- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.233.41 Sun, 28 Apr 2024, 22:17:54

Analisi critica dei trial sui betabloccanti nello scompenso cardiaco: certezze e incompletezze

Claudio Rapezzi, Angelo Branzi

Istituto di Cardiologia, Università degli Studi, Bologna

Key words:
Beta-blockers; Heart failure; Medical therapy; Randomized clinical trials.

Heart failure is one of the commonest debilitating conditions of industrialized society, with mortality and morbidity comparable with that of the common neoplastic diseases. The role of beta-blockers in heart failure has been the subject of debate for many years. The results of recent prospective, placebo-controlled studies of the addition of beta-blockers to standard therapy in patients with chronic heart failure have confirmed a significant beneficial effect on ventricular function, clinical status, morbidity and mortality. The importance of these trials suggests that beta-adrenergic blocker therapy can save one life out of every 35 patients treated with mild-to-moderate heart failure. These major trials have used one of four beta-blockers (metoprolol, bisoprolol, carvedilol, or bucindolol) in varying study designs with different patient populations. Beta-blockers improve function of the failing left ventricle, prevent or reverse progressive left ventricular dilation, chamber sphericity, and hypertrophy, and consequently have a positive impact on cardiac remodeling. Beta-blockers also reduce heart rate and left ventricular wall stress, leading to reduced myocardial oxygen consumption, a clear benefit to the failing heart. Moreover, beta-blockers can improve the intrinsic contractile function of cardiomyocytes and have been shown to improve myocardial energetics in heart failure, possibly through desirable changes in substrate utilization.

Many important clinical questions still remain unanswered. These questions include whether beta-blockers are of benefit in patients with severe NYHA functional class (IIIB-IV), in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction, in the extreme elderly, in patients with diabetes mellitus and renal impairment. Furthermore, it is not clear whether beta-blockade by itself is the real mechanism of clinical benefit. Although certain effects of beta-blockers may be considered class effects, it is not yet clear whether there are differences between beta$_1$-selective antagonists and nonselective agents.

Major studies are currently being undertaken to address the above questions.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (8): 1003-1010)

Ricevuto il 25 maggio 2000; accettato il 20 giugno 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Claudio Rapezzi

Istituto di Cardiologia
Università degli Studi
Policlinico S. Orsola-Malpighi
Via Massarenti, 9
40138 Bologna
E-mail: crapezzi@orsola-malpighi.med.unibo.it

In netta contrapposizione con le conoscenze fisiopatologiche dell'epoca, il gruppo svedese dell'Università di Goteborg propose, nel 1975, l'impiego dei betabloccanti nella terapia dello scompenso cardiaco congestizio cronico riportando i risultati favorevoli del trattamento con alprenololo e practololo in 7 pazienti con cardiomiopatia dilatativa e sintomi refrattari alla terapia "convenzionale"[1].

A quel tempo i presupposti razionali per l'uso dei betabloccanti nella terapia dello scompenso erano essenzialmente clinici, legati soprattutto all'osservazione dell'esistenza, in molti casi, di una tachicardia apparentemente sproporzionata in eccesso rispetto alle "esigenze emodinamiche" del paziente. Giocava inoltre la consapevolezza dei buoni risultati e della sicurezza di impiego dei betabloccanti nella terapia del postinfarto e nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica che si andava formando proprio in quel periodo e proprio nei paesi scandinavi.

Progressivamente, negli anni successivi, la sindrome dello scompenso cardiaco ha incominciato ad essere interpretata come disordine neurormonale e gli interventi terapeutici sono stati progressivamente indirizzati "sulla periferia" più che sul "centro".

La diffusione della terapia betabloccante (così come, in parte, degli ACE-inibitori) è figlia di questo spostamento dal centro alla periferia.

Nella storia della terapia betabloccante dello scompenso si individuano alcune tappe significative che tendono a coincidere con la pubblicazione dei "grandi trial" sull'argomento:

• 1988: viene pubblicato lo studio Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC), il primo trial prospettico controllato finalizzato a valutare gli effetti del trattamento con metoprololo su un end point combinato rappresentato dalla mortalità e dalla necessità di trapianto cardiaco[2]. Il trial non ar-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.233.41 Sun, 28 Apr 2024, 22:17:54

riva a dimostrare la significatività statistica della superiorità del metoprololo sul placebo (p = 0.056) ma documenta comunque un trend assolutamente favorevole e incoraggiante;
• 1996: per la prima volta un trial prospettico controllato, l'US Carvedilol Study, dimostra che un betabloccante, il carvedilolo, è in grado di prolungare la sopravvivenza dei pazienti con scompenso cronico stabile[3];
• 1999: lo studio CIBIS II ed il MERIT-HF confermano i risultati dell'US Carvedilol Study; i betabloccanti riducono la mortalità totale, riducendo sia la progressione dello scompenso sia la morte improvvisa[4,5].

Come spesso accade, il numero di risposte (le certezze) che un grande trial fornisce è uguale o inferiore al numero di quesiti (le incompletezze), che esso genera. Il caso del betablocco non fa certo eccezione a questa regola.

Chi sono i pazienti arruolati nei grandi trial? Quali pazienti, viceversa, sono stati esclusi e perché?

Qualsiasi considerazione sui risultati dei trial clinici randomizzati che hanno "sancito" il successo dei betabloccanti nello scompenso, non può prescindere dall'analisi delle caratteristiche dei pazienti arruolati. Ciò è fondamentale per la fase di trasferimento dei risultati dei trial alla pratica clinica.

La tabella I[2-6] sintetizza le principali caratteristiche cliniche, demografiche ed ecocardiografiche dei pazienti arruolati nei principali trial che avevano la sopravvivenza come end point.

Emergono alcune considerazioni:
• l'età media è circa 60 anni, decisamente inferiore a quella dei pazienti con scompenso nella comunità;
• vi è una netta prevalenza del sesso maschile;
• la compromissione funzionale del ventricolo sinistro è mediamente importante, con diametro diastolico ecocardiografico del ventricolo e frazione di eiezione rispettivamente nell'ordine di 67 mm e di 0.25;
• a fronte della grave compromissione funzionale, tutti i pazienti selezionati sono "stabili" grazie soprattutto ad un trattamento standard pieno, comprensivo di diuretico dell'ansa e di ACE-inibitore. Per l'inclusione dei pazienti nei trial viene richiesto formalmente un giudizio di stabilità clinica da almeno 6 settimane-3 mesi, una pressione arteriosa sistolica superiore ad almeno 85-100 mmHg, un valore di frequenza cardiaca basale superiore ad almeno 60-68 b/min[2-6];
• alcune categorie di pazienti sono state di fatto escluse dai trial o, comunque, risultano ampiamente sottorappresentate: i pazienti in IV classe funzionale NYHA (meno del 5% del totale dei casi arruolati), i soggetti con disfunzione ventricolare asintomatica, i casi con scompenso da disfunzione diastolica prevalente, gli anziani (età > 75 anni), i casi con comorbidità, ad esempio diabete mellito e broncopneumopatia.

La scelta di non includere i pazienti con queste comorbidità è frutto di un atteggiamento prudenziale e cautelativo in una fase storica della ricerca clinica in cui l'efficacia del trattamento (in generale) non era ancora stata dimostrata. La scelta non riflette necessariamente la convinzione che queste condizioni cliniche rappresentino delle assodate controindicazioni. A questo proposito è importante tenere distinte le reali e documentate controindicazioni, le "precauzioni d'uso" e le condizioni cliniche per cui, semplicemente, non sono ancora disponibili informazioni poiché i relativi pazienti non sono ancora stati inclusi in modo adeguato nei trial. L'argomento è discusso in dettaglio più avanti in questa rassegna.

Che cosa è lecito attendersi da un trattamento betabloccante ben condotto sulla sopravvivenza dei pazienti con scompenso cardiaco cronico?

Se il processo di selezione dei pazienti è avvenuto in maniera appropriata, se l'incremento delle dosi è stato graduale ma allo stesso tempo teso al raggiungimento delle dosi target si realizzano i presupposti per ottenere gli stessi risultati raggiunti dai grandi trial (Tab. II)[3-5].

Il problema delle dosi è cruciale. La tabella III[3-5] riporta le dosi target e le dosi medie utilizzate nei principali trial. La tabella IV riporta lo schema di *titration* graduale suggerito nella pratica clinica per metoprololo, bisoprololo e carvedilolo[6].

Tabella I. Profilo clinico, demografico ed ecocardiografico medio dei pazienti arruolati nei trial.

	US Carvedilol[3]	CIBIS II[4]	MERIT-HF[5]	CIBIS I[6]	MDC[2]
Età media (anni)	57.9	61	64	60	49
Maschi (% pazienti)	77	81	77	82	70
NYHA IV (% pazienti)	3	17	3.5	5	4
CI (% pazienti)	48	50	65	56	0
CMPD (% pazienti)	52	12	35	36	100
Altre eziologie (% pazienti)	0	38	–	8	0
FEVS media (%)	23	27	27	25	22
DDVS all'eco (mm)	–	67	–	67	–

CI = cardiopatia ischemica; CMPD = cardiomiopatia dilatativa; DDV = diametro diastolico ventricolare sinistro; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra. – = dato non disponibile.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.233.41 Sun, 28 Apr 2024, 22:17:54

Tabella II. Effetti dei betabloccanti sulla mortalità nello scompenso cardiaco cronico: i risultati dei grandi trial.

	US Carvedilol[3] (carvedilolo)		CIBIS II[4] (bisoprololo)		MERIT-HF[5] (metoprololo)	
	↓ RR	Rischio assoluto	↓ RR	Rischio assoluto	↓ RR	Rischio assoluto
Mortalità totale	65%	7.1% → 3.1%	34%	17% → 12%	34%	11% → 7.2%
Morte improvvisa	55%	3.8% → 1.7%	44%	6% → 4%	41%	6.6% → 4%
Morte per scompenso refrattario	78%	3.3% → 0.7%	26%*	4% → 3%	49%	2.9% → 1.5%

↓ RR = riduzione del rischio relativo. * NS.

Tabella III. Le dosi di betabloccante efficaci nel prolungare la sopravvivenza.

	US Carvedilol[3]	CIBIS II[4]	MERIT-HF[5]
Farmaco	Carvedilolo	Bisoprololo	Metoprololo CR/XL
Dose target	50 mg	10 mg	200 mg
Dose media	45 ± 27	10 mg nel 42% dei casi, ≥ 7.5 mg nel 54%	159 mg

Tabella IV. I betabloccanti nello scompenso: schema posologico suggerito nella pratica clinica.

	Metoprololo	Carvedilolo	Bisoprololo
Dose test (2 giorni)	5 mg × 2	3.125-6.25 mg × 2	1.25 mg
1ª settimana	5 mg × 2	6.25 mg × 2	1.25 mg
2ª settimana	5 mg × 3	6.25 mg × 2	2.5 mg
3ª settimana	10 mg × 3	12.5 mg × 2	2.5 mg
4ª settimana	25 mg × 2	12.5 mg × 2	5 mg
5ª settimana	25 mg × 3	25 mg × 2	5 mg
6ª settimana	50 mg × 2	25 mg × 2	10 mg
Cronicamente	50 mg × 3	50 mg × 2*	10 mg

* se < 75 kg: 25 mg × 2.

Che cosa è lecito attendersi da un trattamento betabloccante ben condotto sui sintomi e sulla tolleranza allo sforzo?

Il miglioramento dei sintomi e la riduzione delle ospedalizzazioni per aggravamento dello scompenso sono due dei risultati più costanti nei trial randomizzati.

Una metanalisi di 18 trial pubblicati (in lingua inglese) sino al novembre 1997 relativa ad un totale di 3023 pazienti (non ancora comprensiva dell'US Carvedilol Study, del CIBIS II e del MERIT-HF) fa vedere come il rischio di ospedalizzazione si riduca mediamente, grazie al betabloccante, del 41%[7]. La probabilità di miglioramento della classe funzionale NYHA (almeno una classe) è del 32%.

Nell'US Carvedilol Study il rischio di ospedalizzazione è ridotto del 25% a 1 anno[3].

Nel CIBIS II il rischio di ospedalizzazione è ridotto del 32% nell'arco di un follow-up medio di 1.3 anni[4].

Un dato tuttora inspiegato proviene dallo studio CIBIS II e si riferisce alla maggior frequenza di ricoveri ospedalieri per ictus fra i pazienti in terapia con bisoprololo rispetto al placebo (31 vs 16, p = 0.04)[4].

Per quanto riguarda la capacità ergometrica, i risultati sono molto meno omogenei[8-11].

In linea generale, la capacità funzionale di picco non varia in modo significativo poiché la portata cardiaca di picco non aumenta. Infatti, nonostante la gittata sistolica aumenti, la frequenza cardiaca massima si riduce.

La capacità funzionale sottomassimale tende invece ad aumentare. Nell'US Carvedilol Study l'incremento di capacità funzionale sottomassimale è direttamente proporzionale alla dose impiegata in un range compreso fra 12.5 e 50 mg[3].

In sintesi, chi inizia una terapia betabloccante in un paziente con scompenso cronico ma stabile può ragionevolmente attendersi:
- una probabilità di "intolleranza emodinamica" < 5%, di solito nelle prime 3-4 settimane di trattamento;
- una probabilità di risposta favorevole dell'ordine del 50-60%;

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.233.41 Sun, 28 Apr 2024, 22:17:54

- una riduzione del rischio di ospedalizzazione nell'anno successivo dell'ordine del 30%;
- un prolungamento della sopravvivenza.

Che cosa è lecito attendersi da un trattamento betabloccante ben condotto sui volumi e sulla funzione ventricolare?

È importante la distinzione fra effetto farmacologico acuto ed effetto biologico cronico del trattamento betabloccante. Tale differenza è in qualche modo correlabile ai diversi effetti acuti e cronici delle catecolamine sul cuore, favorevoli e importanti per il mantenimento della funzione cardiaca i primi, negativi e deleteri sulla funzione cardiaca i secondi.

Nei primi giorni di trattamento la frazione di eiezione del ventricolo sinistro va incontro ad una lieve riduzione, nell'ordine di 1-2 punti percentuali[12-16].

Se si considerano però gli studi con un periodo di follow-up superiore ad 1 mese, si osserva costantemente un aumento della frazione di eiezione con un valore medio dell'ordine del 10%[12]. L'aumento di frazione di eiezione è ottenuto grazie ad un miglioramento della performance sistolica del ventricolo, con uno spostamento in alto e a sinistra della curva di funzione ventricolare ed una riduzione del volume telesistolico superiore a quella del volume telediastolico[13].

La terapia cronica con betabloccanti è inoltre in grado di ridurre la massa ventricolare sinistra e di ridurre la sfericità del ventricolo ripristinando una morfologia più ellittica[12,13].

Sotto un profilo strettamente emodinamico il comportamento medio, dopo almeno 1 mese di terapia, è caratterizzato da: aumento della gittata sistolica; riduzione delle pressioni medie atriali e della pressione telediastolica del ventricolo sinistro; aumento dell'indice di lavoro sistolico del ventricolo sinistro.

Con quali meccanismi i betabloccanti agiscono favorevolmente nello scompenso cronico?

Una chiara rappresentazione del meccanismo d'azione di un farmaco è uno dei requisiti fondamentali perché il farmaco venga prescritto in modo appropriato. I trial clinici precedentemente analizzati non sono stati certo disegnati per rispondere al quesito sul meccanismo d'azione. Essi però offrono materiale per alcune riflessioni fisiopatologiche[17-20]:

• vale il concetto generale di protezione dal danno che l'eccessiva stimolazione adrenergica esercita sul cuore e sulla periferia. I betabloccanti, pur non riducendo direttamente l'iperattivazione adrenergica, ne limitano le conseguenze;

• l'abbassamento della frequenza cardiaca di per sé ha un ruolo fondamentale. La tachicardia infatti aumenta il consumo miocardico di ossigeno in modo spesso inaccettabile per il cuore scompensato[17-20]. Occorre inoltre considerare che, nel cuore scompensato, la curva "forza-frequenza" tende a mostrare una relazione lineare negativa. In altri termini incrementi anche piccoli della frequenza cardiaca si traducono in riduzione della forza contrattile sviluppata dal sarcomero;

• l'uso cronico del betabloccante si associa contemporaneamente ad aumento della frazione di eiezione ed a riduzione del consumo miocardico di ossigeno[21]. Si tratta di un effetto opposto a quello degli inotropi positivi, con cui l'incremento della frazione di eiezione è ottenuto a spese di un aumento del consumo miocardico di ossigeno. Le ragioni di questo peculiare comportamento vanno ricercate sia nell'effetto bradicardizzante sia nella capacità del betabloccante di riorientare il metabolismo cardiaco dagli acidi grassi alla glicolisi aerobia;

• sperimentalmente, alcuni betabloccanti si rivelano in grado di indurre l'*up-regulation* dei $beta_1$-recettori che, nello scompenso cronico, vanno incontro a *down-regulation* per effetto dell'esposizione alle alte dosi di noradrenalina. Si pensa attualmente, a differenza di quanto ritenuto negli anni '80, che tale meccanismo farmacologico non abbia un ruolo determinante. Infatti anche i betabloccanti per cui non è dimostrata tale capacità (ad esempio il carvedilolo) si sono rivelati altamente efficaci nei trial clinici[13-16];

• per descrivere il ventricolo sinistro del paziente con scompenso cardiaco si fa spesso riferimento al concetto di rimodellamento, cioè di dilatazione, distorsione geometrica, ipertrofia e cambiamento della composizione strutturale. L'insieme dei meccanismi elencati in tabella V, forse in modo particolare la capacità di modificare il programma genetico e quindi la composizione proteica della fibrocellula miocardica, sono spesso alla base di un "rimodellamento inverso" della cavità ventricolare, con tendenza alla riduzione dei volumi e della massa ventricolare[13].

Tabella V. I meccanismi dell'effetto favorevole dei betabloccanti nello scompenso cardiaco cronico.

Meccanismo ipotizzato	Farmaco
Riduzione della frequenza cardiaca	Tutti
Riduzione del consumo miocardico di O_2	Tutti
Aumento del riempimento ventricolare	Tutti
Effetto antischemico	Tutti
Effetto antiaritmico	Tutti
Modifica del metabolismo miocardico: acidi grassi → glicolisi aerobia	Tutti
Ripristino dei depositi miocardici di noradrenalina	Tutti
Protezione contro autoanticorpi circolanti: anti beta-recettore	Tutti
Up-regulation del $beta_1$-recettore	Metoprololo
Effetto antiproliferativo	Carvedilolo
Effetto antiossidante	Carvedilolo
Reinduzione della sintesi di proteine miocardiche depresse dallo scompenso (ad esempio alfa-miosina)	Tutti (?)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.233.41 Sun, 28 Apr 2024, 22:17:54

La tabella V sintetizza i meccanismi ritenuti maggiormente operativi nel produrre l'effetto benefico della terapia betabloccante nello scompenso, distinguendo quelli comuni a ciascun farmaco della classe dei betabloccanti da quelli propri di singole molecole.

In che modo i singoli betabloccanti differiscono fra di loro? Quali aspetti di ciascun farmaco sono importanti per l'impiego terapeutico nello scompenso?

I betabloccanti non sono una classe farmacologica omogenea. Le diversità fra i singoli farmaci riguardano infatti:
• le proprietà farmacocinetiche (ad esempio lipofilia vs idrofilia, via di eliminazione renale o epatica, emivita, ecc.);
• le proprietà farmacodinamiche relative al betablocco (ad esempio attività simpaticomimetica intrinseca, beta$_1$-selettività, capacità di indurre *up-regulation* del beta$_1$-recettore, ecc.);
• le specifiche azioni che alcuni farmaci possiedono in aggiunta all'azione betabloccante (le cosiddette "proprietà ancillari", ad esempio l'azione antiossidante o gli effetti di vasodilatazione periferica).

Per quanto riguarda l'impiego nella terapia dello scompenso, solo un numero limitato di betabloccanti è stato oggetto di una valutazione specifica e di trial clinici controllati, in particolare il metoprololo, il bisoprololo e il carvedilolo. Altre molecole sono attualmente in corso di valutazione (bucindololo, celiprololo, nebivololo). Le informazioni cliniche disponibili non sono però ancora paragonabili per quantità e completezza a quelle ottenute con i tre farmaci precedentemente citati. In assoluto la maggior parte delle informazioni oggi disponibili riguarda il metoprololo ed il carvedilolo.

La tabella VI sintetizza le principali differenze fra queste molecole in termini di farmacodinamica del betablocco e proprietà ancillari.

Alcuni commenti:
• dei tre farmaci che, in ambito clinico, si sono rivelati in grado di prolungare la sopravvivenza dei pazienti con scompenso, due (metoprololo e bisoprololo) sono selettivi per il beta$_1$-recettore mentre il carvedilolo antagonizza sia i beta$_1$ che i beta$_2$-recettori;
• l'effetto vasodilatante periferico è indubbiamente un vantaggio quando il betabloccante viene impiegato nella terapia dello scompenso. Ciò consente infatti di ridurre il rischio di deterioramento emodinamico acuto (che tende a verificarsi comunque all'incirca nel 5% dei pazienti dei grandi trial). L'effetto vasodilatante può essere la conseguenza delle proprietà alfabloccanti della molecola (è il caso del carvedilolo) oppure di una proprietà intrinseca che il farmaco esercita sulla parete vascolare, non mediata da recettori conosciuti;
• il carvedilolo è accreditato di specifiche proprietà antiossidanti e quindi di riduzione del danno da radicali liberi dell'ossigeno[22-24]. Non è ancora ben chiaro quanta parte dell'effetto benefico che il farmaco esercita in clinica sia collegato a questa proprietà.

Quale betabloccante scegliere?

Il metoprololo, il bisoprololo ed il carvedilolo sono gli unici betabloccanti valutati per un impiego terapeutico nello scompenso cardiaco.

Per tutti e tre esistono documentazioni di efficacia in termini di prolungamento della sopravvivenza, di miglioramento dei sintomi, del profilo emodinamico, della funzione ventricolare sinistra. Questo giudizio estremamente favorevole non si estende necessariamente agli altri farmaci betabloccanti, in particolare a quelli "di prima generazione e a quelli con attività simpaticomimetica intrinseca.

Una risposta corretta al quesito presupporrebbe un confronto diretto fra i tre farmaci nell'ambito di uno studio disegnato *ad hoc*. Tale studio, almeno per quanto riguarda il confronto fra metoprololo e carvedilolo (COMET), è in corso. Nell'attesa di tali dati è possibile se non altro fare una serie di considerazioni:
• la tollerabilità acuta, in modo particolare nei pazienti con maggiore compromissione emodinamica, è probabilmente migliore per il carvedilolo grazie alle associate proprietà di vasodilatazione periferica che consentono di antagonizzare l'iniziale riduzione acuta dell'inotropismo attraverso la riduzione del postcarico;
• nel singolo paziente la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa possono in alcuni casi contribuire ad

Tabella VI. Le differenze fra betabloccanti in termini di farmacodinamica del betablocco e proprietà ancillari.

Farmaco	Blocco beta$_1$	Blocco beta$_2$	Blocco alfa$_1$	Up-regulation beta$_1$	Vasodilatazione periferica	Attività antiossidante	ISA
Bisoprololo	++	0	0	++	0	0	0
Bucindololo	++	++	0	0	+	0	0
Carvedilolo	++	++	+	0	+	++	0
Celiprololo	++	0	0	0	+	0	+
Labetalolo	++	++	++	++	++	0	0
Metoprololo	++	0	0	++	0	0	0
Nebivololo	++	0	0	++	+	0	0
Pindololo	++	++	0	0	0	0	+
Propranololo	++	++	0	0	0	±	0

ISA = attività simpaticomimetica intrinseca.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.233.41 Sun, 28 Apr 2024, 22:17:54

orientare la scelta: nei casi con tachicardia prevalente e con valori di pressione arteriosa particolarmente bassi il metoprololo potrebbe essere il farmaco con cui iniziare il trattamento. Negli altri casi il carvedilolo potrebbe rivelarsi più maneggevole;
• nell' ambito dello studio BRING-UP, il carvedilolo, il metoprololo ed il bisoprololo sono stati prescritti nella misura rispettivamente dell'84, 14 e 2%.

Con quali esami strumentali valutare l'efficacia del trattamento e seguire nel tempo il paziente?

In linea generale la valutazione clinica è molto più importante di quella strumentale.

Occorre considerare tre distinte fasi: 1) la valutazione iniziale, finalizzata alla decisione se iniziare o meno la terapia; 2) le prime settimane (la fase di *titration*); 3) il follow-up successivo.

In fase iniziale è cruciale, come si è già detto, il giudizio complessivo di stabilità. Solo in caso di condizioni di compenso stabili da almeno 2 settimane è raccomandabile infatti iniziare il trattamento. Il giudizio di stabilità è affidato alla valutazione clinica e presuppone quindi la raccolta anamnestica, la valutazione del peso del paziente, la ricerca dei segni di congestione venosa polmonare, la ricerca di ritmo di galoppo e di insufficienza mitralica e tricuspidale, la registrazione di un ECG a 12 derivazioni. In questa fase è raccomandabile, anche se non strettamente obbligatoria, una radiografia del torace. È opportuno inoltre (ma non obbligatorio) acquisire un ecocardiogramma che potrà essere utilizzato come punto di riferimento nel successivo follow-up.

Durante la fase di aggiustamento della terapia è opportuno rivalutare clinicamente il paziente dopo i primi 2 giorni dall'inizio e, successivamente, prima di ogni incremento di dosaggio. È consigliabile ripetere un ECG standard a 2 e a 6 settimane dall'inizio del trattamento, alla ricerca di eventuali blocchi atrioventricolari o senoatriali. In caso di deterioramento clinico, il paziente va rivalutato accuratamente mediante visita clinica, ECG, Rx del torace (allo scopo di oggettivare il giudizio clinico di peggioramento e di identificare eventuali cause precipitanti) ed eventualmente ecocardiogramma.

Per il follow-up successivo alla fase di *titration* della terapia valgono le norme generali "standard".

Per una gestione clinica del paziente (a parte cioè applicazioni di ricerca) nessuna valutazione di tipo neurormonale è richiesta in nessuna fase della conduzione della terapia betabloccante.

Considerazioni conclusive

Che cosa offre la terapia betabloccante ai pazienti con scompenso cardiaco?

Nell'arco degli ultimi anni la terapia betabloccante dello scompenso cardiaco è finalmente uscita dalla fase sperimentale e pionieristica in cui si era venuta a trovare nei 20 anni precedenti. L'US Carvedilol Study, il CIBIS II ed il MERIT-HF hanno inequivocabilmente dimostrato come, nei pazienti con scompenso cardiaco da disfunzione sistolica, una terapia betabloccante ben condotta sia in grado di ridurre la mortalità globale incidendo sia sulla progressione dello scompenso sia sulla morte improvvisa.

La consapevolezza dell'efficacia e della sicurezza dei betabloccanti nella terapia dello scompenso è il frutto di più di 25 trial randomizzati, relativi a più di 10 500 pazienti trattati e a più di 1150 eventi mortali osservati. Il beneficio clinico dei betabloccanti appare addirittura superiore a quello osservato con gli ACE-inibitori, il cui uso si associa ad una riduzione del rischio relativo di mortalità nell'ordine del 24%[25].

In realtà i benefici dimostrati per i betabloccanti sono stati ottenuti in pazienti già trattati, nella stragrande maggioranza dei casi, con diuretici ed ACE-inibitori e vanno pertanto intesi come aggiuntivi rispetto a quelli degli ACE-inibitori. Il numero di pazienti da trattare per 1 anno allo scopo di prevenire un decesso è 74 nel caso degli ACE-inibitori e scende a 21 per l'uso combinato di entrambi i farmaci[25].

Che cosa richiede la terapia betabloccante ai pazienti con scompenso cardiaco e ai medici che li hanno in cura?

Un po' di pazienza congiunta alla consapevolezza del razionale fisiopatologico dell'intervento terapeutico.

La fase iniziale del trattamento prevede controlli clinici ravvicinati allo scopo di poter aumentare con gradualità la dose del farmaco. Prima di poter constatare un beneficio clinico è spesso necessario un periodo di alcune settimane-mesi.

La gestione della terapia betabloccante è a basso contenuto tecnologico! L'unica cosa indispensabile è un certo grado di sensibilità clinica, qualche ECG e qualche radiografia del torace. L'ecocardiogramma aiuta a selezionare i pazienti da avviare al trattamento mentre non è indispensabile per i controlli successivi.

Alcuni luoghi comuni da sfatare

L'inizio del trattamento betabloccante non deve necessariamente essere fatto in ambiente di ricovero ospedaliero. Questa necessità si realizza solo eccezionalmente e per pazienti "particolari".

La terapia betabloccante dello scompenso non è una terapia da riservare a casi eccezionali in ambienti altamente specializzati bensì un provvedimento che si avvia ad essere incluso nel trattamento "standard" dello scompenso, cioè in quell'insieme di misure terapeutiche da offrire sistematicamente al paziente affetto salvo controindicazioni.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.233.41 Sun, 28 Apr 2024, 22:17:54

I betabloccanti non sono necessariamente degli inotropi negativi. Nello scompenso cardiaco il loro impiego cronico si traduce in un effetto inotropo positivo!!

Questa consapevolezza deve guidare il medico che si fa carico della terapia e sorreggerlo nei momenti di incertezza.

Riassunto

Nell'arco degli ultimi anni la terapia betabloccante dello scompenso cardiaco è finalmente uscita dalla fase sperimentale e pionieristica in cui si era venuta a trovare nei 20 anni precedenti. L'US Carvedilol Study, il CIBIS II ed il MERIT-HF hanno inequivocabilmente dimostrato come, nei pazienti con scompenso cardiaco da disfunzione sistolica, una terapia betabloccante ben condotta sia in grado di ridurre la mortalità globale incidendo sia sulla progressione dello scompenso sia sulla morte improvvisa. La consapevolezza dell'efficacia e della sicurezza dei betabloccanti nella terapia dello scompenso è il frutto di più di 25 trial randomizzati, relativi a più di 10 500 pazienti trattati e a più di 1150 eventi mortali osservati. In realtà i benefici dimostrati per i betabloccanti sono stati ottenuti in pazienti già trattati, nella stragrande maggioranza dei casi, con diuretici ed ACE-inibitori e vanno pertanto intesi come aggiuntivi rispetto a quelli degli ACE-inibitori. La fase iniziale del trattamento prevede controlli clinici ravvicinati allo scopo di poter aumentare con gradualità la dose del farmaco. Prima di poter constatare un beneficio clinico è spesso necessario un periodo di alcune settimane-mesi. La gestione della terapia betabloccante è a basso contenuto tecnologico. L'ecocardiogramma aiuta a selezionare i pazienti da avviare al trattamento mentre non è indispensabile per i controlli successivi. L'inizio del trattamento betabloccante non deve necessariamente essere fatto in ambiente di ricovero ospedaliero. Questa necessità si realizza solo eccezionalmente e per pazienti "particolari". La terapia betabloccante dello scompenso non è una terapia da riservare a casi eccezionali in ambienti altamente specializzati bensì un provvedimento che si avvia ad essere incluso nel trattamento "standard" dello scompenso, cioè in quell'insieme di misure terapeutiche da offrire sistematicamente al paziente affetto salvo controindicazioni. I betabloccanti non sono necessariamente degli inotropi negativi. Nello scompenso cardiaco il loro impiego cronico si traduce in un effetto inotropo positivo.

Questa consapevolezza deve guidare il medico che si fa carico della terapia e sorreggerlo nei momenti di incertezza.

Parole chiave: Betabloccanti; Scompenso cardiaco; Terapia medica; Trial clinici randomizzati.

Bibliografia

1. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. Br Heart J 1975; 37: 1022-36.
2. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in dilated cardiomyopathy. Lancet 1993; 342: 1441-6.
3. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effects of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 334: 1349-55.
4. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
5. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure. Lancet 1999; 353: 2001-7.
6. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). Circulation 1994; 90: 1765-73.
7. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. Circulation 1998; 98: 1184-91.
8. Andersson B, Blomström-Lundqvist C, Hedner T, Waagstein F. Exercise hemodynamics and myocardial metabolism during long-term beta-adrenergic blockade in severe heart failure. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 1059-66.
9. Andersson B, Hamm C, Persson S, et al. Improved exercise hemodynamic status in dilated cardiomyopathy after beta-adrenergic blockade treatment. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1397-404.
10. Engelmeier RS, O'Connell JB, Walsh R, Rad N, Scanlon PJ Gunnar RM. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Circulation 1985; 72: 536-46.
11. Metra M, Nardi M, Giubbini R, et al. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1678-87.
12. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA Eichhorn EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with β-adrenergic blockade. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1154-61.
13. Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart. A new era in the treatment of heart failure. Circulation 1996; 94: 2285-96.
14. Heilbrunn SM, Shah P, Bristow MR, Valantine HA, Ginsburg R, Fowler MB. Increased beta-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. Circulation 1989; 79: 483-90.
15. Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, Bergh C, Hjalmarson A. Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy: effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. Circulation 1989; 80: 551-63.
16. Eichhorn EJ, Bedotto JB, Mallory CR, et al. Effect of beta-adrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure. Circulation 1990; 82: 473-83.
17. Just H. Pathophysiological targets for beta-blocker therapy in congestive heart failure. Eur Heart J 1996; 17 (Suppl B): 2-7.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.233.41 Sun, 28 Apr 2024, 22:17:54

18. Mulieri LA, Leavitt B, Hasenfuss G, Allen PD, Alpert NR. Contraction frequency dependence of twitch and diastolic tension in human dilated cardiomyopathy (tension-frequency relation in cardiomyopathy). Basic Res Cardiol 1992; 87 (Suppl 1): 199-212.
19. Mulieri LA, Hasenfuss G, Leavitt B, Allen PD, Alpert NR. Altered myocardial force frequency relation in human heart failure. Circulation 1992; 85: 1743-50.
20. Bristow R. Mechanism of action of beta-blocking agent in heart failure. Am J Cardiol 1997; 80 (11A): 26L-40L.
21. Eichhorn EJ, Heesch CM, Barnett JH, et al. Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with non ischemic dilated cardiomyopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1310-20.
22. Feuerstein GZ, Bril A, Ruffolo RR. Protective effects of carvedilol in the myocardium. Am J Cardiol 1997; 80 (11A): 41L-45L.
23. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, et al. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1225-31.
24. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. Circulation 1995; 92: 1499-506.
25. Cleland JGF, McGowan J, Clark A. The evidence for beta blockers in heart failure. Equals or surpasses that for angiotensin converting enzyme inhibitors. BMJ 1999; 318: 824-5.