

# BISOPROLOL DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE: ESSAI RANDOMISÉ CIBIS II

## Introduction

Des études expérimentales et des essais cliniques ont montré un bénéfice du traitement bêtabloquant dans l'insuffisance cardiaque (1,2). Cependant il existe des réticences à utiliser le traitement bêtabloquant et il est nécessaire de disposer d'un essai contrôlé randomisé contre placebo pour convaincre la communauté médicale de sa sécurité d'emploi et de son efficacité.

Les méta-analyses des essais contrôlés contre placebo des bêtabloquants ont suggéré qu'ils diminuent la mortalité d'environ 32 % (2-6). L'étude du bisoprolol dans l'insuffisance cardiaque (CIBIS) a évalué le bisoprolol, un antagoniste sélectif des récepteurs bêta-adrénergiques qui sont retrouvés principalement dans le cœur et particulièrement dans le tissu ventriculaire (7). Cet essai n'a montré qu'une tendance non significative en faveur d'une diminution de 20 % de la mortalité dans le groupe bisoprolol et une diminution de 30 % du nombre d'admissions à l'hôpital pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (8). Nous avons donc conçu l'essai CIBIS II pour confirmer les résultats de l'étude CIBIS.

## Méthode

Le schéma de l'étude et le protocole de CIBIS ont déjà été publiés (9). Nous avons réalisé un essai en double aveugle contre placebo randomisé avec analyse en intention de traiter.

## Patients

Les patients éligibles étaient des sujets âgés de 18 à 80 ans, ambulatoires qui avaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 35% dans les 6 semaines précédant la randomisation. Les symptômes devaient inclure une dyspnée d'effort, une orthopnée ou une dyspnée nocturne avec ou sans œdème et une asthénie correspondant à la classe III ou IV de la New York Heart Association (NYHA). Nous avons recruté des patients de 274 hôpitaux dans 18 pays de l'Europe de l'Est et de l'Ouest. Les patients devaient avoir un diagnostic d'insuffisance cardiaque chronique fait au moins 3 mois avant, avec une stabilité clinique durant les 6 semaines précédentes pour l'insuffisance cardiaque ou les 3 mois pour l'infarctus du myocarde ou l'angor instable. Le traitement cardiovasculaire devait ne pas avoir été modifié pendant les 2 semaines précédant la randomisation. Le traitement devait inclure un diurétique et un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) quoique nous ayons autorisé l'usage des vasodilatateurs si les patients étaient intolérants aux IEC. L'utilisation de la Digoxine était possible. Nous avons mesuré la fraction d'éjection ventriculaire gauche par

échocardiographie avec la formule de Teicholz en utilisant des enregistrements en mode M ou la formule de Simpson modifiée pour les mesures des volumes télédiastoliques et télésystoliques sur des vues apicales en 2 dimensions. Quand des coupes adéquates ne pouvaient être obtenues par échocardiographie, nous avons utilisé la ventriculographie de contraste ou la ventriculographie isotopique.

Les critères d'exclusion principaux étaient une hypertension artérielle non contrôlée, un infarctus du myocarde ou un angor instable datant de moins de 3 mois, une angioplastie coronaire percutanée ou un pontage aortocoronaire au cours des 6 mois précédents, un antécédent de transplantation cardiaque ou une transplantation cardiaque programmée, un bloc atrioventriculaire de degré supérieur au premier degré sans stimulateur permanent, une fréquence cardiaque de repos de moins de 60 par minute, une pression artérielle systolique de repos de moins de 100 mmHg, une insuffisance rénale (créatinine sérique supérieure ou égale à 300  $\mu\text{mol/L}$ ), une maladie pulmonaire obstructive ou un traitement bêtabloquant préexistant ou programmé. Nous n'avons pas autorisé les traitements par bêtabloquant (incluant les collyres), les antagonistes calciques, les agents inotropes à l'exception des digitaliques et les antiarythmiques autres que la Cordarone pendant cet essai.

Nous avons identifié 3 groupes étiologiques qui s'excluaient : les patients avec une maladie cardiaque ischémique comportant au moins une sténose coronaire supérieure ou égale à 70 % à l'angiographie ou un antécédent d'infarctus du myocarde ; les patients avec une cardiopathie dilatée s'ils avaient des artères coronaires normales sur la coronarographie ; les patients avec une maladie valvulaire ou une hypertension ou une suspicion de maladie ischémique cardiaque sans confirmation ou une suspicion de cardiomyopathie sans confirmation.

## Méthode

La randomisation a été réalisée à partir de nombres au hasard générés par ordinateur dans le centre de statistiques indépendant et envoyée au centre participant à l'étude par fax. Le code était conservé dans le centre d'études statistiques et n'était pas ouvert avant l'arrêt de l'étude.

Les formes galleriques de l'étude avaient le même aspect. Les patients ont commencé sous bisoprolol 1,25 mg/j (N = 1327) ou sous placebo (N = 1320), la dose du médicament étant augmentée à 2,5 mg, 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg en fonction de la tolérance. La dose était augmentée par paliers d'une

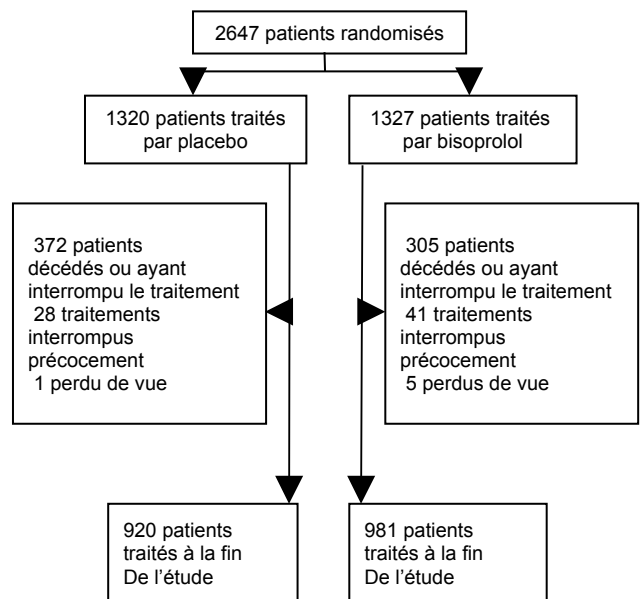
semaine pour les 3 doses les plus basses et par paliers de 4 semaines pour les doses plus élevées. Les investigateurs devaient s'assurer que la dose la plus élevée tolérée était atteinte et maintenue si possible pendant toute la durée de l'essai. Chez les patients avec aggravation de l'insuffisance cardiaque, nous avons recommandé d'augmenter dans un premier temps le traitement de base de l'insuffisance cardiaque avant de diminuer la dose du médicament à l'étude. Nous avons suivi tous les 3 mois jusqu'à la fin de l'étude tous les patients chez lesquels on avait arrêté le traitement de l'étude. Il n'y a pas eu de période d'observation préalable (« run in »). Le critère primaire était la mortalité toutes causes. Les critères d'évaluation secondaires étaient les admissions à l'hôpital pour toutes causes, la mortalité cardiovasculaire, la mortalité cardiovasculaire associée aux hospitalisations pour raisons cardiovasculaires et l'arrêt prématuré et permanent du traitement. Tous les événements importants ont été analysés par le Comité des événements critiques dans l'ignorance des traitements attribués. Ils ont classé tous les événements selon des définitions strictes dont les plus importantes sont données dans les lignes suivantes.

La mort subite était définie comme une mort survenant dans un délai d'une heure sans aggravation préalable des symptômes de l'insuffisance cardiaque. Nous avons aussi compté parmi les morts subites les morts survenues pendant le sommeil. Nous avons, d'une manière générale, classé les morts sans témoin comme d'origine inconnue. Nous avons classé comme défaillance de la fonction contractile, les morts consécutives à une détérioration progressive de l'insuffisance cardiaque, à un œdème pulmonaire aigu ou à un choc cardiogénique. Nous avons classé comme morts d'origine non cardiovasculaire les morts pour lesquels on pouvait exclure un événement cardiovasculaire comme une cause de la mort. La mort était classée d'origine inconnue quand il n'y avait pas assez de preuve pour confirmer une origine cardiovasculaire ou non. Nous avons considéré qu'il y avait un arrêt permanent du traitement à l'étude dans les cas suivants : nécessité d'un traitement bêta-bloquant, intolérance au traitement à l'étude, diminution de la dose du médicament à l'étude, arrêt temporaire du médicament à l'étude, intolérance à la première dose et toutes les autres circonstances où le traitement à l'étude était arrêté de manière permanente.

#### Analyse statistique

D'après les courbes de survie de l'étude CIBIS, nous avons estimé que le taux de mortalité annuel était de l'ordre de 11,2 % dans le groupe placebo. Pour obtenir une diminution d'au moins 25% de la mortalité dans le groupe bisoprolol sur un suivi

minimal de un an et maximal de deux ans, nous avons calculé que pour un risque alpha de 5% et une puissance de 95 %, nous avons besoin de recruter 2500 patients.



**Figure 1 : Schéma de l'étude**

Nous avons programmé deux analyses intermédiaires à 2500 patients-années et à 5000 patients-années. L'étude pouvait être arrêtée si on observait une différence significative dans la mortalité toutes causes confondues entre les deux groupes, pour un seuil de  $p < 0,001$  (test de log-rank bilatéral) (10). Nous avons réalisé des analyses en intention de traiter. Nous avons effectué des courbes de Kaplan-Meier pour la mortalité totale, et mesuré les différences entre les deux groupes avec le test du log-rank (délai du premier événement). Un modèle de Cox a permis de calculer les hazard ratio et les intervalles de confiance à 95 %. Nous avons utilisé le test de Breslow-Day pour déterminer l'homogénéité des rapports de cotes (odds ratio) entre les deux groupes, en fonction de la classe NYHA et de la cause d'insuffisance cardiaque. Nous avons comparé les caractéristiques initiales des deux groupes en utilisant le test t de Student ou le test des rangs de Wilcoxon pour les variables continues, et un test exact de Fisher ou un chi-2 pour les variables dichotomiques.

#### Résultats :

Deux mille six cent quarante sept patients ont été inclus dans l'étude, et suivis sur une période moyenne de 1,3 ans. Les caractéristiques initiales étaient similaires dans les deux groupes (Tableau 1).

L'essai a été arrêté prématurément parce que la mortalité toutes causes confondues était significativement plus basse dans le groupe bisoprolol que dans le groupe placebo (fig. 2). Dans le groupe bisoprolol, 156 (11,8%) patients sont morts, contre 228 (17,3%) dans le groupe placebo ( $p < 0,0001$ ). Le taux de mortalité annuel estimé était de 8,8 % dans le groupe bisoprolol, contre 13,2 % dans le groupe placebo (hazard ratio : 0,66, IC à 95% : 0,54-0,81) (fig. 2).

Il y avait significativement moins de morts cardio-vasculaires parmi les patients sous bisoprolol que

chez ceux sous placebo ( $p = 0,0049$ ). Le nombre de patients hospitalisés pour toutes causes confondues était significativement moins important dans le groupe bisoprolol que dans le groupe placebo ( $p = 0,0006$ ). De même, le critère composite 'morts cardio-vasculaires et hospitalisations pour cause cardio-vasculaire' était significativement diminué sous bisoprolol ( $p = 0,0004$ ). Le nombre d'arrêts permanents du traitement était similaire dans les deux groupes (tableau 2).

Nous avons réalisé des analyses en sous-groupes par cause d'insuffisance cardiaque et en fonction du

<b>Caractéristiques</b>	<b>Placebo (n=1320)</b>	<b>Bisoprolol (n=1327)</b>
<b>Démographie</b>		
Age moyen (extrêmes) (ans)	61(22-80)	61 (26-80)
Sexe (H/F)	1062(80%) /258 (20%)	1070(81%) /257 (19%)
<b>Classe NYHA</b>		
III	1096 (83%)	1106 (93%)
IV	224 (17%)	221 (17%)
<b>Insuffisance cardiaque</b>		
Cardiopathie ischémique documentée	654 (50%)	662 (50%)
Cardiomyopathie dilatée	157 (12%)	160 (12%)
Autres*	509 (40%)	505 (38%)
Durée de l'insuf.cardiaque (médiane/moyenne)	2,31/3,60	2,25/3,49
PAS moyenne (DS) (mm Hg)	130,2 (19,5)	129,2 (19,2)
PAD moyenne (DS) (mm Hg)	80,0 (10,9)	79,4 (11,2)
Fréquence cardiaque moyenne (DS) (/min)	81,0 (15,5)	79,9 (14,5)
Fraction d'éjection VG moyenne (DS)	27,6 (5,5)	27,5 (6,0)
Diamètre télédiastolique ventriculaire gauche moyen (DS) (cm)	6,7 (0,9)	6,7 (0,9)
Diamètre télésystolique ventriculaire gauche moyen (DS) (cm)	5,7 (0,9)	5,7 (1,0)
Fraction de raccourcissement VG moyenne (DS)	15,5 (5,7)	15,5 (5,7)
Fibrillation auriculaire	264 (20%)	257 (20%)
<b>Traitements concomitants</b>		
Diurétiques	1310 (99%)	1305 (98%)
IEC	1274 (96%)	1273 (96%)
Anticalciques dihydropyridines	23 (2%)	23 (2%)
Nitrés	762 (58%)	773 (58%)
Digoxine	670 (51%)	697 (53%)
Amiodarone	206 (16%)	185 (14%)
Anticoagulants	413 (31%)	399 (30%)
Antiplaquettaires	558 (42%)	537 (40%)

\*Coronarographie non disponible ou pas d'antécédent d'infarctus du myocarde ; pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique.

**Tableau 1 : Caractéristiques initiales des patients**

	Placebo (n=1320)	Bisoprolol (n=1327)	Risque relatif (Hazard Ratio) (IC 95%)	p
<b>Critère principal d'évaluation</b>				
Mortalité toutes causes confondues	228 (17%)	156 (12%)	0,66 (0,54-0,81)	<0,0001
<b>Critères secondaires d'évaluation</b>				
• Toutes causes d'hospitalisation	513 (39%)	440 (33%)	0,80 (0,71-0,91)	0,0006
• Toutes morts d'origine cardiovasculaire	161 (12%)	119 (9%)	0,71 (0,56-0,90)	0,0049
• Critère composite	463 (35%)	388 (29%)	0,79 (0,69-0,90)	0,0004
• Arrêt prématuré du traitement	192 (15%)	194 (15%)	1,00 (0,82-1,22)	0,98
<b>Principaux événements</b>				
• Mort subite	83 (6%)	48 (4%)	0,56 (0,39-0,80)	0,0011
• Défaillance cardiaque	47 (4%)	36 (3%)	0,74 (0,48-1,14)	0,17
• Infarctus du myocarde	8 (1%)	7 (1%)	0,85 (0,31-2,34)	0,75
• Autres événements cardio-vasculaires	23 (2%)	28 (2%)	1,17 (0,67-2,03)	0,58
• Mort d'origine non cardio-vasculaire	18 (1%)	14 (1%)	0,75 (0,37-1,50)	0,41
• Mort de cause inconnue	49 (4%)	23 (2%)	0,45 (0,27-0,74)	0,0012
• Hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque	232 (18%)	159 (12%)	0,64 (0,53-0,79)	0,0001

**Tableau 2 : Critère principal et critères secondaires d'évaluation – survenue des principaux événements**

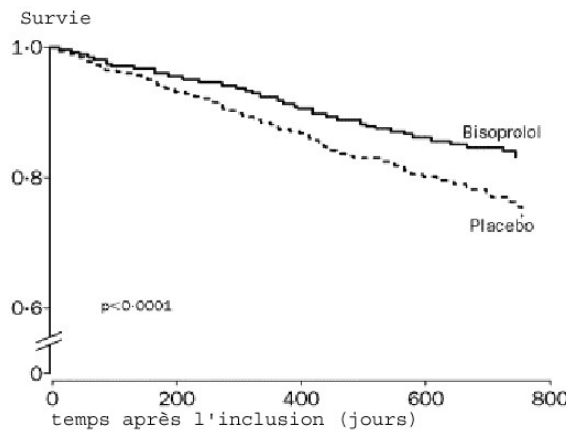
degré de sévérité initiale de la maladie (fig. 3). La mortalité et les hospitalisations ne différaient pas significativement entre les deux groupes pour aucun des sous-groupes étiologique d'insuffisance cardiaque ou de classe de sévérité.

Les circonstances et les causes des décès sont montrées dans le tableau 2. Il y avait 48 morts subites dans le groupe bisoprolol comparées à 83 dans le groupe placebo (différence de 42 %, p = 0,0011).

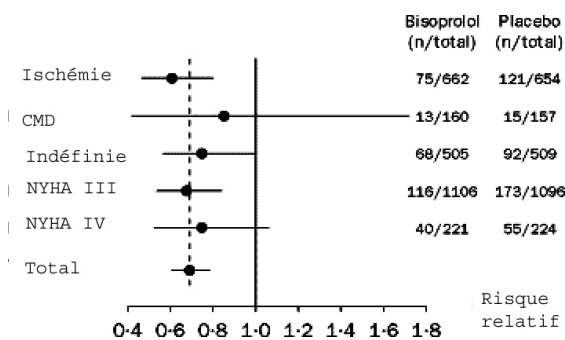
Le taux d'hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque a été réduit de 32 % dans le groupe bisoprolol (p < 0,0001, tableau 2). Il y avait cependant plus d'hospitalisations pour accident vasculaire cérébral dans le groupe bisoprolol que dans le groupe placebo (31 cas contre 16 cas, p = 0,04). Les hospitalisations pour tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire étaient significativement moins nombreuses dans le groupe bisoprolol que dans le groupe placebo (6 contre 20, p = 0,006). Les hospitalisations pour hypotension étaient significativement moins nombreuses dans le groupe bisoprolol que dans le groupe placebo (3 contre 11, p = 0,03). Les hospitalisations pour

bradycardie étaient plus fréquentes dans le groupe bisoprolol que dans le groupe placebo (14 contre 2, p < 0,004). Le taux de transplantations cardiaques était bas et similaire dans les deux groupes. Le nombre d'hospitalisations ne différait pas significativement pour l'angor, l'infarctus du myocarde et les tachycardies supra-ventriculaires, le choc cardiogénique, ou la revascularisation coronaire.

La dose la plus fréquemment prescrite pendant la phase de maintenance était de 10 mg et avait été atteinte chez 564 patients. Cent cinquante deux ont atteint 7,5 mg et 176 ont atteint 5 mg. L'effet du traitement n'a pas été significativement différent selon les pays participants.



**Figure 2 : Courbes de survie**



**Figure 3 : Risque relatif de l'effet du traitement sur la mortalité par cause et classe fonctionnelle à l'état basal.**

CMD : cardiomyopathie dilatée primitive.

## Discussion

Le traitement par bêtabloquant s'est révélé bénéfique sur la mortalité toutes causes chez les patients avec insuffisance cardiaque chronique. Un bénéfice a été également constaté pour la morbidité évaluée par les hospitalisations toutes causes et en particulier pour aggravation de l'insuffisance cardiaque.

La taille de l'effet (diminution de 32 % du risque de mort et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque) est en accord avec les résultats des méta-analyses des précédents essais randomisés contre placebo (4). Nos résultats ont été obtenus chez des patients déjà sous diurétiques et IEC, et chez des patients non sélectionnés pour leur tolérance au bisoprolol, puisque nous n'avons pas de période d'observation préalable. Les bénéfices ont été observés quelle que fût la cause de l'insuffisance

cardiaque ou la classe NYHA. L'effet le plus important était cependant observé chez des patients initialement en classe III NYHA, avec une cardiopathie ischémique.

En incluant les résultats de cette étude, l'expérience cumulée concernant les bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque chronique (plus de 6000 patients dans les essais randomisés) approche celle des IEC dans l'insuffisance cardiaque symptomatique (11). Des analyses post-hoc ont également suggéré l'intérêt d'ajouter un bêtabloquant aux IEC après un infarctus du myocarde, mais cette stratégie n'a pas été étayée par des essais randomisés de puissance suffisante pour une évaluation chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche avec ou sans insuffisance cardiaque (12).

Le bénéfice thérapeutique peut être expliqué par l'inhibition des effets potentiellement délétères des mécanismes d'adaptation : le système rénine-angiotensine-aldostérone pour les IEC et l'hyperactivité sympathique pour les bêtabloquants. Le travail cardiaque et la consommation d'énergie sont diminués par la diminution de la charge par les IEC et par la diminution de la fréquence cardiaque sous bêtabloquant et la diminution de la pression artérielle avec les deux classes. Dans cette explication neuro-endocrine, les IEC inhibent également l'effet toxique direct de l'angiotensine II et de l'aldostérone et les bêta-bloquants préviennent les effets toxiques directs des catécholamines.

L'effet le plus marqué sur la mortalité est la diminution de 42% des morts subites sous bisoprolol associée à la diminution non significative de morts par défaillance de la fonction pompe. Ce résultat suggère que le bisoprolol agissait principalement comme antiarythmique plutôt qu'en agissant sur la fonction myocardique. Etant donné ce qui est déjà connu sur les effets favorables des bêtabloquants sur la fonction et la structure cardiaques, la manière dont nous avons classé les causes de mort devrait être prise en compte. Les morts subites ou celles associées à la défaillance de la fonction pompe avaient une définition stricte. En conséquence, de nombreux décès ont dû être classés de cause inconnue pour les besoins de l'étude. Les décès sans témoin ou sans documentation suffisante et classés de cause inconnue étaient probablement subits et parmi eux certains pouvaient être dus à une défaillance de la pompe. De plus, le bisoprolol était responsable d'un nombre de morts significativement plus bas dans le groupe de décès d'origine inconnue, ce qui plaide en faveur de ce que la plupart des morts de cette catégorie étaient d'origine cardiaque. Ces difficultés de classification étayaient la valeur du critère « mortalité de toutes

causes » comme le critère de jugement principal dans des études similaires.

La fréquence considérablement plus basse de morts subites chez les patients sous bisoprolol dans notre étude suggère un effet antiarythmique important. Bien qu'une telle différence n'ait pas été observée dans l'étude CIBIS, une tendance semblable a été observée dans les études américaines sur le carvédilol (13). Dans CIBIS, la variabilité de la fréquence cardiaque dépendant du système vagal était plus élevée dans le groupe bisoprolol que dans le groupe placebo, un effet qui a été corrélé à l'amélioration du pronostic après infarctus du myocarde et dans l'insuffisance cardiaque (14-17). Cette constatation ainsi que le taux significativement plus bas d'hospitalisation pour tachycardie ou fibrillation ventriculaires dans le groupe bisoprolol de CIBIS 2 est en faveur d'un effet potentiellement antiarythmique du médicament.

L'amélioration ou la préservation de la fonction ventriculaire gauche a pu aussi améliorer le pronostic à long terme (4,18). Une augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche qui peut être dépendante de la dose a été observée avec d'autres bêta-bloquants. Nous n'avons pas mesuré la fonction ventriculaire gauche de façon répétée, mais dans l'étude CIBIS, l'amélioration du pronostic était significativement liée à l'augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (19). Une méta-analyse des études randomisées a montré une tendance à une meilleure survie avec les agents non sélectifs (4). Ce résultat était essentiellement la conséquence de la mortalité remarquablement plus basse observée dans les essais américains avec le carvédilol (8). En théorie le blocage des récepteurs adrénergiques bêta 1 et bêta 2 devrait conférer une protection plus complète contre les effets délétères des catécholamines mais nos résultats montrent que l'inhibition sélective des récepteurs bêta 1 est suffisante pour diminuer la fréquence des morts subites possiblement associées aux arythmies. Les différences d'effet en fonction des propriétés pharmacologiques des bêtabloquants sont néanmoins importantes et les essais en cours de médicaments comme le bucindolol, le carvédilol et le métoprolol apporteront des renseignements essentiels (20).

Nous avons observé un bénéfice du bisoprolol chez certains patients en classe IV de la NYHA. Néanmoins nous n'avons inclus que des patients stables et l'usage des bêta-bloquants chez des patients non ambulatoires ayant des symptômes de classe IV doit être étudié. L'adjonction d'un bêtabloquant au traitement habituel avec un diurétique et un IEC peut être recommandée chez

des patients ambulatoires stables correctement sélectionnés et qui ont une insuffisance cardiaque due à une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche. L'utilisation restreinte d'un traitement bêtabloquant après infarctus du myocarde, malgré la somme de preuves fournies par les essais contrôlés randomisés en double aveugle, suggère que l'inquiétude à propos de son innocuité ainsi que la méconnaissance des populations cibles sont fréquentes. La poursuite de l'accumulation d'informations sur les bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque est donc importante puisque la population de patients insuffisants cardiaques est beaucoup moins bien définie que celle des patients avec infarctus du myocarde.

Le traitement bêtabloquant de tous les patients en insuffisance cardiaque devrait être administré de façon progressive en commençant par de petites doses. La dose maximale et la vitesse à laquelle on y parvient doivent être définies de façon plus précise. Il paraît justifié d'utiliser la dose maximale tolérée mais, à présent, les recommandations sur la rapidité d'augmentation des doses ne peuvent être fondées que sur les essais cliniques réalisés.

Les patients avec une insuffisance cardiaque sévère de classe IV, ceux avec une insuffisance cardiaque aiguë au décours d'un infarctus du myocarde et ceux avec une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique sont l'objet d'études en cours avec le carvédilol.

Dans notre étude, la moyenne d'âge était de 61 ans soit une dizaine d'années de moins que chez les patients vus en pratique clinique. De même, la plupart des essais cliniques menés au cours de l'insuffisance cardiaque apportent une information inadéquate sur les effets du traitement chez des patients plus âgés et il y a un besoin fort de données supplémentaires chez ces patients.

## Bibliographie

- 1 Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-36.
- 2 The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. 3-year follow-up of patients randomised in the Metoprolol Dilated Cardiomyopathy Trial. *Lancet* 1998; 351: 1180-81.
- 3 Australia and New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375-80.
- 4 Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure: a systematic overview of randomised controlled trials. *Eur Heart J* 1998; 19: 560-65.
- 5 Heidenrich PA, Lee TT, Massie BM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomised clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 27-34.
- 6 Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Beta-blockers in heart failure: meta-analysis of randomized trials. *Circulation* 1998; 98: 1184-91.
- 7 Haeusler G, Schliep HJ, Schelling P, et al. High  $\beta_1$  selectivity and favourable pharmacokinetics as the outstanding properties of bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (suppl II): S2-15.
- 8 CIBIS investigators and committees. A randomized trial of  $\beta$ -block in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
- 9 The CIBIS-II Scientific Committee. Design of the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II). *Fund Clin Pharmacol* 1997; 11: 38-42.
- 10 Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomised clinical trials requiring prolonged observation of each patient, I: introduction and design. *Br J Cancer* 1976; 34: 585-612.
- 11 Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450-56.
- 12 Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high risk and low risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 489-97.
- 13 Packer M, Bristow MR, Cohn J, et al for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
- 14 Pousset F, Copie X, Lechat P, et al. Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure. *Am J Cardiol* 1996; 77: 612-17.
- 15 Copie X, Pousset F, Lechat P, Jaillon P, Guize L, Le Heuzey JY, the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study Investigators. Effects of beta-blockade with bisoprolol on heart rate variability in advanced heart failure: analysis of scatterplots of RR intervals at selected heart rates. *Am Heart J* 1996; 132: 369-75.
- 16 Leiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ and the multicenter post-infarction research group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
- 17 Nolan J, Batin P, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment Trial (UK-Heart Failure). *Circulation* 1998; 98: 1510-16.
- 18 Bristow M, Gilbert EM, Abraham WT, 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: 2807-16.
- 19 Lechat P, Escolano S, Golmard JL, et al on behalf of CIBIS investigators. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Circulation* 1997; 96: 2197-205.
- 20 The BEST Steering Committee. Design of the Beta-blocker Evaluation Survival Trial. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1220-23.