- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:18:49

# La prova da sforzo per valutare l'efficacia della terapia farmacologica

Oreste Febo, Franco Cobelli

*Divisione di Cardiologia, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Centro Medico, Montescano (PV)*

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (3): 393-399)

Ricevuto il 30 novembre 1999; accettato il 30 gennaio 2000.

*Per la corrispondenza:*

Dr. Oreste Febo

*Divisione di Cardiologia Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS Centro Medico 27040 Montescano (PV)*

L'aumento della mortalità e la riduzione della capacità funzionale sono gli elementi che maggiormente caratterizzano i pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico. Il test da sforzo è proposto come mezzo idoneo per valutare il miglioramento dello stato di salute, insieme al rilievo dei sintomi e segni, del numero delle ospedalizzazioni e della "qualità di vita" del paziente. Frequentemente ci si interroga sull'opportunità di utilizzare in questi pazienti i test massimali limitati dai sintomi, eseguiti in laboratorio, ma non riproducibili durante la vita di tutti i giorni, oppure test submassimali che riflettono di più l'attività quotidiana e quindi più sensibili nel valutare il reale stato di salute e le sue modificazioni nel singolo paziente[1]. Per esempio, particolare enfasi è stata data al test dei 6 min come valida alternativa al test massimale ma occorre non prescindere dai limiti del test submassimale che mostra labilità del risultato e che richiede particolari accortezze metodologiche nella sua applicazione[2].

Spesso in letteratura ci si è trovati di fronte a discordanza degli effetti farmacologici valutati su singoli end-point: tipico è l'esempio degli inotropi che a fronte di un miglioramento dei sintomi e della capacità di esercizio hanno per contro determinato un netto incremento della mortalità. Anche per altri farmaci, sebbene con valenze diverse, il rapporto tolleranza all'esercizio ed implicazioni prognostiche presenta alcune contraddizioni che sono in parte spiegabili sia con le diverse modalità d'azione delle molecole considerate sia con le complesse modificazioni fisiopatologiche indotte dalla sindrome da scompenso cardiaco; esempi tipici gli ACE-inibitori ed i β-bloccanti che sicuramente aumentano la sopravvivenza ma i cui effetti sulla tolleranza all'esercizio sono equivoci.

Come raccomandato nella 24ª Conferenza di Bethesda[3] la valutazione della capacità funzionale di un paziente affetto da scompenso cardiaco non dovrebbe essere effettuata prima di aver ottimizzato e massimizzato il trattamento farmacologico (ACE-inibitori, vasodilatatori, diuretici, β-bloccanti) e cioè fino a che non sia regredita la congestione clinica o fino a che ripetuti potenziamenti terapeutici non siano limitati da importanti ipotensioni (pressione arteriosa sistolica < 80 mmHg) o innalzamenti significativi dell'azotemia. Inoltre anche ogni fattore reversibile di scompenso, sia cardiaco (ad esempio bradi-, tachiaritmia, ecc.) che extracardiaco (ad esempio anemia, distiroidismo, ecc.) deve essere considerato per un adeguato trattamento terapeutico prima di avviare il paziente ad una valutazione del consumo di ossigeno di picco ($VO_2$ picco).

## Effetti degli ACE-inibitori e degli inibitori dell'angiotensina II

Gli ACE-inibitori sono certamente diventati una terapia fondamentale nell'insufficienza cardiaca soprattutto per i noti effetti sulla prognosi[4-6]. Dobbiamo comunque ricordare che il loro utilizzo era stato inizialmente approvato per il loro effetto sulla capacità funzionale; infatti numerosi trial comparandoli con il placebo avevano mostrato un significativo miglioramento sia dei sintomi che della capacità di esercizio dei pazienti affetti da scompenso cardiaco[7,8]. Il miglioramento della tolleranza all'esercizio è tuttavia risultato minore rispetto a quello ottenuto con altri vasodilatatori che non hanno un'azione sull'asse renina-angiotensina (nitrati + idralazina)[9].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:18:49



Gli effetti degli ACE-inibitori sulla capacità funzionale sembrano essere un effetto di classe[8]. In letteratura esistono segnalazioni discordanti sul miglior effetto delle molecole *long-acting* rispetto alle *short-acting* sul miglioramento della capacità di esercizio[10,11]. Le stesse incertezze le ritroviamo anche per quanto riguarda il basso e l'alto dosaggio[12,13]. È importante sottolineare che gli effetti benefici degli ACE-inibitori sulla capacità di esercizio si evidenziano tardivamente, dopo 2-4 settimane o più di trattamento[7,8], a differenza degli effetti emodinamici e neurormonali che si manifestano anche dopo periodi di trattamento più breve. Come sottolineato da Metra et al.[14] i possibili meccanismi di miglioramento della capacità funzionale dopo somministrazione degli ACE-inibitori a lungo termine sono molteplici e sono riassunti in tabella I. Gli stessi autori sottolineano che per quanto concerne i meccanismi centrali, la migliorata risposta cardiovascolare all'esercizio è dovuta ad un miglioramento a lungo termine della funzione miocardica e ad *up-regulation* dei $\beta_1$-recettori e che comunque particolare importanza rivestono i meccanismi periferici. La somministrazione a lungo termine con ACE-inibitori può incrementare il flusso ematico femorale al picco dell'esercizio. L'esatto meccanismo che sta alla base di questa migliorata capacità vasodilatatoria a livello del muscolo scheletrico non è ancora perfettamente conosciuto. A tal proposito vengono invocati meccanismi diversi: riduzione del contenuto di sodio delle cellule a livello arteriolare, riduzione dell'ipertrofia a livello delle cellule muscolari arteriolari e/o un miglioramento delle capacità vasodilatatorie dell'endotelio mediato dal rilascio di ossido nitrico durante l'esercizio e che è verosimilmente dovuto ad una riduzione a livello locale di angiotensina II con incrementato rilascio di bradichinine e prostaglandine. Gli ACE-inibitori, inoltre, condizionano a lungo termine, non solo una modificazione delle proprietà intrinseche delle cellule muscolari scheletriche con un consistente incremento delle capacità ossidative delle fibre muscolari, ma anche un incremento della superficie delle fibre e della massa muscolare. È interessante notare, per quanto riguarda gli effetti sul muscolo scheletrico, come gli stessi autori segnalano che effetti simili sono stati descritti anche con il training fisico e si evidenzia la possibilità che gli effetti a lungo termine della terapia con ACE-inibitori si possano parzialmente spiegare con il condizionamento fisico successivo al miglioramento soggettivo ed al conseguente incremento dell'attività fisica del paziente. Infine si sottolinea che i miglioramenti della capacità di esercizio, dopo terapia con ACE-inibitori, possono anche derivare da modificazioni della funzione polmonare con incremento della capacità di diffusione della membrana alveolo-capillare verosimilmente mediato dall'aumento di produzione di prostaglandine.

**Tabella I.** Possibili effetti degli ACE-inibitori sulla capacità funzionale.

| |
|---|
| Effetti emodinamici centrali |
| Vasodilatazione |
| Up-regulation dei $\beta_1$-recettori |
| Miglioramento della sensibilità barorecettoriale |
| Effetti sul muscolo scheletrico |
| Inibizione del sistema renina-angiotensina del tessuto vascolare |
| Riduzione del contenuto di sodio nella parete arteriolare |
| Incremento della sintesi di ossido nitrico indotto dall'esercizio |
| Incremento del rapporto delle fibre di tipo I/tipo II |
| Incremento della massa muscolare |
| Effetti sul polmone |
| Incremento del rapporto ventilazione/perfusione |
| Incremento della capacità di diffusione alveolo-capillare |

Gli effetti degli inibitori recettoriali dell'angiotensina II sulla capacità funzionale sono simili a quelli degli ACE-inibitori[15]. L'associazione di un dosaggio ottimale di ACE-inibitori con inibitori recettoriali dell'angiotensina II si è dimostrata, in un recente studio monocentrico con 33 pazienti affetti da scompenso cardiaco severo[16], superiore al solo ACE-inibitore nel migliorare la capacità funzionale ed il $VO_2$ picco.

## Effetti dei β-bloccanti

Numerosi trial clinici, multicentrici, randomizzati contro placebo in doppio cieco hanno dimostrato l'efficacia dei β-bloccanti nel migliorare la prognosi e lo stato funzionale dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico[17-22], per contro contrastanti sono i risultati che con tali farmaci si sono ottenuti dal punto di vista ergometrico. In realtà infatti risultati positivi sono riportati solo per il metoprololo[17,23-25], ma utilizzando come unità di misura il tempo di lavoro[17,25] o i METS[23,24]. I lavori condotti con l'utilizzo di acebutololo[26], bucindololo[27-30], nebivololo[31] e labetololo[32] non mostrano invece alcun risultato in termini di incremento della capacità lavorativa, comunque misurata. Per quanto si riferisce ai lavori sul carvedilolo[33-38], solo nello US Carvedilol Heart Failure Study e nei lavori parziali che di esso facevano parte[35-38], la capacità lavorativa (pur aumentata) era misurata mediante il test sottomassimale dei 6 min e non con un test ergometrico. Negli altri due lavori[33,34] che adottavano invece un test cardiopolmonare non si sono evidenziate modificazioni in termini di $VO_2$ picco.

Una motivazione di risultati ergometrici così complessivamente poco significativi potrebbe essere la riduzione della frequenza cardiaca indotta dai β-bloccanti durante il test da sforzo: il conseguente ridotto incremento della portata cardiaca impedirebbe infatti che il miglioramento della funzione ventricolare, indotto a riposo dal farmaco, potesse esprimersi in un adeguato incremento della massima capacità funzionale. Tale effetto sarebbe minimizzato per carichi sottomassimali e

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:18:49



ciò spiegherebbe i risultati positivi riscontrati nello US Carvedilol Heart Failure Study con il test dei 6 min.

È inoltre da considerare che i farmaci $\beta_1$-selettivi (ed in particolare il metoprololo), a differenza del carvedilolo e del bucindololo, sono in grado di indurre una *up-regulation* dei $\beta_1$-recettori adrenergici[39,40]. Tale effetto, assieme alla mancanza di una inibizione dei $\beta_2$-recettori (che sono invece in grado di indurre un incremento della frequenza cardiaca da sforzo) potrebbe spiegare la maggior evidenza di un incremento della capacità lavorativa con il metoprololo rispetto agli altri β-bloccanti. Il carvedilolo ed il bucindololo posseggono inoltre un'azione vasodilatatrice periferica che potrebbe di per sé inibire ulteriormente l'attività β-recettoriale.

In generale è inoltre da considerare il fatto che essendo i β-bloccanti farmaci che riducono significativamente la mortalità, nei trial controllati potrebbe crearsi una disparità fra i due bracci di trattamento per una maggiore mortalità nel gruppo di pazienti trattati con placebo e riguardante proprio i soggetti più compromessi. Ciò porterebbe, per selezione, ad un incremento artificioso della capacità lavorativa dei pazienti del gruppo placebo ed una mancata differenza tra i due bracci della sperimentazione potrebbe costituire di fatto l'ottenimento di un reale vantaggio nel gruppo dei pazienti trattati con il farmaco attivo.

È inoltre da rilevare che complessivamente i follow-up considerati nei diversi trial sugli effetti dei β-bloccanti sono stati per lo più brevi (< 1 anno), per manifesto effetto positivo in termini prognostici già evidente a breve termine. In un'esperienza di Metra et al.[41] il $VO_2$ picco ha presentato una tendenza a migliorare progressivamente nel corso di un follow-up a medio e lungo termine (media 52 ± 12 mesi, range 48-61 mesi). Peraltro anche nello studio di Waagstein et al.[17] si aveva un incremento significativo del tempo di lavoro solo a 12 mesi dall'inizio del trattamento.

In conclusione, se i risultati del trattamento con β-bloccanti appaiono molto incoraggianti in termini prognostici, meno brillanti sono i risultati in termini ergometrici, specie in riferimento ai carichi massimali. I pochi risultati positivi esistenti in letteratura a questo proposito inducono comunque a pensare che un loro positivo effetto in tale ambito si realizzi ancora più tardivamente rispetto agli ACE-inibitori (almeno dopo 6 mesi).

## Effetti della digitale

Nonostante la digitale sia il farmaco da più lungo tempo utilizzato nella terapia dello scompenso, fino alla fine degli anni '80 non sono comparsi lavori, chiaramente interpretabili e svolti su casistiche numericamente significative, sugli effetti di tale farmaco sulla capacità lavorativa.

Il più importante studio effettuato negli ultimi anni su tale farmaco è il DIG[42] che ha comunque avuto un indirizzo esclusivamente prognostico dimostrando una capacità della digitale di ridurre la frequenza delle ospedalizzazioni in generale e per aggravamento dello scompenso, senza peraltro considerare eventuali modificazioni della capacità lavorativa indotte dal farmaco.

Il Captopril-Digoxin Multicenter Research Group trial[43] ha esaminato gli effetti della digitale, del captopril o del placebo in 300 pazienti con scompenso cardiaco fondamentalmente lieve senza rilevare un miglioramento della capacità lavorativa nei pazienti randomizzati a terapia digitalica.

Un analogo risultato emerge, ancora su pazienti affetti da scompenso cardiaco lieve, dallo Xamoterol Study Group[44].

Un incremento della capacità lavorativa nei pazienti trattati con digitale si rileva invece in uno studio su 230 soggetti con scompenso cardiaco medio-severo randomizzati a digitale, milrinone o placebo[45]. I 65 pazienti trattati con sola digitale mostrano un incremento della capacità lavorativa media di 65 s dopo 12 settimane con un progressivo incremento a partire da 2 settimane fino a 6 settimane.

Successivamente lo studio PROVED[46] ha esaminato gli effetti dell'interruzione randomizzata del trattamento con digossina in 88 pazienti in III-IV classe funzionale NYHA ed in terapia stabilizzata con digitale e diuretici rilevando una riduzione progressiva (a partire da 2 settimane) della capacità lavorativa nei pazienti (n = 46) in cui il trattamento digitalico era sospeso (mediamente di 96 s a 12 settimane dalla sospensione del farmaco, $p < 0.003$).

Tale risultato è confermato con analoga metodologia dallo studio RADIANCE[47] eseguito in 178 pazienti, simili per gravità clinica a quelli del PROVED ed in terapia stabilizzata con digitale, captopril e diuretici. In questo caso la riduzione della capacità lavorativa nei pazienti che sospesero il trattamento digitalico (n = 93) fu di 43 s ($p < 0.033$).

In conclusione, quindi, i lavori esistenti sulla valutazione ergometrica dell'efficacia della terapia digitalica inducono ad affermare che tale farmaco sia in grado di migliorarla rapidamente dopo l'inizio della sua somministrazione cronica. In tutti i lavori l'incremento (o il decremento in caso di una sua sospensione) è espresso solo come tempo di lavoro e non in termini di $VO_2$ picco come maggiormente auspicabile.

## Effetti dei vasodilatatori

Vengono qui presi in considerazione solo l'idralazina ed i nitrati essendo gli unici vasodilatatori tra quelli testati nei trial[48-54] a determinare un miglioramento della sopravvivenza dei pazienti rispetto al placebo. L'associazione di questi due farmaci sfrutta l'effetto venodilatatore indotto dai nitrati a quello di dilatazione arteriosa indotto dall'idralazina[51,52,55]. Per quanto riguarda i nitrati è da tenere presente che in caso di terapia a lun-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:18:49



go termine vi è la possibilità di insorgenza di tolleranza farmacodinamica[56,57], alla quale è possibile ovviare introducendo una "finestra" nel ciclo terapeutico quotidiano mediante la sospensione di una somministrazione.

Appartengono ormai alla storia una serie di dimostrazioni della capacità dei nitrati[53,58] e dell'idralazina[59,60] di aumentare la capacità lavorativa in pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, ma certamente in quest'ambito, per la dimensione del campione reclutato, per l'organizzazione dello studio, e per l'utilizzo di entrambi i farmaci in associazione, il V-HeFT II[61] ha fornito dati definitivi. Il trial prende in considerazione 403 pazienti assegnati ad una terapia con enalapril 20 mg/die contro 401 pazienti trattati con isosorbide dinitrato 300 mg e idralazina 160 mg/die. Solo in questi ultimi pazienti è dimostrabile un incremento significativo rispetto al basale del $VO_2$ picco a 13 settimane (0.6 ml/kg/min, $p < 0.0001$) e a 6 mesi (0.8 ml/kg/min, $p < 0.0001$). Ad 1 anno tale incremento declina non raggiungendo più una significatività statistica fino a 2 anni.

Al di là di questo effetto favorevole (ma probabilmente limitato nel tempo) dei vasodilatatori diretti rispetto agli ACE-inibitori, è però da considerare il migliore effetto che questi ultimi posseggono in ambito prognostico. La terapia con nitrati ed idralazina resta quindi confinata ai pazienti che non tollerano una terapia con ACE-inibitori o con inibitori recettoriali dell'angiotensina II.

È importante ricordare una recente segnalazione[62] in cui si sottolinea che l'associazione di alte dosi di nitroderivati, in pazienti già in trattamento con ACE-inibitori, può migliorare la tolleranza all'esercizio in pazienti con scompenso cardiaco lieve e moderato supportando il ruolo dei nitroderivati come terapia aggiuntiva agli ACE-inibitori.

## Effetti dei calcioantagonisti

La somministrazione di questi farmaci in pazienti affetti da scompenso cardiaco non ha prodotto miglioramento sintomatico o della tolleranza all'esercizio[63-65].

Relativamente alla felodipina e all'amlodipina, l'effetto sulla tolleranza all'esercizio, che non risulta significativamente modificato, è stato valutato solo per il primo farmaco nel V-HeFT III[66].

## Effetti degli inotropi

Nonostante i farmaci antagonizzanti gli effetti neurormonali siano attualmente i più utilizzati nel trattamento dello scompenso cardiaco, è chiaro che, essendo un disturbo della performance miocardica il difetto primitivo della disfunzione sistolica, i farmaci inotropi sono stati ampiamente considerati tra le possibili misure terapeutiche nell'ambito della sindrome.

Tra gli agenti adrenergici e dopaminergici, la dobutamina e l'ibopamina sono stati i più utilizzati.

Il primo è un farmaco somministrabile solo per via infusiva ed esercita un'azione inotropa positiva senza indurre vasocostrizione e con solo una modesta azione tachicardizzante. Sebbene Liang et al.[67] nel 1984, in una loro esperienza condotta su 15 pazienti con scompenso cardiaco moderato-severo, abbiano segnalato un miglioramento della tolleranza all'esercizio dopo infusione continua di dobutamina per 72 ore, questi dati non sono stati successivamente confermati in letteratura da studi controllati e condotti su casistiche più ampie. A tal proposito occorre inoltre ricordare come anche nella recente esperienza di Oliva et al.[68] nel DICE Muticenter Trial lo stato funzionale dei pazienti valutato con la classe funzionale NHYA ed il test dei 6 min non mostra significative modificazioni rispetto al gruppo di controllo.

Per l'ibopamina, somministrabile per via orale, dobbiamo registrare, a fronte di iniziali dati incoraggianti di significativo incremento del tempo di esercizio in pazienti in II classe funzionale NHYA e con moderata depressione della frazione di eiezione (> 30%)[69], il rilievo nel PRIME II[70] di un aumento di mortalità nei pazienti trattati. Anche per gli inibitori delle fosfodiesterasi (amrinone, milrinone ed enoximone) esistono sporadiche segnalazioni di una loro capacità di incrementare la performance lavorativa in pazienti affetti da scompenso cardiaco[71]. In particolare uno studio di Narahara[72] ha mostrato che l'enoximone è in grado di incrementare, alla dose di 300 mg/die, la capacità lavorativa rispetto al placebo del 90% dopo 1 settimana e del 144% dopo 4 settimane, senza ulteriori incrementi evidenziabili successivamente. Tali farmaci sono però molto costosi e con effetti non superiori a quelli della dobutamina ed inoltre il PROMISE[73] (per il milrinone) e l'Enoximone Multicenter Trial Group[74] (per l'enoximone) hanno rilevato una mortalità maggiore nei pazienti trattati con tali farmaci. L'Enoximone Multicenter Trial[74] non ha inoltre mostrato alcun miglioramento della capacità lavorativa nei pazienti sottoposti a tale terapia.

Un ultimo inotropo utilizzato nella terapia dello scompenso cardiaco è il vesnarinone. Una prima segnalazione sui suoi effetti clinici positivi e sulla possibilità di aumentare la capacità lavorativa in pazienti affetti da scompenso cardiaco è stata riportata da un lavoro giapponese[75]. Un successivo studio condotto negli Stati Uniti[76] ha dimostrato che il farmaco ad elevati dosaggi (120 mg) aveva drammatici effetti negativi in termini di mortalità, mentre a bassi dosaggi (60 mg) mostrava effetti nettamente favorevoli rispetto al placebo. In base a tali risultati è stato intrapreso un nuovo trial (VEST) e nella recente revisione di Cohn et al.[77] emerge oltre ad un chiaro incremento della mortalità del vesnarinone a basso dosaggio anche un effetto di dose-dipendenza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:18:49



Complessivamente quindi i risultati ottenuti con tali farmaci relativamente alla possibilità di aumentare la capacità lavorativa appaiono discordanti, inoltre i loro non buoni effetti in termini prognostici inducono a ritenere utilizzabili tali farmaci esclusivamente in somministrazione a breve termine così come segnalato da un panel della Food and Drug Administration del gennaio 1998[78].

## Bibliografia


1. Metra M, Nodari S, Raccagni D, et al. Maximal and submaximal exercise testing in heart failure. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 32 (Suppl I): S36-S45.
2. Opasich C, Pinna GD, Mazza A, et al. Reproducibility of the six-minute walking test in patients with chronic congestive heart failure: practical implications. Am J Cardiol 1998; 81: 1497-500.
3. Hunt SA. Cardiac transplantation: the 24th Bethesda Conference. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1-64.
4. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. N Engl J Med 1987; 316: 1429-35.
5. SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 293-302.
6. SOLVD Investigators. Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. N Engl J Med 1992; 327: 685-91.
7. Captopril Multicenter Research Group. A placebo controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1982; 2: 755-63.
8. Narang R, Swedberg K, Cleland JGF. What is the ideal study design for evaluation of treatment for heart failure? Insights from trials assessing the effects of ACE inhibitors on exercise capacity. Eur Heart J 1996; 17: 120-34.
9. Ziesche S, Cobb FR, Cohn JN, et al, for the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Hydralazine and isosorbide dinitrate combination improves exercise tolerance in heart failure. Results from V-HeFT I and V-HeFT II. Circulation 1993; 87 (Suppl VI): 56-64.
10. Giles TD, Katz R, Sullivan JM, et al. Short- and long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized trial of lisinopril versus captopril in the treatment of congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 1240-7.
11. Van Den Broek S, De Graeff P, Van Veldhuisen D, et al. Clinical and neurohormonal differences between spirapril and captopril in mild to moderate chronic congestive heart failure. J Card Fail 1997; 3: 165-71.
12. Riegger GAJ. Effects of quinapril on exercise tolerance in patients with mild to moderate heart failure. Eur Heart J 1991; 12: 705-11.
13. Pacher R, Stanek B, Globits S, et al. Effects of two different enalapril dosages on clinical, hemodynamic and neurohumoral response of patients with severe congestive heart failure. Eur Heart J 1996; 17: 1223-32.
14. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Effects of neurohormonal antagonism on symptoms and quality-of-life in heart failure. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl B): 25-35.
15. Dickstein K, Chang P, Willenheimer R, et al. Comparison of the effects of losartan and enalapril on clinical status and exercise performance in patients with moderate or severe chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 438-45.
16. Hamroff G, Katz SD, Mancini D, et al. Addition of angiotensin II receptor blockade to maximal angiotensin-converting enzyme improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure. Circulation 1999; 99: 990-2.
17. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Lancet 1993; 342: 1441-6.
18. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of β-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). Circulation 1994; 90: 1765-73.
19. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol, a vasodilator-β-blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Circulation 1995; 92: 212-8.
20. 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: 375-80.
21. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 334: 1349-55.
22. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
23. Engelmeier RS, O'Connell JB, Walsh R, et al. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo controlled trial. Circulation 1985; 72: 536-46.
24. Paolisso G, Gambardella A, Marasso G, et al. Metabolic and cardiovascular benefits deriving from β-adrenergic blockade in chronic congestive heart failure. Am Heart J 1992; 123: 103-10.
25. Fischer ML, Gottlieb SS, Plotnick G, et al. Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary arterial disease: a randomized trial. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 943-50.
26. Ikram H, Fitzpatrick D. Double-blind trial of chronic oral beta-blockade in congestive cardiomyopathy. Lancet 1981; 2: 490-3.
27. Gilbert EM, Anderson JL, Deitchman D, et al. Long-term β-blocker vasodilator therapy improves cardiac function in idiopathic dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized study of bucindolol versus placebo. Am J Med 1990; 88: 223-9.
28. Pollock SG, Lystash J, Tedesco C, et al. Usefulness of bucindolol in congestive heart failure. Am J Cardiol 1990; 66: 603-7.
29. Woodley SL, Gilbert EM, Anderson JL, et al. β-Blockade with bucindolol in heart failure caused by ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation 1991; 84: 2426-41.
30. Bristow MR, O'Connell JB, Gilbert EM, et al. Dose-response of chronic β-blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. Circulation 1994; 89: 1632-42.
31. Wisenbaugh T, Katz I, David J, et al. Long-term (3-month) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 1094-100.
32. Leung WH, Lau CP, Wong CK, et al. Improvement in exercise performance and hemodynamics by labetalol in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Am Heart J 1990; 119: 884-90.
33. Metra M, Nardi M, Giubbini R, et al. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1678-87.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:18:49




34. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, et al. Double-blind, placebo-controlled study on the long term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. Circulation 1995; 92: 1499-506.
35. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment (MOCHA): a six-month dose-response evaluation in class II-IV patients. (abstr) Circulation 1995; 92 (Suppl I): I-142.
36. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. Prospective randomized evaluation of carvedilol on symptoms and exercise tolerance in chronic heart failure: results of the PRECISE trial. (abstr) Circulation 1995; 92 (Suppl I): I-143.
37. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. Circulation 1996; 11: 2800-6.
38. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. Circulation 1996; 94: 2807-16.
39. Gilbert EM, Olsen SL, Renlund DG, et al. Beta-adrenergic receptor regulation and left ventricular function in idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1993; 71: 23C-29C.
40. Yoshikawa T, Port JD, Asano K, et al. Cardiac adrenergic receptor effects of carvedilol. Eur Heart J 1996; 17 (Suppl B): 8-16.
41. Metra M, Nodari S, Garbellini M, et al. Effetti della somministrazione a medio e lungo termine (3-4 anni) di carvedilolo a pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa idiopatica. Cardiologia 1997; 42: 503-12.
42. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbility in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336: 525-33.
43. Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. JAMA 1988; 259: 539-44.
44. German and Australian Xamoterol Study Group. Double-blind placebo-controlled comparison of digoxin and xamoterol in chronic heart failure. Lancet 1988; 1: 489-93.
45. DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W, et al. A comparison of oral milrinone, digoxin and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1989; 320: 677-83.
46. Uretsky BF, Young YB, Shahidi FE, et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure. Results of the PROVED trial. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 955-62.
47. Packer M, Gheorghiade M, Young J, et al. Withdrawal of digoxin from patients treated with angiotensin converting enzyme inhibitors. N Engl J Med 1993; 329: 1-7.
48. Franciosa JA, Blank RC, Cohn JN. Nitrate effects on cardiac output and left ventricular outflow resistance in chronic congestive heart failure. Am J Med 1978; 64: 207-13.
49. Jordan RA, Senth L, Henry A, et al. Dose requirements and hemodynamic effects of transdermal requirements and hemodynamic effects of transdermal nitroglycerin compared with placebo in patients with congestive heart failure. Circulation 1985; 71: 980-7.
50. Leier CV, Huss P, Magorien RD, et al. Improved exercise capacity and differing arterial and venous tolerance during chronic isosorbide dinitrate. Circulation 1983; 67: 817-22.
51. Massie B, Chatterjee K, Werner J, et al. Hemodynamic advantage of combined administration of hydralazine orally and nitrate non-parenterally in the vasodilator therapy of chronic heart therapy. Am J Cardiol 1977; 40: 794-801.
52. Leier CV, Magorien RD, Desch CE, et al. Hydralazine and isosorbide dinitrate: comparative central and regional hemodynamic effects when administered alone or in combination. Circulation 1981; 63: 102-6.
53. Leier CV, Desch CE, Magorien RD, et al. Positive inotropic effects of hydralazine in human subjects. Comparison with prazosin in the setting of congestive heart failure. Am J Cardiol 1980; 46: 1039-44.
54. Magorien RD, Unverferth DV, Brown GP, et al. Dobutamine and hydralazine. Comparative influences of positive inotropy and vasodilation on coronary blood flow and myocardial energetics in nonischemic congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1983; 1: 499-505.
55. Cohn JN, Archibalb DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1986; 314: 1547-52.
56. Leier CV. Nitrate tolerance. Am Heart J 1985; 110: 224-32.
57. Packer M, Lee WH, Kessler PD, et al. Prevention and reversal of nitrate tolerance in patients with congestive heart failure. N Engl J Med 1987; 317: 799-804.
58. Franciosa JA, Glodsmith SR, Cohn JN. Contrasting immediate and long-term effects of isosorbide dinitrate on exercise capacity in congestive heart failure. Am J Med 1980; 69: 559-66.
59. Wilson JR, Partin J L, Ferraro N, et al. Effect of hydralazine on perfusion and metabolism in the leg during upright bicycle exercise in patients with heart failure. Circulation 1983; 68: 425-32.
60. Conradson T, Ryden L, Ahlmark G, et al. Clinical efficacy of hydralazine in chronic heart failure: one-year double-blind placebo-controlled study. Am Heart J 1984; 108: 1001-6.
61. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 303-10.
62. Elkayam U, Johnson V, Shotan A, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of organic nitrates in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. Circulation 1999; 99: 2652-7.
63. Agostoni PG, De Cesare N, Doria E, et al. Afterload reduction: a comparison of captopril and nifedipine in dilated cardiomyopathy. Br Heart J 1986; 55: 391-9.
64. Tan LB, Murray RG, Littler WA, et al. Felodipine in patients with chronic heart failure: discrepant haemodynamic and clinical effects. Br Heart J 1987; 58: 122-8.
65. Elkayam U, Amin J, Mehra A, et al. A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. Circulation 1990; 82: 1954-61.
66. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al, for the Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Circulation 1997; 96: 856-63.
67. Liang C, Sherman G, Doherty U, et al. Sustained improvement of cardiac function in patients with congestive heart failure after short-term infusion of dobutamine. Circulation 1984; 69: 113-9.
68. Oliva F, Latini R, Politi A, et al. Intermittent 6-month low-dose dobutamine infusion in severe heart failure: DICE Multicenter Trial. Am J Cardiol 1999; 138: 247-53.
69. Van Veldhuisen DJ, Man in't Veld AJ, Dunselman PHJM, et al. Double-blind placebo-controlled study of ibopamine and

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:18:49



digoxin in patients with mild to moderate heart-failure: results of the Dutch Ibopamine Multicenter Trial (DIMT). J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1564-73.
70. Hampton JR, Van Veldhuisen DJ, Kleber FX, et al, for the Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. Randomised study of effects of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Lancet 1997, 349: 971-7.
71. Amidon TM, Parmley WW. Is there a role for positive agents in congestive heart failure: focus on mortality. Clin Cardiol 1994; 17: 641-7.
72. Narahara KA, and the Western Enoximone Study Group. Oral enoximone therapy in chronic heart failure: a placebo-controlled randomized trial. Am Heart J 1991; 121: 1471-9.
73. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 1468-75.
74. Uretsky BF, Jessup M, Konstam MA, et al. Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive heart failure: lack of benefit compared with placebo. Circulation 1990; 82: 774-80.
75. Inoue M, Kim BH, Hori M, et al. Oral OPC-8212 for the treatment of congestive heart failure. Hemodynamic improvement and increased exercise capacity. Heart Vessels 1986; 2: 166-72.
76. Feldman AM, Bristow MR, Parmley WW, et al. Effects of vesnarinone on morbility and mortality in patients with heart failure. Vesnarinone Study Group. N Engl J Med 1993; 29: 149-55.
77. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. N Engl J Med 1998; 339: 1810-6.
78. Thadani U, Roden DM. FDA Panel report: January 1998. Circulation 1998; 97: 2295-6.