

Università degli Studi di Napoli Federico II



Dottorato di Ricerca in

Fisiopatologia Clinica e Medicina Sperimentale

(XVII Ciclo, 2002-2006)

Coordinatore: **Chiar.mo Prof. Gianni Marone**

Tesi di Dottorato

Effetti a breve termine del bisoprololo sull'apparato cardiovascolare, la capacità all'esercizio fisico ed i livelli plasmatici dell'NT-proBNP in pazienti con disfunzione diastolica "isolata" del ventricolo sinistro, in fase preclinica.

TUTORE

Chiar.mo Prof. Serafino Fazio

CANDIDATO

Dott. Emiliano A. Palmieri

Anno accademico: 2005-2006

«Beati coloro che hanno creduto senza vedere!»

(dal Vangelo secondo Giovanni, 20,29)

INDICE

Premessa	pag. 4
Introduzione	pag. 12
Obiettivi dello studio	pag. 14
Metodi	pag. 15
• <i>Ecografia cardiaca</i>	<i>pag. 17</i>
• <i>Spirometria</i>	<i>pag. 20</i>
• <i>Procedura ergometrica</i>	<i>pag. 21</i>
• <i>Analisi statistica</i>	<i>pag. 25</i>
Risultati	pag. 26
Discussione	pag. 32
Conclusione	pag. 49
Bibliografia	pag. 51
Tabelle	pag. 65
Figura	pag. 70

PREMESSA

La disfunzione diastolica "isolata" del ventricolo sinistro, così definita per la presenza di un'alterazione della dinamica che governa il processo di riempimento del ventricolo sinistro in assenza di una significativa compromissione della sua funzione contrattile globale, è una condizione documentabile nel decorso della stragrande maggioranza dei disordini cardiovascolari, ancorché più spesso osservata all'aumentare dell'età e nella popolazione femminile, in presenza di obesità e diabete mellito, e particolarmente tra i pazienti affetti da cardiopatia ischemica ed ipertensiva (1).

Sebbene il cateterismo cardiaco rappresenti, per ovvie ragioni, il "gold standard" per la valutazione delle proprietà diastoliche del ventricolo sinistro (2), la diagnosi clinica della disfunzione diastolica "isolata" del ventricolo sinistro può essere formulata più agevolmente sulla scorta della documentazione Doppler-ecocardiografica di un ventricolo sinistro che, a fronte di una normale dimensione tele-diastolica endocavitaria ($DTD \leq 3.2$

cm/m²), di una normale frazione d'eiezione (FE ≥ 50%) e di una normale cinesi segmentale, esibisce un variabile grado di alterazione dei suoi indici di funzione diastolica (3).

A tale scopo, la caratterizzazione Doppler-ecocardiografica della disfunzione diastolica del ventricolo sinistro si avvale oggi del fondamentale contributo offerto da due principali ed ormai ben consolidate metodologie. Queste, oltre a precisarne il meccanismo predominante, ovvero il rallentamento del rilasciamento miocardico "attivo" e/o l'incremento della rigidità passiva della camera ventricolare, consentono anche di valutarne il grado di severità, vale a dire l'incremento della pressione di riempimento del ventricolo sinistro che ad essa consegue.

Il primo metodo, tradizionalmente basato sull'analisi Doppler dell'influsso mitralico, consiste nella consueta misurazione dei picchi velocimetrici delle sue caratteristiche onde di riempimento precoce (E) e tardivo (A), del tempo di decelerazione dell'onda E (E-dt), e del tempo di rilasciamento isovolumico (IVRT) (4). In effetti, combinando tra loro questi

parametri il più delle volte è possibile identificare la presenza di un disfunzione diastolica del ventricolo sinistro e distinguere, nell'ambito dei suoi meccanismi, quello predominantemente determinato dall'alterazione del rilasciamento miocardico "attivo", comunemente identificato dalla presenza di un $E/A < 1.0$ e/o di un $E-dt \geq 240$ msec e/o di un $IVRT \geq 110$ msec, più noto come pattern da "anomalo rilasciamento" (5), da quello sostenuto dall'incremento della rigidità passiva della camera ventricolare, tipicamente identificato da un $E/A \geq 2.0$ e/o di un $E-dt \leq 160$ msec e/o di un $IVRT \leq 60$ msec, più noto come "pattern restrittivo" (6).

Tuttavia, a causa dell'interferenza che la frequenza cardiaca (FC) e le condizioni di precarico e postcarico cardiaco possono esercitare sulla fase precoce del riempimento ventricolare, o più semplicemente per la coesistenza sia di un'alterazione del rilasciamento miocardico "attivo che di un incremento della rigidità passiva della camera ventricolare, non di rado l'analisi Doppler dell'influsso mitralico può restituire un pattern falsamente normale, ovvero intermedio tra quello da anomalo rilasciamento e quello

restrittivo, più noto come "pattern pseudonormalizzato", rendendo particolarmente problematica non solo la diagnosi di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, ma anche l'identificazione del sottostante meccanismo causale (5,6). In realtà, per quanto lo studio Doppler del flusso delle vene polmonari (7) e la manovra di Valsalva (8) possano teoricamente fornire utili informazioni per distinguere un normale influsso mitralico da un pattern pseudonormalizzato, in pratica il più delle volte queste valutazioni risultano tecnicamente difficoltose o di qualità sub-ottimale, perdendo così il loro valore dirimente.

In questo contesto, il limite diagnostico esibito dal tradizionale Doppler flussimetrico viene oggi efficacemente superato grazie all'utilizzo sempre più sistematico dell'analisi Doppler tissutale (TDI) del movimento longitudinale diastolico dell'annulus mitralico, anch'esso caratterizzato, nel rispetto delle fasi del riempimento ventricolare, da un'onda precoce (E') ed una tardiva (A') (9). Di fatto, misurando il picco velocimetrico delle onde E' ed A' è possibile distinguere agevolmente un normale profilo d'influsso

mitralico, tipicamente identificato da un $E' > 10$ cm/sec ed un $E'/A' > 1$, da un pattern pseudonormalizzato, invariabilmente caratterizzato da un $E' \leq 9$ ed un $E'/A' < 1$ (10). In effetti, grazie all'interferenza decisamente minore che la FC e le condizioni di precarico e postcarico cardiaco esercitano sull'escursione precoce dell'annulus mitralico, ed in virtù del fatto che il riscontro di un $E' \leq 9$ al di fuori di uno dei suddetti pattern patologici d'influsso mitralico risulta estremamente improbabile, la sua documentazione rappresenta attualmente il criterio più sensibile ed accurato per diagnosticare la presenza di una disfunzione diastolica del ventricolo sinistro (11), laddove, tuttavia, la tradizionale valutazione Doppler flussimetrica continua a rappresentare lo strumento più adeguato per precisarne il meccanismo determinante.

In verità, il contributo offerto dal TDI non si limita solo agli aspetti diagnostici della disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, ma si estende anche alla valutazione del suo grado di severità. Infatti, benché sia consueto riconoscere che il "pattern restrittivo" dell'influsso mitralico

identifica un grado di disfunzione diastolica decisamente più avanzato di quello "pseudonormalizzato", a sua volta peggiore di quello da "anomalo rilasciamento", sta di fatto che l'analisi Doppler dell'influsso mitralico mostra una relazione inconsistente con la pressione di riempimento del ventricolo sinistro e le sue variazioni (12,13). Al contrario, diverse evidenze indicano che la combinazione del tradizionale Doppler flussimetrico con quello tissutale, sintetizzata nel calcolo dell'E/E', ne fornisce una stima decisamente più attendibile, tanto da identificare in questo parametro la stima più accurata del reale grado di severità della disfunzione diastolica del ventricolo sinistro (13,14).

Ad ogni modo, accanto alle informazioni fornite dalla valutazione Doppler-ecocardiografica, esiste attualmente anche un'ulteriore opportunità per stimare, in modo indiretto e non-invasivo, il grado globale di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro. Questa possibilità è fornita dal dosaggio, su sangue periferico, dei livelli plasmatici del peptide natriuretico di tipo B (BNP), così come del frammento N-terminale della sua

forma pro-ormonale (NT-proBNP), analiticamente più stabile (15). E' infatti documentato che il BNP viene elettivamente secreto dai ventricoli cardiaci in risposta allo stiramento miocardico (16,17) e che i suoi livelli plasmatici, al pari di quelli dell'NT-proBNP, aumentano proporzionalmente all'incremento della pressione di riempimento ventricolare (18,19), sia che esso si realizzi acutamente (20,21), sia che si determini in modo lentamente ingravescente (18,19). Inoltre, rimanendo più strettamente nell'ambito della disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, è altrettanto documentato che i livelli plasmatici di NT-proBNP, pur se in misura minore, aumentano ancor prima che essa si accompagni a quella sistolica, proporzionalmente al suo grado di severità e maggiormente in presenza di manifestazioni cliniche di scompenso cardiaco (22-24), mostrando in questo ambito una sensibile correlazione con la capacità funzionale (25), nonché un rilevante significato prognostico (26).

Pertanto, appare evidente che l'implementazione dei tradizionali parametri Doppler flussimetrici con quelli più recentemente forniti dal TDI,

unitamente al dosaggio su sangue periferico dei livelli plasmatici del BNP, o
alternativamente dell'NT-proBNP, fornisce lo strumento attualmente più
maneggevole, sensibile ed accurato per la caratterizzazione ed il
monitoraggio della disfunzione diastolica del ventricolo sinistro.

INTRODUZIONE

Sebbene le implicazioni fisiopatologiche della disfunzione diastolica del ventricolo sinistro siano già note da tempo (27-30), ed essenzialmente riconducibili all'incremento della sua pressione di riempimento ed alla variabile riduzione della sua capacità di utilizzare il meccanismo di Frank-Starling, la disfunzione diastolica "isolata" del ventricolo sinistro ha acquisito una piena dignità clinica solo negli ultimi anni, allorquando ne è stato chiaramente riconosciuto un ruolo diretto nello sviluppo delle manifestazioni cliniche dello scompenso cardiaco congestizio (2). In realtà, evidenze ancor più recenti suggeriscono che, anche in assenza di evidenti manifestazioni cliniche di scompenso cardiaco, persino un grado lieve di disfunzione diastolica "isolata" del ventricolo sinistro può di fatto accompagnarsi ad una sensibile riduzione della capacità all'esercizio fisico, particolarmente se associata ad un $E/E' > 10$, indicativo di una più elevata pressione di riempimento ventricolare (31). Pertanto, ritenere che, al pari di quella sistolica, anche la disfunzione diastolica "isolata" ed asintomatica del

ventricolo sinistro debba essere considerata, a tutti gli effetti, uno stadio preclinico dello scompenso cardiaco, e come tale anch'essa meritevole di una gestione clinico-terapeutica più accurata ed aggressiva, diviene una posizione assolutamente ragionevole e profondamente condivisibile.

Tuttavia, a differenza della disfunzione sistolica, per la quale il trattamento farmacologico è indiscutibilmente raccomandato e l'efficacia nel lungo termine dei β -bloccanti e degli ACE-inibitori solidamente documentata (32,33), la terapia di fondo della disfunzione diastolica "isolata" del ventricolo sinistro rimane a tutt'oggi scarsamente codificata ed empiricamente basata su estrapolazioni di carattere fisiopatologico (32,33). Ciò nonostante, è opinione largamente condivisa che un trattamento β -bloccante possa rivelarsi oltremodo vantaggioso in questo disordine, in virtù degli effetti benefici che la riduzione congiunta della FC e della pressione arteriosa (PA) eserciterebbe sulla meccanica ventricolare sinistra e la perfusione miocardica, non di rado alterata pur in assenza di un'evidente patologia aterosclerotica ostruttiva delle coronarie epicardiche (32,33).

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Sulla scorta di tali considerazioni, ed ipotizzando che il prospettato beneficio dalla terapia β -bloccante possa essere attribuito ai suoi effetti emodinamici, ancor prima che a quelli sostenuti dal cronico antagonismo neuroendocrino, più lenti ad avvenire, il presente studio si è proposto di verificare, in pazienti ipertesi con documentata disfunzione diastolica "isolata" del ventricolo sinistro, in fase preclinica, gli effetti a breve termine di un trattamento con dosi crescenti di bisoprololo, un noto farmaco β -bloccante β_1 -selettivo, sulle caratteristiche del ventricolo sinistro, la risposta emodinamica e cardiopolmonare all'esercizio fisico, ed i livelli plasmatici dell'NT-proBNP, misurati a riposo e all'acme dello sforzo.

METODI

Lo studio ha selezionato pazienti ambulatoriali affetti da ipertensione arteriosa di età compresa tra i 40 ed i 65 anni, abitualmente sedentari e non fumatori, con documentata disfunzione diastolica "isolata" del ventricolo sinistro alla valutazione Doppler-ecocardiografica ($DTD \leq 3.2$ cm/m² con $FE \geq 50\%$, normale cinesi segmentale ed $E' \leq 9$ cm/sec), in fase preclinica, ovvero in assenza di manifestazioni cliniche di scompenso cardiaco, in atto o pregresse. Oltre alle suddette caratteristiche, per essere arruolati nello studio, i pazienti eleggibili: 1) dovevano presentare un ritmo sinusale normofrequente, in assenza di turbe della conduzione atrio-ventricolare ed intraventricolare; 2) non dovevano avere evidenza o storia documentata di cardiopatia ischemica, cardiopatia valvolare, cardiomiopatia ipertrofica o restrittiva, malattia pericardica, arteriopatia ostruttiva periferica, diabete mellito, broncopneumopatia cronica, anemia, insufficienza renale, patologie endocrine, e disordini muscolo-scheletrici e/o reumatologici disabilitanti; 3) non dovevano assumere altri medicinali,

eccezion fatta per l'eventuale terapia anti-ipertensiva che, in ogni caso, doveva risultare stabile negli ultimi 6 mesi e non includere i diuretici ed i β -bloccanti; ed infine 4) dovevano dare il proprio consenso per iscritto alla partecipazione allo studio, dopo essere stati informati circa il suo scopo e le procedure sperimentali.

Tutti i pazienti reclutati sono stati valutati in condizioni basali, dopo 1 settimana di terapia con bisoprololo alla dose di 2.5 mg/die, dopo un'ulteriore settimana di terapia con bisoprololo alla dose di 5 mg/die ed, infine, dopo 1 settimana di wash-out terapeutico. L'incremento della dose di bisoprololo, assunto sempre al mattino (8:00 a.m.) e per via orale, è stato effettuato senza discontinuità e sempre in aggiunta alla terapia già in corso. Ciascuna delle suddette valutazioni, effettuate nell'arco della stessa mattinata e, durante la fase di trattamento attivo sempre a distanza di almeno 3 ore dall'assunzione del bisoprololo, ha compreso: 1) il rilievo dei dati antropometrici e della PA clinica [sistolica (PAS) e diastolica (PAD)], con il successivo calcolo di quella media (PAM) e di polso (PP), utilizzando le

formule standard]; 2) la registrazione di un elettrocardiogramma (ECG) standard; 3) l'esecuzione di un esame spirometrico convenzionale; ed infine, 4) la somministrazione di un classico test da sforzo al cicloergometro, implementato dal monitoraggio non-invasivo della gittata sistolica del ventricolo sinistro (SV), dalla misurazione diretta dell'attività respiratoria e degli scambi gassosi alveolari, e dal dosaggio su sangue venoso periferico dei livelli plasmatici di NT-proBNP, a riposo ed all'acme dell'esercizio.

Ecografia cardiaca

Gli esami ecocardiografici sono stati effettuati e letti da un unico investigatore esperto, ignaro della fase sperimentale e dei dati clinici del paziente. La struttura e la funzione sisto-diastolica del ventricolo sinistro è stata valutata secondo una procedura standardizzata (34), utilizzando un ecocardiografo VIVID 7 (General Electric) equipaggiato con una sonda multifrequenza 1.5-4.0 MHz (modello M3S). Tutte le acquisizioni sono state effettuate dopo aver invitato il paziente a bloccare il respiro per qualche secondo, e le misurazioni ricavate dalla media di tre cicli cardiaci.

Per la valutazione della struttura e della funzione sistolica del ventricolo sinistro sono state utilizzate, in accordo alle raccomandazioni della Società Americana di Ecocardiografica (35,36), tracce bidimensionali su guida M-Mode, orientate in modo anatomicamente corretto; alternativamente, sono state impiegate misure lineari ottenute da una finestra parasternale in asse lungo. Le dimensioni tele-diastoliche e tele-sistoliche del ventricolo sinistro sono state quindi utilizzate per calcolare:

- 1) il volume tele-diastolico (VTD) e tele-sistolico (VTS), utilizzando la formula di Teichholz et al. (37): $7 \times [(D)^3 / (D + 2,4)]$, dove D=diametro interno del ventricolo sinistro; 2) la massa ventricolare, utilizzando la formula autopicamente validata di Devereux et al. (38): $0.832 \times [(SIV + DTD + PWT)^3 - DTD^3] + 0.6$, dove SIV=spessore tele-diastolico del setto interventricolare, DTD=diametro tele-diastolico del ventricolo sinistro e PWT=spessore tele-diastolico della parete ventricolare posteriore, successivamente indicizzata per l'altezza (h, in metri) alla potenza di 2.7 (MVS_i); 3) lo spessore parietale relativo (RWT), come indice geometrico del ventricolo sinistro, utilizzando

la formula: $(2 \times \text{PWT}) / \text{DTD}$; ed infine, 4) la FE, come indice di funzione sistolica globale, utilizzando la formula: $[(\text{VTD} - \text{VTS}) / \text{VTD}] \times 100$. L'ipertrofia ventricolare sinistra è stata definita da un $\text{MVS}_i > 44 \text{ gr/h}^{2.7}$, nelle femmine, e $> 49 \text{ gr/h}^{2.7}$, nei maschi (39), mentre la geometria concentrica è stata definita da un $\text{RWT} > 0.43$ (40).

Per la valutazione della funzione diastolica del ventricolo sinistro sono state sistematicamente utilizzate sia la metodica Doppler tradizionale che quella TDI (34,41). Nel primo caso, è stato inizialmente registrato, nella proiezione 4-camere apicale, lo spettro Doppler pulsato dell'influsso mitralico ottenuto posizionando il cursore perpendicolarmente al piano valvolare ed il volume campione all'apice dei lembi valvolari. Quindi, sono stati misurati i picchi delle velocità delle onde E ed A, e l'E-dt come intervallo tra il picco dell'onda E ed il punto d'intersezione della sua branca discendente con la linea basale, ed è stato calcolato l'E/A. Successivamente, è stato registrato, nella proiezione 5-camere apicale, lo spettro Doppler continuo dell'influsso mitralico e dell'efflusso aortico ottenuto posizionando

il cursore in corrispondenza dell'interfaccia tra i due flussi identificata con il Color. Quindi, è stato misurato l'IVRT come intervallo tra la fine dell'efflusso aortico e l'inizio dell'influsso mitralico. Nel secondo caso, è stato registrato, nella proiezione 4-camere apicale, lo spettro TDI del movimento longitudinale dell'annulus mitralico ottenuto posizionando il volume campione a livello del suo segmento laterale ed il cursore parallelamente al suo asse di escursione apicale. Quindi, sono stati misurati i picchi velocimetrici delle onde E' ed A', e calcolati l'E'/A' ed l'E/E'.

Spirometria

La valutazione della funzionalità respiratoria è stata effettuata utilizzando un sistema computerizzato dedicato (KOKO Legend, Ferraris Medical Group), in accordo alle raccomandazioni della Società Europea di Pneumologia (42). Ciascun esame spirometrico, condotto con il paziente in posizione seduta, è stato effettuato eseguendo prima una manovra "lenta", per la misurazione del capacità vitale (VC) e delle sue due componenti, la capacità inspiratoria (IC) ed il volume di riserva espiratoria (ERV), e poi una

manovra "forzata", per la misurazione del volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV_1), ed il successivo calcolo dell'indice di Tiffenau (FEV_1/VC) e della massima ventilazione volontaria teorica in 1 minuto (MVV), utilizzando la formula: $FEV_1 \times 41$ (43). Ciascuna manovra è stata eseguita più volte fino ad ottenerne tre riproducibili, delle quali è stata in fine utilizzata la migliore, ed ognuno dei suddetti parametri è stato considerato come valore assoluto e come % del valore predetto, per la popolazione caucasica, in funzione dell'età, del sesso, del peso corporeo e dell'altezza.

Procedura ergometrica

Il test da sforzo, effettuato con monitoraggio continuo dell'ECG a 12 derivazioni, è stato eseguito su di un cicloergometro calibrato (Ergocard 2, Esaote Biomedica), somministrando incrementi progressivi di 20 Watt ogni minuto, dopo un minuto di pedalata senza carico (riscaldamento). In assenza delle classiche indicazioni all'interruzione del test, tutti i pazienti sono stati incoraggiati ad effettuare un esercizio al massimo della tolleranza soggettiva.

A riposo e negli ultimi 30 secondi di ciascuno stadio lavorativo è stata rilevata: 1) l'FC; 2) la PA, misurata al braccio non-dominante con uno sfigmomanometro aneroidale calibrato; ed infine, 3) la percezione soggettiva di dispnea secondo la scala modificata di Borg [Borg Dyspnea Index (BDI): 0=assenza di dispnea; 10=massima percezione di dispnea] (44).

Il monitoraggio non-invasivo dell'SV è stato effettuato, a riposo e durante l'esercizio, utilizzando un sistema bioimpedenziometrico computerizzato dedicato (PhysioFlow, Version 1.0.6, Manatec Biomedical), secondo una procedura standardizzata (45), già precedentemente validata (46). Al termine del test, per ciascuna fase dell'esercizio, incluso il riposo, è stato estrapolato il valore medio rappresentativo dell'SV, considerando come valore di picco quello rilevato nell'ultimo stadio. Quindi, dai valori di SV, PAM e PP sono state calcolate la gittata cardiaca (CO) e le resistenze vascolari sistemiche (SVR), utilizzando le formule standard, ed è stata stimata la rigidità arteriosa totale, calcolando il rapporto tra la PP e l'SV (PP/SV) (47).

Il monitoraggio dell'attività respiratoria e degli scambi gassosi alveolari è stato effettuato "respiro-per-respiro" durante tutta la durata dell'esercizio fisico, utilizzando un sistema computerizzato dedicato (Ferraris Cardiorespiratory MSX, Ferraris Medical Group), secondo una procedura standardizzata (48). Al termine del test, per ciascuna fase dell'esercizio, incluso il riposo, è stato estrapolato il valore medio rappresentativo del volume corrente (VT), della frequenza respiratoria (f), della ventilazione minuto (VE), dell'estrazione polmonare di ossigeno (VO_2), e dell'emissione polmonare di anidride carbonica (VCO_2), considerando come valori di picco quelli rilevati nell'ultimo stadio. In particolare, il VO_2 di picco, misura oggettiva della capacità aerobica all'esercizio fisico, è stato giudicato ridotto se $<83\%$ del valore predetto dalle equazioni di Wasserman (49). Quindi, sono stati calcolati: 1) il polso di ossigeno (OP), espressione della quantità relativa di ossigeno estratta dai tessuti per ogni battito cardiaco, utilizzando la formula: VO_2/FC ; 2) la differenza artero-venosa di ossigeno [$\Delta_{(a-v)}O_2$], espressione della quantità assoluta di ossigeno estratta

dai tessuti in rapporto al CO , utilizzando la formula: VO_2/CO ; 3) la riserva respiratoria (BR), definita come la residua capacità ventilatoria teorica all'acme dello sforzo, normalmente $> 20\%$, utilizzando la formula: $1-(VE \text{ di picco}/MVV)\times 100$ (43); ed infine, 4) l'efficienza ventilatoria, espressione dell'incremento ventilatorio in rapporto all'aumento del VCO_2 durante l'esercizio, individuando il coefficiente angolare della relazione lineare tra la VE ed il VCO_2 (VE- VCO_2 slope), prima che il VO_2/VCO_2 , quoziente dei gas respiratori (RER), risultasse pari ad 1.0 (50). In particolare, l'efficienza ventilatoria è stata giudicata ridotta quando il VE- VCO_2 slope è risultato > 27.0 (51). In generale, il test ergometrico è stato giudicato massimale se l'FC di picco risultava $> 85\%$ di quella predetta per l'età (220-età), e/o se si documentava una chiara inversione del RER (≥ 1.05).

La determinazione dei livelli plasmatici di NT-proBNP è stata effettuata su campioni di sangue venoso periferico prelevato a riposo ed al picco dell'esercizio fisico, ovvero entro 1 minuto dall'interruzione dello stesso. Dopo il prelievo, tutti i campioni di sangue sono stati centrifugati ed

il plasma, opportunamente aliquotato, è stato conservato a -80°C , fino al giorno delle determinazioni. Quindi, tutti i campioni sono stati processati in un'unica seduta ed i livelli di NT-proBNP dosati utilizzando un kit commerciale (Elecsys NT-proBNP, Bayer), con limite superiore di normalità, a riposo, di 100 pg/ml, negli uomini, e 150 pg/ml, nelle femmine, come indicato della casa produttrice.

Analisi statistica

Tutti i dati riportati nel testo e nelle tabelle sono stati espressi sotto forma di valori medi e deviazioni standard (SD), se non altrimenti specificato. Quindi, la loro analisi statistica è stata effettuata, con l'ausilio di un software commerciale (SPSS, versione 11.0), applicando il modello lineare generale per misure ripetute, con aggiustamento di Sidak e livello di significatività, a due code, settato a 0.05.

RISULTATI

Valutazione basale

I pazienti arruolati (n=6, 4 maschi/2 femmine; età: 42-64 anni) hanno mostrato, in media, una lieve obesità (4 in soprappeso, 2 moderatamente obesi) e valori di PA clinica ancora elevati (PA sistolica > 140 mmHg, in metà di essi, e PA diastolica > 90 mmHg in tutti), nonostante la terapia anti-ipertensiva già in atto (ACE-inibitori o sartani, a dosaggio pieno) (Tabella 1).

Tutti hanno presentato una disfunzione diastolica "isolata" del ventricolo sinistro come da "anomalo rilasciamento", in due casi associata ad un $E/E' \geq 10$ e ad ipertrofia ventricolare sinistra, peraltro coesistenti in una sola occasione (Tabella 2).

Nessuno ha presentato alterazioni della funzionalità respiratoria (Tabella 3). Tutti hanno effettuato un test ergometrico massimale per FC ed inversione del RER, tra l'altro negativo per sintomi e segni ECGrafici indicativi di ischemia miocardica inducibile, mostrando, in media, un BDI moderatamente elevato (8 ± 3), un incremento quasi doppio della FC, un

profilo pressorio a carattere ipertensivo, un modesto ma costante incremento dell'SV, un raddoppio del CO e del PP/SV, ed una modica riduzione delle SVR (Tabella 3).

Il VO_2 di picco è risultato, in media, lievemente ridotto ($79\pm 17\%$ del valore predetto), ed associato ad un incremento di circa due volte dell'OP e del $\Delta(a-v)O_2$. Tutti i pazienti hanno mostrato una normale BR ed, in media, una lieve riduzione dell'efficienza ventilatoria (Tabella 4).

I livelli plasmatici di NT-proBNP a riposo sono risultati variabilmente elevati (Figura 1), pur se in media inferiori al limite superiore di normalità, mostrando un modesto ma pressoché costante incremento all'acme dello sforzo ($\Delta NT\text{-proBNP} = 12\pm 9\%$).

Effetti del trattamento con bisoprololo e della sua sospensione

Durante il periodo di assunzione del bisoprololo, nessun paziente ha presentato manifestazioni cliniche compatibili con la presenza di uno scompenso cardiaco; al contrario, tutti hanno riferito una certa sensazione di benessere generale.

Inoltre, come evidente dalle Tabelle, molti degli effetti del bisoprololo sono risultati già clinicamente apprezzabili alla dose di 2.5 mg, diventando comunque statisticamente più consistenti alla dose di 5 mg. Ad ogni modo, tutti sono sostanzialmente regrediti con la sospensione terapeutica.

In particolare, la FC a riposo si è consistentemente ridotta e la PA clinica sostanzialmente normalizzata (Tabella 1). Il VTS del ventricolo sinistro è consistentemente aumentato, associandosi ad un lieve incremento del VTD e della dimensione dell'atrio sinistro, e ad una tendenziale riduzione del RWT e della FE, in assenza alterazioni della massa ventricolare sinistra (Tabella 2). A tale sfumato rimodellamento "eccentrico" del camera ventricolare sinistra si è associato ad un consistente incremento dell'E/A e dell'E'/A': il primo per un prevalente incremento dell'onda E, il secondo per una prevalente riduzione dell'onda A'. L'E-dt e l'IVRT non sono apprezzabilmente variati, mentre l'E/E' ha mostrato un tendenza all'incremento (Tabella 2).

Nel loro insieme, i parametri spirometrici non hanno segnalato una significativa alterazione della funzionalità respiratoria, pur rivelando tuttavia una certa tendenza all'incremento dell'IC ed alla riduzione dell'ERV e del FEV₁ (Tabella 3).

Tutti i pazienti hanno eseguito un test ergometrico massimale per inversione del RER. Il BDI non ha mostrato significative variazioni (bisoprololo 2.5=9±2, bisoprololo 5=8±2 e wash-out=8±2; p=NS), mentre l'incremento della FC è risultato significativamente attenuato, ed il profilo pressorio nettamente migliorato (Tabella 4).

A riposo, l'SV ed il PP/SV non sono apprezzabilmente variati, mentre il CO ha mostrato una consistente riduzione e le SVR un significativo incremento (Tabella 4). Allo stesso tempo, a fronte di un lieve aumento dell'OP, il $\Delta(a-v)O_2$ ha mostrato un incremento più deciso (Tabella 5). Di contro, all'acme dello sforzo, l'SV è risultata visibilmente più alta, mentre il CO solo tendenzialmente più basso; le SVR non hanno mostrato variazioni di rilievo mentre il PP/SV si è nettamente ridotto (Tabella 4). Parallelamente, a

fronte di un netto incremento dell'OP, il $\Delta(a-v)O_2$ è risultato solo lievemente aumentato (Tabella 5). In realtà, gli incrementi % dell'SV e del CO durante lo sforzo, così come le riduzioni % della FC, delle SVR e del PP/SV, sono risultati sensibilmente maggiori che non alla valutazione basale, mentre le variazioni % dell'OP e del $\Delta(a-v)O_2$ sono risultate sostanzialmente paragonabili (Tabelle 4 e 5).

Come che sia, il VO_2 di picco non ha mostrato sostanziali variazioni, così come il tempo di esercizio (basale = 352 ± 81 , bisoprololo 2.5 = 372 ± 71 , bisoprololo 5 = 372 ± 96 e wash-out = 380 ± 95 secondi; $p=NS$), il carico lavorativo massimale (basale = 127 ± 27 , bisoprololo 2.5 = 127 ± 24 , bisoprololo 5 = 130 ± 35 e wash-out = 130 ± 33 Watt; $p=NS$), la BR ed il VE- VCO_2 slope (Tabella 5).

Pur se in misura non pienamente significativa, i livelli plasmatici di NT-proBNP sono consistentemente aumentati sia a riposo che al picco dell'esercizio (Figura 1), sebbene loro incremento % durante lo sforzo è rimasto sostanzialmente sovrapponibile a quello misurato alla valutazione

basale [Δ NT-proBNP: bisoprololo 2.5 = 13 ± 7 , bisoprololo 5 = 10 ± 8 , e wash-out = $13 \pm 7\%$; p=NS).

DISCUSSIONE

Le crescenti dimensioni epidemiologiche della disfunzione diastolica "isolata" del ventricolo sinistro (1), unitamente alla rafforzata consapevolezza delle sue implicazioni nell'insorgenza delle manifestazioni dello scompenso cardiaco (2,27-31), rendono sempre più pressante la necessità di definire, per questa condizione, una strategia terapeutica che sia non solo fisiopatologicamente razionale, ma soprattutto prognosticamente efficace.

A tal riguardo, accanto ad alcune osservazioni preliminari suggestive di una possibile efficacia degli ACE inibitori (52), degli inibitori recettoriali dell'angiotensina II (53,54), e del verapamil (55) in differenti contesti clinico-eziopatogenetici di disfunzione diastolica "isolata" del ventricolo sinistro, vi è l'opinione largamente diffusa che un trattamento β -bloccante possa risultare estremamente benefico nella gestione di questo disordine (32,33), particolarmente nella cornice dei rilevanti adattamenti cardiovascolari che si realizzano in risposta all'esercizio fisico.

Il razionale fisiopatologico a supporto di tale parere si fonda essenzialmente su tre principali considerazioni, tra loro interconnesse. In primo luogo, rallentando la FC ed allungando conseguentemente il tempo diastolico, il trattamento β -bloccante limiterebbe la vulnerabilità ischemica del miocardio riducendone, dal un alto, il fabbisogno di ossigeno e prolungandone, dall'altro, il tempo di perfusione. Allo stesso modo, favorendo un più completo rilasciamento miocardico tra i singoli battiti cardiaci, il rallentamento della FC e l'allungamento del tempo diastolico consentirebbero alla camera ventricolare di raggiungere un maggiore VTD con una minore pressione di riempimento. Infine, promuovendo la riduzione della PA, il trattamento β -bloccante attenuerebbe il postcarico cardiaco facilitando l'eiezione ventricolare, con il relativo beneficio che ciò comporta, a sua volta, sulla spesa energetica del miocardio e sulla riserva del precarico ventricolare.

Per quanto tali considerazioni siano indiscutibilmente ragionevoli, è altrettanto innegabile che l'efficacia clinico-prognostica del trattamento β -

bloccante nei pazienti con disfunzione diastolica "isolata" del ventricolo sinistro rimane solo teorica (56), se non limitata ad evidenze indirette estrapolate dagli studi effettuati nel campo della cardiopatia ischemica e della cardiomiopatia ipertrofica, entità nosologiche di fatto uniche e perciò non appropriatamente utilizzabili come modelli esemplificativi.

D'altra parte, non è affatto scontato che il prospettato beneficio dalla terapia β -bloccante sia effettivamente attribuibile ai suoi effetti emodinamici, come i suddetti presupposti teorici lascerebbero invece intendere. Al contrario, come gli studi prospettici nello scompenso cardiaco su base sistolica dimostrano, essi potrebbero maggiormente scaturire dai favorevoli effetti strutturali conseguenti al cronico antagonismo neuroendocrino promosso dal trattamento β -bloccante nel lungo termine (32,33).

Nell'affrontare questo argomento, il presente studio, unico nel suo genere, dimostra innanzitutto tre meriti. Il primo è quello di aver ristretto l'attenzione esclusivamente ai pazienti affetti da ipertensione arteriosa,

per altro verosimilmente sani, e di aver utilizzato l'E' come unico criterio per l'identificazione della disfunzione diastolica del ventricolo sinistro. Il che, entro certi limiti, ha consentito di generare un modello fisiopatologico di disfunzione diastolica "isolata" del ventricolo sinistro ragionevolmente più puro ed accurato. Il secondo è quello di non essersi limitato ad analizzare gli effetti del trattamento con il bisoprololo esclusivamente sulle caratteristiche del ventricolo sinistro a riposo, ma di averli inseriti, nella cornice più complessa delle molteplici risposte cardiocircolatorie all'esercizio fisico, come logico che sia. Il che ha consentito di apprezzare alcune importanti e distintive azioni terapeutiche del bisoprololo che, nel contesto più ampio dei farmaci β -bloccanti attualmente disponibili in commercio, possono ritornare estremamente utili in ambito clinico e potenzialmente vantaggiose nell'orizzonte prognostico. Infine, ma non ultimo, è il merito di aver verificato alcune peculiari caratteristiche dell'interazione tra il trattamento β -bloccante ed i livelli plasmatici di NT-proBNP, di fatto sempre più spesso utilizzati nel monitoraggio terapeutico

dello scompenso cardiaco. Sicché, quantunque il numero dei soggetti valutati sia esiguo, e benché i risultati siano riferibili *sensu strictu* ad una lieve di disfunzione diastolica come da anomalo rilasciamento miocardico, il carattere e la forza statistica dei dati mostrati nel presente studio è tale da non limitarne il significato fisiopatologico e le implicazioni cliniche.

Effetti del bisoprololo sull'apparto cardiocircolatorio, a riposo

Pur confermandosi un potente cronotropo negativo ed un eccellente antiipertensivo, il bisoprololo non dimostra, almeno nel breve termine, di migliorare la performance ventricolare sinistra a riposo, disattendendo di fatto le aspettative teoriche. Piuttosto, i dati Doppler-ecocardiografici testimoniano che esso tende a peggiorarne il profilo di funzione sistodiastolica, peraltro in misura non proprio marginale. Infatti, accanto al significativo effetto cronotropo negativo, e forse in parte ad esso attribuibile, il bisoprololo esercita anche una sensibile azione inotropa negativa, come dimostrato dal fatto che, pur riducendo efficacemente la PA, esso determina un consistente incremento del VTS del ventricolo

sinistro ed una sfumata riduzione della sua FE. Tuttavia, grazie all'intervento più robusto ed efficace del meccanismo di Frank-Starling, ciò non si traduce in una effettiva riduzione della sua performance sistolica. In effetti, , in esito all'inibizione della funzione sistolica, è oltremodo verosimile che la pressione di riempimento del ventricolo sinistro tenda ad aumentare, come peraltro suggerito dal lieve incremento delle dimensioni dell'atrio sinistro, dalla tendenziale "pseudonormalizzazione" degli indici di funzione diastolica, nonché dal consistente incremento dei livelli plasmatici di NT-proBNP a riposo. Il che, pur se indiscutibilmente svantaggioso dal punto di vista della circolazione venosa polmonare, fornisce il meccanismo grazie al quale la camera ventricolare, rimodellandosi eccentricamente, riesce ad incrementare il suo VTD e quindi a mantenere sostanzialmente invariata l'SV. Pertanto, il lieve peggioramento degli indici di funzione diastolica del ventricolo sinistro, così come l'incremento dei livelli plasmatici di NT-proBNP a riposo, andrebbero ragionevolmente interpretati non come manifestazioni di un reale deterioramento delle proprietà diastoliche del

ventricolo sinistro, bensì come effetti del tendenziale scivolamento "compensatorio" a destra ed in alto della sua curva pressione-volume, lungo una relazione pressione-volume tele-diastolica, espressione dell'effettiva proprietà lusitropica della camera ventricolare, intrinsecamente imm modificata. D'altra parte, questo comportamento è coerente con il fatto che la disfunzione diastolica esibita dai pazienti alla valutazione basale è predominantemente determinata dall'alterazione del processo di rilasciamento "attivo", più che da un'alterazione della compliance passiva della camera ventricolare.

In realtà, estendendo l'osservazione anche al panorama circolatorio, appare tra l'altro evidente che, a riposo, unitamente agli effetti negativi esercitati sulla funzione sisto-diastolica del ventricolo sinistro, il bisoprololo determina anche un sensibile peggioramento della perfusione tissutale, come suggerito dalla consistente riduzione del CO e dall'incremento, riflesso, delle SVR, ma soprattutto dal significativo incremento del $\Delta(a-v)O_2$.

Nel loro insieme, queste osservazioni offrono una spiegazione esaustiva del perché, nell'iniziare una terapia β -bloccante in pazienti con gradi più avanzati di disfunzione sisto-diastolica, come ad esempio in quelli con cardiomiopatia dilatativa, si possa incorrere, almeno nelle fasi iniziali, in un visibile peggioramento sia delle manifestazioni retrograde (congestizie) che anterograde (bassa portata) dello scompenso cardiaco, se non addirittura indurle *ex novo* (57). In queste condizioni, infatti, la maggiore rigidità della camera ventricolare sinistra limita la capacità del ventricolo di "accomodare" gli incrementi del precarico. Sicché, la depressione della funzione sistolica del ventricolo sinistro indotta dal trattamento β -bloccante, non potendo essere efficacemente compensata da un adeguato rimodellamento eccentrico della camera ventricolare, finisce inevitabilmente per elevare oltre misura della pressione venosa polmonare a monte, favorendo così la comparsa o l'ingravescenza della dispnea (*backward failure*). D'altra parte, la depressione della funzione sistolica del ventricolo sinistro e la riduzione della FC indotte dal trattamento β -bloccante, nonché

la minore capacità del ventricolo sinistro di utilizzare la riserva del precarico, determinando una sensibile caduta del CO e l'incremento riflesso delle SVR, finisce inevitabilmente per deteriorare lo stato perfusivo tessutale, favorendo così la comparsa o l'ingravescenza della fatica muscolare e della disfunzione renale (*forward failure*). Tutto ciò giustifica il motivo per cui, nell'iniziare una terapia β -bloccante in questa tipologia di pazienti, è necessario essere estremamente cauti e titolare lentamente le dosi, cercando nei limiti del possibile di rafforzare contestualmente la terapia diuretica e vasodilatatrice.

Effetti del bisoprololo nell'esercizio fisico

A differenza di quanto osservato a riposo, gli effetti che il bisoprololo determina nel breve termine sulla performance ventricolare sinistra durante l'esercizio fisico sembrano essere decisamente più favorevoli, e soprattutto più congruenti con quanto atteso in linea teorica. Infatti, parallelamente alla riduzione della FC e della PA, durante il trattamento con il bisoprololo l'SV di picco mostra un incremento

decisamente più consistente, pur se in misura non pienamente significativa.

A tale riguardo, è rilevante osservare che, sebbene i livelli plasmatici di NT-proBNP misurati all'acme dell'esercizio fisico risultino di fatto più elevati, il loro incremento percentuale rispetto ai valori a riposo appare del tutto sovrapponibile a quello osservato alla valutazione basale. In effetti, ciò potrebbe indicare che, durante il trattamento con il bisoprololo, l'incremento della pressione di riempimento ventricolare indotto dall'esercizio fisico è sostanzialmente paragonabile a quello che si produce alla valutazione basale. Di fatto, il meccanismo responsabile dell'incremento dei livelli plasmatici di NT-proBNP da sforzo non può che essere sostanzialmente lo stesso che opera a riposo, ovvero lo stiramento miocardico conseguente all'aumento della pressione di riempimento ventricolare (16-19). Pertanto, è possibile ipotizzare che l'incremento dell'SV da sforzo osservato durante il trattamento con il bisoprololo possa essere espressione di un effettivo miglioramento della funzione sistodiastolica del ventricolo sinistro.

Ad ogni modo, poiché imputare il miglioramento della performance da sforzo del ventricolo sinistro all'intervento del bisoprololo sulle sue proprietà ino-lusitropiche è oltremodo improbabile, è decisamente più plausibile ritenere che esso possa realizzarsi, ancora una volta, grazie all'intervento più robusto ed efficace del meccanismo di Frank-Starling. Se infatti a riposo il calo della PA indotta dal bisoprololo non è di *per se* sufficiente a controbilanciare il deterioramento contrattile del ventricolo sinistro ad esso imputabile, è probabile che la sua più decisa riduzione durante l'esercizio fisico possa favorire un maggiore decremento dell'impedenza arteriosa all'eiezione ventricolare. Di fatto, durante lo sforzo il bisoprololo determina un calo percentuale più cospicuo sia delle SVR che del PP/SV, a supporto di una possibile riduzione del postcarico ventricolare sinistro. In effetti, proprio grazie alla sua spiccata β_1 -selettività (58) il bisoprololo potrebbe sfruttare, durante l'esercizio fisico, il fisiologico incremento del tono adrenergico per potenziare indirettamente gli effetti vascolari dei β_2 -recettori, ottenendo così sia una maggiore

vasodilatazione arteriolare periferica (59) che una maggiore elasticità dell'albero arterioso prossimale (60). Peraltro, non è escludibile che a questo fenomeno possano contribuire anche i più elevati livelli plasmatici di NT-proBNP, essendo il BNP naturalmente dotato di una sensibile azione vasodilatatrice (61).

Come che sia, riducendo il postcarico cardiaco durante l'esercizio, il bisoprololo potrebbe oggettivamente consentire al ventricolo sinistro di svuotarsi più efficacemente. Sicché, partendo da un VTS più basso, e sfruttando il sensibile allungamento del tempo diastolico determinato dalla più bassa FC, esso avrebbe la possibilità di riempirsi di più, ovvero di accogliere una maggiore frazione del ritorno venoso per battito cardiaco, a parità di pressione di riempimento. In effetti, tutto ciò potrebbe conseguire al migliore sfruttamento del meccanismo passivo della suzione proto-mesodiastolica ventricolare (62), grazie ad un più intenso ritorno elastico diastolico dei filamenti di titina localizzati nelle unità sarcomeriche (63). Questi, infatti, più compressi in fase sistolica, per effetto del più

efficace svuotamento ventricolare, restituirebbero, nella fase diastolica precoce, una maggiore energia elastica (forza di ripristino) alla camera ventricolare, esaltandone così la sua funzione di pompa "aspirante".

Ad ogni modo, rimane il fatto che il miglioramento della performance da sforzo del ventricolo sinistro indotto dal bisoprololo non riesce tuttavia ad elevare il *CO* che, al contrario, tende a calare per il maggior effetto determinato dalla concomitante riduzione della *FC*. Sicché, non ci si può meravigliare del fatto che, nel corso del breve periodo di trattamento con il bisoprololo, i pazienti non manifestino alcun miglioramento della loro capacità all'esercizio fisico. In effetti, essendo il *CO* da sforzo uno dei maggiori determinanti della capacità all'esercizio fisico (64), non sarebbe stato sorprendente se al contrario la performance fisica si fosse ridotta. In realtà, ciò non accade grazie al significativo incremento del $\Delta(a-v)O_2$ per ogni battito cardiaco (ovvero dell'*OP*), il quale, pur in presenza di minore incremento del *CO*, e quindi di un più basso "delivery" di O_2 alla periferia, riesce a mantenere stabile il livello globale di performance fisica (tempo di

esercizio, potenza massima raggiunta e VO_2 di picco). In effetti, proprio l'efficace intervento "compensatorio" di questo meccanismo periferico fa sì che l'apparato cardiocircolatorio riesca di fatto a raggiungere un livello di efficienza lavorativa significativamente maggiore, aspetto tutt'altro che secondario in quanto potenzialmente foriero di più evidenti effetti benefici nel lungo termine. Non a caso, infatti, l'assetto cardiovascolare prodotto dal bisoprololo è per molti aspetti assimilabile a quello fisiologicamente determinato dall'allenamento fisico, i cui benefici funzionali coincidono proprio con il maggiore sfruttamento del meccanismo di Frank-Starling ed il potenziamento della funzione vascolare, ovvero con il miglioramento dell'efficienza cardiovascolare (65).

In effetti, al di là della plausibilità di tale ragionamento, il beneficio prognostico nel lungo termine della terapia con il bisoprololo dei pazienti con disfunzione diastolica "isolata" del ventricolo sinistro non è scontato. Infatti, i dati emersi dallo studio LIFE (**L**osartan **I**ntervention **F**or **E**ndpoint in hypertension), condotto su un'ampia popolazione di soggetti con diagnosi

clinica di ipertensione arteriosa ed evidenza ECGrafica di ipertrofia ventricolare sinistra, oltre ad indicare che il trattamento con l'atenololo si associa ad una mortalità e morbilità cardiovascolare significativamente maggiore rispetto a quella esibita dal losartan, indipendentemente dalla paragonabile efficacia anti-ipertensiva dei due farmaci (66), hanno anche recentemente rilevato che la peggiore performance dell'atenololo si associa di fatto ad un significativo e persistente incremento dei livelli plasmatici di NT-proBNP a riposo (67,68). Tuttavia, la genericità dei criteri di inclusione utilizzati in questo studio non legittimano l'estrapolazione dei suoi risultati alla disfunzione diastolica "isolata" del ventricolo sinistro, per quanto è probabile che una quota dei pazienti arruolati nello studio LIFE ne sia affetta. Inoltre, è rilevante sottolineare che rispetto al bisoprololo, l'atenololo è dotato di una minore selettività β_1 -recettoriale, il che potrebbe avere di fatto importanti ripercussioni proprio sulla sua minore capacità di attivare i recettori β_2 -adrenergici, e quindi di modulare favorevolmente il tono e l'elasticità vascolare (58-60).

D'altra parte, contrariamente a quanto emerge dai dati dello studio LIFE, il beneficio prognostico della terapia β -bloccante, e particolarmente del carvedilolo, del bisoprololo, e del metoprololo CR/XL, è ampiamente documentato da numerosi studi prospettici effettuati in pazienti con scompenso cardiaco cronico su base sistolica (69), nei quali il cronico antagonismo β -adrenergico non solo ha dimostrato di esercitare un potente effetto "anti-remodellante" e di migliorare significativamente l'efficienza cardiovascolare, ma di ridurre consensualmente i livelli plasmatici di NT-proBNP a riposo (70-75), pur determinandone in effetti un certo incremento nella fase iniziale del trattamento (76). E' evidente, quindi, che la relazione tra il trattamento β -bloccante ed i livelli plasmatici di NT-proBNP è meno semplicistica di quanto può apparire. Infatti, se un certo incremento dei livelli di NT-proBNP con l'inizio della terapia β -bloccante è atteso in funzione dei suoi effetti acuti sulla funzione ventricolare sinistra, dall'altro è probabile che il loro andamento nel tempo, più correttamente interpretato in termini prognostici, possa essere maggiormente

condizionato dall'assetto cardiocircolatorio che lo stesso trattamento β -bloccante determina, a sua volta verosimilmente dipendente dallo specifico profilo farmacodinamico della molecola utilizzata.

D'altra parte, è anche rilevante sottolineare che nella gran parte degli studi prospettici su larga scala del trattamento β -bloccante nell'insufficienza cardiaca cronica su base sistolica, il beneficio cardiovascolare, neuroendocrino e prognostico non si è associato ad un consistente e parallelo incremento del VO_2 di picco (77-81), suggerendo che, a differenza di quanto osservato precedentemente per gli ACE inibitori, nella cosiddetta "era del β -bloccante" il miglioramento prognostico non può essere accuratamente estrapolato del monitoraggio della capacità all'esercizio fisico.

CONCLUSIONE

Il presente studio dimostra che il bisoprololo, pur confermandosi un eccellente farmaco antiipertensivo ed un efficace bradicardizzante, non determina nel breve termine un effettivo miglioramento della capacità all'esercizio fisico in pazienti ipertesi con disfunzione diastolica "isolata" del ventricolo sinistro come da anomalo rilasciamento miocardico. Ciò nonostante, esso determina importanti aggiustamenti della meccanica cardiaca e dell'emodinamica vascolare che, nel loro insieme, realizzano di fatto un significativo miglioramento della efficienza lavorativa del sistema cardiovascolare, potenzialmente foriera di più benefici effetti nel lungo termine. In particolare, nella cornice dell'inotropismo negativo esercitato dal bisoprololo e nel rispetto di uno stato lusitropico, con ogni probabilità, intrinsecamente immodificato, l'incremento dei livelli plasmatici di NT-proBNP a riposo più che contenere un'informazione di carattere prognostico, andrebbe ragionevolmente interpretato come espressione del "compensatorio" scivolamento funzionale a destra ed in alto della curva

pressione-volume del ventricolo sinistro, ovvero di un più robusto contributo del meccanismo di Frank-Starling al determinismo della sua performance sistolica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202.
- 2) Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure. Abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004;350:1953-1959.
- 3) European Study Group on diastolic heart failure. How to Diagnose Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998;19:990-1003.
- 4) DeMaria AN, Wisenbaugh TW, Smith MD, et al. Doppler echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction. *Circulation* 1991;84:1288-1295.
- 5) Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426-440.
- 6) Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Demonstration of restrictive ventricular physiology by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:757-768.

- 7) Klein AL, Tajik AJ. Doppler assessment of pulmonary venous flow in healthy subjects and in patients with heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:379-392.
- 8) Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:8-18.
- 9) Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-1533.
- 10) Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, et al. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083.
- 11) Farias CA, Rodriguez L, Garcia MJ, Sun JP, Klein AL, Thomas JD. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:609-617.
- 12) Nihoyannopoulos P, Karatasakis G, Frenneaux M, et al. Diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy: relation to exercise capacity. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:536-540.

- 13) Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99:254-261.
- 14) Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-1794.
- 15) Mueller T, Gegenhuber A, Dieplinger B, Poelz W, Haltmayer M. Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NT-proBNP) in frozen plasma samples. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:942-944.
- 16) de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-322.
- 17) Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides: relevance in cardiac disease. *JAMA* 1998;280:1983-1984.
- 18) Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001;7:21-29.

- 19) Maeda K, Tsutamoto T, Atsuyuki W, et al. Plasma BNP as a biochemical marker of high LVEDP in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998;135:825-832.
- 20) Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak R, et al. Rapid measurement of BNP in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-167.
- 21) Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis of CHF in an urgent care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379-385.
- 22) Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, et al. Superiority of brain natriuretic peptide is related to diastolic dysfunction in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24:966-968.
- 23) Yu CM, Sanderson JE, Shum IOL, et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. *Eur Heart J* 1996;17:1694-1702.
- 24) Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595-601.
- 25) Clerico A, Iervasi G, Chicca M, et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and

specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest* 1998;21:170-179.

26) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96:509-516.

27) Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:1557-1564.

28) Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, et al. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1065-1072.

29) Little WC, Kitzman DW, Cheng CP. Diastolic dysfunction as a cause of exercise intolerance. *Heart Fail Rev* 2000;5:301-306.

30) Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001;344:17-22.

- 31) Skaluba SJ, Litwin SE. Mechanisms of Exercise Intolerance. Insights From Tissue Doppler Imaging. *Circulation* 2004;109:972-977.
- 32) Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-2018.
- 33) McMurray JJV, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet* 2005;365:1877-1889.
- 34) Palmieri V, Innocenti F, Pini R, Celentano A. Reproducibility of Doppler echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function in multicenter setting. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:99-106.
- 35) Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083.
- 36) Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography committee on standards, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367.
- 37) Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-

angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976;37:7-11.

38) Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-458.

39) Ilercil A, O'Grady MJ, Roman JM, et al. Reference values for echocardiographic measurements in urban and rural populations of differing ethnicity: the strong heart study. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:606-611.

40) Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, et al. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the strong heart study. *Am J Cardiol* 2000;86:1090-1096.

41) Palmieri V, Arezzi E, Sabatella M, Celentano A. Interstudy reproducibility of parameters of left ventricular diastolic function: a Doppler echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1128-1135.

42) Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel

and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.

43) Miller WF, Scacci R, Gast LR. Laboratory Evaluation of Pulmonary Function. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co; 1987:300.

44) Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Exerc* 1982;14:377-381.

45) Palmieri V, Russo C, Palmieri EA, et al. Isolated left ventricular dysfunction: implication for exercise left ventricular performance in patients without congestive heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:491-498.

46) Charloux A, Lonsdorfer-Wolf E, Richard R, et al. A new impedance cardiograph device for the non-invasive evaluation of cardiac output at rest and during exercise: comparison with the "direct" Fick method. *Eur J Appl Physiol* 2000;82:313-320.

47) de Simone G, Roman MJ, Daniels SR, et al. Age-related changes in total arterial capacitance from birth to maturity in a normotensive population. *Hypertension* 1997;29:1213-1217.

48) Palmieri EA, Palmieri V, Innelli P, et al. Aerobic exercise performance correlates with post-ischemic flow-mediated dilation of the brachial artery in young healthy men. *Eur J Appl Physiol* 2005;94:113-117.

- 49) Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation including pathophysiology and clinical applications (3rd edn). Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins;1999:148
- 50) Whipp BJ, Ward SA, Wasserman K. Ventilatory responses to exercise and their control in man. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:S17-S20.
- 51) Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation including pathophysiology and clinical applications (3rd edn). Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins;1999:185
- 52) Friedrich SP, Lorell BH, Rousseau MF, et al. Intracardiac angiotensin-converting enzyme inhibition improves diastolic function in patients with left ventricular hypertrophy due to aortic stenosis. *Circulation* 1994;90:2761-2771.
- 53) Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-781.
- 54) Warner JG Jr, Metzger DC, Kitzman DW, Wesley DJ, Little WC. Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic

dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1567-1572.

55) Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990;66:981-986.

56) Banerjee P, Banerjee T, Khand A, Clark AL, Cleland JG. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:138-141.

57) Hjalmarson A, Waagstaein F: Use of beta-blockers in the treatment of dilated cardiomyopathy. In: Gwathmey JK, Briggs GM, Allen PD. *Heart Failure: Science and Clinical Aspects*. New York: Marcel Dekker 1999;233-251.

58) Wellstein A, Palm D, Belz GG. Affinity and selectivity of beta-adrenoceptor antagonists in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8 Suppl 11:S36-S40.

59) Chang PC, van Veen S, Vermeij P, van Brummelen P. Double-blind comparison of the beta 1-selectivity of single doses of bisoprolol and atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8 Suppl 11:S58-S60.

- 60) Bailliant O, Kedra AW, Bonnin P, Savin E, Martineaud JP. Effects of bisoprolol on local vascular resistance. *Eur Heart J* 1987;8 Suppl M:87-93.
- 61) Houben AJ, van der Zander K, de Leeuw PW. Vascular and renal actions of brain natriuretic peptide in man: physiology and pharmacology. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:411-419.
- 62) Gibbons Kroeker CA, Tyberg JV, Beyar R. Effects of load manipulations, heart rate, and contractility on left ventricular apical rotation. *Circulation* 1995;92:130-141.
- 63) Helmes M, Trombitas K, Granzier H. Titin develops restoring force in rat cardiac myocytes. *Circ Res* 1996;79:619-626.
- 64) Gonzalez-Alonso J, Calbet JA. Reductions in systemic and skeletal muscle blood flow and oxygen delivery limit maximal aerobic capacity in humans. *Circulation* 2003;107:824-830.
- 65) Blomqvist CG, Saltin B. Cardiovascular adaptations to physical training. *Annu Rev Physiol* 1983;45:169-189.
- 66) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.

- 67) Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, et al. Opposite effects of losartan and atenolol on natriuretic peptides in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE substudy. *J Hypertens* 2005;23:1083-1090.
- 68) Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004;22:1597-1604.
- 69) Gheorghiade M, Colucci WS, Swedberg K. Beta-blockers in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1570-1575.
- 70) Frantz RP, Olson LJ, Grill D, et al. Carvedilol therapy is associated with a sustained decline in brain natriuretic peptide levels in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2005;149:541-547.
- 71) Takeda Y, Fukutomi T, Suzuki S, et al. Effects of carvedilol on plasma B-type natriuretic peptide concentration and symptoms in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2004;94:448-453.
- 72) Hartmann F, Packer M, Coats AJ, et al. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy. *Eur J Heart Fail* 2004;6:343-350.

- 73) Fung JW, Yu CM, Yip G, et al. Effect of beta blockade (carvedilol or metoprolol) on activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and natriuretic peptides in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:406-410.
- 74) Kawai K, Hata K, Takaoka H, Kawai H, Yokoyama M. Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy during beta-blocker therapy: a potential of hormone-guided treatment. *Am Heart J* 2001;141:925-932.
- 75) Hara Y, Hamada M, Shigematsu Y, et al. Effect of beta-blocker on left ventricular function and natriuretic peptides in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Jpn Circ J* 2000;64:365-369.
- 76) Davis ME, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton CM, Troughton RW. Introduction of metoprolol increases plasma B-type cardiac natriuretic peptides in mild, stable heart failure. *Circulation* 2006;113:977-985.
- 77) Shakar SF, Lowes BD, Lindenfeld J, et al. Peak oxygen consumption and outcome in heart failure patients chronically treated with beta-blockers. *J Card Fail* 2004;10:15-20.

- 78) Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, et al. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* 1996;94:2817-2825.
- 79) Metra M, Giubbini R, Nodari S, Boldi E, Modena MG, Dei Cas L. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: a prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000;102:546-551.
- 80) Gullestad L, Manhenke C, Aarsland T, et al. Effect of metoprolol CR/XL on exercise tolerance in chronic heart failure—a substudy to the MERIT-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2001;3:463-468.
- 81) O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Peak Oxygen Consumption as a Predictor of Death in Patients With Heart Failure Receiving β -Blockers. *Circulation* 2005;111:2313-2318.

Tabella 1 - Caratteristiche cliniche

	<i>Basale</i> <i>(n=6)</i>	<i>Bisoprololo</i>		
		<i>2.5 mg</i> <i>(n=6)</i>	<i>5 mg</i> <i>(n=6)</i>	<i>Wash-out</i> <i>(n=6)</i>
Età (anni)	55±9	—	—	—
Sesso (M / F)	4 / 2	—	—	—
Hb (gr/dl)	14.3±0.4	—	—	—
Altezza (m)	1.63±0.10	—	—	—
BMI (kg/m ²)	31±5	31±5	31±5	31±5
FC (bpm)	67±4	57±6*	54±5[#]	68±8
PAS clinica (mmHg)	136±9	126±13	123±10	135±11
PAD clinica (mmHg)	92±5	83±4[#]	81±7[#]	90±7
PAM clinica (mmHg)	107±5	97±7*	95±8*	105±7
PP clinica (mmHg)	43±7	44±10	42±8	45±9

I dati sono espressi come medie±SD. **Hb**:emoglobina; **BMI**:indice di massa corporea; **FC**:frequenza cardiaca; **PAS**:pressione arteriosa sistolica; **PAD**:pressione arteriosa diastolica; **PAM**:pressione arteriosa media; **PP**:pressione arteriosa di polso; *p<0.05, [#]p<0.01 vs basale.

Tabella 2 - Parametri Doppler-ecocardiografici del ventricolo sinistro.

	Basale (n=6)	Bisoprololo		
		2.5 mg (n=6)	5 mg (n=6)	Wash-out (n=6)
LAD (cm)	3.7±0.4	3.8±0.2	3.9±0.3	3.7±0.3
VTD (ml)	108±13	117±16	124±19	111±18
VTS (ml)	37±8	42±9	46±10*[‡]	38±14
MVSi (gr/h ^{2.7})	42±9	43±10	43±10	42±8
· Ipertrofici, n (%)	2 (33)	2 (33)	2 (33)	2 (33)
RWT	0.35±0.03	0.35±0.03	0.32±0.03	0.35±0.03
· Concentrici, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
EF (%)	67±4	64±4	63±3	67±8
E (cm/sec)	61±12	75±16	75±13*	67±13
A (cm/sec)	84±13	79±17	80±13	83±20
E/A	0.73±0.11	0.97±0.16*	0.95±0.06[#]	0.82±0.13
E-dt (msec)	263±63	254±32	261±30	269±59
IVRT (msec)	95±16	95±17	98±15	99±13
E' (cm/sec)	8±1	9±2	9±1	7±1
A' (cm/sec)	12±2	11±2	10±2	12±2
E'/A'	0.65±0.10	0.86±0.22	0.89±0.17*	0.63±0.10
E/E'	8±3	9±3	9±2	9±2

I dati sono espressi come medie±SD. LAD:dimensione dell'atrio sinistro; VDT:volume tele-diastolico; VDT:volume tele-sistolico; MVSi:massa ventricolare sinistra, indicizzata; RWT:spessore relativo di parete; EF:frazione d'eiezione; E:picco velocimetrico precoce del flusso diastolico transmitralico; A:picco velocimetrico tardivo del flusso diastolico transmitralico; E-dt:tempo di decelerazione mitralica; IVRT:tempo di rilascio isovolumico; E':picco della velocità del movimento precoce dell'annulus mitralico laterale all'analisi Doppler-tissutale; A': picco della velocità del movimento tardivo dell'annulus mitralico laterale all'analisi Doppler-tessutale. *p<0.05, [#]p<0.01 vs basale; [‡]p<0.05 vs bisoprololo 2.5 mg.

Tabella 3 - Parametri di funzionalità respiratoria.

	<i>Basale</i> (n=6)	<i>Bisoprololo</i>		
		<i>2,5 mg</i> (n=6)	<i>5 mg</i> (n=6)	<i>Wash-out</i> (n=6)
VC				
<i>misurato (L)</i>	3.50±0.81	3.53±0.84	3.45±0.78	3.51±0.84
<i>% del predetto</i>	99±21	99±17	98±22	99±21
IC				
<i>misurato (L)</i>	2.78±0.62	2.84±0.59	3.01±0.80	2.84±0.76
<i>% del predetto</i>	110±22	112±20	119±27	113±28
ERV				
<i>misurato (L)</i>	0.72±0.31	0.69±0.38	0.44±0.21	0.66±0.38
<i>% del predetto</i>	71±32	66±33	46±28	64±32
FEV₁				
<i>misurato (L)</i>	3.02±0.61	2.89±0.52	2.85±0.51	2.94±0.52
<i>% del predetto</i>	114±28	109±25	108±26	111±28
FEV₁/VC				
<i>misurato (L)</i>	87±7	83±8	84±8	85±6
<i>% del predetto</i>	115±10	110±13	111±13	112±10

I dati sono espressi come medie±SD. **VC**:capacità vitale; **IC**:capacità inspiratoria; **ERV**:volume di riserva espiratoria; **FEV₁**:volume espiratorio forzato in 1 secondo.

Tabella 4 - Parametri emodinamici.

	<i>Basale</i> (n=6)	<i>Bisoprololo</i>		
		<i>2.5 mg</i> (n=6)	<i>5 mg</i> (n=6)	<i>Wash-out</i> (n=6)
FC (bpm)				
<i>riposo</i>	82±6	61±7*	56±6**	75±7
<i>picco</i>	146±11	124±15#	113±19#	144±18
Δ (%)	79±19	103±26	101±35	94±40
PAS (mmHg)				
<i>riposo</i>	132±12	125±12	120±11#	131±14
<i>picco</i>	212±15	194±19*	180±16#	203±15
Δ (%)	62±10	56±5	50±2	55±7
PAD (mmHg)				
<i>riposo</i>	91±8	81±7*	80±11*	88±10
<i>picco</i>	117±13	103±15*	100±13	106±13*
Δ (%)	30±16	26±11	25±8	21±10
PAM (mmHg)				
<i>riposo</i>	105±9	96±7*	94±10#	103±10
<i>picco</i>	149±13	133±14#	127±13*	139±13*
Δ (%)	43±13	39±7	35±6	35±7
PP (mmHg)				
<i>riposo</i>	41±7	44±12	40±9	43±11
<i>picco</i>	95±5	94±15	80±9*	97±8
Δ (%)	138±37	123±37	106±30	139±59
SV (ml)				
<i>riposo</i>	79±17	75±6	75±12	76±19
<i>picco</i>	89±13	98±17	99±18	89±21
Δ (%)	15±19	30±16	32±7	20±25
CO (L/min)				
<i>riposo</i>	6.48±1.47	4.60±0.67	4.22±0.76*	5.69±1.68
<i>picco</i>	13.02±2.02	12.01±3.09	11.26±3.01	12.69±3.09
Δ (%)	107±47	159±49	164±45	136±83
SVR (dyne·sec·cm⁻⁵)				
<i>riposo</i>	1338±278	1687±228	1803±252*	1537±416
<i>picco</i>	935±190	934±254	946±231	921±250
Δ (%)	-27±21	-45±10	-47±10	-36±24
PP/SV (mmHg/ml)				
<i>riposo</i>	0.52±0.06	0.58±0.17	0.54±0.12	0.57±0.13
<i>picco</i>	1.08±0.17	0.98±0.37	0.83±0.16#	1.15±0.35
Δ (%)	109±28	68±30	56±21	101±36

I dati sono espressi come medie±SD. **FC**:frequenza cardiaca.; **WL**: carico lavorativo in watt; **PAS**:pressione arteriosa sistolica; **PAD**:pressione arteriosa diastolica; **PAM**:pressione arteriosa media; **PP**:pressione arteriosa di polso; **SV**:gittata sistolica; **CO**:gittata cardiaca; **SVR**:resistenze vascolari totali; **PP/SV**:rigidità arteriosa totale. *p<0.05, #p<0.01 vs basale; †p<0.05 vs bisoprololo 2.5 mg.

Tabella 5 - Parametri cardiopolmonari.

	<i>Basale</i> (n=6)	<i>Bisoprololo</i>		
		<i>2.5 mg</i> (n=6)	<i>5 mg</i> (n=6)	<i>Wash-out</i> (n=6)
f (respiri/min)				
<i>riposo</i>	18±5	18±7	18±4	17±3
<i>picco</i>	41±17	41±10	42±9	39±10
Δ (%)	127±60	135±47	148±101	135±55
VT (ml)				
<i>riposo</i>	529±234	489±259	447±52	451±126
<i>picco</i>	1553±541	1648±420	1607±478	1760±569
Δ (%)	203±37	290±141	261±99	311±150
VE (L/min)				
<i>riposo</i>	8.9±1.9	7.7±2.0	8.2±2.7	7.6±2.5
<i>picco</i>	61.5±22.1	65.4±12.4	67.1±23.1	65.5±18.8
Δ (%)	593±216	771±194	788±366	854±384
BR (%)	48±18	43±12	41±17	44±13
VO₂ (ml/min)				
<i>riposo</i>	266±78	248±73	244±42	240±65
<i>AT</i>	975±265	914±234	921±294	972±204
<i>picco</i>	1544±404	1594±345	1563±437	1656±335
Δ (%)	504±172	561±100	548±168	652±339
OP (ml/battito)				
<i>riposo</i>	3.2±0.8	4.0±1.0	4.3±0.4	3.2±0.7
<i>picco</i>	10.5±2.2	13.1±2.0*	13.9±2.3*	11.5±1.3
Δ (%)	237±82	234±42	224±52	276±94
Δ(a-v)O₂ (ml/dl)				
<i>riposo</i>	4.2±1.2	5.4±1.4	5.9±1.3*	4.5±2.1
<i>picco</i>	12.0±3.0	13.7±3.0	14.5±4.6	13.5±3.0
Δ (%)	192±54	162±68	146±50	223±80
VCO₂ (ml/min)				
<i>riposo</i>	212±71	199±66	198±42	186±61
<i>picco</i>	1795±592	1969±451	1895±575	1966±459
Δ (%)	786±263	942±277	891±327	1057±473
RER				
<i>riposo</i>	0.79±0.06	0.80±0.05	0.81±0.07	0.77±0.09
<i>picco</i>	1.15±0.09	1.24±0.08	1.21±0.08	1.18±0.05
Δ (%)	47±14	56±19	50±17	55±23
VE-VCO₂ slope	28.0±6.5	27.9±4.7	26.8±3.1	26.6±2.8

I dati sono espressi come medie±SD. f: frequenza respiratoria; WL: carico lavorativo in watt; VT: volume corrente; VE: ventilazione minuto; BR: riserva respiratoria al picco dello sforzo; VO₂: consumo di ossigeno; OP: polso di ossigeno; VCO₂: produzione di anidride carbonica; Δ(a-v)O₂: differenza artero-venosa di ossigeno; RER: quoziente dei gas respiratori; VE-VCO₂ slope: efficienza ventilatoria. *p<0.05 vs basale.

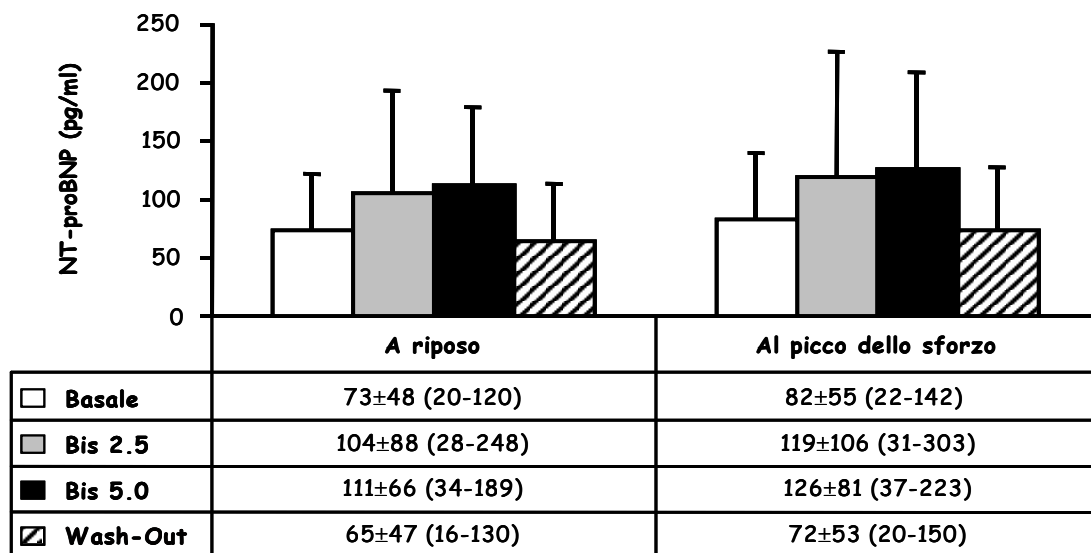


Figura 1 - Concentrazioni plasmatiche di NT-proBNP