

Betabloccanti e ipertensione arteriosa. Evidence-based medicine o eccessivo accanimento?

Paolo Verdecchia¹, Fabio Angeli¹, Paola Achilli¹, Claudia Castellani¹, Salvatore Repaci¹, Giuseppe Ambrosio²

¹Struttura Complessa di Cardiologia, ²Struttura Complessa di Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare, Ospedale "S. Maria della Misericordia" e Università degli Studi di Perugia, Perugia

Key words:

Angina pectoris;
Atenolol; Beta-blockers;
Carvedilol;
Heart failure;
Hypertension;
Metoprolol;
Myocardial infarction;
Nebivolol.

For more than 30 years, beta-blockers have widely been used in the treatment of patients with myocardial infarction, angina pectoris, heart failure, certain cardiac arrhythmias and hypertension. Quite recently, however, beta-blockers have been put under trial by results of some controlled studies and meta-analyses conducted in patients with essential hypertension. In summary, beta-blockers proved not better, or even worse, than alternative treatments and only marginally better than placebo. However, some arguments of caveat must be remarked. First, most of these studies have been conducted in hypertensive subjects of old age or complicated by several concomitant risk factors. A considerable portion of hypertensive patients most frequently examined in the usual practice would have not meet inclusion criteria for the above trials. In addition, several methodological issues of meta-analyses raised concern. Results were mainly driven from two major trials (LIFE and ASCOT). Unexpectedly, recent hypertension guidelines issued by the British Hypertension Society fully endorsed these results and recommended beta-blockers as fourth-line drugs in hypertensive patients with blood pressure not adequately controlled by angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers and diuretics in combination.

Because most of the above trials used atenolol, several lines of evidence warn against extending limitations to beta-blockers to the entire class of these drugs. Some new-generation beta-blockers, although not yet widely tested in outcome-based studies, induce peripheral vasodilatation and do not exert the detrimental effect of atenolol on central blood pressure and arterial distensibility. The present review addresses facts and theories related to the actual concern on the role of beta-blockers in the modern management of hypertensive patients.

(G Ital Cardiol 2007; 8 (9): 552-558)

© 2007 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 29 maggio 2007; accettato il 31 maggio 2007.

Per la corrispondenza:

Dr. Paolo Verdecchia

Unità di Ricerca Clinica-
Cardiologia Preventiva
Struttura Complessa di
Cardiologia
Ospedale S. Maria
della Misericordia
Piazzale G. Menghini
06132 Perugia
E-mail: verdec@tin.it

Per oltre 30 anni i betabloccanti hanno fatto parte del nostro armamentario terapeutico non solo nel trattamento dei pazienti con pregresso infarto miocardico, angina pectoris, scompenso cardiaco e aritmie cardiache, ma anche nel trattamento dell'ipertensione arteriosa¹⁻⁴. Numerosi studi clinici controllati e metanalisi hanno portato dimostrazioni molto chiare in favore di questa classe di farmaci. Ora, quasi all'improvviso, i betabloccanti sembrano essere passati dal banco degli eroi al banco degli accusati. Questo strano "processo" ai betabloccanti è nato dai risultati di alcuni "megatrial" e di alcune non inappuntabili metanalisi che ne hanno ridimensionato l'efficacia come farmaci di prima scelta in prevenzione primaria e, nello specifico, nel trattamento dell'ipertensione arteriosa. Le recenti linee guida britanniche sull'ipertensione arteriosa hanno ripreso e fatto proprie, forse un po' frettolosamente, queste accuse.

I betabloccanti nella cardiopatia ischemica e nello scompenso cardiaco

È importante chiarire che l'efficacia terapeutica dei betabloccanti in pazienti post-infartuati, così come nei pazienti con angina pectoris o con scompenso cardiaco resta del tutto confermata. È ben noto che in queste condizioni i betabloccanti riducono la mortalità totale e cardiovascolare, il rischio di reinfarto e le ospedalizzazioni per complicanze cardiovascolari¹⁻⁴.

Il problema resta quindi confinato all'impiego dei betabloccanti in soggetti con ipertensione arteriosa, limitatamente al loro utilizzo in prevenzione primaria. In presenza di patologia cardiaca concomitante (cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco) il ruolo dei betabloccanti non è stato mai posto in discussione.

Come nasce la controversia?

I primi dubbi sull'utilità dei betabloccanti nella terapia dell'ipertensione arteriosa sono nati circa 10 anni fa a seguito di un lavoro di Messerli et al⁵. Una metanalisi di pochi trial eseguiti in soggetti ipertesi anziani aveva mostrato la sostanziale inefficacia di questi farmaci nella prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori⁵. Sep-pure pubblicata su una rivista importante come il *Journal of American Medical Association*, la metanalisi era tuttavia di dimensioni molto limitate. Dopo qualche anno, lo stesso Messerli scriveva, in compagnia di altri autori, un pungente editoriale sull'*American Journal of Hypertension* ("I betabloccanti nell'ipertensione arteriosa; il re è nudo")⁶ ribadendo le sue accuse ai betabloccanti, ma l'evidenza obiettiva restava ancora piuttosto scarsa.

Ulteriori perplessità sull'impiego dei betabloccanti nel trattamento dell'ipertensione sono emerse nel novembre 2004. Il *Lancet* ha ospitato una metanalisi di tre noti autori svedesi dal titolo molto provocatorio: "L'atenololo nell'ipertensione arteriosa: è una scelta saggia?"⁷. Si è trattato di una metanalisi di nove studi randomizzati eseguiti in soggetti con ipertensione arteriosa. In quattro di questi studi l'atenololo era stato confrontato con il placebo e in cinque studi era stato confrontato con un trattamento attivo. Nei quattro studi di confronto con placebo, che prevedevano un periodo medio di osservazione di circa 4.6 anni, la pressione arteriosa (PA) era scesa maggiormente nel gruppo trattato con atenololo rispetto al gruppo trattato con placebo (differenza di 4-18 mmHg per la PA sistolica e di 3-11 mmHg per la PA diastolica). Nonostante la maggiore efficacia antipertensiva l'atenololo aveva fornito risultati deludenti, consistenti in un aumento dell'1% della mortalità per tutte le cause, in una riduzione dell'1% della mortalità per cause cardiovascolari ($p = \text{NS}$), in una riduzione dell'1% dell'infarto miocardico e in una riduzione del 15% dell'ictus cerebrale (risultato ai limiti della significatività statistica)⁷.

Al contrario, nei cinque studi di confronto con farmaci attivi l'entità dell'effetto antipertensivo era risultata del tutto simile nei due gruppi di trattamento. Di nuovo, la performance globale dell'atenololo era risultata deludente: mortalità per tutte le cause significativamente aumentata del 13%, mortalità da cause cardiovascolari aumentata del 16% (ai limiti della significatività statistica), infarto miocardico aumentato del 4% ($p = \text{NS}$) e ictus cerebrale significativamente aumentato del 30% nel gruppo trattato con atenololo rispetto ai trattamenti di confronto.

Un gigante tra tanti nani?

L'interpretazione di questa metanalisi, relativamente al confronto tra farmaci attivi, deve tenere conto del fatto che i risultati globali sono risultati pesantemente influenzati da un singolo studio, lo studio Losartan Inter-

vention for End-Point Reduction (LIFE)⁸. Se non ci fosse stato lo studio LIFE, i risultati sfavorevoli ai betabloccanti non avrebbero raggiunto la significatività statistica. È noto che le metanalisi vanno interpretate con estrema cautela nei casi in cui un singolo studio condiziona significativamente i risultati. In questi casi dovrebbero essere eseguite le cosiddette "analisi di sensibilità" che consistono, in pratica, nel ripetere la metanalisi tante volte quanti sono gli studi presi in esame, escludendone dall'analisi uno per volta. Ovviamente, i risultati della metanalisi non dovrebbero essere modificati dall'esclusione, uno per volta, dei singoli studi. Purtroppo, la metanalisi di cui stiamo parlando non ha incluso un'analisi di sensibilità.

Le affermazioni recenti

Nell'ottobre 2005, gli stessi tre autori svedesi autori della metanalisi precedentemente citata hanno pubblicato, sempre sul *Lancet* una nuova metanalisi, dal titolo sempre provocatorio: "I betabloccanti dovrebbero restare di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione arteriosa? Una metanalisi"⁹.

Rispetto alla precedente metanalisi, si è trattato questa volta di una metanalisi più consistente, che ha esaminato ben ventuno studi randomizzati eseguiti in soggetti ipertesi. In sette studi i betabloccanti erano stati confrontati con un placebo e in tredici studi con un trattamento attivo.

Rispetto alla metanalisi di 2 anni prima, quest'analisi ha preso in esame tutti gli studi eseguiti con betabloccanti, non solo quelli condotti con atenololo. Inoltre, quest'ultima metanalisi si è giovata, anche in termini di potenza statistica, dei risultati dello studio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT), un "megatrial" in cui quasi 20 000 pazienti ipertesi con almeno tre fattori di rischio concomitanti sono stati randomizzati ad un trattamento iniziale con amlodipina o con atenololo¹⁰.

Betabloccanti versus placebo

Negli studi di confronto con placebo ovvero con nessun trattamento attivo, la PA si è ridotta in misura maggiore nei pazienti trattati con betabloccanti. Tuttavia, nonostante la maggiore efficacia antipertensiva, i betabloccanti hanno fornito risultati nuovamente deludenti. La mortalità per tutte le cause si è ridotta solo del 5% ($p = \text{NS}$) e l'infarto miocardico si è ridotto solo del 7% ($p = \text{NS}$). L'ictus cerebrale si è ridotto, in misura statisticamente significativa, del 19%, contro una riduzione attesa su base epidemiologica stimabile intorno al 40%¹¹.

Betabloccanti versus trattamenti attivi

Nell'esame degli studi di confronto con trattamenti attivi, i betabloccanti non solo non hanno portato benefici, ma si sono associati ad un aumento significativo del

16% dell'ictus cerebrale, un aumento non significativo del 2% dell'infarto miocardico e un aumento non significativo del 3% della mortalità per tutte le cause.

Due giganti tra tanti nani?

Anche nella valutazione complessiva di questa metanalisi bisogna considerare che gli studi LIFE⁸ e ASCOT¹⁰ hanno condizionato in maniera importante i risultati globali. Purtroppo, gli autori non hanno eseguito analisi di sensibilità (vedi precedente paragrafo), né analisi addizionali di "metaregressione" allo scopo di capire se i risultati ottenuti potevano essere attribuiti ad altri fattori (ad esempio, età dei pazienti, entità dell'abbassamento della PA, rischio cardiovascolare globale all'inizio dello studio, anno di pubblicazione dello studio, ecc.) indipendentemente dal trattamento con betabloccanti. Nonostante alcuni aspetti metodologici e statistici relativi a questa metanalisi lascino dunque il fianco aperto a varie critiche, le conclusioni sono state estremamente dure. Testualmente, gli autori hanno concluso: "... noi crediamo che i betabloccanti non dovrebbero rimanere farmaci di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione arteriosa e non dovrebbero essere impiegati come farmaci di riferimento in future ricerche cliniche controllate ...".

Esistono meccanismi di base che potrebbero spiegare una minore efficacia dei betabloccanti rispetto ad altri farmaci antipertensivi?

Sono stati ipotizzati quattro possibili meccanismi alla base di una presunta minore efficacia dei betabloccanti in pazienti con ipertensione arteriosa.

1) *Resistenza all'insulina e glicemia.* È noto che i betabloccanti riducono l'utilizzazione di glucosio da parte delle cellule muscolari e adipose attraverso vari meccanismi che includerebbero un minor flusso ematico alle cellule bersaglio dell'insulina e una ridotta sintesi di insulina dalle cellule di Langherans¹²⁻¹⁵. Tutto ciò potrebbe comportare un aumento della glicemia fino al diabete mellito. È stato osservato che la comparsa di diabete mellito in corso di trattamento in soggetti precedentemente non diabetici aumenta il rischio di complicanze cardiovascolari maggiori in diversi contesti clinici tra i quali l'ipertensione arteriosa¹⁶, il post-infarto¹⁷ e il trapianto renale¹⁸.

2) *Ipertrafia ventricolare sinistra e aterosclerosi.* Rispetto ad altri farmaci antipertensivi, i betabloccanti sembrano essere meno efficaci sulla regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, di cui è noto il significato prognostico avverso¹⁹. I betabloccanti sembrano essere meno efficaci rispetto ad altri farmaci antipertensivi anche sulla regressione dell'ipertrofia della parete vascolare²⁰ e sulla regressione delle alterazioni della funzione endoteliale²¹. Questi aspetti potrebbero condizionare una maggiore progressione dell'ipertrofia miocardica e delle lesioni aterosclerotiche con betabloccanti

rispetto ad altri trattamenti (soprattutto inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina [ACE-inibitori] e calcioantagonisti).

3) *PA in aorta ascendente.* La PA che sembra essere più importante ai fini prognostici non è tanto quella omerale, che comunemente misuriamo con lo sfigmomanometro, ma quella rilevata a livello dell'aorta ascendente (PA centrale)^{22,23}. Per ogni livello di PA omerale, la PA centrale sembra essere maggiormente elevata con i betabloccanti che con altri farmaci antipertensivi. Questo risultato è emerso, in maniera molto evidente, in una sottoanalisi dello studio ASCOT²⁴.

4) *Diagnosi di cardiopatia ischemica.* I betabloccanti potrebbero ritardare la diagnosi, e quindi l'inizio di una terapia appropriata, della cardiopatia ischemica attraverso la riduzione del sintomo angina da sforzo.

La posizione delle linee guida britanniche

Le recenti linee guida britanniche sull'ipertensione arteriosa, formulate dal National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) e dalla British Hypertension Society (BHS) e pubblicate nel 2006²⁵, hanno assunto una posizione estremamente negativa sui betabloccanti nel trattamento dell'ipertensione arteriosa. Lo schema suggerito dalle linee guida è il seguente.

Step 1. Nei soggetti di età <55 anni, le linee guida raccomandano di iniziare il trattamento antipertensivo con un ACE-inibitore. Nei soggetti di età più avanzata, così come nei soggetti di etnia nera, si raccomanda di iniziare il trattamento con un calcioantagonista oppure con un diuretico.

Step 2. Se la pressione arteriosa non risulta normalizzata da questi farmaci, sono raccomandate due possibili alternative: ACE-inibitori associati a calcioantagonisti, oppure ACE-inibitori associati a diuretici.

Step 3. Se la PA non viene ancora normalizzata da queste combinazioni di due farmaci, si raccomanda di associare ACE-inibitori più calcioantagonisti + diuretici.

Step 4. Se nemmeno questa combinazione di tre farmaci riesce a normalizzare la PA, si raccomanda di associare un farmaco alfa-1 bloccante, ovvero un betabloccante, ovvero di sentire uno specialista.

Sostanziale retrocessione in serie C₂?

Usando un gergo calcistico, i betabloccanti vengono retrocessi non in serie B (perché non sono inclusi tra le combinazioni a due farmaci) e nemmeno in serie C₁ (perché non sono inseriti nelle combinazioni a tre farmaci), ma addirittura in serie C₂ (perché sono inseriti solo nelle combinazioni a quattro farmaci) e addirittura posti in zona "retrocessione" perché in competizione con gli alfa-1 bloccanti (doxazosina).

I betabloccanti riservati ai giovani tachicardici?

Le linee guida NICE/BHS assegnano un'area specifica di impiego ai betabloccanti nei soggetti ipertesi giova-

ni, particolarmente se tachicardici, ovvero nelle donne che possono entrare in gravidanza, ovvero se esistono controindicazioni o intolleranza agli altri farmaci. Testualmente, infatti, le linee guida NICE/BHS recitano quanto segue: “I betabloccanti non rappresentano la terapia iniziale di prima scelta nei soggetti con ipertensione. Tuttavia, i betabloccanti possono essere presi in considerazione nei soggetti giovani, particolarmente: a) in quelli con intolleranza o controindicazioni agli ACE-inibitori o agli antagonisti diretti dell’angiotensina II; b) nelle donne in età fertile; c) negli individui con segni e sintomi di iperattività simpatica. In queste circostanze, se si inizia il trattamento con i betabloccanti ed è richiesto un farmaco di associazione, è preferibile scegliere un calcioantagonista piuttosto che un diuretico allo scopo di minimizzare il rischio di sviluppare diabete”.

Come trasferire questi risultati alla pratica clinica?

In considerazione dell’elevato numero di soggetti ipertesi che affollano i nostri ambulatori, non vi è dubbio che si tratta di aspetti di notevole impatto sulla pratica clinica quotidiana. Ci sentiamo di proporre una risposta nei termini seguenti.

• *I risultati delle metanalisi sopra riportate non sono applicabili a tutti i soggetti ipertesi.* Esaminando attentamente le caratteristiche dei pazienti arruolati negli studi ASCOT e LIFE, si può concludere che già attualmente saremmo molto riluttanti ad iniziare un trattamento con betabloccanti in questo tipo di pazienti.

Infatti, lo studio ASCOT¹⁰ è stato eseguito in pazienti ipertesi con almeno tre fattori di rischio concomitanti (precedente infarto, ictus cerebrale, arteriopatia periferica, diabete mellito, ecc.). Lo studio LIFE⁸ è stato eseguito in pazienti ipertesi di età >55 anni, PA >160/95 mmHg e ipertrofia ventricolare sinistra all’ECG. Si sottolinea di nuovo che gli studi ASCOT e LIFE hanno pesantemente condizionato i risultati delle metanalisi sopra riportate. In generale, non più del 20-25% dei pazienti ipertesi che afferiscono ai nostri ambulatori presentano tre o più fattori di rischio concomitanti, ovvero ipertrofia ventricolare sinistra all’ECG, cadendo quindi nelle condizioni di inclusione/esclusione degli studi ASCOT e LIFE.

• *Perché controindicare i betabloccanti come possibili farmaci di prima scelta in soggetti ipertesi senza fattori di rischio concomitanti, ovvero con un solo fattore di rischio concomitante?* Non si può assolutamente affermare che, in questi soggetti, i betabloccanti porterebbero ad una prognosi a lungo termine “peggiore” rispetto ad altri farmaci antipertensivi. Non lo si può affermare perché questi soggetti non sono stati inclusi né nello studio LIFE, né nello studio ASCOT, né nella maggioranza degli studi presi in esame dalla metanalisi sopra riportate. D’altra parte, le stesse linee guida britanniche

riconoscono che, nei soggetti tachicardici o con storia di cardiopalmo, particolarmente nel sesso femminile, i betabloccanti risultano spesso efficaci sulla PA e sui sintomi²⁵.

• *Perché controindicare i betabloccanti come possibili farmaci di seconda scelta?* Nelle metanalisi sopra riportate, i betabloccanti venivano utilizzati come farmaci di primo impiego. Non si capisce dunque la posizione delle linee guida britanniche, così fortemente contraria all’uso dei betabloccanti anche come farmaci di seconda o terza scelta. Non dimentichiamo che nello studio Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)²⁶ l’atenololo era stato incluso tra i farmaci di seconda scelta, peraltro con ottimi risultati. Non dobbiamo anche dimenticare i numerosi trial che includevano i betabloccanti nelle combinazioni a due o tre farmaci, con ottimi risultati finali. Basti pensare allo studio Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)²⁷, che confrontava atenololo e clortalidone (da soli o associati) contro placebo nel trattamento dell’ipertensione sistolica nell’anziano. Oppure allo studio Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study (STOP 2)²⁸, che confrontava un regime di trattamento con betabloccanti e/o diuretici rispetto ad un trattamento con ACE-inibitori e/o calcioantagonisti in soggetti ipertesi di età >70 anni.

• *Soggetti a rischio di diabete.* Nei soggetti a rischio di sviluppare diabete mellito per l’esistenza di alterata glicemia a digiuno (glicemia tra 100 e 125 mg/dl) o comunque per altri fattori di rischio (sovrappeso, obesità, basso colesterolo legato a lipoproteine ad alta densità, familiarità per diabete), l’uso dei betabloccanti in prevenzione primaria, soprattutto se associati ai diuretici, andrebbe effettuato con estrema cautela e con controllo periodico dei livelli di glicemia^{29,30}. Va osservato che i betabloccanti con effetto vasodilatatore periferico, come il carvedilolo, sembrano indurre diabete con minore frequenza rispetto ai betabloccanti senza effetto vasodilatatore³¹.

• *Sospensione dei betabloccanti in chi li sta assumendo?* Non si capisce per quale ragione i betabloccanti dovrebbero essere sospesi nei soggetti che li stanno assumendo, magari con soddisfazione. In ogni caso, la sospensione dei betabloccanti deve essere sempre eseguita con estrema cautela e gradualità, allo scopo di evitare il *rebound* di attivazione simpatica che può seguire alla loro sospensione³².

• *È valida l’equazione atenololo-betabloccanti?* Non c’è dubbio che solo l’atenololo, e in minor misura il metoprololo, dispongono di vasti trial basati su eventi cardiovascolari maggiori (morte, infarto, ictus, ecc.). Pertanto, non sappiamo se betabloccanti diversi, dotati di attività vasodilatatrice periferica (nebivololo, carvedilolo, ecc.) avrebbero dato i medesimi risultati. Da un punto di vista formale e sostanziale, non sembra corretto estendere a tutta la classe dei betabloccanti le raccomandazioni delle linee guida. Alcuni betabloccanti dotati di attività vasodilatatrice periferica riduco-

no la pressione arteriosa “centrale” (quella nel primo tratto dell’aorta e nelle carotidi, che sembra avere un valore prognostico superiore rispetto a quella misurata a livello dell’arteria brachiale^{22,23}) in misura superiore rispetto all’atenololo³³. Ad esempio, in uno studio di confronto tra dilevalolo (betabloccante dotato di attività vasodilatatrice periferica) e atenololo, la PA centrale stimata è risultata di 5-8 mmHg più bassa con dilevalolo che con atenololo a parità di PA brachiale³⁴. In uno studio di confronto tra atenololo e nebivololo in animali anestetizzati, il maggiore incremento della distensibilità arteriosa con nebivololo, riflesso dalla diminuzione della velocità dell’onda di polso, si è manifestato nonostante un minore effetto antipertensivo, riflesso dalla riduzione della PA da 130/89 a 126/83 mmHg con atenololo, contro una sostanziale stazionarietà della PA da 126/87 a 127/86 mmHg con nebivololo. Nello stesso studio, l’effetto vasodilatatore del nebivololo si è attenuato dopo co-infusione di inibitori della sintesi di ossido nitrico dalle cellule endoteliali³⁵. È evidente che il confronto tra “vecchi” e “nuovi” betabloccanti in termini di effetto sulla PA aortica andrebbe eseguito a parità di riduzione della frequenza cardiaca³⁶, allo scopo di parificare il supposto meccanismo fondamentale alla base dell’aumento della PA aortica, rappresentato proprio dal ritorno dell’onda sfigmica riflessa secondario all’aumento della durata della sistole.

Conclusioni

Non dovremmo lasciarci coinvolgere da questa sorta di accanimento (che potremmo definire “evidence-based, ma non troppo”) contro una classe di farmaci che, nel trattamento dell’ipertensione arteriosa, non dovrebbe essere penalizzata così severamente. Può essere condivisa la cautela, o anche la controindicazione, all’impiego dei betabloccanti come farmaci di prima scelta in alcune tipologie di pazienti (soprattutto ipertesi anziani o complicati da vari fattori di rischio concomitanti)³⁶, ma non in tutti, indistintamente. Inoltre, non si comprende la non inclusione di questi farmaci nel paniere di quelli di seconda scelta.

È ben noto che l’obiettivo fondamentale del trattamento antipertensivo è la riduzione dei livelli pressori al di sotto dei 140/90 mmHg (130/80 mmHg nei diabetici e a livelli anche più bassi in presenza di proteinuria da danno renale). Se i betabloccanti, da soli o associati ad altri farmaci, hanno raggiunto lo scopo e non esistono problemi di altro tipo (effetti collaterali, diabete indotto da farmaci, ecc.), non si comprende perché questi farmaci dovrebbero essere sostituiti in chi li sta assumendo con risultati efficaci.

D’altra parte, la meraviglia manifestata da qualcuno^{37,38} alla notizia che i medici canadesi stanno continuando a somministrare ampiamente i betabloccanti³⁷ “nonostante” le metanalisi citate in questa rassegna do-

vrebbe far riflettere non tanto su una supposta “non appropriatezza” terapeutica da parte di una categoria di professionisti generalmente ritenuti all’avanguardia, ma al contrario sull’efficacia e sulla tollerabilità di questa classe di farmaci nella pratica clinica.

Fortunatamente, le recentissime linee guida congiunte della Società Europea di Ipertensione e della Società Europea di Cardiologia, pubblicate nel giugno 2007, hanno adottato una linea estremamente equilibrata sul ruolo dei betabloccanti nel trattamento dell’ipertensione arteriosa³⁹. Le linee guida suggeriscono, infatti, che:

- i betabloccanti continuano ad essere farmaci di prima scelta nel trattamento dell’ipertensione arteriosa³⁹;
- i betabloccanti, specialmente se in combinazione con i diuretici “non dovrebbero essere impiegati nei pazienti con sindrome metabolica ovvero ad alto rischio di sviluppare diabete mellito”³⁹. Noi avremmo forse scritto “dovrebbero essere considerati farmaci di seconda scelta rispetto ad altre classi farmacologiche (ACE-inibitori, sartani, calcioantagonisti) nei pazienti con sindrome metabolica ...”;
- le combinazioni tra diuretici e betabloccanti andrebbero considerate, in linea generale, su un più basso livello di priorità rispetto alle combinazioni tra ACE-inibitori + calcioantagonisti, sartani + calcioantagonisti, ovvero ACE-inibitori + diuretici o sartani + diuretici³⁹.

Riassunto

Per oltre 30 anni i betabloccanti sono stati largamente impiegati nel trattamento di pazienti con infarto miocardico, angina pectoris, scompenso cardiaco congestizio, alcune aritmie cardiache e ipertensione arteriosa. Piuttosto di recente, tuttavia, il loro impiego è stato messo sotto accusa dai risultati di alcune ricerche cliniche controllate e metanalisi eseguite in pazienti con ipertensione arteriosa. In sintesi, i betabloccanti si sono dimostrati non superiori, o addirittura inferiori, rispetto ad altri farmaci antipertensivi, e solo marginalmente superiori rispetto al placebo. Tuttavia, è necessario esaminare questi risultati con molta cautela. Anzitutto, quasi tutti questi studi sono stati eseguiti in soggetti ipertesi anziani o con ipertensione arteriosa complicata da vari fattori di rischio concomitanti. Una notevole percentuale dei soggetti ipertesi che comunemente vediamo nei nostri ambulatori non sarebbe stata comunque inclusa in questi studi e quindi le conclusioni di questi studi non possono essere applicate automaticamente a tutti i soggetti ipertesi. Inoltre, le metanalisi eseguite su questo argomento lasciano il fianco aperto a varie critiche di tipo metodologico. Sorprendentemente, le recenti linee guida britanniche sull’ipertensione arteriosa hanno fatto propri i risultati di questi studi e hanno relegato i betabloccanti al trattamento dei pazienti ipertesi non adeguatamente controllati da almeno tre farmaci (inibitori dell’enzima di conversione dell’angiotensina, diuretici, calcioantagonisti) in combinazione.

Poiché nella maggior parte degli studi considerati è stato impiegato l’atenololo, non è del tutto giustificato estendere le cautele e le riserve sui betabloccanti all’intera classe di questi farmaci. In particolare, alcuni betabloccanti di nuova generazione come il carvedilolo e il nebivololo possiedono proprietà vasodilatatrici periferiche assenti nell’atenololo e, di conseguenza, sarebbero privi degli effetti avversi dell’atenololo sulla pressione arteriosa centrale e sulla distensibilità arteriosa, come suggerito

da alcuni studi. La presente rassegna prende in esame fatti e teorie sulle preoccupazioni attuali circa il ruolo dei betabloccanti nel moderno trattamento dell'ipertensione arteriosa.

Parole chiave: Angina pectoris; Atenololo; Betabloccanti; Carvedilolo; Ipertensione arteriosa; Infarto miocardico; Metoprololo; Nebivololo; Scompenso cardiaco.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano Carla Jaspers e Francesca Saveri per il lavoro di segreteria e l'Associazione Umbra Cuore e Ipertensione per il supporto economico.

Bibliografia

1. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mass J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-7.
2. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281: 1927-36.
3. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
4. Abdulla J, Kober L, Christensen E, Torp-Pedersen C. Effect of beta-blocker therapy on functional status in patients with heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 522-31.
5. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903-7.
6. Messerli FH, Beevers DG, Franklin SS, Pickering TG. Beta-blockers in hypertension. The emperor has no clothes: an open letter to present and prospective drafters of new guidelines for the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 870-3.
7. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684-9.
8. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
9. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-53.
10. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
11. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
12. Reneland R, Alvarez E, Andersson PE, Haenni A, Byberg L, Lithell H. Induction of insulin resistance by beta-blockade but not ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolopril. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 175-80.
13. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomised, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *BMJ* 1989; 298: 1152-7.
14. Lund-Johansen P. The role of drugs in countering adverse pathophysiological profiles: influence on hemodynamics. *Am Heart J* 1987; 114: 958-64.
15. Mancia G, Grassi G, Parati G, Lanfranchi A, Cattaneo BM. Hemodynamic profile of antihypertensive drugs. In: van Zwieten PA, Greenlee WJ, eds. *Antihypertensive drugs*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1997: 463-82.
16. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963-9.
17. Aguilar D, Solomon SD, Kober L, et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) trial. *Circulation* 2004; 110: 1572-8.
18. Hjelmisaeth J, Hartmann A, Leivestad T, et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int* 2006; 69: 588-95.
19. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 16: 895-9.
20. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Carotid atherosclerosis, arterial stiffness and stroke events. *Adv Cardiol* 2007; 44: 173-86.
21. Flammer AJ, Hermann F, Wiesli P, et al. Effect of losartan, compared with atenolol, on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 785-91.
22. Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 735-8.
23. Waddell TK, Dart AM, Medley TL, Cameron JD, Kingwell BA. Carotid pressure is a better predictor of coronary artery disease severity than brachial pressure. *Hypertension* 2001; 38: 927-31.
24. Williams B, Lacy PS, Thom SM, for the CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
25. NICE/BHS. Clinical Guideline 34: Hypertension: management of hypertension in adults in primary care: partial update: <http://nice.org.uk/CG034guidance> (accessed July 18, 2007).
26. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
27. Perry HM Jr, Davis BR, Price TR, et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 2000; 284: 465-71.
28. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-6.
29. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi GP, Gattobigio R. New-onset diabetes in treated hypertensive patients. *Curr Hypertens Rep* 2005; 7: 174-9.
30. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G, Gattobigio R. Is the de-

- velopment of diabetes with antihypertensive therapy a problem? *Pro. J Clin Hypertens* 2006; 8: 120-6.
31. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heart failure. Data from the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007, in press.
 32. Hoeks SE, Scholte Op Reimer WJ, van Urk H, et al. Increase of 1-year mortality after perioperative beta-blocker withdrawal in endovascular and vascular surgery patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 13-9.
 33. Gielen W, Cleophas TJ, Agrawal R. Nebivolol: a review of its clinical and pharmacological characteristics. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44: 344-57.
 34. Kelly R, Daley J, Avolio A, O'Rourke M. Arterial dilation and reduced wave reflection. Benefit of dilevalol in hypertension. *Hypertension* 1989; 14: 14-21.
 35. McEniery CM, Schmitt M, Qasem A, et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension* 2004; 44: 305-10.
 36. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006; 24: 2131-41.
 37. Tu K, Campbell NR, Chen Z, McAlister FA. Use of beta-blockers for uncomplicated hypertension in the elderly: a cause for concern. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 271-5.
 38. Bangalore S, Messerli FH. Hypertension in the elderly: a compelling contraindication for beta-blockers? *J Hum Hypertens* 2007; 21: 259-60.
 39. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.