

La terapia dell'insufficienza cardiaca cronica con betabloccanti: dai presupposti fisiopatologici al razionale d'uso nei pazienti in dialisi

G. Cice, S. D'Isa

Cattedra di Cardiologia, Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli

Chronic heart failure treatment in uremic patients with beta-blockers

The interpretation of congestive heart failure (CHF) in '80 was exclusively in haemodynamic terms. In accordance with such a pathophysiologic hypothesis, cardiovascular drugs, mainly positive inotropics and/or vasodilators were experimented with not significative results.

From the second half of the 80's the attention starts focusing on the neurohumoral asset, strongly activated in patients suffering from CHF and that was it selves cause of worsening of CHF and responsible for the poor prognosis of these patients, so as to become therapeutic targets and to represent the rationale for using ace-inhibitors (ACE-I), betablockers and angiotensin II receptor blockers (ARBs).

Evidence has been provided that these drugs can reduce morbidity and mortality. However, this evidence derives only from studies on general population.

In uraemic patients there are no controlled trials dedicated and the nephological guidelines recommends the use of ACE-I on the hypothesis that they may have similar efficacy than non uremic patients. Among all the medications used to treat CHF in the general population, only betablockers has been shown to be effective in a randomized trial in the dialysis population. Carvedilol was found to improve left ventricular function and decrease hospitalization, cardiovascular deaths and total mortality, remarking that pathophysiology, rationale for using and results may be similar in uremic and non uremic patients suffering from CHF. (G Ital Nefrol 2006; 23: 273-9)

KEY WORDS: Congestive heart failure, Chronic kidney disease, Betablockers, Dialysis

PAROLE CHIAVE: Insufficienza cardiaca, Insufficienza renale, Betabloccanti, Dialisi

Commento Editoriale

L'alta prevalenza dell'insufficienza cardiaca cronica nei pazienti uremici in pre-dialisi e in dialisi costituisce uno dei problemi di maggiore rilevanza clinica. Vi sono oggi dati consistenti che la terapia con Betabloccanti ha un impatto favorevole sulla mortalità nei pazienti con insufficienza cardiaca in dialisi, così come nei pazienti non uremici.

Introduzione

La terapia dell'insufficienza cardiaca cronica (ICC) con betabloccanti ha radicalmente cambiato la terapia dello scompenso e, soprattutto, ha modificato la chiave interpretativa di questa sindrome. In una sorta di rivoluzione Copernicana, essa ha smentito, sovvertendoli, molti dogmi sui quali si basava la fisiopatologia della ICC almeno fino alla metà degli anni '80. Fino a quell'epoca, infatti, la ICC veniva interpretata in chiave esclusivamente emodinamica (Fig. 1): tutto veniva riportato alla ridotta contrattilità cen-



Fig. 1 - Modello emodinamico dell'insufficienza cardiaca.

trale ed all'aumento del pre e del post-carico. In accordo con tale ipotesi fisiopatologica, una quantità enorme di farmaci cardiovascolari, soprattutto inotropi positivi e/o vasodilatatori, furono testati in *trial* controllati in pazienti con ICC (1). Questi *trial* avevano come *end-point* principali mortalità e morbilità. Diedero tutti risultati deludenti ed addirittura il *trial* con gli inotropi positivi andò, paradossalmente, ad aumentare quella mortalità che in base all'impostazione fisiopatologica allora dominante avrebbe dovuto ridurre (2). A partire dalla seconda metà degli anni '80 lo scenario muta. L'attenzione dei ricercatori comincia a focalizzarsi sull'assetto neuro-ormonale marcatamente attivato nei pazienti con ICC (3), così come nei pazienti in dialisi. Si ammette sempre un danno iniziale cardiaco (un infarto miocardico, ad esempio, anche lontano nel tempo), ma comincia ad affiorare dapprima l'intuizione e poi la consapevolezza che sistemi quali renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e sistema simpatico (SS), certamente favorevoli se attivati per brevi periodi, divengono fortemente dannosi nei pazienti con ICC (4) se attivati "cronicamente" (Fig. 2).

Viene dimostrato che essi stessi sono responsabili dell'insufficienza cardiaca e soprattutto della drammatica prognosi che la contraddistingue (5, 6), tanto da divenire bersaglio terapeutico, e rappresentare il razionale d'uso degli ACE-inibitori (ACE-I) e, più recentemente degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARBs) sul RAAS (7, 8) e dei betabloccanti sul SS (9-11).

Nel tempo, infatti, si sono accumulate evidenze fortissime che questi farmaci, se bene usati, sono in grado di ridurre la mortalità e la morbilità dei pazienti con ICC, tanto da essere inseriti dalle società scientifiche di cardiologia nelle linee guida della terapia farmacologica dello scompenso, indipendentemente dal grado di compromis-

sione miocardica, nell'ampio spettro che va dalla disfunzione ventricolare asintomatica alla scompenso cardiaco avanzato (12). Questo ha comportato un tangibile miglioramento dell'*outcome* dei pazienti con ICC, anche se bisogna ammettere che ancora oggi i tassi di mortalità e morbilità riportati rimangono inaccettabili (Fig. 3). Le ragioni possono essere molteplici: certamente non si conoscono completamente i meccanismi sottesi all'evoluzione della ICC e si è in grado di antagonizzarne solo gli aspetti noti; esiste, inoltre, un marcato "gap" tra le cose che in teoria si sa di dover fare e quello che si riesce a fare, soprattutto nella pratica quotidiana; infine, come è noto da sempre, i pazienti con ICC che affollano quotidianamente corsie ed ambulatori sono notevolmente diversi dalle popolazioni dei grandi *trial* e probabilmente, per il solo fatto di essere più anziani, presentano tutta una serie di comorbidità che sono solitamente criterio di esclusione dai *trials* stessi. Di qui l'invito a leggere in maniera critica i risultati, talora strabilianti, di alcuni *trial* sulla ICC ad esempio, e ritenerli validi solo per pazienti con caratteristiche cliniche presenti nello studio, e non estensibili a tutti i pazienti con ICC, se con comorbidità diverse. Basti pensare a quanto poco indagati siano i pazienti con ICC e grave compromissione respiratoria; basti ricordare che anche gradi moderati di insufficienza renale sono criterio di esclusione in gran parte dei *trial* dedicati. Il contrasto diviene ancora più stridente nell'ambito della insufficienza renale terminale (IRT) ove oltre il 60% dei pazienti che giunge all'osservazione del nefrologo presenta già segni e sintomi di insufficienza cardiaca (13), e ne paga pesantemente in termini prognostici, una volta in dialisi (sopravvivenza mediana di 38 mesi dalla diagnosi) (14). A fronte di queste evidenze ci si aspetterebbe che fossero stati disegnati e completati *trial* di intervento

Fig. 2 - Modello neuro-ormonale dell'insufficienza cardiaca

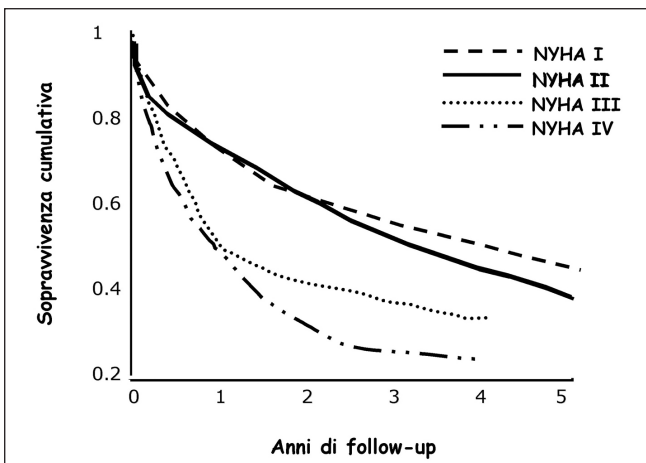
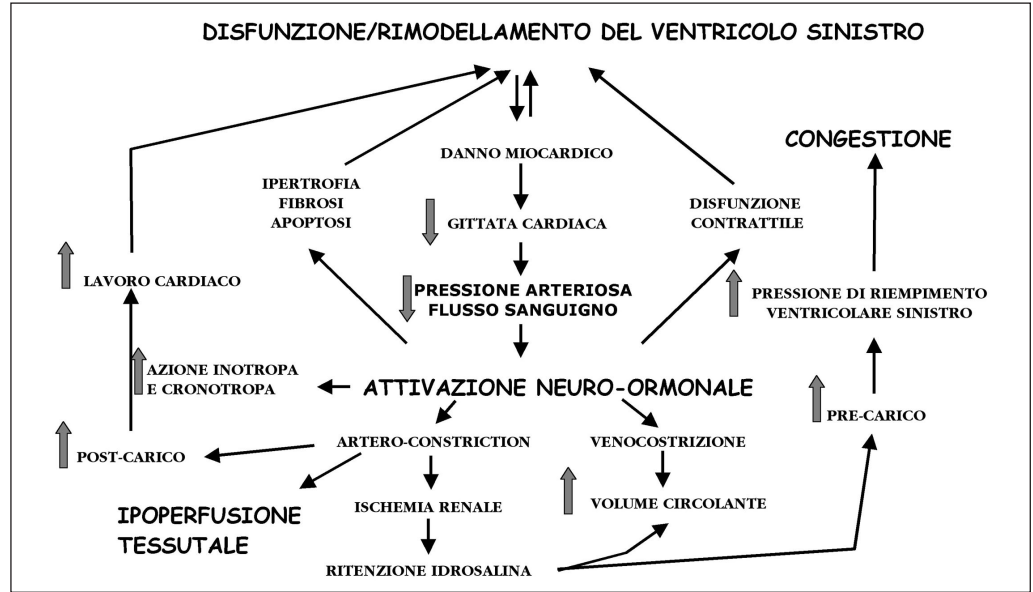


Fig. 3 - Sopravvivenza nei pazienti con insufficienza cardiaca in base alla classe NYHA (da 12).

dedicati che potessero essere, con i loro risultati, di riferimento per una terapia validata. Invece bisogna ammettere che nei pazienti in dialisi non esistono tali *trials* e la terapia farmacologica rimane un "surrogato" di quella della popolazione generale: vengono usati farmaci, spesso sottodosati, nella lodevole speranza che essi possano offrire gli stessi benefici effetti dimostrati nella popolazione non uremica.

Le stesse Linee Guida nefrologiche (15) consigliano, ad esempio, l'uso di ACE-I sul solo assunto, non dimostrato, che tali farmaci possano avere gli stessi effetti benefici che si ottengono nei pazienti non uremici. Tra tutti i farmaci usati nell'ICC nella popolazione generale, solo i betabloccanti hanno dimostrato la loro efficacia in un *trial* randomizzato nella popolazione in dialisi. Il carvedilolo ha

migliorato la funzione ventricolare sinistra (16) e ridotto significativamente ospedalizzazioni, mortalità cardiovascolare e totale (17). Vista la drammatica prognosi dei pazienti in dialisi con ICC, la terapia con betabloccanti andrebbe sistematicamente applicata e/o tentata in tutti i pazienti, come del resto suggerito dalle stesse Linee Guida nefrologiche (15). Le caratteristiche dello studio di riferimento, la tipologia dei pazienti, le modalità di somministrazione del farmaco ed i risultati possono essere facilmente consultabili dal lavoro in originale (16, 17). Ma poiché difficilmente un nefrologo adotterà nei propri pazienti in dialisi una terapia per il solo fatto che questa sia stata pubblicata, è sicuramente utile dimostrare che premesse fisiopatologiche, razionale d'uso e risultati sono gli stessi nei pazienti con ICC siano essi in dialisi o meno.

Test di verifica

1) Nella terapia dell'insufficienza cardiaca quale classe di farmaci usata cronicamente ha aumentato la mortalità?

- a. ACE-Inibitori
- b. Betabloccanti
- c. Antagonisti recettoriali dell'angiotensina II
- d. Digitalici
- e. Inotropi positivi.

2) Convenzionalmente la contrattilità miocardica viene espressa valutando:

- a. Volume telediastolico del ventricolo sinistro
- b. Volume telesistolico del ventricolo sinistro
- c. Frazione di eiezione ventricolare sinistra
- d. Gradiente di picco aortico
- e. Pressione telediastolica ventricolare sinistra.

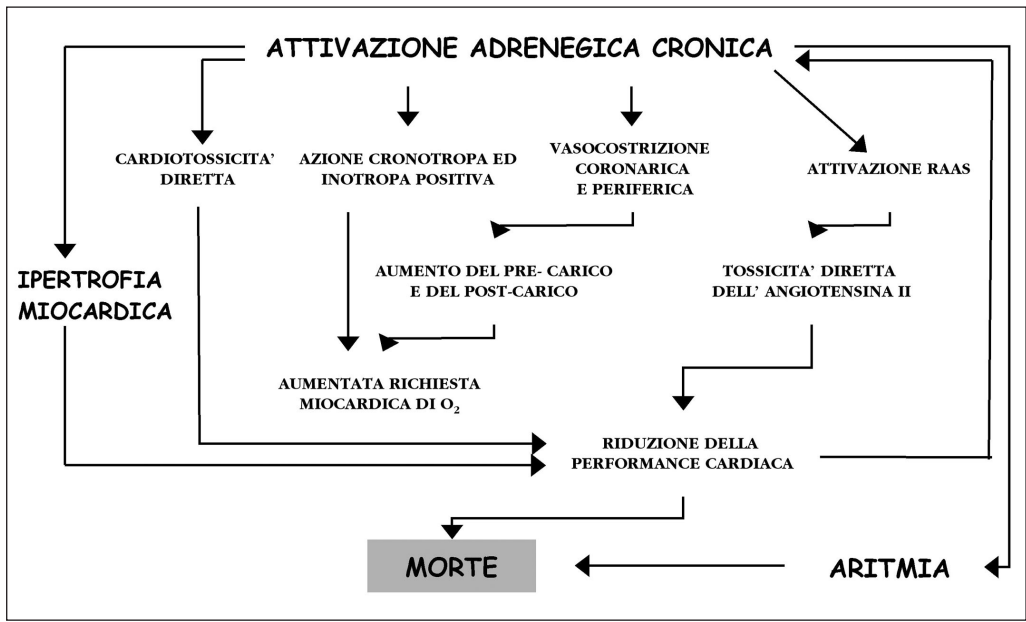


Fig. 4 - Effetti dannosi della stimolazione adrenergica cronica.

3) Nelle linee guida K/DOQI per la terapia dell'insufficienza cardiaca nei pazienti in dialisi si consiglia l'uso di:

- a. Calcioantagonisti diidropiridinici
- b. Betabloccanti
- c. Antagonisti recettoriali dell'angiotensina II
- d. Digitalici
- e. Inotropi positivi.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Premesse fisiopatologiche e razionale d'uso

L'utilizzo di betabloccanti nei pazienti con ICC è giustificato dal fatto che questi pazienti presentano una marcata attivazione simpatica. Questa è facilmente dimostrabile dosando, ad esempio, la noradrenalina plasmatica (18). L'entità di questa stimolazione simpatica è grossolanamente proporzionale alla severità della compromissione miocardica (3). È presente già nelle fasi iniziali della ICC, a paziente ancora asintomatico, e precede l'attivazione del RAAS (19). Da tempo si sa che i livelli crescenti di noradrenalina correlano con un incremento della mortalità (20).

Ma anche nei pazienti con IRT ed in dialisi è presente una documentata attivazione simpatica che è marker prognostico di mortalità e predittore significativo di nuovi eventi cardiovascolari (21).

Nei pazienti con ICC l'entità della stimolazione simpatica è sottostimata dalla valutazione dei livelli di noradrenalina plasmatici. Infatti, il rilascio di noradrenalina è selettivamente

aumentato a livello renale e, soprattutto, cardiaco in misura di molto superiore a quanto si verifica nell'intero organismo (22). L'accentuata stimolazione simpatica è stata per anni vista come un meccanismo di compenso, finalizzato a garantire contrattilità e portata cardiaca sufficienti alle richieste dei tessuti. Questo è certamente vero per brevi periodi (quando, ad esempio, il cuore deve rapidamente fare fronte ad un aumento delle richieste dai tessuti periferici). Viceversa, cronicamente, l'attivazione simpato-adrenergica è, insieme a quella del RAAS, uno dei più importanti meccanismi responsabili del progressivo aggravamento dello scompenso cardiaco (4). Una delle conseguenze più note dell'attivazione simpatica cronica consiste nella riduzione del numero, della densità e della sensibilità alle catecolamine dei recettori Beta1 miocardici (*down-regulation*) (23). Sono questi recettori, una volta attivati, i veri responsabili della contrattilità miocardica e dell'aumento della frequenza cardiaca, rappresentando almeno il 60-70% di tutti gli adrenorecettori cardiaci. La *down-regulation* riduce la sensibilità miocardica alla stimolazione adrenergica e contribuisce a determinare una minore risposta inotropica e cronotropica cardiaca in condizioni di aumentate richieste periferiche quali, ad esempio, l'esercizio fisico. Di qui la sintomatologia soggettiva tipica del paziente con ICC: astenia, facile esauribilità muscolare e la dispnea.

Ma volendo interpretare in chiave finalistica questo fenomeno, possiamo dire che la *down-regulation* è certamente un meccanismo di difesa che il miocardio attua in presenza di una marcata attivazione simpatica. Per comprendere perché il miocardio si difenda da un sistema che, tutto sommato, si attiva per soccorrerne la contrattilità depressa basta valutare le conseguenze drammatiche di una intensa e protratta stimolazione simpatica (6): aumento del

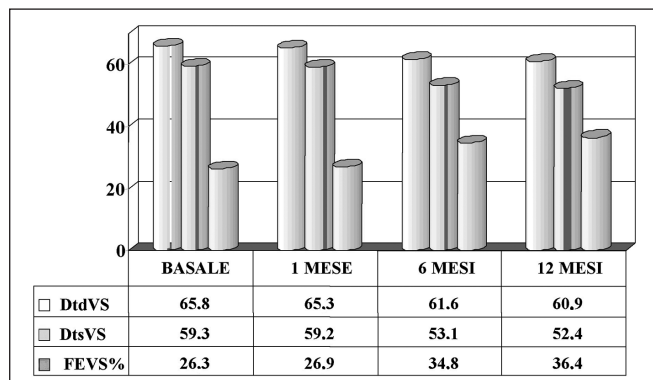


Fig. 5 - Effetti del trattamento con carvedilolo sulla frazione di eiezione ventricolare sinistra in pazienti in dialisi con insufficienza cardiaca (da 16).

DtdVS: Diametro telediastolico del ventricolo sinistro

DtsVS: Diametro telediastolico del ventricolo sinistro

FEVS%: Frazione di eiezione del ventricolo sinistro

* = $p < 0.05$ vs basale; ♦ = $p < 0.05$ vs 1 mese

consumo di ossigeno, facilitazione dei fenomeni ischemici, facilitazione dell'apoptosi, disfunzione e necrosi dei cardiomiociti, rimodellamento ventricolare, circolo vizioso tra RAAS e SS che si autopotenziano, sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra inappropriata, facilitazione delle aritmie, sono i presupposti fisiopatologici che segnano l'*outcome* avverso dei pazienti con ICC (Fig. 4). È innegabile che la terapia con beta-bloccanti sia in grado di controbilanciare la maggior parte di questi eventi.

Solitamente i pazienti con insufficienza cardiaca presentano prognosi peggiore al decrescere della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) (7, 19).

Ma anche nei pazienti in dialisi con ICC sappiamo da tempo come la prognosi sia tanto peggiore quanto minore è la loro FEVS (24).

Uno dei meccanismi favorevoli della terapia cronica con betabloccanti nei pazienti con ICC è che essa è in grado di migliorare in maniera significativa la FEVS come dimostrato in tutti i *trial* dedicati, controllati con placebo, di durata superiore ai sei mesi (25). Migliorare la frazione di eiezione è di grande importanza poiché correla con una prognosi migliore (26).

Ma anche nei pazienti in dialisi con ICC abbiamo l'evidenza che una terapia con betabloccanti è fattibile e, se ben condotta, migliora la FEVS in maniera altamente significativa e questo comporta anche un marcato miglioramento della sintomatologia (16) (Fig. 5).

Infine, la terapia con betabloccanti ha dimostrato, nella popolazione generale con ICC, di migliorare in maniera significativa morbilità e mortalità, con tassi di significatività aggiuntivi e non sostitutivi a quelli ottenibili con ACE-inibitori e/o sartani (9-11).

Ma anche nei pazienti in dialisi con ICC la terapia con betabloccanti (17) ben condotta ha migliorato in maniera altamente significativa la mortalità totale e cardiovascolare ed ha ridotto fortemente la frequenza delle

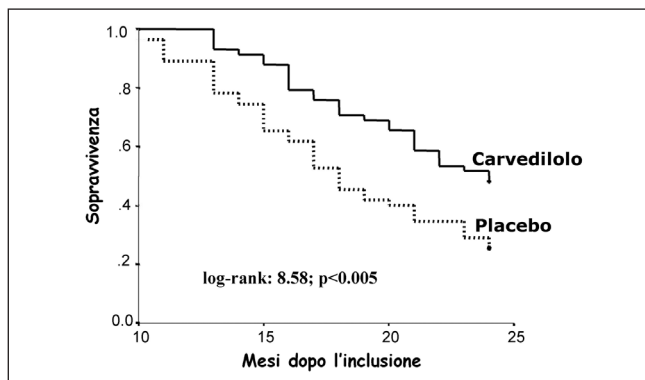


Fig. 6 - Effetti del trattamento con carvedilolo sulla mortalità per tutte le cause in pazienti in dialisi con insufficienza cardiaca (da 17).

ospedalizzazioni dovute ad aggravamento dello scompenso cardiaco (Fig. 6).

Test di verifica

4) Nell'insufficienza cardiaca l'attivazione simpatica:

- Precede l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone
- È conseguenza dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone
- È contemporanea all'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone
- È direttamente proporzionale all'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone
- È inversamente proporzionale all'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

5) Nel miocardio di pazienti affetti da insufficienza cardiaca la *down-regulation* riguarda:

- Alfa1-adrenorecettori
- Alfa2-adrenorecettori
- Beta1-adrenorecettori
- Beta2-adrenorecettori
- Gamma-adrenorecettori.

6) Nella popolazione generale quale classe di farmaci usata cronicamente ha dimostrato di migliorare la frazione di eiezione ventricolare sinistra?

- Calcio antagonisti
- Alfa-litici
- Betabloccanti
- Risparmiatori di potassio
- Diuretici.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Conclusioni

Da quanto detto noi pensiamo che la terapia con beta-bloccanti debba essere intrapresa sistematicamente in tutti i pazienti in dialisi con ICC, ricordando che essa va iniziata a paziente "stabile" ed incrementando il dosaggio in maniera lenta ma progressiva. Ricordiamo che essa, nelle fasi iniziali, può comportare un peggioramento temporaneo delle condizioni emodinamiche del paziente che, quindi, è necessario monitorare con attenzione, per coglierne subito eventuali segni di instabilità e poter mettere loro rimedio. Ricordiamo ancora che non è possibile prevedere totalmente i benefici ottenibili e che questi sono solitamente dose-dipendente (27). Di qui l'invito a tendere al massimo del dosaggio di beta-bloccante tollerato dal paziente, senza accontentarsi di minimi dosaggi, praticamente omeopatici, rifuggendo una volta e per tutte da stereotipi superati (28).

Infine solo la stretta collaborazione tra nefrologo e cardiologo che nel tempo imparano a comprendersi e completarsi, renderà possibile implementare in dialisi, una terapia che realmente ha cambiato la prognosi dei pazienti con insufficienza cardiaca.

Test di verifica

7) L'aggiunta del betabloccante alla terapia convenzionale dell'insufficienza cardiaca va effettuata:

- a. Nelle fasi di scompenso acuto
- b. A paziente emodinamicamente stabile
- c. Solo nei pazienti ipertesi
- d. Solo nei pazienti tachicardici
- e. Mai.

8) Una delle seguenti affermazioni è falsa:

- a. La terapia con betabloccanti va iniziata a paziente emodinamicamente stabile
- b. Il dosaggio del betabloccante va incrementato lentamente
- c. Il betabloccante può essere associato agli ACE-inibitori
- d. Il betabloccante può essere associato ai sartani
- e. Il betabloccante può essere sospeso bruscamente.

9) Nella terapia dell'insufficienza cardiaca con betabloccante in dialisi, una delle seguenti affermazioni è vera:

- a. Il dosaggio deve essere la metà di quello della popolazione generale
- b. Bisogna tendere al massimo dosaggio tollerato
- c. È controindicato nel paziente diabetico
- d. È controindicato nelle classi avanzate di scompenso
- e. È controindicato nelle fasi iniziali dello scompenso cardiaco se il paziente è asintomatico.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Riassunto

Fino alla metà degli anni '80 l'insufficienza cardiaca cronica (ICC) veniva interpretata in chiave esclusivamente emodinamica: tutto veniva riportato alla ridotta contrattilità centrale ed all'aumento del pre e del post-carico. In accordo con tale ipotesi fisiopatologica, una quantità di farmaci cardiovascolari, soprattutto inotropi positivi e/o vasodilatatori, furono sperimentati con risultati deludenti. A partire dalla seconda metà degli anni '80, l'attenzione si focalizza sull'assetto neuro-ormonale marcatamente attivato nei pazienti con ICC, responsabile esso stesso della progressione dell'ICC e soprattutto della drammatica prognosi che accompagna tali pazienti, tanto da divenire bersaglio terapeutico e razionale d'uso degli ACE-inibitori (ACE-I), dei betabloccanti e degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARBs). Questi farmaci sono in grado di ridurre sia la morbilità sia la mortalità, ma le evidenze provengono tutte da studi condotti in pazienti con ICC non uremici. Nei pazienti uremici non esistono trials dedicati e le Linee Guida nefrologiche consigliano l'uso di ACE-I sul solo assunto, non dimostrato, che tali farmaci possano avere gli stessi effetti benefici che si ottengono nei pazienti non uremici. Tra tutti i farmaci usati nell'ICC nella popolazione generale, solo i betabloccanti hanno dimostrato la loro efficacia in un *trial* randomizzato nella popolazione in dialisi. Il carvedilolo ha migliorato la funzione ventricolare sinistra e ridotto significativamente ospedalizzazioni, e mortalità cardiovascolare e totale, evidenziando come premesse fisiopatologiche, razionale d'uso e risultati possano essere simili nei pazienti con ICC uremici e non.

Indirizzo degli Autori:
Dr. Gennaro Cice
Cattedra di Cardiologia
Seconda Università di Napoli
80100 Napoli
e-mail: gennarocice@hotmail.com

Bibliografia

1. Packer M. Vasodilator and inotropic drugs for the treatment of chronic heart failure: distinguishing hype from hope. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1299-317.
2. Hampon JR. A prospective randomised study of ibopamine in mortality and efficacy in heart failure: the PRIME-2 trial. In: Major clinical trials. Hot breaking results: new treatments for heart disease. American College of Cardiology, 45th Annual Scientific Session 1996.
3. Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, Simon A, Cohn JN. Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relationship to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982; 49:1659-66.
4. Packer M. The neurohumoral hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 248-54.
5. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, for the V-HeFT cooperative studies group. Plasma norepinephrine, plasma renin activity and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. *Circulation* 1993; 87 (6):V140-8.
6. Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Bergin P. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1257-63.
7. CONSENSUS trial study group: effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
8. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, et al for the CHARM investigators and committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
9. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure: U.S. Carvedilol Heart Failure study group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
10. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 349: 9-13.
11. MERIT-HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
12. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
13. Foley RN. Clinical epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, and cardiac failure. *Semin Dial* 2003 Mar-Apr; 16 (2): 111-7.
14. Schreiber BD. Congestive heart failure in patients with chronic kidney disease and on dialysis. *Am J Med Sci* 2003; 352 (4): 179-193.
15. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (4 Suppl 3): S1-153.
16. Cice G, Ferrara L, Di Benedetto A, et al. Dilated cardiomyopathy in dialysis patients-beneficial effects of carvedilol: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (2): 407-11.
17. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, Di Benedetto A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41 (9): 1438-44.
18. Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1978; 41: 233-43.
19. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724-9.
20. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Francis GS, Simon A. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
21. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, et al. Plasma Norepinephrine Predicts Survival and Incident Cardiovascular Events in Patients With End-Stage Renal Disease. *Circulation*, 2002; 105: 1354
- 22) Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johnson JA. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 1986; 73: 615-21.
23. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med*. 1982 Jul 22; 307 (4): 205-11.
24. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, et al. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant*, 1996; 11: 1277-85.
25. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Eichorn EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1154-1161.
26. Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. Marked improvement in left ventricular ejection fraction during long-term beta-blockade in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic significance. *Am Heart J* 2003; 145 (2): 292-9.
27. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham VT et al, for the MOCHA investigators. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 1349-55.
28. Zuanetti G, Maggioni AP, Keane W, et al. Nephrologists neglect administration of betablockers to dialysed diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1997; 12 (12): 2497-500.