

# Scompenso cardiaco refrattario. Inotropi positivi e betabloccanti: trattamenti alternativi o complementari?

Gastone Sabbadini, Mauro Ciaccheri\*, Gabriele Castelli\*, Gianfranco Sinagra,  
Andrea Di Lenarda

Struttura Complessa di Cardiologia, Ospedali Riuniti, Trieste, \*U.O. di Cardiologia 2-San Luca,  
Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze

**Key words:**  
**Beta-blockers;**  
**Inotropic agents.**

Both beta-blockers as well as positive inotropic drugs may be indicated for the treatment of patients with advanced or refractory heart failure. When tolerated, beta-blocker therapy is able to counteract the adverse biologic effects produced by the chronic activation of the sympathetic nervous system and, therefore, to delay the progression of the disease. Conversely, although the long-term administration of positive inotropic agents is not recommended, these drugs may be required to face episodes of acute hemodynamic deterioration, which frequently occur in patients who are so severely impaired.

Beta-blocker and positive inotropic therapies are currently viewed as alternative strategies for the management of severe heart failure patients. However, both the theoretical background and preliminary clinical evidences about the combined use of these two drug classes are suggestive of the potential for cumulative benefits and of the mutual attenuation of deleterious effects.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (8): 804-811)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto l'1 luglio 2002;  
accettato l'8 luglio 2002.

Per la corrispondenza:

Dr. Andrea Di Lenarda

Struttura Complessa  
di Cardiologia

Ospedali Riuniti

Piazza Ospedale, 1

34100 Trieste

E-mail: dilenar@univ.ts.it

## Premessa

Qualora si voglia affrontare in modo corretto il problema delle potenziali opzioni, anche quelle "oltre il convenzionale", attualmente disponibili per la gestione ed il trattamento dei pazienti affetti da scompenso cardiaco refrattario, è necessario chiarire preliminarmente quali sono gli elementi che concorrono a delineare la condizione di refrattarietà.

In realtà, la definizione di tale condizione non è del tutto chiara e standardizzata. Nel 1998, l'Advanced Heart Failure Study Group<sup>1</sup> ha suggerito una serie di criteri diagnostici al fine di facilitare l'identificazione dei pazienti che, per la gravità della malattia, risultano caratterizzati da un rischio molto elevato di mortalità e morbilità e per i quali può spesso rendersi necessario od opportuno attuare strategie terapeutiche particolarmente aggressive. In relazione a ciò, è stata proposta la dizione di scompenso cardiaco avanzato per indicare un quadro essenzialmente contrassegnato dalla persistenza di severa disfunzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra-FEVS < 30%) e di severa compromissione funzionale (classe funzionale NYHA III-IV), nonostante l'attuazione di un trattamento medico conven-

zionale (ACE-inibitore, diuretico, digitale) ottimizzato da almeno 3 mesi.

Al di là delle controversie relative ai criteri impiegati, sta di fatto che attualmente quando si parla di scompenso cardiaco refrattario si fa solitamente riferimento alla succitata definizione di scompenso cardiaco avanzato ed a ciò ci atterremo nella presente trattazione.

Tuttavia, è immediatamente evidente che il termine "avanzato" racchiude in sé uno spettro piuttosto ampio di gradi di severità della malattia e, di conseguenza, accomuna situazioni in cui i modelli gestionali e le finalità stesse degli interventi terapeutici possono di fatto risultare assai diversificati. Ad un estremo vi sono pazienti che, pur affetti da un'importante limitazione funzionale, godono ancora di un margine di vivibilità della propria condizione e, se gestiti con cura mediante un rigoroso follow-up ambulatoriale ed un'attenta modulazione del trattamento farmacologico convenzionale per via orale, manifestano ancora la tendenza a mantenersi sufficientemente stabili nel tempo. All'estremo opposto vi sono invece casi in cui la qualità di vita può risultare inaccettabile per la presenza di sintomi anche a riposo e di una tale labilità clinico-emodinamica da dover fare ricorso alla somministrazione endove-

nosa intermittente di un supporto inotropo e/o da necessitare frequentemente di cure intensive in regime ospedaliero per l'incalzare di gravi episodi di instabilizzazione. Di fatto, questi ultimi sono soggetti con un presente terapeutico già "oltre il convenzionale" e senza un domani che possa ragionevolmente prescindere dall'impiego di misure estreme, quali i sistemi di assistenza ventricolare meccanica od il trapianto cardiaco (se mai vi siano le indicazioni).

Con tutta probabilità, nell'immaginario collettivo dei cardiologi il paziente con "vero" scompenso cardiaco refrattario è più prossimo a quest'ultima descrizione, ma tuttora non abbiamo come riferimento una definizione che, standardizzandone il profilo, ne renda univoca l'identificazione.

### **Gli inotropi positivi non digitalici nello scompenso cardiaco refrattario**

Per molto tempo, notevoli aspettative per il trattamento dello scompenso cardiaco sono state riposte negli agenti inotropi positivi non digitalici. La maggior parte di essi esplica la propria azione attraverso una via finale comune, vale a dire aumentando i livelli di AMP ciclico intracellulare; ciò provoca un rilasciamento di calcio dal reticolo sarcoplasmatico ed un conseguente aumento della contrattilità miocardica. Due sono i meccanismi attraverso cui si giunge ad un incremento dell'AMP ciclico intracellulare: le catecolamine (come la dobutamina) stimolano, tramite i recettori beta-adrenergici, l'attività dell'adenilatociclastasi, che a sua volta induce la produzione di AMP ciclico; gli inibitori della fosfodiesterasi III (come l'amrinone, il milrinone e l'enoximone) bloccano selettivamente l'enzima che catalizza la degradazione di AMP ciclico, determinando in questo caso anche associata vasodilatazione. Sia i beta-agonisti che gli inibitori della fosfodiesterasi III possono migliorare, oltre che la funzione sistolica, anche quella diastolica, favorendo la fase iniziale attiva del rilasciamento ventricolare. Vi sono poi farmaci che associano all'inibizione della fosfodiesterasi III altri meccanismi d'azione, come la calcio-sensibilizzazione (pimobendan) o la modulazione dei canali ionici (vesnarinone). Altri ancora modulano la risposta alle catecolamine (xamoterolo, ibopamina) od hanno meccanismi d'azione complessi ed ancora parzialmente sconosciuti (flosequinan)<sup>2</sup>.

I trial condotti nell'ultima decade sui trattamenti prolungati con farmaci inotropi positivi per via orale hanno però fornito risultati del tutto sfavorevoli sulla mortalità, nonostante i benefici emodinamici ed il miglioramento dei sintomi a breve termine.

Il primo studio di rilievo pubblicato riguardava l'utilizzo nello scompenso cardiaco severo dello xamoterolo, un beta<sub>1</sub>-agonista parzialmente selettivo<sup>3</sup>: 516 pazienti in classe NYHA III-IV ed in terapia ottimizzata con ACE-inibitori e diuretici furono randomizzati a ri-

cevere 200 mg di xamoterolo o placebo per 13 settimane. Non emersero differenze significative per quanto riguardava la pressione arteriosa e la tolleranza allo sforzo, ma la mortalità totale fu del 9.1% nel gruppo xamoterolo e del 3.7% nel gruppo placebo, con l'eccesso di morti nel braccio in trattamento attivo dovuto sia alla progressione dello scompenso cardiaco che ad eventi improvvisi.

Nel 1993 furono pubblicati i promettenti risultati di un trial su 477 pazienti con scompenso cardiaco (di cui circa l'80% in classe NYHA III-IV) randomizzati a ricevere 60 o 120 mg di vesnarinone oppure placebo per 6 mesi<sup>4</sup>. Il trattamento nel braccio a 120 mg venne rapidamente interrotto a causa di un significativo incremento della mortalità rispetto al placebo e lo studio proseguì con il braccio a 60 mg; in quest'ultimo venne dimostrata una riduzione del rischio relativo di morte del 62% rispetto al braccio in trattamento con placebo.

A causa del basso numero di eventi e per meglio studiare il problema della neutropenia come possibile effetto collaterale del vesnarinone, più di recente è stato intrapreso il trial VEST<sup>5</sup> che ha confrontato con placebo dosi quotidiane di 30 e 60 mg di farmaco in 3833 pazienti in classe NYHA III-IV. I risultati sono stati peraltro scoraggianti: sebbene lo studio suggerisse un miglioramento a breve termine (8-16 settimane) della qualità di vita, è emerso nei pazienti trattati con vesnarinone un aumento dose-dipendente della mortalità, prevalentemente su base aritmica.

Il trial PRIME II<sup>6</sup>, appositamente disegnato per studiare l'efficacia e la sicurezza dell'ibopamina, farmaco inotropo che stimola i recettori dopaminergici e determina vasodilatazione periferica e renale, ha randomizzato a ricevere farmaco attivo o placebo 1906 pazienti in classe NYHA III-IV ed in trattamento ottimizzato con ACE-inibitori, diuretici, digitale ed altri vasodilatatori. Lo studio è stato interrotto precocemente, dopo un follow-up medio di circa 1 anno, per un eccesso di mortalità nei pazienti che assumevano ibopamina rispetto a quelli trattati con placebo (25 vs 20%).

Risultati deludenti sono derivati anche dal trial PROMISE<sup>7</sup> sull'utilizzo cronico per via orale del milrinone in 1088 pazienti in classe NYHA III-IV. Nel gruppo trattato con farmaco attivo è stato evidenziato un maggior numero di ospedalizzazioni e, soprattutto, un incremento del rischio relativo di mortalità totale del 28% (53% nel sottogruppo di pazienti in classe NYHA IV), fatto che ha portato all'interruzione precoce dello studio. Esperienze numericamente più limitate avevano in precedenza fornito risposte non incoraggianti anche sulla somministrazione a lungo termine dell'amrinone<sup>8,9</sup>.

Un farmaco poco studiato nello scompenso cardiaco avanzato o refrattario è il pimobendan, per il quale disponiamo soltanto di dati relativi a pazienti con grado di compromissione moderato ed in cui è stato possibile dimostrare un miglioramento nella capacità di esercizio<sup>10</sup>.

Il levosimendan, agente di recente introduzione che esercita la sua azione inotropica positiva legandosi alla troponina C ed aumentando la sensibilità dell'apparato contrattile al calcio, è stato utilizzato per via orale allo scopo di permettere uno svezzamento dai farmaci inotropi per via parenterale nei pazienti con scompenso cardiaco refrattario<sup>11</sup>. Pur trattandosi di una casistica limitata, è stato osservato un positivo effetto clinico ed emodinamico che suggerisce un potenziale utilizzo del farmaco, somministrato per via orale, in luogo del supporto inotropo per via infusiva.

L'impiego endovenoso a lungo termine di farmaci inotropi positivi è stato proposto in pazienti fortemente sintomatici e con grave deterioramento emodinamico, in particolare quando ogni opzione chirurgica, a cominciare dal trapianto cardiaco, risulti preclusa. Sia l'infusione intermittente che quella continua sono state usate in questo ambito con risultati variabili, ma i dati sulla selezione dei pazienti e sull'efficacia di questo tipo di approccio sono scarsi.

Malgrado il fatto che alcuni centri abbiano un'esperienza ventennale di protocolli di infusione intermittente di dobutamina per via endovenosa, l'evidenza clinica a favore di questo tipo di trattamento rimane debole. Lo studio DICE<sup>12</sup> ha mostrato un trend non significativo verso una riduzione delle ospedalizzazioni nel gruppo in trattamento con dobutamina intermittente, senza tuttavia evidenziare miglioramenti funzionali e con un numero di decessi o di trapianti cardiaci più che doppio rispetto al gruppo placebo.

In pazienti ambulatoriali con scompenso cardiaco avanzato o refrattario è stata sperimentata anche l'infusione continua di inotropi positivi per via endovenosa. Nonostante sia stata segnalata una riduzione delle ospedalizzazioni<sup>13</sup>, persistono grossi dubbi sull'impatto che questi protocolli di trattamento possono avere sulla sopravvivenza. I dati del trial FIRST<sup>14</sup> hanno identificato nell'uso della dobutamina in infusione continua per via endovenosa (2.5-20 µg/kg/min) un predittore indipendente di mortalità a 6 mesi, senza alcun miglioramento in termini di qualità di vita, sintomi, capacità di esercizio e necessità di assistenza meccanica.

Data la mancanza di benefici clinici e l'evidenza che la somministrazione endovenosa intermittente o continua di inotropi positivi aumenta la mortalità, questa strategia terapeutica non deve essere raccomandata nei pazienti con scompenso cardiaco di grado avanzato o refrattario. Essa può avere un ruolo palliativo dopo un'attenta selezione dei pazienti con malattia allo stadio terminale e che non sono dimissibili dall'ospedale senza supporto inotropo, ben sapendo che in questo caso lo scopo del trattamento è il miglioramento dei sintomi anche al prezzo di un possibile accorciamento della vita. Ciò vale in modo particolare per i pazienti in fase di riacutizzazione e di instabilizzazione clinico-emodinamica, nei quali gli effetti del trattamento inotropo positivo per via endovenosa sono stati analizzati solo di recente in trial clinici controllati.

Il trial OPTIME-CHF<sup>15</sup> è stato progettato per valutare l'efficacia nei confronti del placebo dell'infusione endovenosa continua per 48-72 ore di milrinone in 951 pazienti ricoverati per riacutizzazione dello scompenso cardiaco; l'endpoint primario dello studio era costituito dalle ospedalizzazioni per cause cardiovascolari e dalla mortalità a 2 mesi, gli endpoint secondari erano la mortalità totale, gli eventi avversi, la qualità di vita ed il raggiungimento di una dose target di ACE-inibitore. Lo studio non ha dimostrato alcun beneficio derivante dal trattamento con milrinone ed, anzi, una maggior incidenza di ipotensione arteriosa ed aritmie ventricolari nei pazienti trattati con il farmaco. Un dato interessante che necessita di conferma riguarda la potenziale influenza dell'eziologia dello scompenso cardiaco sui risultati, apparsi peggiori nei pazienti con sottostante cardiopatia ischemica. I dati di questo studio suggeriscono quindi che l'aggiunta di inotropi positivi per via endovenosa alla terapia medica standard non apporta benefici significativi nei pazienti con scompenso cardiaco refrattario; in particolare non è stata confermata la riduzione dei ricoveri ospedalieri e dei costi assistenziali, spesso citata come effetto favorevole di questo tipo di trattamento.

Ovviamente, vi è un sottogruppo, peraltro non numeroso, di pazienti con scompenso cardiaco refrattario in cui l'infusione per via endovenosa ed a breve termine di farmaci inotropi positivi può essere giustificata al fine di ottenere una stabilizzazione emodinamica e clinica: pazienti con marcata ipotensione e sovraccarico di volume, con compromissione multiorgano (soprattutto renale) da ipoperfusione, con scarsa risposta alle alte dosi di diuretici. La durata del trattamento dovrebbe comunque essere la minore possibile e va sempre tentata una transizione precoce a dosaggi appropriati di ACE-inibitori e diuretici. Dato il ben noto incremento di mortalità associato all'uso cronico di inotropi positivi<sup>3-9</sup> e gli eventi avversi evidenziati in acuto nell'OPTIME-CHF<sup>15</sup>, questa forma di terapia è da riservare a pazienti che non possono altrimenti essere stabilizzati e/o raggiungere una diuresi adeguata.

Uno spiraglio per un vantaggioso utilizzo di farmaci inotropi positivi nei pazienti con scompenso cardiaco refrattario è stato aperto dal levosimendan, la cui somministrazione per infusione endovenosa a breve termine appare più sicura di quella di altri farmaci della stessa categoria<sup>16</sup>. In uno studio su 146 pazienti con scompenso cardiaco refrattario randomizzati a levosimendan o placebo è stato dimostrato un rapido miglioramento dose-dipendente del quadro emodinamico, accompagnato da un miglioramento dei sintomi e non associato ad un significativo incremento di eventi avversi<sup>17</sup>. Inoltre, in pazienti con scompenso cardiaco acuto postinfartuale il levosimendan ha migliorato i sintomi e dimezzato la mortalità, con un effetto che si manteneva anche nei 6 mesi successivi<sup>18</sup>.

Le recenti linee guida dell'European Society of Cardiology<sup>19</sup> suggeriscono l'utilizzo degli agenti ino-

tropi positivi limitatamente a gravi episodi di scompenso cardiaco o come ponte al trapianto nello scompenso cardiaco refrattario. Va però tenuto presente che questi agenti, pur capaci di produrre in acuto evidenti benefici emodinamici, possono risultare associati a scarsi benefici clinici e ad un impatto negativo sulla sopravvivenza se utilizzati per periodi più prolungati. I vantaggi attesi con l'uso di questi farmaci rimangono quindi circoscritti all'ambito del miglioramento a breve termine dei sintomi e della qualità di vita durante le fasi di instabilizzazione clinico-emodinamica.

### I farmaci betabloccanti nello scompenso cardiaco refrattario

È noto che il sistema simpatico-adrenergico gioca un ruolo chiave nella fisiopatologia dello scompenso cardiaco e che i molteplici effetti sfavorevoli di tipo emodinamico, metabolico, elettrofisiologico e biologico legati alla sua cronica attivazione contribuiscono in misura significativa alla progressione della sindrome verso la condizione di refrattarietà<sup>20</sup>.

Tutti gli effetti esercitati dalle catecolamine sono mediati da un sistema recettoriale che, a seguito della prolungata ed eccessiva stimolazione cui è esposto in corso di scompenso cardiaco, va anche incontro a profonde modificazioni del suo normale assetto morfo-funzionale, quali la down-regulation dei beta<sub>1</sub>-recettori con conseguente incremento del rapporto numerico beta<sub>2</sub>/beta<sub>1</sub>-recettori, il disaccoppiamento funzionale dei beta<sub>1</sub>- e dei beta<sub>2</sub>-recettori secondario all'up-regulation dell'attività della proteina G alfa inibitrice e della chinasi per i beta-recettori, la riduzione dell'attività catalitica dell'adenilato ciclasi<sup>21-23</sup>.

Ne deriva che il meccanismo attraverso cui si esplicano gli effetti favorevoli della terapia betabloccante è rappresentato da una complessa azione di antagonismo neuroormonale e di resetting recettoriale, di grado variabile in funzione dell'agente impiegato: il metoprololo ed il bisoprololo bloccano selettivamente i beta<sub>1</sub>-recettori ed, inoltre, determinano un'up-regulation di questi ultimi; il carvedilolo blocca sia i beta<sub>1</sub>- che i beta<sub>2</sub>-recettori, non determina up-regulation dei beta<sub>1</sub>-recettori, induce vasodilatazione mediata dal blocco degli alfa<sub>1</sub>-recettori ed infine possiede proprietà antiproliferative ed antiossidanti<sup>24,25</sup>.

Sebbene i potenziali benefici della terapia con betabloccanti fossero già stati prospettati negli anni '70<sup>26</sup>, per lungo tempo questi farmaci hanno continuato ad essere ritenuti controindicati nello scompenso cardiaco a causa degli effetti deprimenti sulla contrattilità miocardica<sup>27</sup>. Tuttavia, nel corso degli ultimi 15 anni è progressivamente emerso il razionale per un loro impiego, sia grazie al progredire delle conoscenze sul ruolo fisiopatologico svolto dal sistema simpatico-adrenergico<sup>28</sup> che al consensuale accumularsi di evidenze sull'efficacia di questa classe di farmaci nel migliorare il

quadro clinico e la funzione cardiaca dei pazienti affetti da scompenso cardiaco<sup>29</sup>.

Più di recente, tra il 1996 ed il 2001, una serie di grandi trial randomizzati e controllati ha documentato la capacità dei betabloccanti di incidere favorevolmente anche sui principali endpoint di mortalità e morbilità.

L'analisi combinata dei quattro sottostudi inclusi nel programma dello US Carvedilol Heart Failure Study Group (1094 pazienti, prevalentemente in classe NYHA II-III, con FEVS ≤ 35%, follow-up medio 6 mesi)<sup>30</sup> ha evidenziato una riduzione della mortalità totale (-65%, p < 0.001), dei ricoveri ospedalieri per cause cardiovascolari (-27%, p = 0.036) e del rischio cumulativo di morte ed ospedalizzazione per cause cardiovascolari (-38%, p < 0.001) nei pazienti trattati con carvedilolo.

Risultati altrettanto favorevoli sono emersi in seguito con l'impiego del metoprololo nel MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) (3991 pazienti, prevalentemente in classe NYHA II-III, con FEVS ≤ 40%, follow-up medio 12 mesi)<sup>31</sup> e del bisoprololo nel CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) (2647 pazienti, prevalentemente in classe NYHA III, con FEVS ≤ 35%, follow-up medio 16 mesi)<sup>32</sup>. In entrambi i casi il trattamento betabloccante era associato ad una riduzione della mortalità totale (sia con metoprololo che con bisoprololo -35%, p < 0.0001), improvvisa (rispettivamente -41%, p = 0.0002 e -44%, p = 0.0011), per scompenso cardiaco intrattabile (rispettivamente -49%, p = 0.0023 e -26%, p = NS) e, nel caso del bisoprololo, anche dei ricoveri ospedalieri (totali -20%, p = 0.0006 e per peggioramento dello scompenso cardiaco -36%, p = 0.0001).

È da osservare che questi trial avevano per la maggior parte arruolato pazienti in classe funzionale NYHA II-III e, quindi, i risultati ottenuti non erano estrapolabili ai casi con scompenso cardiaco severo. Più di recente, sono state pubblicate due analisi *post-hoc* condotte sulle popolazioni con scompenso cardiaco severo arruolate nell'ambito del MERIT-HF<sup>33</sup> e del CIBIS-II (Lechat P., comunicazione personale, 2000). In entrambe le analisi (rispettivamente su 759 e 752 pazienti in classe NYHA III-IV e con FEVS < 25%), è stato documentato un chiaro beneficio del metoprololo e del bisoprololo sui principali endpoint clinici, in particolare con una riduzione della mortalità totale altamente significativa e di entità del tutto sovrapponibile a quella osservata nei due studi originari sulla popolazione totale.

Il problema è stato comunque definitivamente e compiutamente affrontato nel COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial) (2289 pazienti, in classe NYHA III-IV, con FEVS < 25%, follow-up medio 21 mesi)<sup>34</sup>, sino ad oggi l'unico studio specificatamente disegnato per valutare l'efficacia e la tollerabilità della terapia betabloccan-

te nello scompenso cardiaco severo ed in cui l'impiego del carvedilolo è risultato associato ad un significativo beneficio sulla mortalità da tutte le cause (-35%,  $p = 0.00014$ ) e sull'endpoint combinato morti + ospedalizzazioni totali (-24%,  $p < 0.001$ ).

Sebbene fossero esclusi i pazienti con le forme più estreme di scompenso cardiaco (documentazione alla randomizzazione di segni marcati di congestione polmonare e/o periferica o di necessità di trattamenti intensivi con inotropi e/o vasodilatatori per via endovenosa), un dato estremamente importante emerso da quest'ultimo studio è che l'efficacia e la tollerabilità del farmaco erano evidenti (-36%,  $p < 0.05$ ) anche per un sottogruppo definito ad alto rischio in quanto caratterizzato dalla presenza di indicatori compatibili con un quadro di scompenso cardiaco molto avanzato (FEVS all'arruolamento  $< 15\%$ , ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco nell'ultimo anno  $\geq 3$ ).

Alla luce di questi dati, è possibile affermare che la terapia betabloccante appare oggi proponibile per quasi tutti i pazienti con scompenso cardiaco, anche quelli in stadi avanzati di malattia, purché essi si trovino in accertate condizioni di stabilità clinico-emodinamica e sia rigorosamente rispettato un consolidato protocollo gestionale che prevede la valutazione preliminare delle eventuali controindicazioni ad intraprendere tale forma di trattamento, la stima della tollerabilità acuta del farmaco mediante somministrazione di una dose-test, la lenta e graduale titolazione del farmaco con attenta monitoraggio dei parametri vitali durante tutta la fase di incremento delle dosi ed infine un accurato programma di follow-up al fine di prevenire o contrastare l'insorgere di eventuali episodi di deterioramento in corso di trattamento cronico con betabloccanti.

Che questi farmaci possano essere impiegati anche in pazienti con stadi avanzati di malattia e che il principale fattore che ne limita la tollerabilità e l'efficacia sia principalmente il grado di instabilità del quadro di scompenso cardiaco trova ulteriore conferma in un recente studio osservazionale condotto su 380 soggetti considerati potenziali candidati a trapianto cardiaco (34% in classe NYHA III, 66% in classe NYHA IV, FEVS media 16%)<sup>35</sup>. I pazienti che, pur severi, erano caratterizzati nel tempo da una sufficiente stabilità delle condizioni clinico-emodinamiche e che quindi avevano tollerato l'aggiunta di un betabloccante al trattamento convenzionale, ad un follow-up medio di  $19 \pm 11$  mesi hanno esibito un rischio significativamente ridotto per l'endpoint combinato morte/necessità di trapianto cardiaco urgente/necessità di assistenza ventricolare meccanica rispetto a quelli trattati solo con ACE-inibitore, diuretico e digitale od a quelli in cui vi era stata necessità di supporto inotropo endovena.

A parte ovviamente l'esistenza di specifiche controindicazioni, non appaiono invece suscettibili di trattamento betabloccante i casi caratterizzati da estrema labilità clinico-emodinamica e nella cui storia clinica le fasi di instabilizzazione da eventi episodici si sono

fatte quasi regola. Si tratta di pazienti con quadri di malattia estremamente severi (essenzialmente riconducibili per caratteristiche alla popolazione che non è stato possibile arruolare nello studio COPERNICUS<sup>34</sup>) e tali da renderli criticamente dipendenti dal supporto adrenergico per il mantenimento della funzione cardiocircolatoria. In assenza di reali margini terapeutici come in questi casi, il trattamento betabloccante appare improponibile, inefficace e, soprattutto, potenzialmente deleterio in quanto capace di scatenare gravissimi episodi di aggravamento dello scompenso cardiaco<sup>27</sup>.

Infine, merita osservare come nell'attuale fase storica si viva il paradosso di una terapia betabloccante che, sulla base di un'evidenza clinica oramai inoppugnabile, rientra di diritto e di fatto nell'ambito del trattamento convenzionale dello scompenso cardiaco senza che vi sia ancora un aggiornamento in tal senso da parte di tutti gli "statements" ufficiali. Ne deriva che anche la stessa definizione di scompenso cardiaco avanzato<sup>1</sup>, peraltro risalente a soli 3 anni fa, appare oramai datata quando si parla di terapia medica standard facendo riferimento solamente alla triade ACE-inibitore, diuretico e digitale. Nello specifico della presente trattazione, il paradosso è tale da rendere la domanda: "Esiste uno spazio per la terapia betabloccante nello scompenso cardiaco avanzato?" una vera e propria contraddizione in termini. Se lo scompenso cardiaco si definisce avanzato quando permane severo nonostante l'attuazione della terapia medica convenzionale ottimizzata e se quella betabloccante è da considerarsi a tutti gli effetti una forma convenzionale di trattamento, allora l'unica risposta possibile è quella che capovolge i termini della questione: "Un paziente è affetto da scompenso cardiaco avanzato o refrattario quando persistono disfunzione ventricolare e compromissione funzionale di grado severo nonostante l'attuazione di una terapia medica convenzionale ottimizzata per via orale, incluso il fatto di essere trattato con farmaci betabloccanti (o, quanto meno, solo dopo essere stato valutato e testato nei riguardi di tale forma di trattamento)".

#### **Inotropi positivi e betabloccanti: farmaci alternativi o complementari nei pazienti con scompenso cardiaco refrattario?**

In relazione a quelle che sono le principali finalità della terapia medica dello scompenso cardiaco, è possibile allo stato attuale fare una distinzione tra interventi farmacologici che, contrastando rapidamente le anomalie del quadro emodinamico, mirano a produrre un beneficio clinico immediato e, viceversa, approcci farmacologici che, interferendo nel tempo sui meccanismi biologici di progressione della malattia, sono centrati sull'obiettivo di prolungare la sopravvivenza a distanza dei pazienti.

Sulla base delle conoscenze fisiopatologiche e delle evidenze cliniche, è lecito affermare che gli inotropi positivi non digitalici appartengono al primo tipo ed i betabloccanti al secondo tipo di strategia terapeutica e, di conseguenza, ne deriva che queste due classi di farmaci rientrano nell'ambito di modelli gestionali dello scompenso cardiaco decisamente alternativi se non addirittura antitetici per le finalità che perseguono e gli effetti che producono nel breve e nel lungo termine. L'attuale realtà della pratica clinica quotidiana non fa altro che confermare questo dato: a seconda degli obiettivi predominanti da momento a momento, vengono impiegati o gli uni (per contrastare i fenomeni "biologici" di progressione della malattia) o gli altri (per fronteggiare gli episodi di acuto deterioramento "emodinamico").

Pur tuttavia, esistono dei presupposti teorici che inducono a coltivare qualche dubbio sull'effettiva incompatibilità tra queste due forme di trattamento.

A seguito della prolungata ed eccessiva attivazione del sistema nervoso simpatico, nello scompenso cardiaco cronico sono presenti tipiche alterazioni dei meccanismi di trasduzione del segnale beta-adrenergico che determinano, tra l'altro, una ridotta risposta del cuore scompensato agli agenti inotropi positivi<sup>36-38</sup>. In particolare, un'attenuazione della risposta agli agonisti beta-adrenergici è dovuta sia al fenomeno della down-regulation e del disaccoppiamento funzionale dei beta-recettori che all'up-regulation della proteina G alfa inibitrice; la ragione della ridotta responsività agli inibitori della fosfodiesterasi III è invece da ricercarsi nelle modificazioni che si verificano a carico di quest'ultima<sup>21-23</sup>.

Dal momento che la terapia betabloccante è in grado di contrastare tali alterazioni e, pertanto, di risensibilizzare i meccanismi di trasduzione del segnale<sup>24,25</sup>, è possibile anche ipotizzare che il concomitante trattamento con beta-antagonisti possa, almeno in parte, incrementare la risposta ai farmaci inotropi positivi che agiscono lungo il "pathway" adrenergico.

In realtà, la validità di questo presupposto vacilla quando l'inotropo è rappresentato da un agente beta-agonista che, al pari del beta-antagonista, esplica la propria azione a seguito del legame con i medesimi recettori. In questo caso, sebbene il betabloccante possa parzialmente contrastare il fenomeno della down-regulation recettoriale, la somministrazione di un beta-agonista in presenza di un blocco completo dei recettori non può avere alcun effetto. In corso di trattamento con metoprololo o carvedilolo, è stato possibile osservare con la dobutamina un incremento dell'indice cardiaco solo mediante l'impiego di alte dosi del farmaco il quale, essendo un agonista relativamente non selettivo, determina anche un eccessivo incremento della pressione arteriosa a causa della stimolazione degli alfa-recettori<sup>39,40</sup>. L'impiego combinato di queste due classi di farmaci appare pertanto irrazionale.

Al contrario, il sito d'azione degli inibitori della fosfodiesterasi III è situato a valle dei recettori beta-adre-

nergici, per cui il blocco farmacologico di questi ultimi non solo non ne abolisce gli effetti ma anzi, riducendo l'up-regulation della proteina G alfa inibitrice<sup>41</sup>, può migliorare la risposta del cuore scompensato a questa classe di inotropi positivi<sup>40,42</sup>.

Le aspettative nei confronti di un'eventuale terapia di associazione confidano naturalmente su un favorevole "assemblaggio" di quelle che sono le proprietà caratteristiche delle due diverse classi di farmaci, in cui si verifichi la sommazione degli effetti positivi (emodinamici a breve termine degli inibitori della fosfodiesterasi III<sup>43,44</sup> e biologici a lungo termine dei betabloccanti<sup>45</sup>), nonché l'attenuazione di quelli negativi (ad esempio, l'azione inotropica positiva degli inibitori della fosfodiesterasi III potrebbe fronteggiare i fenomeni di ridotta tolleranza emodinamica alla terapia betabloccante<sup>27</sup>, l'azione antiaritmica dei betabloccanti potrebbe contenere l'eccesso di mortalità improvvisa legata all'impiego cronico degli inibitori della fosfodiesterasi III<sup>5,7</sup>).

Ovviamente, il problema dei potenziali vantaggi derivanti dall'impiego combinato di inibitori della fosfodiesterasi III e di betabloccanti si pone prioritariamente per i pazienti affetti da scompenso cardiaco avanzato, per due ordini di ragioni. La prima è rappresentata dal fatto che proprio in questo specifico sottogruppo coesistono di frequente, seppur in alternativa, le indicazioni ad entrambi i tipi di trattamento. La seconda ragione è che i pazienti con scompenso cardiaco avanzato, per la labilità emodinamica che li caratterizza, dipendono in modo rilevante dal grado di attività del sistema simpatico-adrenergico e, pertanto, sono più esposti al verificarsi di eventi avversi a seguito dell'impiego di farmaci che antagonizzano tale sistema neuroendormonale. In questi casi, l'uso di agenti dotati di proprietà inotrope positive potrebbe quindi facilitare l'implementazione della terapia betabloccante, contrastando il transitorio peggioramento della funzione ventricolare sinistra che ne caratterizza la fase iniziale. A tal proposito, appare promettente un'esperienza preliminare condotta recentemente su 30 pazienti con scompenso cardiaco severo in lista d'attesa per trapianto cardiaco (classe NYHA IV, FEVS 18%)<sup>46</sup> nei quali, come "bridge" al trattamento con metoprololo, è stato somministrato enoximone per via orale. Il 97% dei pazienti ha tollerato l'inotropo e l'80% il betabloccante, con un significativo miglioramento a 6 mesi della funzione cardiaca e dei sintomi di scompenso cardiaco, una chiara riduzione della necessità di ospedalizzazione e dati incoraggianti anche in termini di mortalità.

La "medicina basata sulle evidenze" necessita peraltro di ulteriori studi, di più ampie dimensioni, randomizzati e controllati, al fine di poter chiarire inequivocabilmente se l'impiego combinato di un agente inotropo positivo e di un betabloccante possa realmente costituire, sia per sicurezza che per efficacia, una valida opzione per il trattamento dei pazienti affetti da scompenso cardiaco avanzato o refrattario.

## Conclusioni

Allo stato attuale delle conoscenze, i betabloccanti occupano una posizione di primo piano – accanto ad ACE-inibitori, diuretici e digitale – nel trattamento medico dello scompenso cardiaco cronico e, sulla base delle più recenti evidenze cliniche, il loro impiego appare raccomandabile per tollerabilità ed efficacia anche per i pazienti in stadi avanzati della malattia. Tuttavia, rimangono esclusi da tale forma di trattamento i casi estremamente severi e le cui condizioni cliniche appaiono così labili da configurare un elevato rischio di peggioramento del quadro di scompenso cardiaco qualora venga rimosso farmacologicamente il supporto emodinamico fornito del sistema simpatico-adrenergico.

Nonostante l'evidenza clinica complessiva sia tale da non poter assolutamente raccomandarne l'utilizzo, in assenza di valide alternative, la somministrazione di inotropi positivi per via endovenosa continua od intermittente trova nel breve termine una sua giustificazione proprio in quest'ultima categoria di pazienti. Sono casi del tutto refrattari alle convenzionali strategie terapeutiche, criticamente dipendenti da un supporto farmacologico che ne sostenga la funzione circolatoria e nei quali – a seconda che si tratti di pazienti terminali od in lista d'attesa per trapianto cardiaco – la principale finalità terapeutica non può che essere una migliore qualità di vita o la sopravvivenza nell'immediato.

Infine, esistono favorevoli presupposti fisiopatologici ed anche alcune promettenti esperienze cliniche su pazienti severamente compromessi riguardo all'uso combinato di antagonisti beta-adrenergici ed inotropi positivi della classe degli inibitori della fosfodiesterasi III. Tuttavia, sono necessari studi ulteriori e di maggiori dimensioni al fine di chiarire definitivamente se e quali vantaggi – nel breve e nel lungo termine, in termini di qualità e di quantità di vita – possano realmente derivare dall'impiego di tale associazione farmacologica nei pazienti affetti da scompenso cardiaco avanzato o refrattario.

## Riassunto

Sia i farmaci betabloccanti che quelli inotropi positivi possono essere indicati per il trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco avanzato o refrattario. Se tollerata, la terapia betabloccante è in grado di antagonizzare gli effetti biologici avversi prodotti dalla cronica attivazione del sistema nervoso simpatico e di ritardare in tal modo la progressione della malattia. Al contrario, sebbene la somministrazione a lungo termine di agenti inotropi positivi non sia raccomandata, questi farmaci possono rendersi necessari per fronteggiare gli episodi di deterioramento emodinamico acuto che frequentemente si verificano in pazienti così severamente compromessi.

Le terapie betabloccante ed inotropa positiva sono attualmente considerate strategie alternative per il trattamento dello scompenso cardiaco severo. Tuttavia, esistono presupposti teorici ed evidenze cliniche preliminari sull'impiego combinato di queste due classi di farmaci che suggeriscono la possibilità di benefici additivi e di una reciproca attenuazione degli effetti deleteri dei farmaci.

*Parole chiave:* Betabloccanti; Inotropi.

## Bibliografia

1. Adams KF Jr, Zannad Z. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J* 1998; 135 (Part 2): S204-S215.
2. Feldman AM. Classification of positive inotropic agents. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1223-7.
3. The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. Xamoterol in severe heart failure. *Lancet* 1990; 226: 1-6.
4. Feldman AM, Bristow RM, Parmley WW, et al, for the Vesnarinone Study Group. Effects of vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1993; 329: 149-55.
5. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al, for the Vesnarinone Trial Investigators. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1998; 339: 1810-6.
6. Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX, et al, for the Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. *Lancet* 1997; 349: 971-7.
7. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al, for the PROMISE Study Research Group. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.
8. DiBianco R, Shabetai R, Silverman BD, Leier CV, Benotti JR. Oral amrinone for the treatment of chronic congestive heart failure: results of a multicenter randomized double-blind and placebo-controlled withdrawal study. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 855-66.
9. Massie B, Bourassa M, DiBianco R, et al. Long-term oral administration of amrinone for congestive heart failure: lack of efficacy in a multicenter controlled trial. *Circulation* 1985; 71: 963-71.
10. The Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) Investigators. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) Trial. *Heart* 1996; 76: 223-31.
11. Hosenpud JD, for the Oral Levosimendan Study Group. Levosimendan, a novel myofilament calcium sensitizer, allows weaning of parenteral inotropic therapy in patients with severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83 (Suppl 2): 9-11.
12. Oliva F, Latini R, Politi A, et al. Intermittent 6-month low-dose dobutamine infusion in severe heart failure: DICE Multicenter Trial. *Am Heart J* 1999; 138 (Part 1): 247-53.
13. Harjai KJ, Mehra MR, Ventura HO, et al. Home inotropic therapy in advanced heart failure: cost analysis and clinical outcomes. *Chest* 1997; 112: 1298-303.
14. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, et al, for the FIRST

- Investigators. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: Insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999; 138: 78-86.
15. Thackray S, Coletta A, Jones P, Dunn A, Clark AL, Cleland JGF. Clinical trials update: Highlights of the Scientific Sessions of Heart Failure 2001, a Meeting of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *CONTAK-CD, CHRISTMAS, OPTIME-CHF. Eur J Heart Fail* 2001; 3: 491-4.
  16. Jones CG, Cleland JGF. Meeting Report - the LIDO, HOPE, MOXCON and WASH studies. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 425-31.
  17. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000; 102: 2222-7.
  18. Gomes UC, Cleland JGF. Heart failure update. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 301-2.
  19. Remme WJ, Swedberg K, for the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
  20. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 248-54.
  21. Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, et al. Beta<sub>1</sub>- and beta<sub>2</sub>-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta<sub>1</sub>-receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res* 1986; 59: 297-309.
  22. Bristow MR, Hershberger RE, Port JD, Minobe W, Rasmussen R. Beta<sub>1</sub>- and beta<sub>2</sub>-adrenergic receptor-mediated adenylate cyclase stimulation in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Mol Pharmacol* 1989; 35: 295-303.
  23. Bristow MR, Hershberger RE, Port JD, et al. Beta-adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Circulation* 1990; 82 (Suppl I): 12-25.
  24. Bristow MR. Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80: 26L-40L.
  25. Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558-70.
  26. 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.
  27. Gaffney TE, Braunwald E. Importance of adrenergic nervous system in the support of circulatory function in patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1963; 34: 320-4.
  28. Bristow MR. Pathophysiologic and pharmacologic rationales for clinical management of chronic heart failure with  $\beta$ -blocking agents. *Am J Cardiol* 1993; 71: 12C-22C.
  29. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 1184-91.
  30. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, 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.
  31. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
  32. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
  33. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A, et al, for the MERIT-HF Study Group. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 932-8.
  34. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
  35. Berger R, Strecker K, Hulsmann M, Frey B, Pacher R, Stanek B. Experience with beta-blocker therapy in patients with advanced heart failure evaluated for HTx. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 1081-8.
  36. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307: 205-11.
  37. Fowler MB, Laser JA, Hopkins JL, Minobe W, Bristow MR. Assessment of the beta-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. *Circulation* 1986; 74: 1290-302.
  38. Feldman MD, Copelas L, Gwathmey JK, et al. Deficient production of cyclic AMP: pharmacologic evidence of an important cause of contractile dysfunction in patients with end-stage heart failure. *Circulation* 1987; 75: 331-9.
  39. Lowes BD, Abraham WT, Dutcher DL, et al. Comparative anti-adrenergic effects of carvedilol and metoprolol in a randomized, placebo-controlled-trial. (abstr) *Circulation* 1996; 94 (Suppl 8): I-664.
  40. Tsvetkova TO, Farber DJ, Abraham WT, et al. Comparative hemodynamic effects of milrinone and dobutamine in heart failure patients treated chronically with carvedilol. (abstr) *J Card Fail* 1998; 4 (Suppl 1): 36.
  41. Sigmund M, Jakob H, Becker H, et al. Effects of metoprolol on myocardial beta-adrenoceptors and Gi alpha-proteins in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51: 127-32.
  42. Bohm M, Deutsch HJ, Hartmann D, LaRosee K, Stablein A. Improvement of postreceptor events by metoprolol treatment in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 992-6.
  43. Jaski BE, Fifer MA, Wright RF, Braunwald E, Colucci WS. Positive inotropic and vasodilator actions of milrinone in patients with severe congestive heart failure. *J Clin Invest* 1984; 75: 643-9.
  44. Gilbert EM, Bristow MR, Mason JW. The acute hemodynamic response to low dose enoximone (MDL 17,043): an oral dose-range study. *Am J Cardiol* 1987; 60: 57C-62C.
  45. Eichhorn E, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart. *Circulation* 1996; 94: 2285-96.
  46. Shaker SF, Abraham WT, Gilbert EM, et al. Combined oral positive inotropic and beta-blocker therapy for treatment of refractory class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1336-40.