- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:13:20

Rassegne

La frequenza cardiaca come obiettivo terapeutico dell'angina stabile. Ruolo delle terapie attuali e loro sottoutilizzo in Italia

Gianni Casella[1], Giuseppe Di Pasquale[1], Luigi Tavazzi[2], Aldo Pietro Maggioni[3]

[1]U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna, [2]Divisione di Cardiologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, [3]Centro Studi ANMCO, Firenze

Key words:
Beta-blockers; Heart rate; I_f channels; Stable angina.

Several epidemiological studies showed that heart rate is associated with a high morbidity and mortality rate in the general population and in subjects affected by different cardiovascular diseases.

Particularly relevant is the role of heart rate in patients with stable angina, a clinical condition that affects mainly 40 000 patients per one million people. The treatment of stable angina is focused more on symptom improvement than on decrease of mortality. In this context, beta-blockers are usually recommended for these patients, since, reducing heart rate and blood pressure, favorably influence clinical symptoms.

However, data from registries show that nearly one third of patients with stable angina do not receive beta-blockers for specific contraindications or intolerance.

For these patients, new perspectives of treatment might be available with the use of a new class of drugs, the inhibitors of the I_f channels, which selectively reduce heart rate without interfering with other pathophysiological mechanisms.

(G Ital Cardiol 2007; 8 (4): 207-214)

© 2007 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 13 marzo 2007; nuova stesura il 21 marzo 2007; accettato il 22 marzo 2007.

Per la corrispondenza:
Dr. Aldo Pietro Maggioni
Centro Studi ANMCO
Via La Marmora, 34
50121 Firenze
E-mail:
maggioni@anmco.it

Introduzione

La frequenza cardiaca è un fattore estremamente importante per l'omeostasi degli esseri viventi e numerosi studi epidemiologici segnalano un suo stretto legame con il rischio cardiovascolare individuale[1-3]. L'aumento della frequenza cardiaca a riposo è infatti associato ad un incremento della mortalità globale e cardiovascolare, sia nella popolazione generale[4-7] che in sottogruppi specifici di pazienti, quali gli anziani[8], gli ipertesi[9,10], i pazienti dopo infarto miocardico[11,12], i diabetici[13], e coloro che sono stati sottoposti a bypass aortocoronarico[14]. Alcuni studi hanno poi associato la frequenza cardiaca alla prognosi, attribuendo alla tachicardia stessa una responsabilità diretta nel determinare gli eventi[15]. Proprio la dimostrazione che negli esseri viventi il numero complessivo di battiti cardiaci durante il ciclo vitale sembra essere predeterminato, avvalora questa ipotesi; non a caso gli animali con la frequenza cardiaca a riposo più elevata hanno la vita più breve[15]. Nell'uomo una frequenza cardiaca elevata è stata associata allo sviluppo di lesioni aterosclerotiche, ad alterazioni specifiche del muscolo cardiaco e alla generazione di aritmie[16]. La relazione tra frequenza cardiaca e mortalità è ancor più stretta nei pazienti con patologia coronarica[17] e i betabloccanti con maggior effetto sulla frequenza cardiaca sono apparsi come i più efficaci nel prevenire gli eventi cardiovascolari dopo un infarto[11]. Di recente uno studio effettuato in una popolazione di pazienti a minor rischio, con coronaropatia nota o sospetta, ha dimostrato che la frequenza cardiaca a riposo è un fattore predittivo indipendente per la sopravvivenza[18]. In questa stessa popolazione una frequenza cardiaca elevata non è solo un induttore di ischemia, ma può anche predisporre alla rottura di una placca aterosclerotica e di conseguenza alla comparsa di eventi acuti coronarici o vascolari[18].

Il ruolo della frequenza cardiaca nella cardiopatia ischemica

I fattori determinanti il consumo miocardico di ossigeno sono la frequenza cardiaca, la contrattilità e le condizioni di carico del ventricolo. Già in condizioni sperimentali

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:13:20

l'accelerazione dei battiti cardiaci, determinata dallo sforzo o dalla stimolazione elettrica, può causare ischemia; la stessa cosa può essere osservata nella quotidianità[19]. Questo rapporto negativo tra frequenza cardiaca elevata ed ischemia non è semplicemente legato all'incremento del consumo miocardico di ossigeno, ma coinvolge aspetti più complessi[19,20].

Studi sperimentali attribuiscono alla tachicardia un ruolo nella genesi dell'aterosclerosi[21]. Nell'uomo alcuni studi, tra i quali lo SHEP, hanno riscontrato una relazione tra frequenza cardiaca ed entità delle lesioni aterosclerotiche carotidee[22]. Questa aterogenesi accelerata può essere dovuta ad effetti meccanici o metabolici. Nel primo caso è chiaro che un incremento dello stress sulle pareti vasali può determinare un danno endoteliale a sua volta responsabile di un incremento della permeabilità vascolare e di una più facile penetrazione (accumulo) dei lipidi nella parete. D'altra parte lo stesso aumento della frequenza cardiaca può essere espressione di un incremento del tono simpatico, responsabile di un aumento della pressione arteriosa, e di altre alterazioni metaboliche[23].

Un inappropriato incremento della frequenza cardiaca può scatenare una sindrome coronarica acuta[24,25]; alcuni studi hanno evidenziato uno stretto rapporto tra rottura di placca, comparsa di eventi coronarici ed una frequenza cardiaca a riposo >80 b/min[24]. Questo legame può essere spiegato dallo stress meccanico sulle placche aterosclerotiche che ne facilita la rottura. Altri studi hanno poi individuato una relazione tra frequenza cardiaca elevata e morte improvvisa; in questi casi la tachicardia può facilitare la comparsa di aritmie maligne secondarie all'ischemia[26]. Questi numerosi dati a favore di uno stretto rapporto tra frequenza cardiaca e prognosi trovano ulteriore conferma nei risultati di studi epidemiologici e di prevenzione secondaria dopo un infarto miocardico o nell'insufficienza cardiaca dove si evidenzia una relazione diretta tra prognosi ed entità della riduzione della frequenza cardiaca a riposo ottenuta con i farmaci (Figure 1 e 2)[7,27-31]. In alcuni studi a una riduzione della frequenza cardiaca basale di almeno 8 b/min si associa una ridotta incidenza e mortalità di reinfarto[7]. A questo proposito è interessante notare che i betabloccanti dotati di attività simpaticomimetica intrinseca, quindi meno bradicardizzanti, non hanno dimostrato alcun effetto favorevole sulla mortalità[29].

In conclusione, la frequenza cardiaca è un fattore regolatore chiave nell'equilibrio della vita animale e nel-

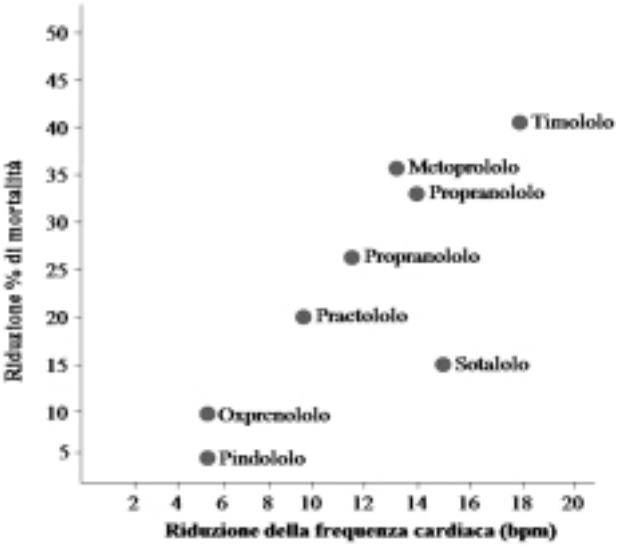

Figura 1. *Rapporto tra la riduzione della frequenza cardiaca osservata nei principali studi con i betabloccanti dopo l'infarto e la mortalità. Da Kjekshus[30], modificata.*

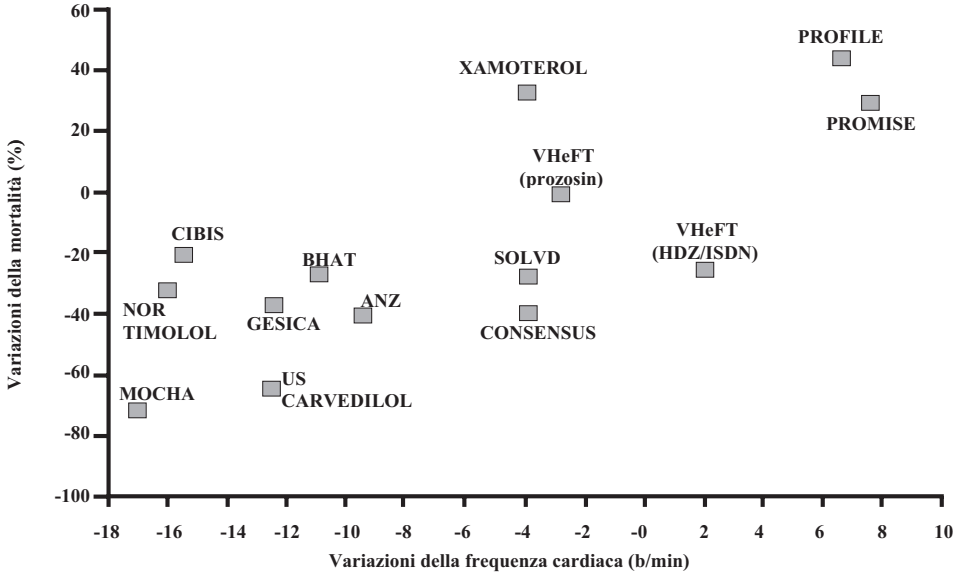

Figura 2. *Rapporto tra la riduzione della frequenza cardiaca osservata nei principali studi nei pazienti con insufficienza cardiaca e la mortalità. Si osservi come gli studi effettuati con i betabloccanti, dove la riduzione della frequenza cardiaca è stata più elevata, hanno mostrato la maggior riduzione della mortalità. Da Swedberg et al.[31], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:13:20

l'uomo, in particolare, riveste un ruolo importante nel condizionare la genesi e la prognosi di numerose cardiopatie. Il rapporto più stretto è sicuramente evidente nella cardiopatia ischemica dove la frequenza cardiaca elevata può determinare la comparsa di sintomi o di nuovi eventi attraverso molteplici meccanismi.

L'angina stabile: dimensioni del problema e trattamento

L'angina stabile è la manifestazione più comune della cardiopatia ischemica; la sua prevalenza è maggiore nei maschi e cresce progressivamente con l'età. Si stima che nei paesi occidentali circa 30 000-40 000 persone per milione di abitanti ne siano colpite[32,33]. In Italia i dati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare, attivato nel 1998 dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), stimano che il 3.3% degli uomini e il 3.9% delle donne tra i 35 ed i 74 anni ne sono affetti[34]. La mortalità di questi pazienti non è particolarmente elevata (2-3%/anno), ma è fortemente influenzata dalla coesistenza di altri fattori di rischio o comorbilità. Essa infatti può divenire ragguardevole in alcuni sottogruppi (diabetici, vasculopatici, ecc.)[32,33].

A differenza delle sindromi coronariche acute, nell'angina stabile il problema principale non è strettamente confinato alla prevenzione della mortalità, ma è rappresentato dall'impellente necessità di controllarne i sintomi e di migliorare la qualità della vita[32,33]. Certamente negli ultimi decenni l'introduzione delle tecniche di rivascolarizzazione miocardica ha cambiato radicalmente il trattamento di questi soggetti, in quanto l'angioplastica o il bypass aortocoronarico possono eliminare gran parte dei sintomi e in alcuni sottogruppi (malattia dei principali rami coronarici e/o del tronco comune con disfunzione ventricolare) possono anche migliorarne la prognosi. Tuttavia non sempre la rivascolarizzazione miocardica è possibile, in molti casi è comunque incompleta ed i rischi procedurali possono essere spesso importanti. C'è inoltre da considerare che, anche in seguito a una procedura di rivascolarizzazione, la terapia farmacologica viene in genere continuata. È quindi evidente che il trattamento medico, come ampiamente sottolineato dalle più recenti linee guida, rimane ancora la prima opzione terapeutica per la maggior parte dei soggetti con angina stabile[35].

Oltre ai farmaci modulanti la progressione aterotrombotica (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina/sartani, antiaggreganti piastrinici), le classi di farmaci attualmente a disposizione per controllare l'inducibilità dell'ischemia miocardica (in altre parole il "burden" ischemico) – betabloccanti, calcioantagonisti e nitrati – non interferiscono tanto sul substrato patologico dell'angina stabile, la placca aterosclerotica, che riducendo il lume coronarico impedisce l'incremento del flusso ematico, ma piuttosto sulle cause precipitanti l'angina stessa. In particolare l'ischemia è causata da un aumento del consumo miocardico di ossigeno determinato dall'incremento della frequenza cardiaca (ad esempio durante l'esercizio), della pressione arteriosa o del tono vasomotore. L'angina cronica stabile è classicamente un'angina da sforzo, in quanto l'esercizio richiede un aumento del flusso coronarico che la presenza di una stenosi critica impedisce.

Tra i vari fattori che determinano il flusso coronarico, la frequenza cardiaca è sicuramente quello sul quale è più semplice intervenire e per questo rappresenta l'obiettivo dei trattamenti più efficaci. Infatti, durante ischemia, la riduzione della frequenza cardiaca può ristabilire un bilancio corretto tra domanda e offerta di ossigeno miocardico. Rallentare la frequenza cardiaca non solo riduce la domanda di ossigeno, ma migliora la perfusione coronarica allungando la diastole. È questo sicuramente uno dei principali meccanismi utilizzati dai betabloccanti e dai calcioantagonisti non diidropiridinici per controllare l'angina stabile[32,33,35].

Ruolo dei betabloccanti nell'angina stabile

I betabloccanti sono farmaci che agiscono bloccando gli effetti della stimolazione simpatica e delle catecolamine sul cuore e sui vasi[35]. Ne deriva una riduzione della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e della contrattilità miocardica, ovvero dei maggiori determinanti il consumo di ossigeno del cuore. I betabloccanti sono considerati farmaci di prima scelta nel trattamento cronico dell'angina stabile, in particolar modo nei soggetti con ipertensione arteriosa o pregresso infarto miocardico[35]. I dati più recenti sembrano sollevare qualche dubbio sulla loro capacità di ridurre la mortalità e la morbilità dei pazienti con ipertensione[36], mentre è assodata la loro efficacia nella fase acuta delle sindromi coronariche e nella loro prevenzione secondaria[29,33]. In quest'ultimo caso, come già osservato, il loro beneficio è strettamente dipendente dall'entità della riduzione della frequenza cardiaca che determinano. Tuttavia, circa il 20% dei soggetti con angina stabile non risponde sufficientemente al trattamento con betabloccanti, talora per la coesistenza di una severa e diffusa patologia coronarica e di insufficienza ventricolare sinistra[37]. Accanto a questo problema vi sono le numerose controindicazioni all'uso dei betabloccanti quali l'asma bronchiale, i disturbi della conduzione atriale e atrioventricolare e le forme più gravi di arteriopatie periferiche, che ne limitano l'utilizzo in molti pazienti a rischio[38,39]. Nei maschi giovani poi, anche se l'impotenza è certamente rara, la disfunzione erettile può interessare il 25% dei pazienti interferendo sostanzialmente con l'adesione alla terapia. Non ultima nella pratica clinica è la possibilità che i betabloccanti determinino uno stato di profonda stanchezza e un'accentuazione della de-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:13:20

pressione e dell'ansia[39]. Questa lunga serie di effetti collaterali e controindicazioni può influire negativamente sulla prescrizione dei betabloccanti, per la riluttanza del medico timoroso di questi effetti negativi, e sulla compliance a lungo termine dei pazienti che li assumono.

Sottoutilizzo delle terapie attuali in Italia

Le linee guida più recenti suggeriscono chiaramente che la terapia medica rappresenta il trattamento più indicato per la maggior parte dei pazienti con angina stabile e, tra i trattamenti consigliati, suggeriscono una superiorità dei betabloccanti, da soli od in associazione, rispetto ai calcioantagonisti o a i nitrati[35,40-42]. Tuttavia dagli studi osservazionali emerge un consistente sottoutilizzo dei betabloccanti nell'angina stabile[35,39]. Nel recente registro Euro Heart Survey, nel quale sono stati inclusi 3779 pazienti con angina stabile di recente insorgenza, osservati nelle strutture cardiologiche europee, i betabloccanti sono stati somministrati solo nel 67% dei pazienti dopo una prima valutazione cardiologica[43]. Questo risultato non è soddisfacente considerando l'alto livello delle strutture coinvolte e la presenza di controindicazioni specifiche a questi farmaci nel solo 10% dei pazienti. Questo implica che la restante quota di pazienti non ha ricevuto un trattamento corretto per ragioni difficilmente comprensibili, ma in gran parte legate al timore di effetti collaterali. I dati dei pazienti inclusi in questo registro dai centri italiani sono sostanzialmente sovrapponibili. Infatti questi farmaci sono stati utilizzati nel 68% dei casi (Tabella 1). È interessante notare che tra i pazienti non trattati con betabloccanti l'età media era inferiore e vi era una minore prevalenza di diabetici, quasi a sottolinearne un certo timore degli effetti collaterali negativi in questi contesti. Al contrario, la maggiore prevalenza di segni di scompenso tra i pazienti trattati con betabloccanti può anche spiegare il discreto utilizzo del carvedilolo tra i pazienti italiani arruolati nell'indagine (49.7% atenololo, 29.7% metoprololo, 14.8% carvedilolo). Da notare che solo un terzo dei pazienti non trattati con un betabloccante riceveva in alternativa un calcioantagonista non diidropiridinico. Nel 23% dei pazienti italiani con angina, inclusi in questa indagine, non veniva prescritta alcuna terapia capace di influenzare la frequenza cardiaca (Figura 3). Questi dati sono molto simili a quelli osservati (40% dei pazienti non trattati con betabloccanti) nella precedente inchiesta europea sui pazienti con angina stabile avviati alla rivascolarizzazione condotta dall'Euro Heart Survey sulla rivascolarizzazione nel 2001-2002[44]. Questa indagine ha coinvolto quasi 6000 pazienti con cardiopatia ischemica (nel 53% dei casi angina stabile) avviati alla coronarografia in 130

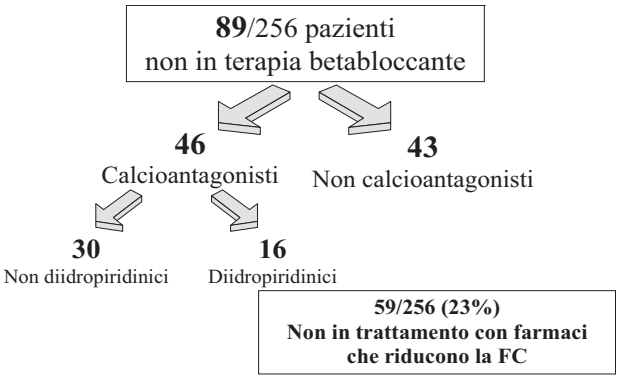

Figura 3. *Euro Heart Survey sull'angina stabile: trattamento farmacologico nel sottogruppo di pazienti italiani. FC = frequenza cardiaca. Da Daly et al.[43], modificata.*

Tabella 1. Utilizzo dei betabloccanti nei pazienti con angina stabile arruolati nell'Euro Heart Survey sull'angina stabile[43]. Sottoanalisi della popolazione italiana.

	Popolazione generale italiana (n=256)	Betabloccanti (n=167)	No betabloccanti (n=89)	p
Caratteristiche demografiche				
Età (anni)	66 ± 10	67 ± 9	64 ± 11	0.07
Maschi (%)	63	67	55	0.05
Diabete (%)	21	17	28	0.04
Ipertensione (%)	73	74	71	0.54
Vasculopatia periferica (%)	13	12	15	0.54
Caratteristiche cliniche				
PA sistolica (mmHg)	142 ± 170	144 ± 170	140 ± 170	0.24
PA diastolica (mmHg)	84 ± 10	84 ± 90	83 ± 11	0.96
Frequenza cardiaca (b/min)	70 ± 12	69 ± 12	72 ± 10	0.11
Segni clinici di scompenso* (%)	11	13	7	0.04
Procedure diagnostiche				
Ecocardiogramma	59%	57%	63%	0.39
Prova da sforzo	73%	80%	61%	<0.001
Coronarografia	55%	60%	46%	0.02

PA = pressione arteriosa. * edemi declivi, aumento della pressione giugulare, edema polmonare, tono aggiunto diastolico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:13:20

diversi ospedali in Europa. È interessante notare che, al momento della dimissione ospedaliera, la quota di pazienti trattati con betabloccanti aumentava sostanzialmente (75% dopo angioplastica, 70% dopo bypass aortocoronarico e 73% in terapia medica, rispettivamente)[44]. Pure in questo caso la valutazione della popolazione italiana arruolata nello studio offre interessanti spunti di riflessione (Tabella 2). Nonostante il profilo di rischio di questi soggetti fosse elevato, con una forte prevalenza del diabete e della vasculopatia periferica, il ricorso alla prevenzione secondaria farmacologica era limitato e non è risultato modificato dalla rivascolarizzazione. La proporzione di soggetti trattati con betabloccanti è rimasta stabile, ma sempre inferiore alla media europea. Modesto è stato poi l'incremento di utilizzo degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e delle statine, farmaci i cui effetti sulla riduzione degli eventi cardiovascolari sono ben documentati.

I dati dei pazienti con angina stabile sono simili a quelli osservati nei pazienti con sindrome coronarica acuta. In questo caso la realtà italiana può essere accuratamente fotografata da due recenti registri (BLITZ-1 e BLITZ-2)[45,46] promossi negli ultimi anni dall'ANMCO. Nel BLITZ-1, che ha coinvolto la quasi totalità delle unità di terapia intensiva coronarica italiane nel 2001 e ha arruolato soggetti con infarto miocardico prevalentemente con sopraslivellamento del tratto ST, è stato osservato un significativo sottoutilizzo della terapia con betabloccanti nella popolazione globale (circa 66% dei casi)[45]. Il 21% di questi pazienti presentava angina stabile già prima del ricovero. Solo il 59% di essi era trattato con betabloccanti e un terzo dei pazienti circa non era trattato con alcun farmaco capace di ridurre la frequenza cardiaca (Figura 4). Nel BLITZ-2, che ha arruolato nel 2003 1888 pazienti con infarto miocardico prevalentemente senza sopraslivellamento del tratto ST, sono stati trattati con betabloccanti, durante la degenza, il 64% dei casi[46]. Dei 382 pazienti (20%) con angina stabile, il 61% era trattato con betabloccanti (Tabella 3). Il 27% del totale dei pazienti con angina stabile, inclusi nel BLITZ-2, non era trattato con farmaci che influenzano la frequenza cardiaca (Figura 5).

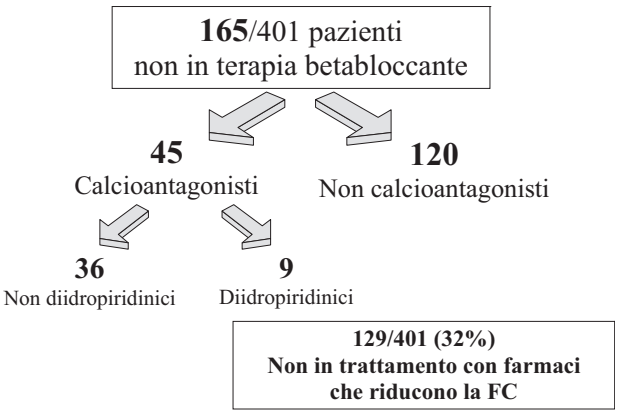

Figura 4. *Registro BLITZ-1: trattamento farmacologico dei pazienti con pregressa angina seguiti nel registro. FC = frequenza cardiaca. Da Di Chiara et al.[45], modificata.*

Da questi dati emerge che almeno un terzo dei pazienti con angina stabile (o sindrome coronarica acuta) non è trattato con betabloccanti e che, nella maggior parte di questi casi, le controindicazioni a questa terapia non sono sufficienti a spiegare l'elevato numero di pazienti non trattati.

I dati relativi ai betabloccanti nell'angina stabile, fin qui presentati, si riferiscono solo alle percentuali delle loro prescrizioni in Italia. Da questo si evince un generale sottoutilizzo nel nostro paese. Va però inoltre considerato che molto raramente, nella pratica clinica, vengono raggiunte le posologie suggerite dalle linee guida, rendendo la terapia medica di questa condizione clinica sempre meno ottimale.

Tabella 2. Utilizzo dei trattamenti farmacologici nei pazienti con angina stabile arruolati nell'Euro Heart Survey sulla rivascolarizzazione[44]. Sottoanalisi della popolazione italiana.

Popolazione dello studio	299	
Maschi	83%	
Diabete	30%	
Ipertensione	74%	
Ipercolesterolemia	78%	
Vasculopatia periferica	24%	
	Prima della rivascolarizzazione	Dopo la rivascolarizzazione
Trattamento farmacologico (%)		
Antiaggreganti	94	97
Betabloccanti	59	61
Calcioantagonisti	32	35
ACE-inibitori/ARB	63	70
Statine	67	73

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = antagonisti recettoriali dell'angiotensina.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:13:20

Tabella 3. Utilizzo dei betabloccanti nei pazienti con angina stabile prima del ricovero arruolati nei registri BLITZ-1 e BLITZ-2.

Studio	N. pz e tipologia della popolazione	N. pz con angina stabile pre-ricovero	Età (anni)	FC al ricovero (b/min)	Betabloccanti
BLITZ-1[45], 2001	1959 2/3 STEMI	401 (21%)	70 ± 11	82 ± 22	236 (59%)
BLITZ-2[46], 2003	1888 2/3 NSTEMI	363 (19%)	72 ± 10	80 ± 22	223 (61%)

FC = frequenza cardiaca; NSTEMI = infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; pz = pazienti; STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

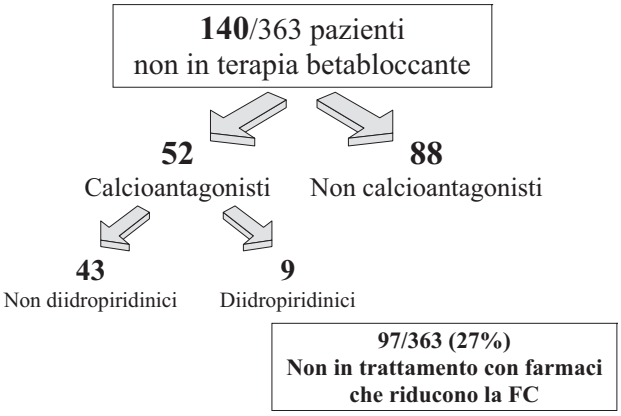

Figura 5. *Registro BLITZ-2: trattamento farmacologico dei pazienti con pregressa angina seguiti nel registro. FC = frequenza cardiaca. Da Di Chiara et al.[46], modificata.*

Conclusioni

La frequenza cardiaca riveste un ruolo importante nel condizionare la genesi e la prognosi di numerose cardiopatie[47]. Il rapporto più stretto è sicuramente evidente nella cardiopatia ischemica dove una frequenza cardiaca elevata può determinare la comparsa di sintomi o di nuovi eventi attraverso molteplici meccanismi. I betabloccanti proprio per la loro interferenza con la frequenza cardiaca sono considerati tra i farmaci più utili per la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica ed in particolare per il controllo dei sintomi nei soggetti con angina stabile[33,35,40]. Proprio in questo contesto le più recenti linee guida ribadiscono il ruolo prioritario della terapia medica rispetto alla rivascolarizzazione miocardica, da riservare ai soggetti refrattari o con un profilo di rischio elevato[35]. Infatti solo il trattamento medico ha dimostrato un vantaggio sui sintomi e sulla riduzione degli eventi in questi casi[33,35,40]. Ciò nonostante vi è un'ampia documentazione del sottoutilizzo delle terapie mediche nei soggetti con angina stabile. In particolare i betabloccanti, farmaci per i quali è stata dimostrata la maggior efficacia, sono forse i farmaci più penalizzati per il diffuso timore dei loro effetti collaterali[37-39]. Alcuni calcioantagonisti, come il verapamil e il diltiazem, sono altrettanto efficaci nel ridurre la frequenza cardiaca, seppur con meccanismi farmacologici nettamente diversi, e possono essere utilizzati in alternativa ai betabloccanti[35]. Tuttavia il loro effetto clinico a volte è difficilmente prevedibile, i dati sulla loro efficacia sono scarsi[35,40] e l'effetto associato sulla pressione arteriosa non è sempre desiderabile. Inoltre questi farmaci hanno un forte effetto inotropo negativo e ciò ne può precludere l'utilizzo nei soggetti con disfunzione ventricolare sinistra e/o scompenso cardiaco. Per questo motivo la ricerca scientifica si è posta l'obiettivo di individuare farmaci più specifici per ridurre la frequenza cardiaca, come gli inibitori dei canali I_f[48]. Tra di essi, la zatebradina e l'ivabradina sono risultati promettenti dal punto di vista sperimentale. Questi farmaci inibiscono selettivamente i canali della corrente I_f delle cellule segnapassi cardiache, determinando una riduzione della frequenza cardiaca senza interferire con la contrattilità miocardica, la conduzione elettrica o il tono vasomotore[49]. L'azione specifica sulla frequenza cardiaca ha reso l'ivabradina molto interessante per il trattamento della cardiopatia ischemica e gli studi effettuati fino ad oggi sembrano confermare questo aspetto[50,51]. Sulla base degli studi condotti in oltre 5000 pazienti con angina stabile[52], l'ivabradina è stata recentemente approvata dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMEA) per il trattamento dei pazienti con angina stabile che presentino controindicazioni o intolleranze ai betabloccanti e queste indicazioni sono state recepite anche dalle più recenti linee guida sull'angina stabile della Società Europea di Cardiologia[53].

Riassunto

Numerose evidenze epidemiologiche dimostrano che una frequenza cardiaca elevata si associa ad un aumento della mortalità globale e cardiovascolare sia nella popolazione generale, che in soggetti con specifiche patologie cardiovascolari.

È particolarmente rilevante il ruolo della frequenza cardiaca nei pazienti con angina stabile, condizione clinica che interessa circa 30 000-40 000 persone per milione di abitanti, la cui terapia è prevalentemente focalizzata al miglioramento della sintomatologia soggettiva più che alle modificazioni di sopravvivenza.

I betabloccanti, farmaci capaci di ridurre la frequenza cardiaca, sono il trattamento di base di questa condizione clinica. Dai dati dei registri esistenti risulta però che circa un terzo dei

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:13:20

pazienti con angina stabile non ricevono i betabloccanti, presumibilmente per specifiche controindicazioni o per scarsa tollerabilità al trattamento. Per questi pazienti potrebbero aprirsi nuove prospettive terapeutiche con l'utilizzo di farmaci che, inibendo selettivamente i canali della corrente I_f, determinano un'azione specifica di riduzione della frequenza cardiaca, senza interferire con altri meccanismi fisiopatologici.

Parole chiave: Angina stabile; Betabloccanti; Canali I_f; Frequenza cardiaca.

Bibliografia

1. Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. Am Heart J 1991; 121 (Pt 1): 172-7.
2. Kannel WB, Kannel C, Paffenberger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. Am Heart J 1987; 113: 1489-94.
3. Mensink GB, Hoffmeister H. The relationship between resting heart rate and all-cause, cardiovascular and cancer mortality. Eur Heart J 1997; 18: 1404-10.
4. Dyer AR, Persky V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. Am J Epidemiol 1980; 112: 736-49.
5. Fujiura Y, Adachi H, Tsuruta M, Jacobs DR Jr, Hirai Y, Imaizumi T. Heart rate and mortality in a Japanese general population: an 18-year follow-up study. J Clin Epidemiol 2001; 54: 495-500.
6. Greenland P, Daviglus ML, Dyer AR, et al. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. Am J Epidemiol 1999; 149: 853-62.
7. Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F, et al, for the Malattie Cardiovascolari Aterosclerotiche Istituto Superiore di Sanità Project. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS project. Am J Public Health 2001; 91: 1258-63.
8. Chang M, Havlik RJ, Corti MC, Chaves PH, fried LP, Guralnik JM. Relation of heart rate at rest and mortality in the Women's Health and Aging Study. Am J Cardiol 2003; 92: 1294-9.
9. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. Am Heart J 1993; 125: 1148-54.
10. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. Arch Intern Med 2002; 162: 2313-21.
11. Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990; 65: 547-53.
12. Zuanetti G, Mantini L, Hernandez-Bernal F, et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl F): F19-F26.
13. Singh N. Diabetes, heart rate, and mortality. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2002; 7: 117-29.
14. Fillinger MP, Surgenor SD, Hartman GS, et al. The association between heart rate and in-hospital mortality after coronary artery bypass graft surgery. Anesth Analg 2002; 95: 1483-8.
15. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1104-6.
16. Tendera M. I_f inhibition: from pure heart rate reduction to treatment of stable angina. Eur Heart J Suppl 2005; 7: H3-H6.
17. Kovar D, Cannon CP, Bentley JH, Charlesworth A, Rogers WJ. Does initial and delayed heart rate predict mortality in patients with acute coronary syndromes? Clin Cardiol 2004; 27: 80-6.
18. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005; 26: 967-74.
19. Kop WJ, Verdino RJ, Gottdiener JS, O'Leary ST, Bairey Merz CN, Krantz DS. Changes in heart rate and heart rate variability before ambulatory ischemic events. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 742-9.
20. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. Science 1984; 226: 180-2.
21. Perski A, Hamstein A, Lindvall K, Theorell T. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients. Am Heart J 1988; 116 (Pt 1): 1369-73.
22. Sutton-Tyrrell K, Alcon HG, Wolfson SK Jr, Kelsey SF, Kuller LH. Predictors of carotid stenosis in older adults with and without isolated systolic hypertension. Stroke 1993; 24: 355-61.
23. Ferrari R, Campo G, Gardini E, Pasanisi G, Ceconi C. Specific and selective I_f inhibition: expected clinical benefits from pure heart rate reduction in coronary patients. Eur Heart J Suppl 2005; 7: H16-H21.
24. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. Circulation 2001; 104: 1477-82.
25. Aronow WS, Ahn C, Mercando AD, Epstein S. Association of average heart rate on 24-hour ambulatory electrocardiograms with incidence of new coronary events at 48-month follow-up in 1311 patients (mean age 81 years) with heart disease and sinus rhythm. Am J Cardiol 1996; 78: 1175-6.
26. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. Br Heart J 1993; 70: 49-55.
27. Disegni E, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, et al. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. J Clin Epidemiol 1995; 48: 1197-205.
28. Zuanetti G, Hernandez-Bernal F, Rossi A, et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in myocardial infarction: the GISSI experience. Eur Heart J Suppl 1999; 1: H52-H57.
29. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis 1985; 27: 335-71.
30. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. Am J Cardiol 1986; 57: 43F-49F.
31. Swedberg K, Kjekshus J, Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of the CONSENSUS I. Eur Heart J 1999; 20: 136-9.
32. Steg PG, Himbert D. Unmet medical needs and therapeutic opportunities in stable angina. Eur Heart J Suppl 2005; 7: H7-H15.
33. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ. Controversies in stable coronary artery disease. Lancet 2006; 367: 69-78.
34. Giampaoli S, Vanuzzo D, a nome del Gruppo di Ricerca del-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:13:20

l'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano. Atlante italiano delle malattie cardiovascolari. I edizione 2003. Ital Heart J 2003; 4 (Suppl 4): 9S-121S.
35. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with chronic stable angina). J Am Coll Cardiol 1999; 33: 2092-197.
36. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366: 1545-53.
37. Wang TJ, Stafford RS. National patterns and predictors of beta-blocker use in patients with coronary artery disease. Arch Intern Med 1998; 158: 1901-6.
38. Pozzi R. Controindicazioni vere o presunte dei betabloccanti. Vasculopatie periferiche, diabete mellito, broncopneumopatie croniche. Ital Heart J Suppl 2000; 1: 1031-7.
39. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. JAMA 2002; 288: 351-7.
40. Lettino M, Falcone C, Tavazzi L. Therapeutic approach in patients with stable angina. Ital Heart J 2005; 6: 1-8.
41. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. JAMA 1999; 281: 1927-36.
42. Klein WW, Jackson G, Tavazzi L. Efficacy of monotherapy compared with combined antianginal drugs in the treatment of chronic stable angina pectoris: a meta-analysis. Coron Artery Dis 2002; 13: 427-36.
43. Daly CA, Clemens F, Sendon JL, et al, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey: a description of pharmacological management and revascularization strategies initiated within the first month of presentation to a cardiologist in the Euro Heart Survey of Stable Angina. Eur Heart J 2005; 26: 1011-22.
44. Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, et al. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. Eur Heart J 2005; 26: 1169-79.
45. Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, et al, on behalf of the BLITZ Investigators. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study. Eur Heart J 2003; 24: 1616-29.
46. Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, et al, on behalf of the BLITZ-2 Investigators. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. Eur Heart J 2006; 27: 393-405.
47. Palatini P. La frequenza cardiaca: un fattore di rischio cardiovascolare che non può essere ignorato. G Ital Cardiol 2006; 7: 119-28.
48. Borer JS. Heart rate slowing by I_f inhibition: therapeutic utility from clinical trials. Eur Heart J Suppl 2005; 7: H22-H28.
49. Tardif JC. Ivabradine in clinical practice: benefits of I_f inhibition. Eur Heart J Suppl 2005; 7: H29-H32.
50. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G, for the Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I_f inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. Circulation 2003; 107: 817-23.
51. Fox K. Future perspectives of I_f inhibition in various cardiac conditions. Eur Heart J Suppl 2005; 7: H33-H36.
52. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K, for the INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005; 26: 2529-36.
53. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 1341-81.