindi, di agire su quei fenomeni di "rimodellamento" che caratterizzano la progressione dello SC e nei quali sono coinvolti non solo fattori emodinamici, ma soprattutto fattori neuroendocrini e biumorali (fattori di crescita e citochine)^{12,13}. Più controverso, invece, è rimasto l'effetto sulla capacità funzionale, che è stato dimostrato solo in alcuni degli studi effettuati^{14,15}.

A partire dal 1996 sono stati pubblicati i risultati di importanti trial clinici di intervento disegnati e dimensionati per valutare l'effetto dei BB in aggiunta alla terapia standard, sulla mortalità e sulle ospedalizzazioni in pazienti con SC e disfunzione

Negli studi clinici più recenti i benefici dei β -bloccanti sulla mortalità sono stati quantificati in 3.8 vite salvate ed un risparmio di 4 ricoveri ospedalieri ogni 100 pazienti trattati.

sistolica del ventricolo sinistro. La tabella 1 riassume le caratteristiche dei principali trial con BB nell'insufficienza cardiaca. I primi tre grandi studi randomizzati, l'U.S. Carvedilol Heart Failure Trial Programme¹⁶, il METOPROLOL CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure Study (MERIT-HF)¹⁷ ed il Cardiac Insufficiency BISOPROLOL Study II (CIBIS II)¹⁸ sono stati interrotti precocemente per l'evidente beneficio ottenuto nel gruppo dei pazienti in trattamento attivo. Sulla base dei risultati dell'U.S. Carvedilol Programme, il carvedilolo è stato approvato in vari Paesi per la terapia dello SC con disfunzione sistolica e sono state prodotte le prime Linee Guida in cui viene raccomandata l'aggiunta di tale farmaco alla terapia standard dello SC¹⁹.

Tabella 1. Caratteristiche dei principali trial con β -bloccanti nello scompenso.

Trial	Anno	Farmaco	N° paz	NYHA	Età media (anni)	FE (%)	Mortalità annua (gruppo placebo)	Riduzione mortalità
US Carvedilol	1996	Carvedilolo	1094	II-III	58	≤35	12%	65%
MERIT HF	1999	Metoprololo	3991	II-III	64	≤35	9.4%	35%
CIBIS II	1999	Bisoprololo	2647	III	61	≤40	13.2%	34%
COPERNICUS	2001	Carvedilolo	2289	III-IV	63	<25	18.5%	35%
BEST	2001	Bucindololo	2708	III-IV	60	≤35	17%	NS

Una recente metanalisi ha analizzato i dati di 22 trial che avevano come end-point la mortalità e che hanno reclutato complessivamente 10135 pazienti con SC e frazione di eiezione minore del 40%²⁰. La durata media del follow up non è mai stata inferiore a tre mesi; i farmaci più usati erano metoprololo, carvedilolo e bisoprololo ed erano adeguatamente rappresentati sia i pazienti con eziologia ischemica (59%), che non ischemica (41%). In 15 dei 22 studi era prevista una fase di run-in. Dall'analisi sono stati esclusi i trials che utilizzavano BB con attività simpaticomimetica intrinseca e quelli in cui erano stati inclusi pazienti con infarto miocardico acuto. La riduzione della mortalità è risultata complessivamente del 35% nel gruppo dei trattati rispetto ai controlli, mentre i ricoveri per peggioramento dello SC sono risultati ridotti del 36%. Se consideriamo che negli studi più recenti^{17,18,21} la mortalità ad 1 anno nel gruppo placebo è risultata mediamente del 12%, ciò significa un risparmio di 3.8 vite e di 4 ricoveri ospedalieri ogni 100 pazienti trattati.

L'analisi delle caratteristiche dei pazienti inclusi nei 22 studi considerati rivela che, nonostante non ci fossero limitazioni riguardo alla gravità della malattia, i pazienti in classe NYHA IV rappresentano solo il 5% della popolazione totale. Anche l'età media dei pazienti nei diversi trial (range 48-67 anni) risulta inferiore a quella riscontrata nella popolazione reale dei pazienti con SC. Ne deriva che in tale metanalisi risultavano escluse proprio due delle categorie di pazienti in cui la mortalità è più elevata: gli anziani, caratterizzati da un'elevatissima prevalenza della sindrome²², ed i pazienti con

malattia in fase più avanzata.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di due studi condotti su questa seconda categoria di pazienti, quelli con SC in fase avanzata. Il Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study²³ ha arruolato pazienti con segni o sintomi di SC a riposo o per sforzi lievi e frazione di eiezione <25%. La durata media del follow-up è stata di 10.4 mesi. Il trial è stato interrotto prematuramente per l'evidente beneficio registrato nei pazienti trattati con carvedilolo, nei quali si è avuta una riduzione del rischio di morte del 35% e dell'end-point combinato, morte più ospedalizzazione, del 24%. Il beneficio è apparso ancora più evidente nei pazienti con frazione di eiezione inferiore al 15% ed almeno tre ricoveri per SC nell'anno precedente all'ingresso nello studio. In questo sottogruppo, nel quale la mortalità ad un anno nel braccio placebo era del 24%, e quindi doppia rispetto a quella dello stesso braccio dello studio generale, il trattamento con carvedilolo ha determinato una riduzione del 39% della mortalità e del 29% dell'end-point combinato. L'altro studio, Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST)²⁴ ha reclutato pazienti in classe NYHA III-IV (92 ed 8%, rispettivamente) assegnandoli al trattamento con bucindololo, un BB non selettivo, o a quello con placebo. La durata media del follow-up è stata di 2 anni. Anche questo studio è stato interrotto precocemente: al momento dell'interruzione non c'erano differenze significative nella mortalità dei due gruppi di trattamento, pur esistendo una tendenza in favore dei pazienti trattati con bucindololo.

La spiegazione dei risultati non convincenti ottenuti con il bu-

cindololo potrebbe essere legata almeno in parte alle proprietà del farmaco: il bucindololo blocca il rilascio di noradrenalina e provoca una risposta simpaticolitica che potrebbe essere deleteria o comunque limitarne l'efficacia, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento²⁵. Un'altra possibile motivazione dipenderebbe dalle caratteristiche della popolazione arruolata: in questo studio infatti, a differenza degli altri trial, è stata inclusa una percentuale elevata di pazienti di razza afro-americana, nei quali non è stato evidenziato alcun beneficio sulla mortalità (HR 1.17, IC 95% 0.89-1.53), a differenza di quanto avviene in pazienti delle altre razze (HR 0.82, IC 95% 0.70-0.96). In effetti l'interazione della razza di provenienza con la risposta al trattamento con BB era già stata osservata in altri studi, in riferimento sia all'ipertensione arteriosa²⁶ che allo SC²⁷.

Recentemente lo studio **CA**rvedilol **P**ost infarct su**R**vival **CO**ntrol in LV dysfunction (**CAPRICORN**)²⁸ ha evidenziato l'efficacia del trattamento con carvedilolo in pazienti con infarto acuto recente (3-21 giorni) e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro. Nel gruppo dei pazienti trattati con BB la riduzione di mortalità è stata del 23%, un valore che, pur non rag-

Allo stato attuale l'impiego di beta bloccanti, in aggiunta alla terapia standard, costituisce un obiettivo miglioramento terapeutico nei pazienti con scompenso e disfunzione sistolica ventricolare sinistra di qualsiasi gravità ed eziologia.

giungendo il livello di significatività previsto, costituisce un risultato rilevante.

I β -bloccanti nella pratica clinica

L'indicazione emersa dai primi studi sulla maggiore efficacia dei β -bloccanti nelle forme di SC legate a cardiomiopatia dilatativa è stata progressivamente smentita dai risultati ottenuti nei pazienti con patologia ischemica. Attualmente quindi, possiamo considerare dimostrato l'effetto favorevole del trattamento con BB in aggiunta alla terapia standard in tutti i pazienti con SC e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro di qualsiasi gravità ed eziologia. Le uniche categorie di pazienti per cui non esistono ancora evidenze consolidate, sono quelli con SC e funzione sistolica conservata e gli anziani.

Nonostante tali evidenze di efficacia, esistono alcuni aspetti che devono essere tenuti presenti per trasferire in maniera corretta i risultati dei trial nella pratica clinica quotidiana: in tutti gli studi effettuati, un requisito fondamentale dei pazienti inclusi era la stabilità sia clinica che terapeutica; anche negli studi che

hanno incluso i pazienti con SC in fase avanzata, come il **Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival trial (COPERNICUS)** o il **BEST**^{23,24}, tutti i pazienti erano "euvolemici", cioè privi di edemi periferici, ascite e rantoli all'ascoltazione.

Un'attenzione particolare meritano anche le modalità di somministrazione dei BB. Indipendentemente dal fatto che in alcuni studi sia stata effettuata una fase di run-in, che ha finito per selezionare i pazienti che meglio tolleravano il farmaco, la terapia è sempre stata iniziata con dosaggi bassi, che sono stati progressivamente aumentati (up-titration) fino al dosaggio massimo tollerato, tenendo sotto stretto controllo sia i sintomi che i principali parametri emodinamici. Queste precauzioni nella modalità di somministrazione ha garantito un tollerabilità superiore all'80% ed ha permesso ad un'elevata percentuale di pazienti di raggiungere i dosaggi di mantenimento ottimali.

Quindi il trattamento con β -bloccanti nello scompenso cardiaco deve essere iniziato in pazienti clinicamente stabili e con dosaggi bassi; questi devono

essere incrementati progressivamente secondo schemi terapeutici predefiniti, fino al dosaggio massimo tollerato da continuare indefinitamente.

Le molecole testate nei trial sono diverse e risultati positivi sono stati ottenuti con molti β -bloccanti, anche se i farmaci più utilizzati sono metoprololo, bisoprololo e, soprattutto, il carvedilolo. La tabella 2 riporta le principali caratteristiche farmacologiche dei farmaci β -bloccanti utilizzati nei principali trial.

Quale β -bloccante?

Dai risultati degli studi condotti fino a questo momento non è possibile desumere se le differenti proprietà dei farmaci abbiano rilevanza dal punto di vista clinico. L'unica modalità per valutare la differente efficacia e tollerabilità fra farmaci della stessa classe è quella di effettuare una comparazione diretta tra le diverse molecole. A questo scopo è stato allestito lo studio **Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET)** in cui vengono confrontati carvedilolo e metoprololo.

Il carvedilolo è stato il primo β -bloccante ad essere approvato dalle Autorità Regolatorie per la

Tabella 2. Caratteristiche farmacologiche e proprietà ancillari dei principali β -bloccanti usati nello scompenso.

Farmaco	Blocco β_1	Blocco β_2	Blocco α_1	Vasodilatazione periferica iniziale	Attività antiossidante di mantenimento	Dose giornaliera iniziale	Dose giornaliera di mantenimento
Carvedilolo	++	++	+	Si	++	6.25 mg	50 mg
Metoprololo	++	0	0	No	0	10 mg 25 mg (CR/XL)	150 mg 200 mg (CR/XL)
Bisoprololo	++	0	0	No	0	1.25 mg	10 mg
Bucindololo	++	++	+	Si	0	12.5 mg	200 mg

terapia dello SC ed ha una serie di caratteristiche che lo distinguono dagli altri farmaci della stessa classe. E' un antagonista non selettivo dei recettori adrenergici (β_1 , β_2 , α), privo di attività simpaticomimetica intrinseca²⁹ e dotato di proprietà ancillari non condivise da nessun altro farmaco della stessa classe, quali l'azione antiossidante, antiproliferativa e calcioantagonista quando somministrato ad alte dosi³⁰. Le proprietà α -bloccanti e la vasodilatazione periferica possono svolgere un ruolo benefico nelle fasi iniziali del trattamento riducendo il post-carico ed attenuando, quindi, l'effetto inotropo negativo legato alla somministrazione di questo farmaco, anche se non è chiaro il ruolo del blocco dei recettori alfa nel trattamento a lungo termine.

Le proprietà antiossidanti del carvedilolo e quelle, ancora superiori, di alcuni suoi metaboliti³¹, sembrano fondamentali nel rallentare la progressione della malattia aterosclerotica preven-

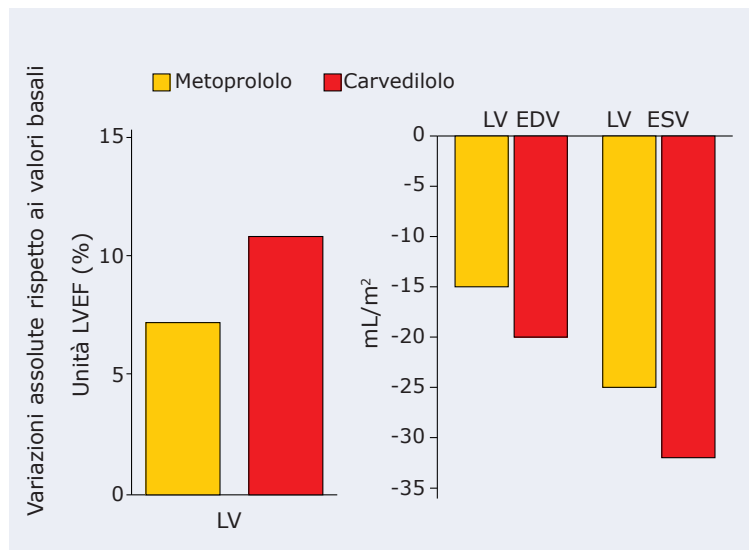
endo l'ossidazione delle LDL ed impedendone così l'ingresso negli spazi subendoteliali, requisito essenziale per la formazione della placca³². Inoltre l'effetto antiossidante del carvedilolo esercita attività protettiva su alcune funzioni endoteliali: in particolare, è stato dimostrato che la somministrazione di questo farmaco in pazienti con malattia coronarica migliora la cosiddetta dilatazione "endotelio dipendente"^{33,34}. I dati oggi disponibili suggeriscono che l'inattivazione di grosse quantità di ossido nitrico sia alla base della disfunzione endoteliale presente nei pazienti con coronaropatia ed aterosclerosi³⁵, ma anche in quelli con ipertensione arteriosa, diabete ed ipercolesterolemia, e che il carvedilolo contrasti questo meccanismo. Le implicazioni di queste proprietà specifiche del carvedilolo potrebbero essere di notevole rilevanza clinica specialmente per i pazienti con SC che presentano fattori di rischio addizionali, quali l'ipertensione arteriosa ed

il diabete, che concorrono ad alterare la funzione endoteliale.

Alterazioni metaboliche, scompenso cardiaco e β -bloccanti

I diabetici costituiscono un sottogruppo particolare dei pazienti con SC: in questi soggetti la prognosi sembra infatti essere ancora peggiore^{36,37}. I β -bloccanti tradizionali hanno un effetto negativo sul profilo glucidico, inducono intolleranza al glucosio ed insorgenza di diabete, alterando la capacità dell'insulina di promuovere la captazione di glucosio a livello periferico³⁸; per tale motivo sono sempre stati controindicati nello SC. Il profilo di sicurezza sull'assetto glucidico non si è però dimostrato uguale per tutti i BB: in uno studio comparativo metoprololo *vs* carvedilolo è stato osservato un significativo miglioramento della tolleranza glucidica con il carvedilolo³⁸. Lo studio MOCHA (Multicenter Oral Carvedilol Heart failure Assessment)³⁹ ha dimostrato che il carvedilolo riduce la mortalità rispetto al placebo sia nei pazienti diabetici che nei pazienti non diabetici. Sempre dal punto di vista metabolico il carvedilolo, a differenza degli altri BB, non determina peggioramento del profilo lipidico dei pazienti dislipidemici ed ipertesi⁴⁰. Infine, sempre tramite un meccanismo antiossidante, il carvedilolo sembra in grado di sopprimere parzialmente il meccanismo di trascrizione del segnale del TNF- α , una citochina il cui livello ematico è aumentato nello scompenso e che è coinvolta nei meccanismi di apoptosi e di rimodellamento miocardico⁴¹. L'insieme delle proprietà farmacologiche ancillari del carvedilolo, lo rendono una scelta

Figura 1. Variazioni assolute rispetto al basale della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) del volume telediastolico (EDV) e telesistolico (ESV) dopo trattamento con metoprololo o carvedilolo per 13-15 mesi. (Adattata da Metra M⁴³).



sicura e preferibile ad altri β -bloccanti. D'altra parte, i risultati favorevoli in termini di riduzione di mortalità ottenuti con metoprololo e bisoprololo sono stati del tutto analoghi a quelli prodotti dal carvedilolo. Questa osservazione può mettere in dubbio la reale rilevanza clinica degli effetti farmacologici peculiari del carvedilolo. Solo il confronto diretto metoprololo/

carvedilolo, in corso nello studio COMET, darà una risposta sicura circa la reale differenza di efficacia fra questi β -bloccanti. Sono stati recentemente pubblicati i risultati comparativi di carvedilolo vs metoprololo su tre distinti parametri emodinamici (figura 1).

Vale la pena ricordare che rimangono alcune controindicazioni assolute ai BB, quali la pre-

senza di blocchi atrio-ventricolari di II o III grado, broncopneumopatia cronica di grado severo, grave arteriopatia periferica o ipotensione. Inoltre alcuni studi hanno dimostrato che l'uso di β -bloccanti con attività simpaticomimetica intrinseca, aumenta il rischio di morte nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra di origine ischemica⁴². **TiM**

Key message

Le congetture relative alla fisiopatologia dello SC ed alla mancanza di razionale al blocco dei recettori adrenergici nei pazienti con SC sono state sostituite dalla certezza che l'impiego dei beta bloccanti costituisce una scelta terapeutica obbligata nella terapia dello SC. Tutte le molecole appartenenti a questa classe hanno dimostrato di migliorare la prognosi e la gestione del paziente con SC. Molecole con proprietà ancillari di interesse, nonostante il bisogno di conferme cliniche più convincenti, sembrano indicare la presenza in alcuni beta bloccanti di effetti benefici aggiuntivi e, a questo proposito, il profilo farmacologico del carvedilolo sembra particolarmente apprezzabile, soprattutto in relazione alla sua inerzia sull'assetto glicemico e lipidico. Le osservazioni più recenti confermano e rafforzano il ruolo centrale dei BB nel trattamento cronico del paziente con SC.

Beta-blockers in congestive heart failure

Summary

Long term activation of the sympathetic nervous system exerts an important role in the progression of heart failure. The role of beta blocker treatment in patients with heart failure has been debated for many years. The results of recent placebo-controlled studies on the addition to standard therapy of beta blockers have confirmed a significant beneficial effect on ventricular function, morbidity and mortality. Available evidence suggests that a wide variety of patients with heart failure, including those with severe heart failure, should be considered for beta blocker therapy. Therefore, these drugs should be administered cautiously and the dose slowly uptitrated in all patients, as symptoms may transiently worsen. Once treatment is started and the maintenance dosage is reached, the treatment should be continued indefinitely at the maximal tolerated dosage. It is still unknown whether all beta blockers have similar benefit/risk profile and only studies, which directly compare the different agents, will provide final conclusions. The results of the ongoing Carvedilol and Metoprolol European Trial will therefore be of great interest. Carvedilol, a non selective beta receptor antagonist that also blocks α_1 receptors, has some specific properties (antioxidant and antiendothelin effects) that may explain a more favorable tolerability profile towards an effective management of heart failure.

Fabbri G, Marini M, Maggioni AP. Beta-blockers in congestive heart failure. *Trends Med* 2002; 2(2):21-28.

Bibliografia

1. Chidsey CA, Harrison DC, Braunwald E. Augmentation of the plasma norepinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure. *N Eng J Med* 1962; 267:650-654.
2. Braunwald E, Chidsey CA. The adrenergic nervous system in the control of the normal and failing heart. *Proc R Soc Med* 1965; 58:1063-1066.
3. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:248-254.
4. Kaye DM, Lefkowitz J, Jennings GL, *et al.* Adverse consequence of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1257-1263.
5. Bristow MR. β -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101:558-569.
6. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, *et al.* A rationale for the use of β -blockers as standard treatment for heart failure. *Am Heart J* 2000; 139:511-521.
7. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, *et al.* Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic heart failure. *N Eng J Med* 1984; 311:819-854.
8. ver Donck L, Wouters L, Olbrich HG, *et al.* Nebivolol increases survival in cardiomyopathic hamsters with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18:1-3.
9. Sabbah HN, Shimoyama H, Kono T, *et al.* Effects of long-term monotherapy with enalapril, metoprolol and digoxin on the progression of left ventricular dysfunction and dilation in dogs with reduced ejection fraction. *Circulation* 1994; 89:2852-2859.
10. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, *et al.* Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37:1022-1036.
11. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, *et al.* Beneficial effects of metoprolol in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342:1441-1446.
12. Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biologic properties of the chronically failing heart: a new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996; 94:2285-2296.
13. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, *et al.* Time course of improvement in left ventricular function, mass, and geometry in patients with congestive heart failure treated with β -adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1154-1161.
14. Hjalmarson A, Kneider M, Waagstein F. The role of β blockers in left ventricular dysfunction and heart failure. *Drugs* 1997; 54:501-510.
15. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. The randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation* 2000; 101:378-384.
16. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, *et al.* The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Eng J Med* 1996; 334:1349-1355.
17. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT HF). *Lancet* 1999; 353:2001-2007.
18. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353:9-13.
19. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22:1527-1560.
20. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. β blockers in congestive heart failure: a Bayesian metanalysis. *Ann Intern Med* 2001; 134:550-560.
21. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997; 349:375-380.
22. Petrie MC, Berry C, Stewart S, *et al.* Failing ageing hearts. *Eur Heart J* 2001; 22:1978-1990.
23. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, *et al.* Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Eng J Med* 2001; 344:1651-1658.
24. The Beta Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Eng J Med* 2001; 344:1358-1365.
25. Braunwald E. Expanding indications for beta blockers in heart failure. *N Eng J Med* 344; 22:1711-1712.
26. Johnson JA, Burlew BS, Stiles RN. Racial differences in the adrenoceptor mediated responsiveness. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25:90-96.
27. Yancy C, Fowler MB, Colucci WS, *et al.* Response of black heart failure patients to carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(Suppl A):284A.
28. Dargie HJ. Effect of Carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001; 357:1385-1390.
29. Carvedilol. In: *Drugs facts and comparisons*. St Louis: Facts and comparisons, 1997:901-904.
30. Oetl K, Greilberger J, Zangger K, *et al.* Radical-scavenging and iron-chelating properties of carvedilol, an antihypertensive drug with antioxidative activity. *Biochem Pharmacol* 2001; 62:241-248.
31. Yue T-L, McKenna PJ, Gu JL, *et al.* Carvedilol, a new vasodilating β -adrenoceptor blocker antihypertensive drug, protects endothelial cells from damage initiated by xanthine-xanthine oxidase and neutrophils. *Cardiol Res* 1994; 28:400-406.
32. Nichols AJ, Gellai M, Ruffolo RR Jr. Studies on the mechanism of arterial vasodilatation produced by the novel antihypertensive agent. *Fundam Clin Pharmacol* 1991; 5:25-38.
33. Matsuda Y, Akita H, Terashima M, *et al.* Carvedilol improves endothelium-dependent dilatation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2000; 140:753-759.
34. β blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial

- of propranolol in patients with acute myocardial infarction, I: mortality results. *JAMA* 1987; 247:1707-1714.
35. **Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, et al.** Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21:1368-1375.
 36. **Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al.** Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC Norfolk). *BMJ* 2001; 322:15-18.
 37. **Lithell H, Pollare T, Vessby B.** Metabolic effects of pindolol and propranolol in a double-blind cross-over study in hypertensive patients. *Blood Press* 1992; 1:92-101.
 38. **Jacob S, Rett K, Wicklamayr M, et al.** Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996; 14:489-494.
 39. **Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al.** Effects of carvedilol on left ventricular function and mortality in diabetic versus non-diabetic patients with ischaemic or not-ischaemic dilated cardiomyopathy. (abstr) *Eur Heart J* 1996, 17:P450.
 40. **Hauf-Zachariou U, Widmann L, Zulsdorf B, et al.** A double blind comparison of the effects of carvedilol and captopril on serum lipid concentrations in patients with mild to moderate essential hypertension and dyslipidaemia. *Eur J Clin Pharm* 1993, 347:1199-1201.
 41. **Rossig L, Haendeler J, Mallat Z, et al.** Congestive heart failure induces endothelial cell apoptosis: protective role of carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:208-209.
 42. **Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al.** Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* 1996; 348:7-12.
 43. **Metra M, Giubbini R, Nodari S, et al.** Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effect of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000; 102:546-551.