

CERTEZZE CHE CROLLANO: I β -BLOCCANTI NON PEGGIORANO LA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

P. Verdecchia^o, C. Cavallini^o, S. Coiro^o, C. Riccini^o, F. Angelini[#]*

*** Fondazione Umbra Cuore e Ipertensione - ONLUS, Perugia.**

^o Struttura Complessa di Cardiologia,

Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia.

**# Dipartimento di Medicina e Riabilitazione Cardiopolmonare,
Maugeri Care and Research Institutes, IRCCS, Tradate, Varese.**

Abstract

Per molti anni, i farmaci β -bloccanti sono stati considerati controindicati sia nei pazienti con Scompenso Cardiaco (SC), sia in quelli con asma bronchiale o addirittura con BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) anche senza chiara evidenza di asma. Oggi, nonostante dimostrazioni schiaccianti sull'utilità dei β -bloccanti, soprattutto nello SC a frazione d'eiezione ventricolare sinistra ridotta (HFrEF) e nella cardiopatia ischemica, persiste una certa riluttanza al loro impiego in queste condizioni quando coesiste BPCO. Tali resistenze da parte dei clinici sono dovute al timore che un eventuale aggravamento del broncospasmo indotto dai β -bloccanti possa indurre effetti negativi maggiori rispetto ai benefici. Al contrario, le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia hanno ribadito chiaramente che: a) i β -bloccanti non sono controindicati nella BPCO senza chiara evidenza di asma bronchiale; b) i β -bloccanti sono solo 'relativamente' controindicati quando c'è certezza di asma bronchiale con documentata risposta broncodilatatrice al β_2 stimolante. Quindi, l'asma bronchiale non rappresenta una controindicazione assoluta ai β -bloccanti. Il cardiologo non dovrebbe limitare la diagnosi di BPCO al sospetto clinico, ma dovrebbe richiedere un esame spirometrico associato ad eventuali test di broncodilatazione. In ogni caso, sono da preferire i β_1 -bloccanti selettivi, iniziando a basse dosi, che assicurano una migliore risposta dilatatrice ai broncodilatatori e comunque causano un minor broncospasmo rispetto ai β -bloccanti non selettivi. Purtroppo, persiste ancora un certo sottoutilizzo dei β -bloccanti in pazienti con BPCO associata a SC, sottoutilizzo che andrebbe assolutamente eliminato.

I più anziani tra noi ricorderanno con quanta decisione e sicurezza biso-

gnava rispondere 'Scompenso cardiaco, asma bronchiale, BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva' (BPCO), pena la bocciatura immediata, alla domanda da parte del Professore su quali fossero le controindicazioni ad un trattamento con farmaci β -bloccanti'. Addirittura, la semplice prescrizione di un β -bloccante in un paziente con scompenso cardiaco (SC) poteva essere motivo di denuncia penale¹. Poi, come sappiamo bene, i tempi sono cambiati e si sono accumulate dimostrazioni schiaccianti sull'utilità dei β -bloccanti, soprattutto nello SC a Frazione d'Eiezione Ridotta (HFrEF) e nella cardiopatia ischemica.

Nonostante queste prove, è persistita per diversi anni una certa 'riluttanza' all'impiego di questi farmaci e, come ha fatto notare il Prof. Ferrari¹, è stato necessario organizzare un progetto Nazionale specifico (BRING-UP)² per promuovere tale pratica in pazienti con SC.

Purtroppo, tale riluttanza è continuata nell'approccio terapeutico ai pazienti affetti non solo da SC, ma anche da altre indicazioni ai β -bloccanti come la cardiopatia ischemica, quando coesista una condizione di asma bronchiale, o anche di BPCO senza chiara evidenza di asma bronchiale.

Coesistenza di scompenso cardiaco e broncopneumopatia cronica ostruttiva

SC e BPCO coesistono più frequentemente di quanto si possa immaginare. Su 100 pazienti con SC, circa 30 presentano anche BPCO e, viceversa, su 100 pazienti con BPCO circa 30 presentano SC^{3,4}.

Secondo varie indagini, la BPCO aumenta di 2-5 volte il rischio di sviluppare SC, cardiopatia ischemica, o malattie cardiovascolari in generale^{5,6}. Inoltre, i pazienti con BPCO presentano più frequentemente eventi coronarici sub-clinici caratterizzati da saltuari incrementi della troponina e, talvolta, da morte cardiaca improvvisa⁷.

È molto verosimile che alla base della coesistenza di malattie cardiovascolari (segnatamente SC) e BPCO in molti pazienti esistano vari fattori patogenetici comuni tra i quali il fumo di sigaretta, l'inquinamento atmosferico, l'età avanzata, uno stato infiammatorio cronico ed eventualmente il sovrappeso/obesità^{3,8,9}. Come vedremo più avanti, un ridotto impiego di β -bloccanti nei pazienti con SC associato a BPCO potrebbe rappresentare un'ulteriore ragione della prognosi avversa legata alla coesistenza delle due condizioni.

Purtroppo, la coesistenza di SC e BPCO nello stesso paziente esercita un importante effetto prognostico avverso, aumentando, nel lungo termine, il rischio di ospedalizzazione e di mortalità di almeno il 30% rispetto alla loro non coesistenza^{3,4,10}. Anche il rischio di sviluppare flutter o fibrillazione atriale aumenta di circa il 50% quando SC e BPCO coesistono, rispetto a quando sono da sole¹¹.

La coesistenza di BPCO e malattie cardiovascolari assume particolare importanza nella fisiopatologia delle riacutizzazioni della BPCO, che spesso rappresentano la causa di morte di questi pazienti¹². Infatti, la coesistenza di malattie cardiovascolari in pazienti con BPCO non solo aumenta la probabilità di riacutizzazione della BPCO stessa, ma aumenta anche la severità delle riacutizzazioni, la probabilità di complicanze prettamente cardiovascolari in fase acuta e la mortalità associata¹³. Specificatamente, la riacutizzazione della BPCO aumenta di 2 volte il rischio di infarto miocardico acuto, di 6 volte il rischio di SC e di 4 volte il rischio di morte¹⁴.

Sempre da un punto di vista patogenetico, se da un lato lo stato infiammatorio cronico associato alla BPCO potrebbe favorire la progressione delle lesioni aterosclerotiche, la riacutizzazione della BPCO potrebbe determinare un ulteriore effetto infiammatorio sulla placca con conseguente sua fissurazione, rottura ed eventualmente trombosi^{3,8}.

Problemi di diagnosi

Poiché molti sintomi e segni sono comuni allo SC ed alla BPCO (dispnea, astenia, intolleranza allo sforzo, ecc.) non è sempre agevole interpretarli correttamente nel singolo paziente³. Sarebbe molto importante aiutarsi con indagini strumentali, che però non sono usate molto di frequente. La spirometria, peraltro formalmente richiesta dalle Linee Guida per fare diagnosi di BPCO, viene eseguita solo in circa il 30% dei pazienti con scompenso cardiaco nei quali il cardiologo ha già posto diagnosi clinica presuntiva di BPCO¹⁵. Pertanto, non è infrequente sbagliare sia in un senso, sia nell'altro. Infatti, su 100 pazienti con SC, almeno 30 sarebbero erroneamente diagnosticati come affetti da BPCO, ed almeno altri 30 presenterebbero una vera BPCO, tuttavia passata inosservata¹⁶.

La fig. 1, modificata da una Rassegna di Canepa e coll., mostra a grandi linee come il cardiologo dovrebbe interpretare l'esame spirometrico in pazienti con patologia cardiovascolare e sospetto di BPCO e/o asma bronchiale. Anzitutto andrebbe analizzato il rapporto FEV1/FVC che, se <0.70 ('basso'), definisce un 'pattern ostruttivo' e se ≥ 0.70 ('normale') un pattern non ostruttivo. In caso di pattern ostruttivo andrà valutato il valore della FVC che, se $<80\%$ del predetto, confermerà il pattern ostruttivo che andrà poi stratificato in lieve, moderato, severo o molto severo sulla base del valore assoluto del FEV1 (sempre rispetto al valore predetto). In caso di pattern non ostruttivo, una FVC $<80\%$ del predetto definirà un pattern restrittivo.

In caso di pattern ostruttivo, ma anche restrittivo, potranno essere necessari ulteriori test polmonari (capacità di diffusione, etc.) di competenza pneumologica. In particolare, una reversibilità del FEV1 $>12\%$ a distanza di 10-15 minuti dall'inalazione di 200-400 μg di albuterolo o equivalente broncodilatatore farà porre diagnosi di asma.

Tre punti importanti vanno considerati attentamente: (a) l'interpretazione della spirometria è sostanzialmente identica in presenza di HFrEF e SC a frazione d'eiezione preservata (HFpEF); (b) la spirometria diviene poco attendibile nel corso di crisi di riacutizzazione della BPCO, essenzialmente a causa del sovraccarico di liquidi che implica una riduzione transitoria della FVC e del FEV1; (c) in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare può essere presente una concomitante ostruzione delle vie aeree, male differenziabile da quella tipica della BPCO.

Sottoutilizzo dei β -bloccanti in pazienti con BPCO

I β -bloccanti sono certamente sotto-utilizzati nei pazienti con BPCO, anche in assenza di evidenze cliniche o strumentali di asma bronchiale. È possibile che il vecchio 'spauracchio della bocciatura' agli esami universitari, o ad-

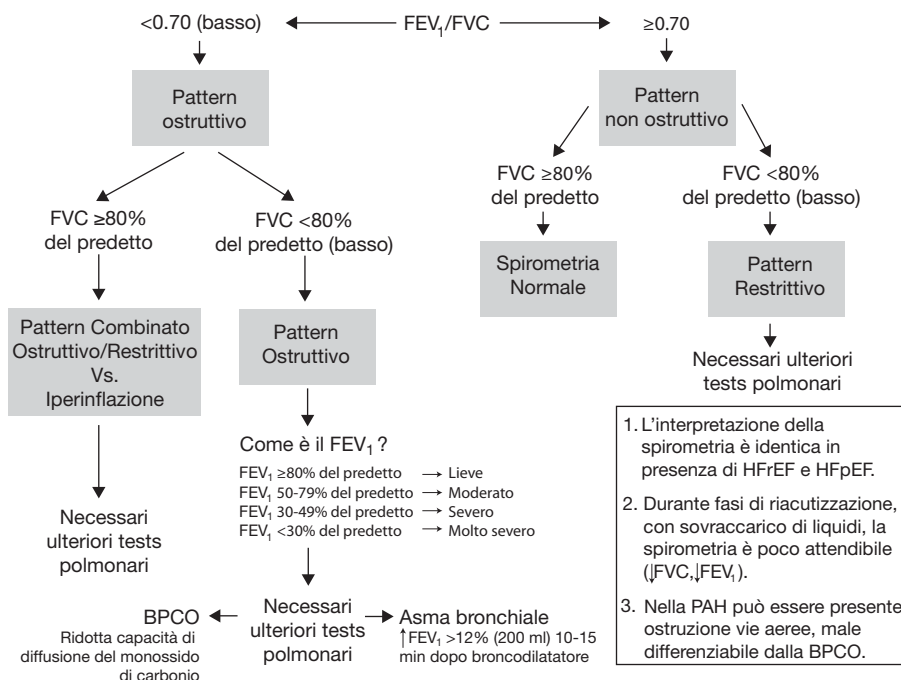


Fig. 1. Possibile interpretazione dell'esame spirometrico in pazienti con scompenso cardiaco e sospetto di BPCO/asma bronchiale.

dirittura del processo penale, in caso di prescrizione dei β -bloccanti in queste circostanze ci sia rimasto profondamente impresso nella mente. D'altra parte, il concetto di broncocostrizione causato dal blocco dei recettori β_2 , unitamente alla relativa 'non-selettività' dei β_1 -bloccanti selettivi con l'aumento della dose possono essere causa di ulteriori ragioni di incertezza e diffidenza.

In uno studio, i pazienti con concomitante SC e BPCO avevano una prescrizione di β -bloccanti del 50% inferiore rispetto ai pazienti con solo SC¹⁷. In una bellissima rassegna sistematica, Canepa e coll. hanno esaminato vari registri sullo SC, registrando costantemente una sottoutilizzazione dei β -bloccanti nei pazienti con diagnosi presuntiva di BPCO³. In uno studio eseguito in Nuova Zelanda su 2.637 pazienti con BPCO ed indicazione ai β -bloccanti per sindrome coronarica acuta, solo il 57% dei pazienti ha ricevuto tale trattamento¹⁸.

In uno studio Danese recentemente pubblicato, su 24.999 pazienti con BPCO e SC solo il 57% di questi pazienti era in trattamento con β -bloccanti [tra questi: carvedilolo nel 27% e β_1 -bloccanti selettivi (metoprololo, bisoprololo, nebivololo) nel rimanente 73%]. Il gruppo trattato con carvedilolo ha presentato un maggior rischio di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco [HR 1.61; 95% CI 1.52-1.70], ma non di ospedalizzazioni per BPCO o per tutte le cause, ed un maggior rischio di sospensione del trattamento¹⁹.

Giustificazione ai β -bloccanti in pazienti con BPCO

Indipendentemente dalle considerazioni legate alla tollerabilità, l'impiego dei β -bloccanti nei pazienti con BPCO potrebbe essere giustificato da due ragioni fondamentali:

- 1) prevenire le esacerbazioni della BPCO;
- 2) trattare correttamente i pazienti con BPCO ed indicazioni ai β -bloccanti (scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica cronica).

Ragione 1). Il punto 1 (prevenzione delle esacerbazioni della BPCO) prescinde dunque dalle coesistenti indicazioni ai β -bloccanti di tipo cardiologico. Si trattava di una possibilità sollevata da alcuni studi individuali e da una meta-analisi di 15 studi retrospettivi che suggeriva che i pazienti con BPCO in terapia con β -bloccanti presentavano un ridotto tasso di esacerbazioni (-28%) e di mortalità (-28%). Il dato era interessante, ma soggetto ai vari errori insiti nelle analisi retrospettive tra i quali il cosiddetto '*immortal time bias*' (ovvero, rispetto al gruppo dei pazienti NON esposti al fattore di rischio, quelli esposti a tale fattore beneficiano di un periodo di tempo antecedente al loro 'arruolamento' nello studio durante il quale eventuali decessi (o comunque 'end-points' passano inosservati e quindi non registrati (come se i pazienti fossero 'immortali'), proprio perché il paziente non era stato ancora 'arruolato'). È stato quindi disegnato uno studio randomizzato in cui 532 pazienti con BPCO moderata o severa ed assenza di indicazioni cardiologiche al β -bloccante sono stati randomizzati a metoprololo oppure a placebo. Lo studio, interrotto per futilità, non ha mostrato differenze tra metoprololo e placebo in termini di primo episodio di esacerbazione della BPCO, pur in presenza di più frequenti episodi di esacerbazioni severa o molto severa nel gruppo metoprololo²⁰.

Ragione 2). Il punto 2, che è quello che maggiormente ci interessa, è stato ampiamente presentato nelle ultime Linee Guida ESC sullo SC²¹, che riportiamo integralmente:

- a) β -blockers are only relatively contraindicated in asthma, but not in COPD, although a more selective β_1 -adrenoceptor antagonist (i.e. bisoprolol, metoprolol succinate, or nebivolol) is preferred.
- b) The contraindication to β -blockers in asthma, as mentioned on pharmacy leaflets, is based on small case series published in the 1980s and late 1990s with very high initial dosages in young patients with severe asthma.
- c) In clinical practice, starting with low doses of cardioselective β -blockers combined with close monitoring for signs of airway obstruction (wheezing, shortness of breath with lengthening of the expiration) may allow the use of profoundly effective β -blockers in HFrEF, especially in older people where true severe asthma is uncommon.
- d) Therefore, according to the 2015 GINA global strategy report, asthma is not an absolute contraindication, but these medications should only be used under close medical supervision by a specialist, with consideration of the risks for and against their use.

Pertanto, le Linee Guida ESC ribadiscono chiaramente il concetto che i β -bloccanti non sono controindicati nella BPCO senza chiara evidenza di asma bronchiale, e sono solo relativamente controindicati nell'asma bronchiale, che quindi non rappresenta una controindicazione assoluta. In ogni caso, sono da

preferire i β_1 -bloccanti selettivi. La lista dei β -bloccanti da prendere in considerazione è riportata in Tab. I.

Tabella I - Farmaci e dosi da prendere in considerazione.

<i>Farmaco</i>	<i>Blocco recettori</i>	<i>Dose iniziale</i>	<i>Dose target</i>
Carvedilolo	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	3.125 mg b.i.d.	25-50 mg b.i.d.
Bisoprololo	β_1	1.25 mg o.d.	10 mg o.d.
Metoprololo	β_1	12.5 - 25 mg o.d.	200 mg o.d.
Nebivololo	β_1	1.25 mg o.d.	10 mg o.d.

Occorre ricordare che la controindicazione ai β -bloccanti nell'asma bronchiale si basa su piccole casistiche pubblicate negli anni '80 e '90 dello scorso secolo in cui venivano usati β_1 -bloccanti selettivi a dosi piuttosto elevate (con la quale la β_1 selettività viene ad essere pressoché totalmente persa) in soggetti asmatici relativamente giovani ad alta intensità di broncospasmo. Quindi, nella normale pratica clinica possiamo benissimo ricorrere ai β_1 -bloccanti selettivi, iniziando a basse dosi e monitorando il paziente per eventuali reazioni avverse legate al broncospasmo. Peraltro, i pazienti generalmente anziani con cui abbiamo spesso a che fare presentano solo raramente importanti reazioni broncospastiche.

Relativamente ai β_1 -bloccanti selettivi, vanno sottolineati alcuni aspetti: (a) questi farmaci causano una riduzione del FEV1 di entità minore rispetto ai non-selettivi; (b) questi farmaci si accompagnano ad una maggiore risposta broncodilatatrice ai broncodilatatori (β_2 stimolanti) rispetto ai β -bloccanti non-selettivi²²; (c) il nebulololo, β_1 -bloccante selettivo dotato di effetti vasodilatatori mediati dalla stimolazione dei recettori β_3 , con conseguente rilascio di ossido nitrico, è quello con più elevato rapporto di blocco β_1/β_2 (45:1), rispetto al metoprololo (2:1) e al bisoprololo (14:1)^{23,24}.

La posizione delle Line Guida ESC è dettata da numerosi studi individuali e meta-analisi. In particolare, una meta-analisi di Yang e coll. che ha conglobato 12 studi randomizzati e 37 studi osservazionali eseguiti in pazienti con BPCO e malattie cardiovascolari di varia natura ha documentato una riduzione del 33% della mortalità ospedaliera, e del 31% della mortalità da tutte le cause, per effetto dei β -bloccanti²⁵. In particolare, la riduzione della mortalità per tutte le cause sale al 38% se si considerano i pazienti con SC e BPCO associata. Peraltro, i β_1 -bloccanti selettivi hanno ridotto del 40% la mortalità da tutte le cause rispetto ai β -bloccanti non selettivi²⁵. Altre meta-analisi hanno fornito risultati sovrapponibili. Coiro e coll. hanno eseguito un'analisi di 4 grandi trials randomizzati eseguiti complessivamente su 28.771 pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o SC, da soli o associati, arruolati da 12 ore a 21 giorni dopo infarto miocardico²⁶. L'8.3% di questi pazienti presentava una concomitante BPCO. In un'analisi con propensity score matching dopo aggiustamento per 24 possibili fattori confondenti, il trattamento con farmaci β -bloccanti si è associato ad una riduzione del 24% ($p=0.032$) della mortalità per cause cardiovascolari, e del 29% della mortalità per tutte le cause ($p=0.003$)²⁶.

Conclusioni

Sulla base di tutti questi dati possiamo concludere che nei pazienti con BPCO e chiare indicazioni al trattamento con β -bloccanti (scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica cronica), questi farmaci:

- Non sono pericolosi, soprattutto se impieghiamo quelli β 1 selettivi, iniziando a basse dosi.
- Non alterano l'effetto broncodilatatore dei β 2-stimolanti.
- Non sono controindicati nella BPCO e sono solo 'relativamente' controindicati nell'asma bronchiale. Pertanto, nei pazienti con asma bronchiale e chiara indicazione al β -bloccante (soprattutto HFrEF), iniziamo pure con nebulololo o altro farmaco β 1 selettivo a bassa dose e stiamo comunque attenti ad eventuali episodi di broncospasmo, peraltro piuttosto rari nei soggetti anziani con HFrEF come quelli che vediamo di solito.

Ringraziamento

Lavoro supportato in parte dalla Fondazione Umbra Cuore e Ipertensione-ONLUS, Perugia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Ferrari R, Pavasini R and Campo G. Beta-blockers and COPD: how can harmony be restored in a marriage in crisis? Eur Heart J 2020; 41:4423-24
- 2) Maggioni AP, Sinagra G, Opasich C, et al. Beta blockers in patients with congestive heart failure: guided use in clinical practice I. Treatment of chronic heart failure with beta adrenergic blockade beyond controlled clinical trials: the BRING-UP experience. Heart 2003; 89:299-305
- 3) Canepa M, Franssen FME, Olschewski H, et al. Diagnostic and Therapeutic Gaps in Patients With Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. JACC Heart Fail 2019; 7:823-833
- 4) Canepa M, Temporelli PL, Rossi A, et al. Prevalence and Prognostic Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Chronic Heart Failure: Data from the GISSI-HF Trial. Cardiology 2017; 136:128-137
- 5) Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M and FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med 2015; 3:631-9
- 6) Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB and Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. Thorax 2010; 65:956-62
- 7) Chang CL, Robinson SC, Mills GD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. Thorax 2011; 66:764-8
- 8) Baker JG and Wilcox RG. Beta-Blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. Thorax 2017; 72:271-276
- 9) Jenkins C. Too little, too late? The underuse of beta-blockers in COPD needs evidence to address clinical uncertainty. Respirology 2020; 25:122-123
- 10) Hawkins NM, Virani S and Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. Eur Heart J 2013; 34:2795-803

- 11) *Smith MC and Wrobel JP.* Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9:871-88
- 12) *Bhatt SP, Dransfield MT.* AECOPD: Acute exacerbations of chronic obstructive cardiopulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:1046-8
- 13) *Bhatt SP, Dransfield MT.* Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res* 2013; 162:237-51
- 14) *Campo G, Guastaroba P, Marzocchi A, et al.* Impact of COPD on long-term outcome after ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention. *Chest* 2013; 144:750-757
- 15) *Canepa M, Straburzynska-Migaj E, Drozd J, et al.* Characteristics, treatments and 1-year prognosis of hospitalized and ambulatory heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2018; 20:100-110
- 16) *Hawkins NM.* Chronic obstructive pulmonary disease and heart failure in Europe—further evidence of the need for integrated care. *Eur J Heart Fail* 2018; 20:111-113
- 17) *Lipworth B, Skinner D, Devereux G, et al.* Underuse of beta-blockers in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Heart* 2016; 102:1909-14
- 18) *Parkin L, Quon J, Sharples K, Barson D and Dummer J.* Underuse of beta-blockers by patients with COPD and co-morbid acute coronary syndrome: A nationwide follow-up study in New Zealand. *Respirology* 2020; 25:173-182
- 19) *Sessa M, Mascolo A, Mortensen RN, et al.* Relationship between heart failure, concurrent chronic obstructive pulmonary disease and beta-blocker use: a Danish nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail* 2018; 20:548-556
- 20) *Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, et al.* Metoprolol for the Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2019; 381:2304-14
- 21) *Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37:2129-2200
- 22) *Leitao Filho FS, Choi L and Sin DD.* Beta-blockers in chronic obstructive pulmonary disease: the good, the bad and the ugly. *Curr Opin Pulm Med* 2021; 27:125-131
- 23) *Baker JG.* The selectivity of beta-adrenoceptor antagonists at the human beta1, beta2 and beta3 adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 2005; 144:317-22
- 24) *Schnabel P, Maack C, Mies F, Tyroller S, Scheer A, Bohm M.* Binding properties of beta-blockers at recombinant beta1-, beta2-, and beta3-adrenoceptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36:466-71
- 25) *Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH, Wang WJ, Xu ZC and Xiang RL.* Association of beta-blocker use with survival and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2020; 41:4415-22
- 26) *Coiro S, Girerd N, Rossignol P, et al.* Association of beta-blocker treatment with mortality following myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure or left ventricular dysfunction: a propensity matched-cohort analysis from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur J Heart Fail* 2017; 19:271-279