

Il trattamento con betabloccanti nello scompenso cardiaco avanzato

Eduardo Gronda, Alessandro Bologna, Maurizio Mangiavacchi, Bruno Andreuzzi

Unità di Cardiologia Clinica e di Terapia dell'Insufficienza Cardiaca, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)

Key words:

Beta-blockers;
Heart failure;
Medical therapy;
Severe heart failure.

Sympathetic activation plays an important role in the progression of heart failure, and beta-blocker treatment not only improves ventricular function but may also slow and reverse heart remodeling. Patients with severe heart failure remain markedly symptomatic and have a poor prognosis despite optimal pharmacological treatment which includes an ACE-inhibitor. In these patients the tolerability of beta-blockers is reduced, but they could have the most to gain from this therapy, since they are more likely to show symptomatic and survival improvement in the long term. With close clinical observation during the initiation and titration of the drug, and an adequate adjustment of associated therapy, beta-blockers are tolerated in the majority of such patients. This article reviews the clinical experience of beta-blocker use in advanced heart failure, and discusses the appropriate modality of drug initiation and titration. Considerations are also made about the usefulness of prognostic parameters in the evaluation of tolerability and efficacy of beta-blocker treatment.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (8): 1011-1018)

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

Per la corrispondenza:

Dr. Eduardo Gronda

Unità di Cardiologia
Clinica e di Terapia
dell'Insufficienza Cardiaca
Istituto Clinico Humanitas
Via Manzoni, 56
20089 Rozzano (MI)

Il trattamento dello scompenso cardiaco ha subito nell'ultimo decennio un cambiamento rivoluzionario. Da un trattamento mirato al solo sintomo, in grado di migliorare temporaneamente la qualità di vita ma non la sua durata, si è passati all'impiego di farmaci in grado di contrastare l'attivazione neuroumorale ed i suoi effetti deleteri a lungo termine sul sistema cardiovascolare.

Gli ACE-inibitori per primi si sono dimostrati in grado di rallentare la progressione della malattia, aumentando la sopravvivenza e migliorando la qualità di vita dei soggetti trattati. Ciononostante i tassi di mortalità rimangono elevati e dimostrano una crescita esponenziale nelle classi funzionali maggiormente compromesse. Anche con un trattamento ottimale che comprenda gli ACE-inibitori la mortalità a 1 anno nei soggetti in IV classe funzionale NYHA è di circa il 40%¹.

Uno dei principali svantaggi degli ACE-inibitori è che non si sono dimostrati in grado di ridurre la mortalità per morte improvvisa, che rappresenta un'importante causa di decesso nei pazienti con scompenso cardiaco. Ciò è tanto più vero nelle classi funzionali più avanzate. Nei soggetti in lista per trapianto cardiaco la morte improvvisa appare la causa principale di decesso, coprendo da sola più dei due terzi dei casi². Tali farmaci inoltre sono capaci di rallenta-

re la progressione della disfunzione di pompa e la dilatazione ventricolare, ma non si sono dimostrati in grado di far regredire tali alterazioni.

Per tale motivo negli ultimi anni sempre con più forza si stanno imponendo i betabloccanti nel trattamento dello scompenso cardiaco. Un tempo considerati controindicati in caso di disfunzione ventricolare per il loro effetto inotropo negativo, si sono dimostrati dei farmaci efficaci almeno quanto gli ACE-inibitori nel trattamento di questa patologia. Purtroppo l'utilizzo di tali molecole si fa sempre più difficoltoso tanto maggiore è la compromissione funzionale del paziente, particolarmente nelle fasi iniziali di *up titration* del farmaco.

Efficacia: esperienze cliniche e sperimentali

Modulazione neuroumorale. L'attivazione neuroumorale è presente fin dalle prime fasi dell'insufficienza ventricolare, ed è proporzionale alla sua gravità^{3,4}. Sono riscontrabili elevati valori di noradrenalina, di aldosterone, di attività reninica plasmatica e del fattore natriuretico atriale. I betabloccanti possono interferire con tale processo a vari livelli:

- bloccano l'azione delle catecolamine e inibiscono l'attivazione simpatica attraverso

so il blocco dei β_1 e β_2 recettori preganglionali nel cuore e nella midollare del surrene;

- contrastano le alterazioni recettoriali presenti nello scompenso (diminuzione dei β_1 recettori, aumento dei β_2 e β_3 recettori), che hanno un effetto inotropo negativo (ossido nitrico-mediato) e proaritmico;
- ripristinano l'effetto inotropo positivo AMP ciclico-dipendente (ad esempio ripristinando la risposta inotropica agli inibitori delle fosfodiesterasi);
- possono diminuire le endoteline plasmatiche (che sono elevate nello scompenso), potenti vasocostrittori circolanti;
- aumentano l'attività vagale, come rilevato dall'aumento della variabilità R-R e dalla riduzione della dispersione del QTc, entrambi correlati al rischio aritmico.

Rimodellamento cardiaco. Nei mesi successivi all'introduzione in terapia del betabloccante è possibile notare il miglioramento di molteplici parametri strumentali, miglioramento che è significativamente correlato alla prognosi:

- i betabloccanti contrastano il rimodellamento ventricolare: riducono il volume ventricolare e ne prevengono la dilatazione, riducendo anche l'insufficienza mitralica secondaria alla dilatazione dell'anulus valvolare;
- aumentano la contrattilità ventricolare, con aumento della frazione di eiezione e dell'accorciamento frazionale (dP/dt max);
- migliorano la funzione diastolica ventricolare (riduzione/scomparsa del pattern restrittivo).

Risultati clinici. Dalle diverse metanalisi sui risultati dei trial^{5,6} è stato rilevato un importante effetto additivo del betabloccante in soggetti già in trattamento con ACE-inibitore, sia in termini di durata che di qualità della vita:

- riduzione di circa il 30% della mortalità globale;
- riduzione della mortalità improvvisa, già osservata nei trial con il carvedilolo e confermata recentemente con l'impiego di betabloccanti selettivi puri^{7,8};
- miglioramento della frazione di eiezione (di circa il 30%) e della classe funzionale e riduzione dei ricoveri per scompenso cardiaco;
- aumento della capacità di esercizio (incremento della durata di esercizio e dei metri percorsi al *six-minute walk test*), sebbene il massimo consumo di ossigeno non cambi o possa anche diminuire (probabilmente per l'effetto cronotropo negativo).

Purtroppo tali dati sono applicabili solo a una parte della popolazione interessata, e cioè a quella che si adatta alle caratteristiche cliniche e strumentali dei pazienti selezionati nei trial. In particolare, poco o nulla rappresentate nei diversi studi sono state le classi funzionali più avanzate, anche per il timore degli effetti emodinamicamente sfavorevoli in acuto dei betabloccanti. Eppure tali pazienti appaiono quelli che mag-

giormente possono trarre beneficio dall'impiego di tali farmaci. Esperienze limitate hanno dimostrato l'utilità e la tolleranza dei betabloccanti nello scompenso cardiaco severo⁹⁻¹¹. In uno studio di Krum et al.¹¹ è stato valutato l'impiego del carvedilolo (50 mg/die) in pazienti con severa disfunzione ventricolare (frazione di eiezione media 16%, massimo consumo di ossigeno medio 13.6 ml/kg/min), rilevando un significativo miglioramento emodinamico e sintomatologico. Uno studio retrospettivo di McDonald et al.⁹ ha valutato l'efficacia e la tollerabilità del carvedilolo nella IV classe funzionale NYHA a confronto con le classi meno avanzate. Non solo è stato evidenziato un miglioramento clinico (aumento della distanza percorsa nel *six-minute walk test*, miglioramento della classe funzionale) e strumentale (riduzione dei volumi ventricolari, miglioramento della frazione di eiezione) nei soggetti in trattamento con betabloccante, ma tali benefici erano superiori nella IV classe funzionale. Più recentemente i dati di due grossi trial randomizzati hanno confermato l'efficacia del blocco adrenergico nelle classi avanzate. Tali studi hanno valutato gli effetti di due betabloccanti selettivi puri, senza proprietà collaterali, sulla mortalità globale e cardiovascolare (end point primario).

Il MERIT-HF⁸ ha arruolato 3991 pazienti, randomizzati al trattamento con metoprololo o placebo. Lo studio è stato interrotto precocemente per la chiara evidenza di benefici nel gruppo trattato. È stata rilevata una riduzione del rischio di tutti gli end point primari: riduzione della mortalità totale (rischio relativo-RR 0.66) e della mortalità cardiovascolare (RR 0.62), dovuta a una riduzione sia della mortalità per scompenso (RR 0.51) sia del rischio di morte improvvisa (RR 0.59).

Nel CIBIS II⁷ sono stati arruolati 2647 pazienti e randomizzati al trattamento con bisoprololo. Anche i dati di questo studio dimostrano una riduzione della mortalità globale (RR 0.66) e di quella cardiovascolare, ma in questo caso imputabile per la maggior parte alla riduzione del rischio di morte improvvisa (RR 0.56), mentre la riduzione della mortalità per scompenso non raggiungeva la significatività. Sebbene tali effetti positivi fossero indipendenti dalla classe funzionale, in assoluto il guadagno in sopravvivenza era superiore nella IV classe funzionale per la maggior prevalenza di eventi avversi. Così, dopo le prime indicazioni sulla capacità dei betabloccanti di ridurre la mortalità improvvisa provenienti dai trial sul carvedilolo, tali farmaci si sono dimostrati finora gli unici in grado di ridurre la mortalità aritmica e totale. Al contrario, gli agenti antiaritmici del primo gruppo si sono associati ad una maggiore mortalità, e l'amiodarone ha dimostrato di ridurre la mortalità aritmica ma con effetti discordanti sulla sopravvivenza. Un limite di tali studi è la relativamente scarsa rappresentatività della IV classe funzionale sul totale dei soggetti arruolati (17% nel CIBIS II, 3.4% nel MERIT-HF).

Un freno all'entusiasmo per tali risultati viene dai dati, non ancora pubblicati, dello studio BEST (Beta Blocker Evaluation Survival Study), che aveva come obiettivo la valutazione degli effetti del bucindololo, betabloccante di III generazione (non selettivo e con azione vasodilatatrice periferica), sulla mortalità globale (end point primario) nei pazienti con scompenso cardiaco in III-IV classe funzionale NYHA. Lo studio è stato interrotto precocemente dopo 2 anni di follow-up medio, per la mancata evidenza di benefici nel gruppo trattato: nessuna riduzione significativa della mortalità totale, della mortalità improvvisa e della morte per scompenso. Vi era solo una riduzione del 16% dei ricoveri per scompenso e un incremento della frazione di eiezione. E ancora minori sono risultati i benefici nel sottogruppo con maggior deterioramento funzionale (IV classe funzionale NYHA, frazione di eiezione < 20%). Non è chiaro il motivo di tale discordanza nei risultati dei diversi trial. Va osservato, inoltre, che i pazienti randomizzati nel braccio trattato con bucindololo presentavano mediamente un valore di noradrenalina plasmatica significativamente più elevato che i pazienti trattati con placebo. In dati precedenti raccolti nei pazienti dello studio SAVE, portatori di disfunzione ventricolare post-infartuale asintomatica i soggetti con elevati livelli di noradrenalina presentavano un esito precocemente sfavorevole dopo somministrazione di betabloccante, mentre i soggetti senza elevata attivazione adrenergica avevano un esito significativamente migliore¹². È probabile che l'instabilità clinica denotata dall'attivazione neuro-monale costituisca un indicatore sfavorevole dell'efficacia del trattamento betabloccante, poiché proprio i meccanismi da esso inattivati mantengono l'equilibrio instabile in atto e ne configurano la necessità. Certamente tali risultati presi assieme riducono il divario esistente tra le diverse molecole betabloccanti, pesando a favore di quelle selettive senza proprietà vasodilatatrice, e inducendo a pensare che i benefici ottenibili con i betabloccanti siano riconducibili più a un effetto di classe piuttosto che di molecola. Alla luce dei dati finora disponibili quindi non sembra razionale privilegiare un particolare farmaco betabloccante, guidando piuttosto la scelta in base alle caratteristiche del singolo paziente (ad esempio metoprololo in caso di ipotensione, carvedilolo in caso di bradicardia).

Una risposta più chiara verrà dagli studi in corso mirati a valutare l'efficacia del trattamento con betabloccanti nello scompenso cardiaco avanzato (studio COPERNICUS) e al confronto tra le diverse classi di molecole, selettive vs non selettive (studio COMET).

Impiego del betabloccante

Per chi è indicato il betabloccante? In tutti i pazienti con scompenso cardiaco, di qualsiasi eziologia (cardiomiopatia idiopatica o secondaria), frazione di eiezione < 35-40%, in II-III classe funzionale NYHA, stabili cli-

nicamente da almeno 2 settimane, già in terapia medica "standard".

Fattori individuali. Non ci sono sostanziali differenze di efficacia per quel che riguarda sesso, razza o età del soggetto.

Eziologia dello scompenso. Sebbene alcuni lavori abbiano dimostrato una maggior efficacia della terapia in pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica rispetto a quelli con cardiopatia ischemica, altri lavori ed i risultati delle metanalisi non hanno confermato tale osservazione⁶.

Classe funzionale NYHA. Come abbiamo visto nella maggior parte degli studi vi era una prevalenza sostanziale delle classi funzionali NYHA II-III e quindi i dati maggiori sui benefici della terapia vanno applicati a questa sottocategoria di soggetti. Ma sembra che i risultati siano simili nelle diverse classi funzionali⁶ e quindi anche per la IV classe funzionale e per i pazienti asintomatici⁹.

Stabilità clinica. Si intende l'assenza di deterioramento clinico oggettivo/soggettivo, non necessità di incremento dei farmaci o impiego di diuretici/inotropi e.v. Il periodo di stabilità deve essere di almeno 2 settimane (il più corto utilizzato nei trial), e probabilmente anche più lungo nei soggetti con scompenso avanzato.

Frazione di eiezione. In tutti i trial sono stati inclusi esclusivamente pazienti con scompenso da disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (frazione di eiezione < 35-40%), ed i risultati non sono quindi immediatamente applicabili ai soggetti in scompenso con frazione di eiezione superiore e/o disfunzione prevalentemente diastolica. In tale minoranza non conosciamo l'efficacia dei betabloccanti, per quanto tali farmaci siano in grado di migliorare la diastole del ventricolo sinistro nel cuore scompensato.

Terapia "standard". Si intende la terapia associata di diuretici + ACE-inibitori (con o senza digitale o antialdosteronici) impiegata alle dosi raccomandate (ad esempio enalapril 40 mg/die).

Per chi è controindicato il betabloccante? Poche sono le controindicazioni assolute.

Patologie associate. Negli ultimi anni si sono andate restringendo le controindicazioni all'utilizzo dei betabloccanti in pazienti con varie patologie associate (diabete mellito, broncopatia cronica, ipercolesterolemia, vasculopatia) anche alla luce di studi che hanno mostrato lo stesso beneficio, se non maggiore, in termini di end point maggiori nei pazienti che presentavano tali patologie e che venivano posti in trattamento con betabloccanti. Le uniche patologie che controindicano, an-

che se non in modo assoluto, l'utilizzo del betabloccante sono l'asma bronchiale e la broncopatia ostruttiva con dimostrata reversibilità dell'ostruzione (di almeno il 20%) dopo stimolazione beta-adrenergica inalatoria. In presenza di altre patologie (diabete mellito, arteriopatia obliterante) è sufficiente una maggior cautela nell'uso del farmaco e un controllo dell'andamento della malattia associata.

Bradycardia. Nei diversi trial sono stati esclusi dalla randomizzazione i pazienti bradicardici, considerando come cut-off valori tra 50 e 68 b/min. Bisogna però differenziare tra soggetto già in trattamento con farmaci bradicardizzanti (glicosidi digitalici, amiodarone). Nei soggetti non in trattamento è prudente considerare controindicato l'uso del betabloccante per frequenze cardiache < 55 b/min. Nei soggetti in terapia con digitale e/o amiodarone è controverso se sia indicata la sospensione di tali farmaci per poter inserire in terapia il betabloccante con maggior sicurezza (per la frequenza cardiaca e la conduzione atrioventricolare). A supporto di quest'ultimo orientamento possiamo considerare che:

- la digitale migliora essenzialmente la sintomatologia, mostrando un effetto pressoché neutro sulla mortalità. Anzi alcuni trial mostrano una maggior mortalità nel gruppo trattato con digitale rispetto al placebo. Anche nei casi in cui la digitale è maggiormente indicata (tachicardia sinusale, fibrillazione atriale ad elevata frequenza ventricolare) il betabloccante è da considerarsi un ottimo sostituto, capace di controllare altrettanto bene (e probabilmente meglio) la frequenza cardiaca nella fibrillazione atriale e nei pazienti tachicardici con il vantaggio addizionale di ridurre la mortalità totale e aritmica nello scompenso;
- l'amiodarone è in grado di ridurre la mortalità aritmica ma ha degli effetti discordanti sulla sopravvivenza.

Pertanto è da considerare un tentativo di introduzione del betablocco (privilegiando il carvedilolo), associato alla riduzione o sospensione degli altri farmaci bradicardizzanti.

Blocco atrioventricolare di I grado. L'uso del betabloccante è controindicato in tutti i pazienti con blocco atrioventricolare di I grado con intervallo PQ > 0.28 s.

Ipotensione. L'ipotensione è accettabile finché asintomatica o finché i valori non scendono sotto gli 80-90 mmHg. Prima di controindicare o sospendere la somministrazione del betabloccante, in tale situazione bisogna tentare di aumentare la pressione modificando la terapia associata (riduzione dell'ACE-inibitore e/o del diuretico) e privilegiando un betabloccante non vasodilatatore (metoprololo).

Somministrazione

Poiché tali farmaci possono aggravare, in acuto, la sindrome da scompenso cardiaco, il dosaggio iniziale

deve essere molto basso, per proseguire in seguito al suo lento e graduale incremento. Tanto peggiore è la classe funzionale, tanto maggiore deve essere la cautela e la sorveglianza clinica durante la somministrazione.

Utilizzando tali schemi posologici solamente una piccola quota di pazienti, anche in classe funzionale avanzata, devono essere considerati intolleranti ai betabloccanti.

Quanto betabloccante utilizzare? L'obiettivo è il raggiungimento del dosaggio massimo raccomandato, come tollerato dal paziente. L'efficacia del trattamento infatti, così come avviene con gli ACE-inibitori, è dose-correlato, cioè tanto maggiore quanto maggiore è la dose raggiunta. Non bisogna quindi accontentarsi di utilizzare il farmaco, ma anche di raggiungere il dosaggio raccomandato o almeno il più alto dosaggio tollerato, consapevoli che il paziente nel tempo ne trarrà i maggiori benefici. È fondamentale in questo senso la determinazione del medico curante per riuscire ad inserire il farmaco in terapia e a raggiungere dei dosaggi adeguati, senza arrendersi di fronte ad eventuali fallimenti iniziali. Ribadiamo che la terapia con betabloccante (così come quella con ACE-inibitore) si basa sull'effetto di una "controregolazione" neuromonale e non dell'effetto immediato del farmaco. Non bisogna quindi avere fretta nell'incrementare il dosaggio ai valori raccomandati, con il rischio di maggior intolleranza da parte del paziente. Bisogna lasciare ai sistemi di compenso il tempo di riequilibrarsi, e questo avviene nei primi mesi di trattamento (da 3 a 6 mesi).

Come impiegare il betabloccante. A prescindere dal farmaco utilizzato il principio generale è di iniziare con dosi molto basse del farmaco, per proseguire con piccoli e graduali incrementi del dosaggio. Nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato bisogna seguire un programma particolarmente cauto, aspettando almeno 2 settimane tra un aumento di dose e l'altro, e soprattutto personalizzando il più possibile il trattamento in base all'andamento clinico, che richiede una costante monitoraggio.

Dosi specifiche. Riportiamo uno schema di massima di trattamento per i diversi farmaci. È necessario un controllo frequente della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, in particolare dopo la somministrazione della dose test iniziale e dopo gli incrementi periodici del dosaggio.

Accorgimenti per ridurre l'incidenza di intolleranza:

- assumere la prima dose e iniziare gli incrementi di dosaggio alla sera;
- assumere il farmaco a stomaco pieno;
- assumere il farmaco a qualche ora di distanza da altri farmaci con effetto ipotensivo (ad esempio ACE-inibitori).

Come comportarsi in caso di peggioramento dello scompenso durante terapia con betabloccante? Per

quanto rigorosi nel seguire le raccomandazioni durante incremento della terapia, può accadere che il paziente presenti un deterioramento dello stato di compenso. Alcuni effetti indesiderati, come le vertigini, sono transitori e si risolvono spontaneamente. Altri, come i segni di congestione e l'ipotensione, possono richiedere delle variazioni terapeutiche (Tab. I, Fig. 1).

Tollerabilità: qualità versus quantità della vita

Al di là dell'efficacia terapeutica, è fondamentale valutare anche la tollerabilità del trattamento con betabloccante, problema particolarmente delicato nelle fasi più avanzate della malattia. L'effetto del betabloccante nei pazienti con scompenso cardiaco è caratterizzato da un andamento bifasico: un possibile iniziale deterioramento clinico, dovuto all'ostacolo ai meccanismi di compenso messi in atto dall'organismo, seguito nei mesi successivi da un più duraturo beneficio in termini clinici e strumentali. Per ridurre l'iniziale deterioramento emodinamico è fondamentale iniziare con dosi molto basse del farmaco, proseguendo con incrementi lenti e

Tabella I. Schema di somministrazione dei betabloccanti più utilizzati.

Farmaco	Dose test iniziale (mg)	Incremento bisettimanale (mg)	Dose obiettivo (mg)
Carvedilolo	3.125	3.125-6.25	$25 \times 2^*$
Metoprololo	5	5-10	$50-70 \times 2$
Bisoprololo	1.25	1.25×1	$5-10 \times 1$

* 50×2 se peso > 80 kg.

progressivi del dosaggio nelle settimane successive (Tab. I), per permettere il ristabilirsi di un nuovo equilibrio neuromorale. Anche con tali accorgimenti si può però verificare un peggioramento clinico, con un'incidenza che è proporzionale alla severità del quadro clinico iniziale. Nello studio di McDonald et al.⁹ l'incidenza di deterioramento clinico andava dal 10% nei soggetti in II-III classe funzionale NYHA al 22% nella IV classe. L'incidenza di ipotensione o bradicardia era la stessa nelle diverse classi funzionali. In altri studi l'incidenza di intolleranza nella IV classe funzio-

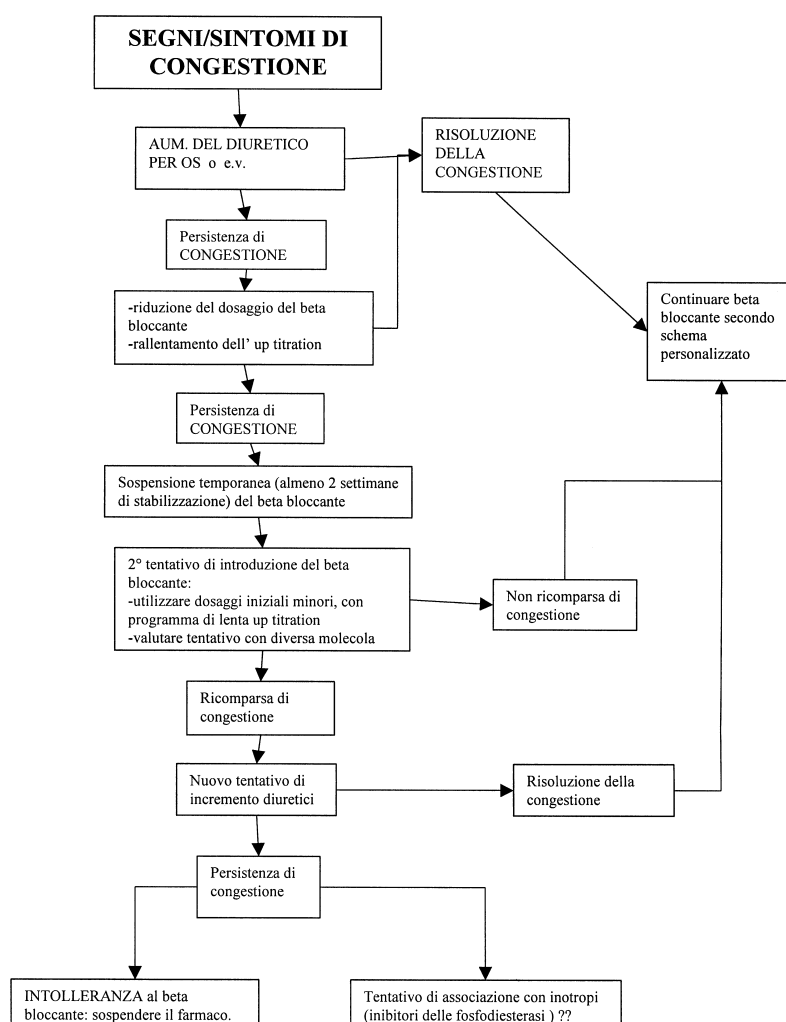


Figura 1. Trattamento con betabloccante: flow-chart in caso di comparsa di segni/sintomi di congestione.

nale saliva al 37%¹¹. Ma nella maggior parte dei pazienti tali effetti erano perlopiù transitori, come le vertigini, o risolvibili con un rallentamento nell'incremento del farmaco e un attento aggiustamento di dosaggio dei farmaci associati (ad esempio incremento del diuretico se segni di congestione, riduzione transitoria dell'ACE-inibitore se ipotensione) (Figg. 1 e 2), e solo in una minoranza era necessario sospendere il betabloccante.

Sicuramente nei pazienti che tolleravano il farmaco vi era un miglioramento a distanza non solo dei dati strumentali ma anche della qualità della vita, valutata con parametri soggettivi (miglioramento della classe funzionale) e oggettivi (aumento della capacità di esercizio)^{9,10}.

Non è chiaro se in caso di intolleranza per ipotensione sia indicato ridurre a lungo termine il dosaggio dell'ACE-inibitore a favore dell'introduzione di un betabloccante, se cioè sia preferibile un blocco neuromorale meno intenso ma più allargato o un blocco mirato e completo del sistema renina-angiotensina. Talvolta, in caso di mancata risposta ad un farmaco, è risultato utile tentare con una diversa molecola¹³.

Promettenti sono gli studi preliminari sull'associazione tra betabloccanti ed inotropi (non betastimolanti),

per migliorare la tolleranza all'introduzione dei primi e ridurre l'effetto proaritmico dei secondi¹⁴.

Selezione del paziente

C'è la possibilità di individuare a priori, cioè prima di iniziare il trattamento, o a posteriori, durante il follow-up, i pazienti che possono beneficiare maggiormente dal trattamento betabloccante? Tale quesito è particolarmente importante nei soggetti in classe funzionale avanzata, per una corretta valutazione del rapporto costo/beneficio di tale terapia.

Fattori predittivi. Sono stati individuati diversi fattori predittivi di intolleranza al betabloccante e/o di scarso beneficio dalla terapia. La presenza di ipotensione (pressione sistolica < 100 mmHg) e di iponatriemia (sodio < 137 mEq/l) sono stati correlati con una maggior incidenza di deterioramento clinico⁹, come se in tali soggetti, che a fronte di un'attivazione neuromorale massiva non riescono a mantenere la normale omeostasi pressoria e idrosalina, un'ulteriore interferenza con tale precario meccanismo risulti

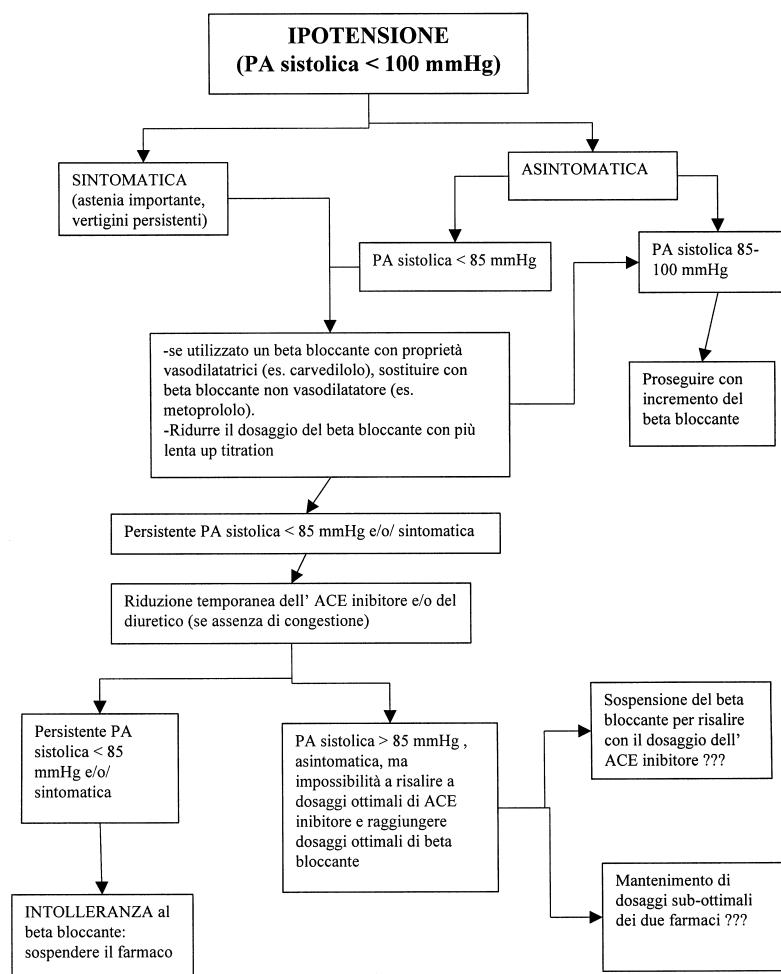


Figura 2. Trattamento con betabloccante: flow-chart in caso di ipotensione. PA = pressione arteriosa.

maggiormente dannosa. Alcuni lavori hanno rilevato paradossalmente una minore efficacia del trattamento in soggetti con elevati livelli plasmatici di noradrenalina o di aldosterone^{12,15}. Al contrario la presenza di una pressione arteriosa basale elevata, di tachicardia^{9,16}, di bassi valori plasmatici di noradrenalina ed elevati valori di peptide natriuretico atriale¹⁵ sono stati correlati con una maggior efficacia della terapia. Si tratta però di indicatori con basso potere predittivo e con ampie sovrapposizioni dei valori tra i diversi gruppi, sicché non è pensabile attualmente il loro utilizzo per decidere se trattare o meno un paziente con betabloccante. Potrebbe essere utile nei soggetti con maggior rischio di deterioramento emodinamico, valutato tramite semplici parametri come la pressione sistolica, la frequenza cardiaca e la natriemia, considerare l'introduzione del betabloccante solo in regime di ricovero e con una maggiore cautela nell'adeguamento del dosaggio. Un altro gruppo di pazienti che possono ottenere un maggior beneficio dal blocco adrenergico è quello con aritmie sopraventricolari (ad esempio fibrillazione atriale) ad elevata risposta ventricolare, per il controllo efficace della frequenza anche sotto sforzo.

Parametri prognostici nel follow-up. Sicuramente maggiore è l'impatto prognostico della rivalutazione periodica dei principali parametri clinico-strumentali nei mesi successivi all'inizio della terapia. Diversi parametri sono indice di una buona risposta alla terapia e sono associati ai maggiori benefici a lungo termine: clinicamente la tolleranza di dosaggi ottimali del farmaco e il miglioramento funzionale del paziente; dal punto di vista strumentale l'incremento della frazione di eiezione e la regressione di un pattern di riempimento restrittivo, con conseguente riduzione della pressione di incuneamento capillare. Al contrario l'intolleranza al betabloccante e soprattutto la persistenza di un pattern restrittivo sono correlate con un'elevata probabilità di morte o trapianto cardiaco¹⁷. Anche la persistenza di un'elevata pressione di incuneamento capillare si correla con una cattiva prognosi. Una sua riduzione a meno di 16 mmHg, indipendentemente dalla terapia utilizzata, migliora la sopravvivenza a 2 anni dal 38 al 50%¹⁸. Tali parametri sono di non poca importanza dal momento che il loro andamento può modificare l'approccio terapeutico. La mancata efficacia del trattamento può condurre a diverse strategie:

- sostituire il betabloccante selettivo con uno non selettivo o viceversa¹³;
- sospendere il betabloccante per poter ottimizzare il dosaggio dell'ACE-inibitore;
- sostituire il betabloccante con un antagonista recettoriale dell'angiotensina II.

Inoltre la persistenza di indicatori di cattiva prognosi a breve termine permette una maggior stratificazione del rischio e una razionalizzazione decisionale per l'eventuale immissione in lista per trapianto cardiaco.

Conclusioni

Quali sono le considerazioni che possiamo trarre dai dati in nostro possesso?

Primo, che i betabloccanti sono efficaci anche nelle classi funzionali più avanzate, e forse con un maggior guadagno di sopravvivenza in termini assoluti. Tale effetto non solo è sinergico con quello degli ACE-inibitori, ma anche additivo, dal momento che i betabloccanti sono in grado di ridurre il rischio di morte improvvisa e sono maggiormente efficaci nel far regredire il rimodellamento cardiaco, con un impatto maggiore sulla mortalità totale e cardiovascolare.

Secondo, che i betabloccanti sono tollerati anche da pazienti con scompenso cardiaco avanzato, purché utilizzati da personale esperto e personalizzando attentamente la terapia sulla base di uno stretto controllo clinico.

Tali osservazioni attendono ulteriore conferma dai trial in corso.

Riassunto

L'attivazione del sistema simpatico svolge un ruolo importante nella progressione dello scompenso cardiaco, e il trattamento con betabloccanti non solo migliora la funzione ventricolare ma è in grado di rallentare e far regredire il processo di rimodellamento cardiaco. I pazienti con scompenso cardiaco severo rimangono gravemente sintomatici e presentano una cattiva prognosi nonostante una terapia ottimale che comprenda un ACE-inibitore. Tali pazienti mostrano una minore tolleranza al betabloccante, ma potrebbero ottenerne i maggiori benefici, mostrando nel lungo termine più frequentemente un miglioramento clinico e in termini di sopravvivenza. Con una stretta sorveglianza clinica durante l'inizio del trattamento e l'incremento del farmaco, e un adeguato aggiustamento della terapia associata i betabloccanti sono tollerati nella maggioranza di tali pazienti. Nell'articolo sono riviste le diverse esperienze cliniche sull'uso del betabloccante nello scompenso cardiaco avanzato e vengono discusse le modalità di introduzione e incremento del farmaco, con considerazioni sull'utilità dei parametri prognostici nella valutazione dell'efficacia e della tollerabilità del trattamento.

Parole chiave: Betabloccanti; Scompenso cardiaco; Terapia medica; Scompenso severo.

Bibliografia

1. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.

2. Nagele H, Rodiger W. Sudden death and tailored medical therapy in elective candidates for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 869-76.
3. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, et al. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure: relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies. *Circulation* 1993; 87 (Suppl VI): VI40-VI48.
4. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patient with left ventricular dysfunction with and without heart failure. *Circulation* 1990; 82: 1724-9.
5. 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.
6. Heidenreich PA, Lee JT, Massie BM. Effect of beta blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 27-34.
7. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
8. 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.
9. Macdonald PS, Keogh AM, Aboyoun CL, et al. Tolerability and efficacy of carvedilol in patients with NYHA class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 924-31.
10. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effect of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation* 1996; 94: 1793-9.
11. 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.
12. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the SAVE study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 229-36.
13. Di Lenarda A, Sabbadini G, Salvatore L, et al. Long-term effects of carvedilol in idiopathic dilated cardiomyopathy with persistent left ventricular dysfunction despite chronic metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1926-34.
14. Shakar 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.
15. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al, for the Australian-New Zealand Heart Failure Group. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99: 786-92.
16. Perkan A, Di Lenarda A, Sinagra G, et al. Predictive value of heart rate in dilated cardiomyopathy treated with metoprolol. *G Ital Cardiol* 1997; 27: 1106-12.
17. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, et al. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 604-12.
18. Stevenson LW, Couper G, Natterson B, et al. Target heart failure populations for newer therapies. *Circulation* 1995; 92 (Suppl II): 174-81.