

# Lettura

## I betabloccanti nella terapia dell'insufficienza cardiaca

Marco Metra, Savina Nodari, Loretta Brentana, Enrico Vizzardi, Patrizia Rocca, Francesco Fracassi, Rossella Danesi, Livio Dei Cas

*Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi, Brescia*

(Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 2): 46S-52S)

© 2005 CEPI Srl

*Per la corrispondenza:*

Prof. Marco Metra

*Cattedra di Cardiologia  
c/o Spedali Civili  
Piazzale Spedali Civili, 1  
25123 Brescia*

*E-mail:*

*metramarco@libero.it*

L'attivazione neuroumorale svolge un ruolo fondamentale nella progressione dell'insufficienza cardiaca (IC)<sup>1</sup>. Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e betabloccanti sono ora le basi della terapia farmacologica dell'IC<sup>2-6</sup>. Con l'esclusione del trapianto cardiaco, i farmaci betabloccanti sono attualmente i mezzi più validi a nostra disposizione per trattare il rimodellamento ventricolare e migliorare il decorso dei pazienti con IC.

### **I betabloccanti nell'insufficienza cardiaca: da dannosi a salvavita**

L'introduzione della terapia betabloccante nell'IC resta uno degli esempi più affascinanti di come le conoscenze fisiopatologiche e le evidenze cliniche possano cambiare radicalmente le nostre procedure terapeutiche. Una categoria di farmaci inizialmente controindicata è diventata la realtà più efficace a nostra disposizione per il trattamento dei pazienti.

Si deve agli autori svedesi la prima segnalazione, nel 1975, degli effetti della somministrazione di un betabloccante a pazienti con severa IC e tachicardia<sup>7</sup>. Il razionale dell'uso di questi farmaci stava nel ridurre la tachicardia, migliorando il riempimento diastolico e l'ischemia miocardica. Pochi anni dopo, sempre da parte di questo gruppo, si sono avute le prime dimostrazioni di un miglioramento della funzione sistolica e diastolica ventricolare sinistra e di un miglioramento della sopravvivenza<sup>8,9</sup>.

Questi risultati favorevoli erano stati ottenuti su casistiche piccole e selezionate (lo

studio sulla sopravvivenza includeva 12 pazienti nel gruppo di controllo e 24 nel gruppo trattato anche con betabloccante!)<sup>9</sup>. Essi erano però in accordo con gli studi multicentrici nel postinfarto dimostranti come la terapia betabloccante avesse maggiori effetti sulla sopravvivenza nei pazienti infartuati con segni di IC e/o con disfunzione ventricolare sinistra (ingrandimento dell'area cardiaca)<sup>10,11</sup>.

Le resistenze ad un vasto impiego della terapia betabloccante si erano, tuttavia, mantenute a causa del suo effetto inotropo negativo. La contrattilità del cuore insufficiente è, infatti, criticamente dipendente dalla stimolazione simpatica. La somministrazione di un betabloccante si accompagna ad un ulteriore peggioramento della contrattilità<sup>12,13</sup>. Questo aspetto rende paradossale la terapia betabloccante nell'IC<sup>14</sup>. Inoltre, due studi in cui gli effetti della terapia betabloccante erano stati valutati solo a breve termine (1 mese) avevano dato risultati negativi<sup>15,16</sup>.

La terapia betabloccante rappresenta il migliore esempio di dissociazione tra gli effetti a breve e quelli a lungo termine nell'IC. La somministrazione di un betabloccante si accompagna ad un iniziale peggioramento della funzione ventricolare sinistra. Questa ritorna simile ai valori iniziali dopo 1 mese e sono necessari almeno 4 mesi per evidenziare un miglioramento. Solo quando la terapia è proseguita per più di 1 anno si può poi evidenziare la regressione del rimodellamento ventricolare con riduzione dei volumi e della massa miocardica e ritorno dalla conformazione sferica ad una più ellittica del ventricolo sinistro<sup>17-19</sup>.

Gli studi di durata sufficientemente prolungata, eseguiti negli anni '80 e '90, avevano quindi mostrato gli effetti favorevoli della terapia betabloccante sulla funzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione, in particolare). Il miglioramento osservato era superiore che con qualsiasi altra terapia<sup>5,6</sup>. Studi condotti mediante metodiche invasive, misurando parametri di contrattilità indipendenti dalle condizioni di carico, avevano poi confermato come gli effetti fossero dovuti ad un reale miglioramento della contrattilità intrinseca del miocardio<sup>17,20</sup>.

Durante gli anni '90 sono stati intrapresi gli studi multicentrici finalizzati a dimostrare gli effetti della terapia betabloccante sul decorso clinico dell'IC. I primi due studi avevano dato un risultato incerto a causa essenzialmente delle dimensioni ridotte del campione studiato: 383 pazienti nel Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) trial<sup>21</sup> e 641 nel Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS)<sup>22</sup>. Una chiara riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni è stata definitivamente dimostrata dagli studi di dimensioni sufficienti finalizzati a dimostrare un effetto sulla prognosi<sup>23-26</sup>.

Sulla base di questi studi, la terapia betabloccante è attualmente raccomandata in tutti i pazienti con IC sintomatica causata da disfunzione sistolica ventricolare sinistra in terapia con ACE-inibitori e, se necessario, diuretici<sup>2-4</sup>.

## Gli studi clinici

**Effetti sulla funzione ventricolare sinistra e sui sintomi.** Durante gli anni '80 e '90, numerosi studi clinici controllati hanno valutato gli effetti della terapia betabloccante sulla funzione ventricolare sinistra, i sintomi e la capacità funzionale dei pazienti con IC. Tutti gli studi di durata > 1 mese hanno dimostrato un miglioramento della frazione di eiezione<sup>5,6,17,24</sup>. Questo miglioramento è stato di entità superiore a quello osservato con qualsiasi altra terapia proposta nell'IC. Gli studi clinici di almeno 1 anno di durata hanno anche mostrato un calo dei volumi ventricolari e della massa miocardica con ripristino di una conformazione più ellittica da parte del ventricolo sinistro<sup>18,19,27,28</sup>.

Gli effetti favorevoli sulla funzione ventricolare sinistra sono generalmente accompagnati da un miglioramento dei sintomi e della tolleranza a sforzi di tipo submassimale. La tolleranza ad uno sforzo massimale è risultata generalmente migliorata dopo trattamento con farmaci selettivi per i recettori beta<sub>1</sub> mentre non è migliorata, a causa del loro maggiore effetto cronotropo negativo e per la mancata upregulation dei recettori beta<sub>1</sub><sup>5</sup>, dopo terapia con betabloccanti non selettivi<sup>26,28</sup>.

**Effetti sulla prognosi.** La valutazione degli effetti di una terapia sulla prognosi richiede casistiche sufficientemente ampie. Per questa ragione, i primi studi eseguiti

avevano dato risultati incerti<sup>21,22</sup>. Una riduzione della mortalità era stata, per la prima volta, mostrata dall'analisi combinata dei quattro studi compresi nell'US Carvedilol Trials Program<sup>29</sup>. Tuttavia, nessuno di questi studi aveva la mortalità come obiettivo primario e il numero di eventi totale era basso, con un follow-up breve ed una fase iniziale di trattamento in aperto con betabloccante che precedeva l'inclusione nello studio. Pur essendo evidente l'interesse di questo risultato, esso non poteva essere considerato definitivo. Un altro studio condotto con carvedilolo su 415 pazienti con IC lieve-moderata causata da cardiopatia ischemica aveva mostrato una riduzione dell'incidenza dell'endpoint combinato mortalità o ospedalizzazioni (rischio relativo-RR 0.74, intervallo di confidenza-IC 95% 0.57-0.95,  $p = 0.02$ ) ma non della sola mortalità (RR 0.76, IC 95% 0.42-1.36)<sup>30</sup>.

Il CIBIS-II è stato il primo studio nell'IC avente la mortalità come obiettivo primario e dimostrante una sua riduzione con terapia betabloccante<sup>23</sup>. Condotta su 2647 pazienti in classe NYHA III-IV, lo studio è stato interrotto prematuramente dopo 1.3 anni per riduzione della mortalità del 34% con bisoprololo vs placebo (RR 0.66, IC 95% 0.54-0.81,  $p < 0.0001$ ). Si è anche avuta una riduzione del 44% dell'incidenza di morte improvvisa ( $p = 0.0011$ ), del 26% delle morti per IC ingravescente ( $p = 0.17$ ), del 36% delle ospedalizzazioni per IC ( $p = 0.0001$ ) e del 20% delle ospedalizzazioni totali ( $p = 0.0006$ )<sup>23</sup>. Il bisoprololo è stato ben tollerato con solo il 15% di sospensioni permanenti della terapia sia nel gruppo trattato con placebo che in quello con bisoprololo<sup>23</sup>. Successive analisi hanno dimostrato che gli effetti favorevoli sulla sopravvivenza erano indipendenti dall'età e dal sesso dei pazienti, dalla causa di IC e dalla sua severità<sup>23,31,32</sup>. Nel CIBIS-II, il bisoprololo è stato titolato ad una dose massima di 10 mg/die. Questa dose è stata raggiunta in 564/1327 pazienti (42.5%) mentre le dosi di 7.5 e 5 mg/die sono state somministrate a 152 (11%) e 176 pazienti (13%), rispettivamente. I pazienti che non avevano tollerato i dosaggi elevati avevano avuto una prognosi più severa. Il bisoprololo ha ridotto la mortalità, rispetto al placebo, in misura simile a tutte le dosi somministrate<sup>33</sup>.

Risultati simili a quelli del CIBIS-II sono stati ottenuti con metoprololo succinato (a rilascio prolungato) nel Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)<sup>24</sup>. La somministrazione di metoprololo succinato, titolato ad una dose massima di 200 mg/die, ha determinato una riduzione della mortalità totale del 34% ( $p = 0.00009$ ), dell'incidenza di morte improvvisa del 41% ( $p = 0.0002$ ), della morte per deficit di pompa del 49% ( $p = 0.0023$ ), delle ospedalizzazioni per IC del 35% ( $p = 0.00001$ ) e delle ospedalizzazioni totali del 18% ( $p = 0.005$ )<sup>24</sup>. Anche in questo caso, gli effetti sulla mortalità sono risultati simili in tutti i sottogruppi considerati.

Nonostante alcune differenze nei loro criteri di inclusione (il CIBIS-II aveva incluso pazienti in classe NYHA III-IV e con frazione di eiezione  $\leq 35\%$  mentre nel MERIT-HF erano stati inclusi pazienti in classe NYHA II-IV con frazione di eiezione  $\leq 40\%$ ), entrambi gli studi hanno valutato pazienti con IC relativamente lieve, come dimostrato dalla mortalità annuale piuttosto bassa del gruppo placebo (13.2% nel CIBIS-II e 11.0% nel MERIT-HF). Il Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) si è rivolto ad una casistica di pazienti con IC più avanzata. Erano inclusi pazienti sintomatici a riposo o per minimi sforzi e con frazione di eiezione  $\leq 25\%$ <sup>25</sup>. In accordo con questi criteri di maggiore gravità, la mortalità annuale del gruppo placebo è stata del 18.5%. Nonostante le differenze nelle caratteristiche iniziali dei pazienti, rispetto agli studi precedenti, si è avuta, anche nel COPERNICUS, una riduzione della mortalità totale del 35% (RR 0.65, IC 95% 0.81-0.52,  $p = 0.0014$ ) e dell'endpoint combinato morti + ospedalizzazioni del 24% (RR 0.76, IC 95% 0.67-0.87)<sup>25</sup>. Lo studio COPERNICUS ha permesso di allargare ulteriormente le indicazioni alla terapia betabloccante anche ai pazienti con IC severa. Va inoltre notata l'ottima tollerabilità alla terapia (incidenza di effetti collaterali sovrapponibile al placebo fin dall'inizio dello studio) e precoci effetti favorevoli sulla prognosi, già evidenti dopo 2 settimane di terapia, non appena si passava alla dose di  $6.25 \text{ mg} \times 2/\text{die}$ <sup>34</sup>.

Le indicazioni alla terapia betabloccante si sono ulteriormente allargate con lo studio CAPRICORN in cui si sono valutati gli effetti del carvedilolo sulla mortalità dei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra dopo recente infarto miocardico con o senza sintomi di IC. La somministrazione di carvedilolo ha determinato una riduzione della mortalità totale del 23% (RR 0.77, IC 95% 0.60-0.98,  $p = 0.031$ ). La mortalità cardiovascolare è stata ridotta del 25% e la morte improvvisa del 26%<sup>35</sup>.

## Le differenze

Diversamente dagli ACE-inibitori i betabloccanti sono un gruppo di farmaci eterogeneo. Questo si riflette in differenze sia di ordine farmacologico che nei risultati degli studi clinici<sup>5,6,19,36,37</sup>.

Un betabloccante con elevata attività simpaticomimetica intrinseca, come lo xamoterolo, ha determinato un incremento della mortalità, rispetto al placebo, in pazienti con IC avanzata<sup>38</sup>. Un altro betabloccante, il bucindololo, non è risultato associato ad alcuna riduzione significativa della mortalità nell'IC (RR 0.90, IC 95% 0.78-1.02,  $p = 0.13$ )<sup>39</sup>. Questo risultato può essere spiegato sia dal tipo di casistica (elevata percentuale di afro-americani e di pazienti con IC avanzata)<sup>40</sup> che dalle caratteristiche farmacologiche del bucindololo.

Secondo alcuni studi, il bucindololo avrebbe un'elevata attività simpaticomimetica intrinseca. Secondo altri dati, il bucindololo non avrebbe migliorato la prognosi a causa della sua attività inibente il rilascio di norepinefrina dalle terminazioni presinaptiche, dovuta, a sua volta, alla sua azione di bloccante i recettori beta<sub>2</sub>-adrenergici non controbilanciata, diversamente dal carvedilolo, dal blocco dei recettori alfa. A differenza del betablocco, questa proprietà causerebbe un'inibizione irreversibile della stimolazione simpatica cardiaca tale da eliminare la possibilità di intervento della stimolazione simpatica in condizioni di necessità (ad esempio durante sforzo o, comunque, durante uno stress improvviso)<sup>5,37</sup>.

Allo stato attuale, solo tre betabloccanti sono risultati associati ad un miglioramento della prognosi nei pazienti con IC: bisoprololo, carvedilolo e metoprololo. Tutti e tre hanno ridotto in misura simile la mortalità, rispetto al placebo, negli studi controllati<sup>40</sup>. Tuttavia, i pazienti inclusi nel COPERNICUS erano più gravi rispetto a quelli dei due trial precedenti<sup>23-25</sup>. La riduzione di mortalità nell'US Carvedilol Trials Program è, d'altra parte, difficilmente comparabile con gli altri studi<sup>29</sup>.

Gli effetti sulla mortalità di due betabloccanti, carvedilolo e metoprololo, sono stati direttamente paragonati in 3029 pazienti con IC seguiti nel Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET)<sup>41</sup>. Al fine di valutare l'esistenza di differenze negli effetti sulla mortalità, il COMET è stato progettato come uno studio "guidato dagli eventi" così da terminare dopo il verificarsi di 1020 decessi. Lo studio si è quindi prolungato per una media di 58 mesi, diventando uno dei più ampi e prolungati studi di pazienti con IC. Nel COMET si è verificata una riduzione della mortalità totale con carvedilolo, rispetto al metoprololo, dal 40 al 34% (RR 0.83, IC 95% 0.74-0.93,  $p = 0.0017$ )<sup>41</sup>.

I risultati dello studio COMET hanno dato luogo ad ampie discussioni con il risultato finale, comunque, di ravvivare l'interesse per la terapia betabloccante nell'IC e, di conseguenza, favorire la sua ulteriore diffusione. Una dettagliata revisione di queste problematiche va al di là degli scopi di questa trattazione. Le differenze osservate sono ascrivibili sia a motivi di ordine metodologico che farmacologico. Da un punto di vista metodologico, va ricordato che nel COMET sono stati paragonati carvedilolo, titolato alla dose di 50 mg/die, e metoprololo tartrato, titolato a 100 mg/die<sup>37</sup>. Lo studio fornisce dati che non sono, quindi, automaticamente estrapolabili ad altri betabloccanti selettivi per i recettori beta<sub>1</sub>. Inoltre, la dose somministrata di metoprololo tartrato nel COMET risulta inferiore rispetto a quella utilizzata nel MERIT-HF<sup>42-44</sup>. Correggendo per la ridotta biodisponibilità (33% circa) del metoprololo succinato rispetto al tartrato, la differenza tra le dosi impiegate nel COMET e nel MERIT-HF risulta dell'ordi-

ne di 21 mg/die di metoprololo tartrato. Il problema è quanto questa differenza in dosaggio possa avere influenzato le differenze tra i due farmaci osservate nello studio COMET. È possibile che abbia svolto un ruolo importante ma sembra altrettanto verosimile che non si sia trattato dell'unico fattore.

Da un punto di vista farmacologico, la maggiore differenza tra carvedilolo e metoprololo sta, apparentemente, nella non selettività del carvedilolo, in grado di bloccare anche i recettori beta<sub>2</sub> ed alfa-adrenergici, entrambi potenzialmente dannosi nell'evoluzione dell'IC<sup>5,6,19,36</sup>. Tuttavia, la norepinefrina è il principale mediatore responsabile della stimolazione simpatica cardiaca. L'affinità della norepinefrina per i recettori beta<sub>1</sub> è talmente elevata, rispetto ai recettori beta<sub>2</sub> ed alfa, che, nonostante la riduzione di densità dei recettori beta<sub>1</sub> nell'IC, questi restano i responsabili dell'80-90% della stimolazione simpatica cardiaca, anche in condizioni di insufficienza avanzata<sup>43</sup>. D'altra parte, in modelli sperimentali, l'effetto tossico cardiaco della stimolazione dei recettori beta<sub>2</sub>-adrenergici compare per livelli di stimolazione molto maggiori che per i beta<sub>1</sub><sup>45</sup>, ed i recettori beta<sub>2</sub> hanno anche azioni potenzialmente favorevoli, quali l'inibizione dell'apoptosi cardiaca<sup>46</sup>.

Va tuttavia considerata l'esistenza di altre differenze farmacologiche potenzialmente importanti, tra carvedilolo e metoprololo tartrato, sia a livello dei recettori beta<sub>2</sub> (maggior effetto agonista inverso del carvedilolo, rispetto al metoprololo)<sup>47</sup> che per quanto riguarda la stabilità di legame con i recettori beta<sub>1</sub>. Il carvedilolo presenta un legame estremamente stabile con i recettori beta<sub>1</sub>, tanto da renderne estremamente difficile il lavaggio, in modelli *in vitro*, e da avere la persistenza dell'effetto betabloccante fino a 44 ore dalla sospensione della sua somministrazione, *in vivo*<sup>48,49</sup>. L'estrema stabilità del legame del carvedilolo ai recettori beta<sub>1</sub> potrebbe anche spiegare le differenze negli effetti sulla funzione ventricolare sinistra e sulla risposta cronotropa allo sforzo. Il carvedilolo ha, infatti, dimostrato un effetto cronotropo negativo durante test da sforzo di entità maggiore rispetto al metoprololo anche in uno studio condotto con dosaggi molto più elevati di metoprololo tartrato, rispetto al COMET<sup>50</sup>. Dato che la risposta cronotropa allo sforzo è uno degli indici più accurati del grado di blocco dei recettori beta<sub>1</sub>-adrenergici, il maggiore effetto cronotropo negativo del carvedilolo conferma la sua maggiore potenza di attività a livello di questi recettori.

Uno dei messaggi più importanti dello studio COMET è, quindi, proprio quello relativo all'importanza della modalità di somministrazione e del tipo di preparato utilizzato. Un dosaggio appropriato, in grado di bloccare in misura completa la popolazione beta<sub>1</sub> recettoriale<sup>51</sup> ed una durata d'azione prolungata, tale da non lasciare intervalli liberi dall'effetto betabloccante, appaiono come requisiti essenziali per ottenere la massima efficacia dalla terapia betabloccante.

## Conseguenze pratiche

La somministrazione di betabloccanti rappresenta, probabilmente, il più importante intervento terapeutico che possiamo fare nei pazienti con IC. Come dimostrato dallo studio COMET, sono importanti anche il tipo di farmaco somministrato ed, in particolare, il suo meccanismo d'azione, la sua durata d'azione ed i dosaggi impiegati. In base alle evidenze degli studi eseguiti<sup>41</sup>, il metoprololo tartrato non dovrebbe più essere impiegato nei pazienti con IC e/o con disfunzione sistolica ventricolare sinistra. Per il trattamento di questi pazienti, si deve impiegare uno dei tre betabloccanti dimostratisi efficaci negli studi controllati (in ordine alfabetico): bisoprololo, carvedilolo e metoprololo succinato<sup>4</sup>. Questi farmaci vanno somministrati cronicamente alle dosi dimostrate efficaci negli studi controllati: bisoprololo, 10 mg/die in una singola somministrazione<sup>23</sup>; carvedilolo, 25 mg × 2/die<sup>25,29</sup>; metoprololo succinato, 200 mg/die in una singola somministrazione<sup>24</sup>. Dosi inferiori vanno somministrate in caso di intolleranza verso le dosi massime. Studi retrospettivi hanno mostrato che la tolleranza di solo dosi basse di betabloccante è un indicatore prognostico sfavorevole<sup>33,51,52</sup>. Tuttavia, anche alle dosi inferiori, la terapia si associa ad un significativo miglioramento della prognosi, rispetto al placebo<sup>33,52,53</sup>. Anche basse dosi di betabloccante hanno, quindi, un effetto favorevole e vanno somministrate al paziente con dimostrata intolleranza per i dosaggi superiori<sup>2-4</sup>.

La terapia betabloccante può essere inizialmente poco tollerata per il suo effetto inotropo negativo<sup>2-5,18</sup>. Per questa ragione va iniziata a dosi estremamente basse (bisoprololo 1.25 mg/die; carvedilolo 3.125 mg × 2/die; metoprololo succinato 25 mg/die) con incrementi progressivi della dose almeno ogni 1-2 settimane. L'effetto indesiderato che più frequentemente limita l'incremento di dose dei betabloccanti è la bradicardia<sup>52</sup>. Il posizionamento di un pacemaker può eventualmente essere preso in considerazione nei pazienti che non tollerano, per bradicardia, neppure i dosaggi minimi di betabloccante (ad esempio bisoprololo 2.5 mg/die, carvedilolo 6.25 mg/die e metoprololo succinato 25 mg/die). Un peggioramento iniziale dell'IC è un possibile effetto indesiderato della terapia betabloccante. Bisogna, anche in questo caso, sforzarsi di mantenere la terapia per i suoi effetti favorevoli a lungo termine. In questi casi, va ottimizzata la terapia diuretica e, se non sufficiente, va dimezzata la dose del betabloccante. In caso si renda necessaria la somministrazione di inotropi, vanno privilegiati i farmaci la cui azione non è mediata dai recettori beta<sub>1</sub>-adrenergici<sup>48</sup>.

## La pratica clinica

I registri internazionali evidenziano che la terapia medica dell'IC si discosta, nella pratica clinica, dalle in-

dicazioni delle linee guida e dalle evidenze raccolte negli studi controllati. Questo può essere in parte dovuto al fatto che i pazienti arruolati nei trial clinici sono altamente selezionati rispetto a quelli che si incontrano nella pratica clinica: hanno un'età inferiore, sono prevalentemente maschi, non hanno comorbidità, non hanno IC da disfunzione diastolica.

Il registro IMPROVEMENT, che ha arruolato 11 062 pazienti seguiti da 1363 medici di medicina generale, ha rilevato l'utilizzo della terapia betabloccante solo nel 34% dei soggetti e solo nel 20% era prescritta l'associazione con ACE-inibitori<sup>54</sup>. I dati preliminari del registro ADHERE hanno evidenziato che la terapia betabloccante era stata prescritta, al momento del ricovero, solo nel 47% dei pazienti che avrebbero avuto un'indicazione, con un incremento solo dell'11% al momento della dimissione<sup>55</sup>. Nel registro EuroHeart Failure Survey Programme, condotto in 115 centri europei, la terapia betabloccante è stata somministrata solo nel 36.9% dei pazienti. Inoltre, le dosi somministrate erano ampiamente inferiori rispetto a quelle dimostrate efficaci (metoprololo  $74.9 \pm 43.3$  mg/die; carvedilolo  $17.6 \pm 16.6$  mg/die; bisoprololo  $4.7 \pm 2.6$  mg/die). I pazienti a cui più spesso viene somministrata, in regime di ricovero, la terapia betabloccante sono i pazienti più giovani, con storia di infarto del miocardio o angina e con storia di ipertensione<sup>56</sup>.

La realtà italiana ha anche offerto un importante esempio di implementazione della terapia betabloccante e della medicina basata sulle evidenze. Lo studio BRING-UP è stato condotto in 197 centri su 3091 pazienti con IC<sup>57</sup>. È stata confermata l'iniziale scarsa aderenza della pratica clinica alle indicazioni scientifiche. All'inizio dello studio, solo il 24.9% dei pazienti era in terapia betabloccante con una chiara prevalenza nei soggetti giovani, con cardiomiopatia dilatativa su base ipertensiva e con disfunzione ventricolare sinistra meno severa. Lo studio si è, tuttavia, dimostrato efficace nel favorire il maggiore utilizzo della terapia betabloccante. Durante il periodo di osservazione del registro (1 mese) il betabloccante è stato aggiunto alla terapia nel 32.7% dei restanti pazienti con il raggiungimento, al follow-up ad 1 anno, di un dosaggio di betabloccante pari al 70% della dose massima utilizzata negli studi della letteratura. Anche l'incidenza di sospensioni della terapia betabloccante si è progressivamente ridotta passando dal 12.5% nel primo mese al 3.1% tra 1 e 3 mesi, ed al 4% tra il sesto e il dodicesimo mese. L'utilizzazione della terapia betabloccante durante l'intero anno di studio è così aumentata dal 24.9 al 49.7%. All'analisi multivariata, l'uso dei betabloccanti si è confermato associato ad una prognosi favorevole con riduzione del 40% dell'incidenza di morte e/o riospedalizzazioni<sup>57</sup>.

Oltre a quello dello studio BRING-UP, basato essenzialmente sull'ampia distribuzione di linee guida e sulla capillare educazione del personale sanitario<sup>57</sup>, si stanno sperimentando anche altri modelli di imple-

mentazione della terapia betabloccante. Un'altra modalità dimostratasi efficace è rappresentata dall'iniziare la terapia betabloccante in ambiente altamente specialistico, durante il ricovero ospedaliero del paziente. È stato recentemente dimostrato che la somministrazione precoce della terapia betabloccante in regime di ricovero permette di raggiungere dosi più alte, con una minore percentuale di sospensione della terapia per effetti indesiderati, rispetto alla somministrazione del farmaco a distanza di almeno 2 settimane dalla dimissione. Lo studio IMPACT-HF è stato condotto su 363 pazienti ricoverati per IC e randomizzati ad una terapia con carvedilolo durante il ricovero, in media 2-3 giorni dopo l'ingresso (185 pazienti) oppure all'inizio della terapia dopo la dimissione (178 pazienti). La strategia migliore, sia come percentuale di pazienti trattati che come dose massima finale di betabloccante, si è rivelata essere l'inizio della terapia in fase ospedaliera con proseguimento della titolazione del farmaco dopo la dimissione. Tale inizio precoce non ha comportato alcun aumento del rischio di effetti collaterali né della durata dell'ospedalizzazione (5 giorni per entrambi i gruppi)<sup>58</sup>.

Un ulteriore progresso può essere rappresentato dall'impiego di un follow-up clinico a domicilio, con l'intervento di personale infermieristico o con l'implementazione dei programmi di day-hospital<sup>59-62</sup>.

Alla luce di questi dati, è in corso negli Stati Uniti un registro prospettico di monitoraggio di pazienti con IC (OPTIMIZE-HF) con lo scopo di attuare in un numero sempre maggiore di soggetti la terapia betabloccante già in fase di dimissione con un successivo follow-up a 60 e 90 giorni per migliorare lo standard di terapia dei pazienti già in fase ospedaliera e con la possibilità di titolarla nel corso del monitoraggio clinico<sup>63</sup>.

Pertanto, è possibile affermare che i benefici della terapia betabloccante, rilevati nei trial, possono essere estesi a un numero sempre maggiore di pazienti, inclusi gli anziani e pazienti con patologie associate. È tuttavia di fondamentale importanza l'essere in grado di mettere in atto strategie organizzative tali da poter iniziare la terapia nel maggior numero di pazienti possibile, titolandola, quindi, alle dosi di dimostrata efficacia.

## Conclusioni

La terapia betabloccante rappresenta il mezzo più efficace attualmente a nostra disposizione per migliorare la funzione ventricolare sinistra e la prognosi dei pazienti con IC. Essa agisce sui meccanismi intrinseci alla base della disfunzione miocardica. I suoi effetti non si evidenziano a breve termine ma solo dopo almeno 3-4 mesi con un effetto che si mantiene e si accentua con la prosecuzione del trattamento. L'entità del miglioramento della funzione ventricolare sinistra dopo betabloccante è proporzionale alla quantità di miocardio vitale presente prima dell'inizio della terapia. Questa te-

rapia va quindi iniziata precocemente, prima che le possibilità di recupero siano annullate da un'estesa fibrosi miocardica. Bisoprololo, carvedilolo e metoprololo succinato hanno determinato una riduzione di mortalità, rispetto al placebo, di simile entità negli studi controllati aventi la mortalità come obiettivo primario. Il carvedilolo ha ridotto la mortalità, rispetto al metoprololo tartrato, nello studio COMET. Altri betabloccanti non hanno migliorato la prognosi. I soli betabloccanti da somministrare ai pazienti con IC sono quindi bisoprololo, carvedilolo e metoprololo tartrato (quest'ultimo non attualmente in commercio in Italia). Il raggiungimento di dosaggi sufficienti ed il mantenimento di un adeguato blocco dei recettori beta<sub>1</sub>-adrenergici appare essenziale per ottenere i massimi benefici da questa terapia. Se la necessità di dimostrare l'efficacia della terapia betabloccante appare ormai superata, tematiche tuttora solo parzialmente risolte restano quelle relative ai suoi meccanismi d'azione e quella di garantirne un sempre più ampio impiego ai dosaggi e con le modalità di dimostrata efficacia.

## Bibliografia

1. Dei Cas L, Metra M. *Insufficienza cardiaca*. Milano: Masson, 1994.
2. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-13.
3. Remme WJ, Swedberg K, on behalf of the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
4. Metra M, Nodari S, Dei Cas L. Current guidelines in the pharmacological management of chronic heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004; 5 (Suppl 1): S11-S16.
5. Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558-69.
6. Metra M, Nodari S, Dei Cas L. Beta-blockade in heart failure: selective versus nonselective agents. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1: 3-14.
7. 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.
8. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980; 44: 117-33.
9. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet* 1979; 1: 1374-6.
10. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304: 801-7.
11. Chadda K, Goldstein S, Byington R, Curb JD. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1986; 73: 503-10.
12. Stephen SA. Unwanted effects of propranolol. *Am J Cardiol* 1966; 18: 463-72.
13. Haber HL, Simek CL, Gimple LW, et al. Why do patients with congestive heart failure tolerate the initiation of beta-blocker therapy? *Circulation* 1993; 88 (Part 1): 1610-9.
14. Eichhorn EJ. The paradox of beta-adrenergic blockade for the management of congestive heart failure. *Am J Med* 1992; 92: 527-38.
15. Ikram H, Fitzpatrick D. Double-blind trial of chronic oral beta blockade in congestive cardiomyopathy. *Lancet* 1981; 2: 490-3.
16. Currie PJ, Kelly MJ, McKenzie A, et al. Oral beta-adrenergic blockade with metoprolol in chronic severe dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 203-9.
17. 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.
18. 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 beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1154-61.
19. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Bontempi L, Boldi E, Dei Cas L. A rationale for the use of beta-blockers as standard treatment for heart failure. *Am Heart J* 2000; 139: 511-21.
20. Eichhorn EJ, Bedotto JB, Malloy CR, et al. Effect of beta-adrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure. Improvements in hemodynamic, contractile, and diastolic performance with bucindolol. *Circulation* 1990; 82: 473-83.
21. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993; 342: 1441-6.
22. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
23. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
24. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
25. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
26. 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.
27. Lowes BD, Gill EA, Abraham WT, et al. Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometry, and mitral regurgitation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1201-5.
28. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Effects of neurohormonal antagonism on symptoms and quality-of-life in heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl B): B25-B35.
29. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
30. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375-80.
31. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, Jaillon P. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure:

- results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). *Circulation* 2001; 103: 375-80.
32. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 469-79.
  33. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, Lechat P, Jaillon P. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). *Eur Heart J* 2003; 24: 552-9.
  34. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003; 289: 712-8.
  35. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
  36. Metra M, Nodari S, Boldi E, Dei Cas L. Selective or nonselective beta-adrenergic blockade in patients with congestive heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 252-7.
  37. Metra M, Dei Cas L, Di Lenarda A, Poole-Wilson PA. Beta-blockers in heart failure: are pharmacological differences clinically important? *Heart Fail Rev* 2004; 9: 123-30.
  38. The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. Xamoterol in severe heart failure. *Lancet* 1990; 336: 1-6.
  39. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1659-67.
  40. Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Massie BM, et al, for the BEST Investigators. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS. *J Card Fail* 2003; 9: 354-63.
  41. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al, for the Carvedilol or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
  42. Dargie HJ. Beta blockers in heart failure. *Lancet* 2003; 362: 2-3.
  43. Bristow MR, Feldman AM, Adams KF Jr, Goldstein S. Selective versus nonselective beta-blockade for heart failure therapy: are there lessons to be learned from the COMET trial? *J Card Fail* 2003; 9: 444-53.
  44. Hjalmarsen A, Waagstein F. COMET: a proposed mechanism of action to explain the results and concerns about dose. (letter) *Lancet* 2003; 362: 1077.
  45. Freeman K, Lerman I, Kranias EG, et al. Alterations in cardiac adrenergic signaling and calcium cycling differentially affect the progression of cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2001; 107: 967-74.
  46. Singh K, Xiao L, Remondino A, Sawyer DB, Colucci WS. Adrenergic regulation of cardiac myocyte apoptosis. *J Cell Physiol* 2001; 189: 257-65.
  47. Gong H, Sun H, Koch WJ, et al. Specific beta-2AR blocker ICI 118,551 actively decreases contraction through a Gi-coupled form of the beta-2AR in myocytes from failing human heart. *Circulation* 2002; 105: 2497-503.
  48. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1248-58.
  49. Kindermann M, Maack C, Schaller S, et al. Carvedilol but not metoprolol reduces beta-adrenergic responsiveness after complete elimination from plasma in vivo. *Circulation* 2004; 109: 3182-90.
  50. Metra M, Giubbini R, Nodari S, Boldi E, Modena MG, Dei Cas L. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: a prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000; 102: 546-51.
  51. Metra M, Poole-Wilson PA, Cleland JG, et al. Beta-blocker dose does not influence the beneficial effects of carvedilol compared to metoprolol in patients with heart failure: results from the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET). (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Suppl A): 206A.
  52. Wikstrand J, Hjalmarsen A, Waagstein F, et al, for the MERIT-HF Study Group. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 491-8.
  53. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996; 94: 2807-16.
  54. Cleland JG, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al, for the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme Committees and Investigators. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002; 360: 1631-9.
  55. Fonarow GC, Adams KF, Strausser BP. ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry): rationale, design and subject population. (abstr) *J Card Fail* 2002; 8: S49.
  56. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al, for the Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure Survey Programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: Treatment. *Eur Heart J* 2003; 24: 464-74.
  57. Maggioni AP, Sinagra G, Opasich C, et al, for the Beta-Blockers in Patients with Congestive Heart Failure: Guided Use in Clinical Practice Investigators. Treatment of chronic heart failure with beta adrenergic blockade beyond controlled clinical trials: the BRING-UP experience. *Heart* 2003; 89: 299-305.
  58. Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, et al, for the IMPACT-HF Investigators and Coordinators. Predischarge initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure. Results of the Initiation Management Predischarge: Process and Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1534-41.
  59. Cowper PA, DeLong ER, Whellan DJ, Allen LaPointe NM, Califf RM. Economic effects of beta-blocker therapy in patients with heart failure. *Am J Med* 2004; 116: 104-11.
  60. Ansari M, Shlipak MG, Heidenreich PA, et al. Improving guideline adherence: a randomized trial evaluating strategies to increase beta-blocker use in heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2799-804.
  61. Nodari S, Metra M, Madureri A, et al. Ruolo del day-hospital e dell'assistenza domiciliare ad esso integrata nella gestione del paziente scompensato. (abstr) *Ital Heart J* 2002; 3 (Suppl 7): 4S.
  62. Atienza F, Anguita M, Martinez-Alzamora N, et al. Multi-center randomized trial of a comprehensive hospital discharge and outpatient heart failure management program. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 643-52.
  63. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am Heart J* 2004; 148: 43-51.