

L'uso del betabloccante nello scompenso cardiaco: studi clinici

Franco Cobelli

Divisione di Cardiologia, Centro Medico di Montescano, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Montescano (PV)

Key words:

Beta-blockers;
Heart failure;
Medical therapy;
Randomized trials.

Although inhibitors of angiotensin-converting enzyme (ACE) have improved the treatment of chronic heart failure (CHF), mortality related to this disorder remains unacceptably high. Results from studies started more than 25 years ago in Sweden suggested that long-term therapy with beta-blockers could improve hemodynamics and increase survival in patients with CHF; this hypothesis is confirmed by the results of six double-blind, randomized, placebo-controlled trials (MDC, CIBIS, ANZ, US Carvedilol Study, CIBIS II and MERIT-HF) who enrolled about 9000 patients with CHF.

In these trials beta-blockers (metoprolol, bisoprolol or carvedilol) were added to the stable usual treatment of each patient (ACE-inhibitors, diuretics, digoxin). Baseline characteristics of patients enrolled into the beta-blocker or placebo arm were similar in all these studies. Specifically the mean patient's age was < 60 years, with a mean left ventricular ejection fraction of 25-26%, 30% of enrolled patients were in NYHA functional class II and 60% in NYHA functional class III, CHF was due to ischemic heart disease in about 60% of patients. The average follow-up for all the trials was 14.5 ± 5.6 months.

On the whole in patients on beta-blocker treatment there is a 33.3% reduction in total mortality rate, a 34.2% reduction in cardiac death rate, a 37.7% reduction in sudden death rate, and a 41.7% reduction in worsening heart failure mortality rate. Moreover, in beta-blocker patients there is a 31.7% reduction in all-cause readmissions to hospital and a 26% reduction in the combined end point (total mortality and hospital readmission). Beta-blockers improved ventricular function but there was no significant improvement in functional capacity.

In conclusion, the results of the six trials considered indicate that there is convincing evidence supporting a favorable effect of beta-blockade on the risk of death and readmission to hospital in patients with dilated cardiomyopathy with systolic dysfunction, aged < 70 years, in NYHA functional class II-III. The effects of these drugs in CHF patients a) with normal left ventricular ejection fraction, b) aged > 65-70 years, c) in NYHA functional class IV, and d) with comorbidities such as obstructive lung disease, diabetes, peripheral arterial diseases, require additional study.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (8): 996-1002)

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

Per la corrispondenza:

Dr. Franco Cobelli

Divisione di Cardiologia
Centro Medico
di Montescano
Fondazione Salvatore
Maugeri, IRCCS
Via per Montescano
27040 Montescano (PV)
E-mail: fcobelli@fsm.it

Lo scompenso cardiaco cronico (SCC) è caratterizzato da un'elevata prevalenza (legata sia alla riduzione della mortalità nel corso di cardiopatie acute per l'efficacia delle attuali procedure terapeutiche, sia al progressivo invecchiamento della popolazione)¹ e da un'alta mortalità a breve-medio termine nonostante l'avvento di nuove efficaci terapie quali gli ACE-inibitori². È quindi evidente la continua ricerca di nuovi approcci terapeutici atti a migliorare ulteriormente la prognosi di questi pazienti. In quest'ambito, negli ultimi anni, è stata riconsiderata la terapia con betabloccanti che peraltro era già stata presa in esame con interesse circa 25 anni fa da diversi studi soprattutto svedesi^{3,4}.

Numerosi lavori hanno recentemente mostrato che tali farmaci sono in grado di indurre effetti benefici in pazienti affetti da SCC e tra essi in particolare sei trial randomizzati⁵⁻¹² (Tab. I) e controllati hanno di-

mostrato, prendendo in considerazione complessivamente oltre 9000 pazienti, la loro capacità di ridurre la mortalità e la morbidità legate a tale sindrome.

Riferiremo di seguito le principali caratteristiche ed i risultati globali di questi trial.

Pazienti e metodi

Pazienti reclutati. La numerosità dei pazienti reclutati nel gruppo placebo e nel gruppo di intervento nei sei trial è riportata in tabella I.

La tabella II evidenzia invece i principali criteri di inclusione considerati in ciascun studio. È inoltre da ricordare che nel MERIT-HF¹² i pazienti con una frazione di eiezione ventricolare sinistra compresa tra 36 e 40% per essere reclutati dovevano percorrere al test dei 6 min meno di 450 m.

Tabella I. Principali studi clinici multicentrici, randomizzati contro placebo, in doppio cieco.

Trial	Betabloccante	N. pazienti reclutati		
		Placebo	Betabloccante	Totale
MDC	Metoprololo	189	194	383
CIBIS	Bisoprololo	321	320	641
ANZ	Carvedilolo	208	207	415
US Carvedilol Study	Carvedilolo	398	696	1094
CIBIS II	Bisoprololo	1320	1327	2647
MERIT-HF	Metoprololo CR/XL	2001	1990	3991
Totale		4437	4734	9171

Tabella II. Criteri di inclusione.

Trial	Età (anni)	Classe NYHA	Frazione di eiezione ventricolare sinistra (%)	Eziologia della cardiomiopatia
MDC	16-75		< 40	Primitiva
CIBIS	18-75	III-IV	< 40	Qualsiasi
ANZ		II-III	< 45	Ischemica
US Carvedilol Study			< 35	Qualsiasi
CIBIS II	18-80		< 35	Qualsiasi
MERIT-HF	40-80	II-IV	≤ 40	Qualsiasi

I principali criteri di esclusione comuni a tutti i trial considerati erano 1) instabilità dello scompenso cardiaco, 2) angina instabile, infarto miocardico o intervento cardiocirurgico nei 3-6 mesi precedenti (1 mese per l'ANZ), 3) blocco atrioventricolare avanzato in assenza di pacemaker; 4) presenza di comorbidità a prognosi infausta, 5) diabete mellito insulino-dipendente, 6) broncopneumopatie rilevanti.

Dato l'utilizzo dei betabloccanti vi erano poi particolari limiti relativi ai valori minimi di frequenza cardiaca (compresi fra 45 b/min nel MDC e 68 b/min nell'US Carvedilol Study e nel MERIT-HF) ed ai valori minimi di pressione arteriosa sistolica (85-100 mmHg).

La presenza di una vasculopatia periferica sintomatica era criterio di esclusione solo per il MERIT-HF¹².

Betabloccanti utilizzati. Come si deduce dalla tabella I i betabloccanti utilizzati sono stati tre:

- due β_1 -selettivi senza attività simpaticomimetica intrinseca:
 - il metoprololo, nella sua forma più usuale (MDC) e come metoprololo CR/XL (MERIT-HF) a lento rilascio e somministrabile una sola volta al dì,
 - il bisoprololo (CIBIS I e II);
- uno non selettivo e con effetto alfabloccante, il carvedilolo (ANZ e US Carvedilol Study).

Terapie associate. In tutti i trial i pazienti dovevano essere in terapia orale stabile con i farmaci usualmente impiegati nello SCC con l'ovvia esclusione dei betabloccanti. Nell'US Carvedilol Study⁸, nel CIBIS II¹¹ e nel MERIT-HF¹² non venivano inoltre accettati pazienti in trattamento con calcioantagonisti e antiaritmici.

In particolare una terapia con diuretici era presente nell'89.3% dei pazienti (minimo 75.4% nel MDC, massimo 100% nel CIBIS I), una terapia con ACE-inibitori nell'89.1% (minimo 79.4% nel MDC, massimo 96% nel CIBIS II) ed una terapia con digitale nel 63.9% (minimo 51.6% nel CIBIS II, massimo 90% nell'US Carvedilol Study).

Metodi. In tutti i trial, tranne nei due CIBIS, era previsto un periodo di *run-in* prima della randomizzazione della durata minima di 1 settimana (MDC) fino ad un massimo di 2-3 settimane (ANZ) con dosi minime del betabloccante considerato.

Dopo la randomizzazione veniva iniziato un trattamento con dosi progressivamente crescenti (per lo più settimanali) del farmaco considerato fino al raggiungimento del dosaggio massimo previsto per ciascun trial o a quello massimo tollerato da ciascun paziente (Tab. III).

Il follow-up medio è stato di 18 mesi per il MDC⁵, 19.1 ± 1 anno per il CIBIS I⁶, 12 mesi per l'ANZ⁷, 6.5 mesi per l'US Carvedilol Study⁸, 1.3 anni per il CIBIS II¹¹ e 1 anno per il MERIT-HF¹² (mediamente 14.5 ± 5.6 mesi).

Obiettivi primari. L'obiettivo primario dei due studi CIBIS^{6,11} e del MERIT-HF¹² sono stati la mortalità totale. Per l'US Carvedilol Study⁸⁻¹⁰ sono sorte a posteriori delle perplessità circa la dichiarazione di tale obiettivo come primario essendo lo studio, di fatto, la risultante dell'assemblaggio di quattro sottoprogetti che prevedevano un diverso dosaggio del farmaco a seconda della performance ad un test dei 6 min e nei quali l'obiettivo mortalità non era esplicitamente dichiara-

Tabella III. Dosi di betabloccanti utilizzate nei diversi trial.

Trial	Betabloccante utilizzato	Dose (mg/die)		
		Minima (iniziale)	Massima (utilizzabile)	Media (usata)
MDC	Metoprololo	10	100-150	108 ± 51
CIBIS	Bisoprololo	1.25	5	3.8 ± 0.2
ANZ	Carvedilolo	3.125	50	41
US Carvedilol Study	Carvedilolo	6.25	50	45 ± 27
CIBIS II	Bisoprololo	1.25	10	
MERIT-HF	Metoprololo CR/XL	12.5	200	159

to. Nel MDC⁵ l'obiettivo primario era l'associazione della mortalità totale più l'indicazione a trapianto cardiaco. Infine l'ANZ⁷ mirava a valutare esclusivamente le variazioni di capacità lavorativa al test ergometrico e le variazioni di frazione di eiezione determinate mediante ventricolografia radioisotopica.

Risultati

Pazienti reclutati. In tutti gli studi le principali caratteristiche dei pazienti reclutati sono risultate complessivamente sovrapponibili nel gruppo placebo e nel gruppo di intervento. Esse sono riportate nella tabella IV. Il sesso maschile prevale nettamente rispetto al femminile (80 vs 20% circa), l'età è lievemente inferiore ai 60 anni, la frazione di eiezione ventricolare sinistra è mediamente di circa il 25-26%, le classi funzionali NYHA più rappresentate sono la II e la III (circa il 30 e 60% dei casi rispettivamente). L'eziologia ischemica della cardiomiopatia è stata prevalente (circa il 60%) rispetto alla non ischemica.

Effetti sulla mortalità. Sebbene in non tutti gli studi esaminati la mortalità fosse l'end point principale, certamente una sua riduzione rappresenta l'obiettivo di in-

teresse clinico principale. In tutti gli studi considerati, ad esclusione del MDC⁵, la mortalità totale è ridotta nei pazienti trattati con betabloccanti e in maniera statisticamente significativa nell'US Carvedilol Study⁸, nel CIBIS II¹¹ e nel MERIT-HF¹² (Tab. V).

Ci sembra inoltre da segnalare la riduzione statisticamente significativa della mortalità improvvisa nei pazienti betabloccati ottenuta nel CIBIS II¹¹ e nel MERIT-HF¹², forse proprio in funzione anche del maggior numero di pazienti arruolati, e della mortalità per aggravamento dello SCC nel solo MERIT-HF¹².

La tabella V evidenzia complessivamente una riduzione del 33.3% della mortalità totale, del 34.2% di quella cardiaca, del 37.7% delle morti improvvise e del 41.7% della mortalità per aggravamento dello scompenso cardiaco nei pazienti trattati con betabloccanti.

Effetti sulla morbidità. Nei pazienti betabloccati il numero delle riospedalizzazioni risulta complessivamente ridotto del 31.7% mentre quello degli end point combinati (mortalità totale + riospedalizzazioni) del 26% (Tab. V), purtroppo questi ultimi eventi non sono stati considerati nel MERIT-HF¹².

Funzione ventricolare. Al di là di questi effetti di importante impatto clinico rilevati dagli studi considerati ci sembra importante ricordare anche altri aspetti che emergono dall'impiego dei betabloccanti nel trattamento dello SCC. Innanzitutto tali farmaci sembrano migliorare significativamente la frazione di eiezione del ventricolo sinistro. Una metanalisi di Lechat et al.¹³ svolta su 18 studi randomizzati (2980 pazienti) dimostra un incremento della frazione di eiezione ventricolare sinistra dal 23 al 31% ($p < 10^{-9}$) e lo studio ANZ¹⁴ mostra una riduzione del diametro telesistolico di 3.2 mm ($p < 0.001$) e del diametro telediastolico di 1.7 mm ($p < 0.06$). Anche due sottoprogetti che compongono l'US Carvedilol Study^{9,10} evidenziano un favorevole effetto dei betabloccanti sul rimodellamento ventricolare con significativo miglioramento della frazione di eiezione ventricolare sinistra ed il MOCHA¹⁰, in particolare, ne rileva una correlazione con il dosaggio utilizzato del farmaco.

Tabella IV. Principali caratteristiche dei pazienti reclutati.

Gruppo	Placebo	Betabloccante
Età (anni)	59.6	59.8
Sesso (%)		
Maschi	78.7	78.4
Femmine	21.3	21.6
FEVS (%)	25.7	25.7
Classe NYHA (%)		
I	1.5	1.4
II	27.6	29.5
III	63.3	62
IV	7.6	7.1
Eziologia cardiomiopatia (%)		
Ischemica	57.8	57.2
Non ischemica	42.2	42.8

FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra.

Tabella V. Eventi nei trial considerati.

	Mortalità		Morte improvvisa	Morte per scompenso cardiaco	Ospedalizzazioni	Morte + ospedalizzazioni
	Totale	Cardiaca				
MDC						
Placebo	19 (10%)	17 (9%)	12 (6.3%)	5 (2.6%)	83 (43.9%)*	102 (64%)
Betabloccante	23 (11.8%)	23 (11.8%)	18 (9.3%)	5 (2.6%)	51 (26.3%)*	74 (39.2%)
CIBIS						
Placebo	67 (20.9%)	59 (18.4%)	17 (5.3%)	22 (6.8%)	154 (28%)**	221 (48%)
Betabloccante	53 (16.6%)	40 (12.5%)	15 (4.7%)	11 (3.4%)	107 (19%)**	160 (39.4%)
ANZ						
Placebo	26 (12.6%)	20 (9.6%)	11 (5.3%)	15 (7.2%)	120 (57.7%)	146 (63.3%)
Betabloccante	20 (9.6%)	16 (8.6%)	10 (4.8%)	14 (6.8%)	99 (47.8%)	119 (50%)
US Carvedilol Study						
Placebo	31 (7.8%)**	31 (7.8%)	15 (3.8%)	13 (3.3%)	78 (19.6%)	98 (24.6%)
Betabloccante	22 (3.2%)**	20 (2.8%)	12 (1.7%)	5 (0.7%)	98 (14.1%)	110 (15.8%)
CIBIS II						
Placebo	228 (17%***)	161 (16.1%)**	83 (6.3%)**	47 (3.6%)	232 (39%***)	453 (35%***)
Betabloccante	156 (12%***)	119 (10.7%)**	48 (3.6%)**	36 (2.7%)	159 (33%***)	388 (29%***)
MERIT-HF						
Placebo	217 (11%)**	203 (10.1%)	132 (6.6%***)	58 (2.9%)**		
Betabloccante	145 (7.2%)**	128 (6.4%)	79 (4%***)	30 (1.5%)**		
Totale						
Placebo	588/4436 (13.2%)	491/4436 (11.1%)	270/4436 (6.1%)	160/4436 (3.6%)	667/2435 (27.4%)	1020/2435 (41.9%)
Betabloccante	419/4734 (8.8%)	348/4734 (7.3%)	182/4734 (3.8%)	101/4734 (2.1%)	514/4734 (18.7%)	851/4734 (31%)
Δ%	-33.3%	-34.2%	-37.7%	-41.7%	-31.7%	-26%

* p < 0.0; ** p < 0.00; *** p < 0.000.

Capacità funzionale. Meno rilevanti sono i miglioramenti di capacità funzionale indotti dai betabloccanti; solo lo studio MDC⁵ mostra un suo incremento a 12 mesi di 80 s nei pazienti trattati contro 15 s nel gruppo di controllo (p < 0.04). L'US Carvedilol Study⁸⁻¹⁰ e l'ANZ⁷ non hanno invece rilevato differenze significative.

Il betabloccante sembra però in grado di migliorare la classe funzionale NYHA dei pazienti trattati; la metanalisi di Lechat et al.¹³ mostra infatti un miglioramento della classe funzionale NYHA nel 24.3% dei pazienti trattati con betabloccante contro il 20.6% di quelli trattati con placebo (p < 0.04) e un suo peggioramento nel 12% contro il 15.3% rispettivamente (p < 0.03).

Aderenza al protocollo. Complessivamente il farmaco è stato sospeso nel 14.3% dei pazienti trattati con placebo e nel 13.4% di quelli trattati con betabloccante. La tabella III mostra inoltre come la dose media di farmaco utilizzata nei diversi protocolli sia complessivamente elevata rispetto al target imposto dallo studio. L'US Carvedilol Study e lo studio MDC non riportano quanti pazienti abbiano raggiunto il dosaggio massimo utilizzabile in ciascun protocollo, mediamente ciò è avvenuto per gli altri quattro trial in oltre la metà dei pazienti (53.2%) trattati con betabloccante.

Commento

Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti reclutati. Una prevalenza di quasi l'80% dei pazienti di sesso maschile sembra essere ben correlata con l'epidemiologia della malattia. Per quanto riguarda l'età, i criteri di inclusione (Tab. II) sembrerebbero esprimere la volontà di reclutare soggetti di ogni età e, in alcuni studi (CIBIS II e MERIT-HF), di privilegiare il reclutamento di pazienti in età avanzata in considerazione della maggiore prevalenza di SCC in tali soggetti. Di fatto l'età media complessiva dei pazienti studiati è stata di 59.8 anni e solo nell'ANZ⁷ l'età media dei pazienti è stata > 65 anni (67 ± 7.2 anni).

In tutti gli studi sono state prese in considerazione esclusivamente cardiomiopatie dilatative a funzione sistolica depressa (Tab. II). La frazione di eiezione ventricolare sinistra dei pazienti reclutati è risultata omogenea nei diversi trial, passando da un dato medio più elevato, fra i pazienti trattati attivamente, di 28.4% nell'ANZ⁷ ad uno minimo di 22% nel MDC⁵ con una media del 25.7% ad indicare il reclutamento di pazienti caratterizzati da una significativa disfunzione sistolica. Meno chiara è l'eziologia delle cardiomiopatie considerate. Gli studi MDC⁵ ed ANZ⁷ hanno reclutato rispettivamente solo cardiomiopatie primitive ed ischemiche; in tutti gli altri casi non erano poste chiare limi-

tazioni eziologiche e dai dati riferiti in ciascun lavoro si può estrapolare soltanto con sicurezza che complessivamente quasi il 60% dei pazienti arruolati aveva una cardiopatia ischemica (Tab. IV) senza possibilità di ulteriori suddivisioni eziologiche per il rimanente 40%. Complessivamente comunque la rappresentanza di cardiomiopatie "ischemiche" o "non ischemiche" sembra ben equilibrata e l'efficacia della terapia estendibile ad entrambe.

In riferimento alla classe funzionale (Tab. II) solo l'ANZ⁷ prevedeva esclusivamente pazienti aprioristicamente molto compromessi (NYHA III-IV), ma in realtà (Tab. IV) solo l'1.5% dei pazienti reclutati era in I classe funzionale NYHA e, soprattutto, solo il 7.6% era in IV classe (i due terzi di questi, peraltro, reclutati nel solo CIBIS II). Conseguentemente ben poco si può dire sull'efficacia del trattamento in questi pazienti, neppure il CIBIS II è riuscito a trarre nel proprio ambito alcuna considerazione conclusiva sui pazienti in IV classe funzionale NYHA in termini di analisi di sottogruppi.

L'esame dei criteri di esclusione pone poi in evidenza come a priori, in base a storiche controindicazioni all'uso dei betabloccanti, siano stati esclusi da tutti i trial i pazienti con diabete insulino-dipendente ed i pazienti con broncopneumopatie per lo più definite esclusivamente con il termine di "rilevanti". A posteriori, considerando gli ottimi vantaggi ottenuti in termini di sopravvivenza dei betabloccanti, restano delle perplessità sulla preclusione di tale trattamento a pazienti affetti da tali comorbidità che, potendosi esprimere in quadri clinici di diversa gravità, non sembrerebbero dover precludere in modo così generalizzato l'impiego di farmaci così efficaci nel contrastare l'evoluzione negativa della cardiomiopatia di base. Lo stesso potrebbe dirsi per la presenza di vasculopatie periferiche, considerate però criterio di controindicazione solo nel MERIT-HF¹² nella loro forma sintomatica.

Obiettivi primari. I risultati dei trial considerati non lasciano dubbi sull'efficacia della terapia betabloccante nel ridurre la mortalità totale (-33.3%), la mortalità cardiaca (-34.2%), la morte improvvisa (-37.7%), la morte per aggravamento dello scompenso cardiaco (-41.7%), le riospedalizzazioni (-31.7%) e la mortalità più riospedalizzazioni (-26%) (Tab. V).

Il primo studio capace di mostrare di per sé una significatività statistica in termini di riduzione della mortalità totale è stato l'US Carvedilol Study. Esso ha però sollevato alcune perplessità a causa della sua interruzione a 25 mesi dall'inizio del reclutamento da parte del Data and Safety Monitoring Board per il rilievo di un significativo effetto in termini di sopravvivenza del carvedilolo, al di là dei normali confini utilizzati di regola per interrompere trial clinici. In realtà comunque l'Advisory Committee della Food and Drug Administration americana¹⁵ ha ricusato l'indicazione del carve-

dilolo nello scompenso cardiaco perché lo studio derivava dalla fusione di quattro studi originariamente separati in nessuno dei quali la riduzione di mortalità era un dichiarato obiettivo primario e perché il risultato, pur statisticamente significativo, derivava dalla presenza di un basso numero di eventi che un ulteriore prolungamento dello studio avrebbe ancora potuto modificare sovvertendo anche il risultato statistico. La positività successiva emersa dal CIBIS II¹¹ e dal MERIT-HF¹², per l'ampia popolazione considerata, sembrerebbe ora certo fugare qualsiasi critica sull'effetto favorevole dei betabloccanti nello SCC e sembra certamente ragionevole estendere i buoni risultati ottenibili con il bisoprololo ed il propranololo anche al carvedilolo, farmaco peraltro assai maneggevole e probabilmente dotato di altre caratteristiche utili dal punto di vista fisiopatologico come l'effetto vasodilatatore periferico.

Particolare menzione sembra meritare la riduzione della morte improvvisa rilevata nel CIBIS II¹¹ e nel MERIT-HF¹², che peraltro avevano escluso nei pazienti reclutati l'utilizzo di calcioantagonisti e di farmaci antiaritmici. Gli ACE-inibitori si sono infatti mostrati assai utili nel ridurre la mortalità per aggravamento dello scompenso cardiaco specie in pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra < 30%^{16,17}, ma con scarso effetto sulla morte improvvisa^{2,16,17}. Peraltro il MERIT-HF¹² ha dimostrato che proprio nei pazienti meno compromessi (II classe funzionale NYHA) l'incidenza di morte improvvisa è più elevata (64%) rispetto ai pazienti più compromessi (IV classe funzionale NYHA) (33%), nei quali prevale la morte per progressione dello scompenso cardiaco (56 vs 12% in II classe funzionale NYHA). Conseguentemente la terapia betabloccante (con propranololo nel caso specifico) sembrerebbe rivestire un ruolo cruciale in pazienti con funzionalità miocardica modestamente compromessa e ad alto rischio di morte improvvisa aggiungendo il loro effetto antifibrillatorio all'azione anti-rimodellamento degli ACE-inibitori.

Funzione ventricolare e capacità funzionale. I dati derivabili da questi studi confermano la capacità dei betabloccanti di aumentare la frazione di eiezione ventricolare sinistra e ridurre i diametri ventricolari telesistolico e telediastolico.

Modesti sono stati invece i risultati in termini di incremento della capacità funzionale valutata con test ergonomico o con test dei 6 min: solo nel MDC si sono avuti risultati positivi. Per contro i betabloccanti sembrano indurre un miglioramento significativo della classe funzionale NYHA.

Aderenza al protocollo. L'aderenza ai protocolli appare sicuramente buona, il numero di sospensioni è minore nell'ambito dei pazienti trattati con betabloccante rispetto al placebo ed il dosaggio di farmaci utilizzato è stato mediamente elevato con un raggiungimento del

dosaggio massimo previsto in oltre il 50% dei pazienti. È peraltro da rilevare che solo nel CIBIS I⁶ tale dosaggio, aprioristicamente stabilito, era particolarmente basso (5 mg di bisoprololo) e questa potrebbe essere una spiegazione della mancanza di risultati statisticamente significativi in questo trial.

Conclusioni

I betabloccanti hanno dimostrato un effetto favorevole nel ridurre la mortalità e la morbidità in pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa con depressa funzione sistolica, di età non eccedente un massimo di 70 anni, in II-III classe funzionale NYHA.

Ulteriori studi saranno necessari per valutarne i risultati in pazienti: con frazione di eiezione ventricolare sinistra conservata, di età > 65-70 anni, in IV classe funzionale NYHA, con comorbidità quali broncopneumopatie, diabete mellito (specie insulino-dipendente), vasculopatie periferiche.

Riassunto

Il persistere di un'elevata mortalità a breve-medio termine nonostante l'avvento di nuove efficaci terapie quali gli ACE-inibitori in pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico ha indotto negli ultimi anni a continuare la ricerca di nuovi approcci terapeutici atti a migliorare ulteriormente la prognosi di questi pazienti. In quest'ambito è stata riconsiderata la terapia con betabloccanti, peraltro era già stata considerata con interesse circa 25 anni fa da diversi studi soprattutto svedesi. L'effetto di tali farmaci è stato valutato in particolare in sei trial randomizzati e controllati in doppio cieco (MDC, CIBIS, ANZ, US Carvedilol Study, CIBIS II e MERIT-HF) che hanno dimostrato, prendendo in considerazione complessivamente oltre 9000 pazienti, la loro capacità di ridurre la mortalità e la morbidità legata a tale sindrome. In tutti questi studi il betabloccante (metoprololo, bisoprololo o carvedilolo) veniva aggiunto alla terapia orale stabile dei pazienti reclutati (ACE-inibitori, digitale, diuretici). In tutti gli studi le caratteristiche cliniche dei pazienti randomizzati alla terapia con betabloccanti o placebo non mostravano differenze significative. In particolare l'età era lievemente inferiore ai 60 anni, la frazione di eiezione ventricolare sinistra mediamente di circa il 25-26%, le classi funzionali NYHA più rappresentate erano la II e la III (circa il 30 e 60% dei casi rispettivamente), l'eziologia ischemica della cardiomiopatia era prevalente (circa il 60%) rispetto alla non ischemica.

Esaminando i risultati complessivi dei sei trial si rileva una riduzione del 33.3% della mortalità totale, del 34.2% di quella cardiaca, del 37.7% delle morti improvvise e del 41.7% della mortalità per aggravamento

dello scompenso cardiaco nei pazienti trattati con betabloccanti; il numero delle riospedalizzazioni risulta complessivamente ridotto del 31.7% con una riduzione del 26% degli end point combinati (mortalità totale + riospedalizzazioni) nei pazienti betabloccati. I betabloccanti risultano inoltre efficaci nel migliorare la funzionalità ventricolare pur senza alcun significativo effetto in termini di capacità funzionale. In tutti gli studi l'aderenza al protocollo è stata buona (il farmaco è stato sospeso nel 14.3% dei pazienti trattati con placebo e nel 13.4% di quelli trattati con betabloccante).

I betabloccanti hanno dimostrato un effetto favorevole nel ridurre la mortalità e la morbidità in pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa con depressa funzione sistolica, di età non eccedente un massimo di 70 anni, in II-III classe funzionale NYHA.

Ulteriori studi saranno necessari per valutarne i risultati in pazienti: a) con frazione di eiezione ventricolare sinistra conservata, b) di età > 65-70 anni, c) in IV classe funzionale NYHA, d) con comorbidità quali: broncopneumopatie, diabete mellito (specie insulino-dipendente), vasculopatie periferiche.

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

Bibliografia

1. Steering Committee and Membership of the Advisory Council to Improve Outcomes Nationwide in Heart Failure. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 2A-38A.
2. Garg RG, Yusuf S. Overview of randomised trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450-6.
3. 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.
4. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet* 1979; 37: 1374-6.
5. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-6.
6. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
7. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of carvedilol, a vasodilator β -blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 212-8.
8. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
9. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2800-6.
10. 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. *Circulation* 1996; 94: 2807-16.
11. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
 12. 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.
 13. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of β -adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998; 98: 1184-91.
 14. 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.
 15. FDA committee rejects carvedilol. *PJB Publications, SCRIP* 10-14/1996; 2127/28: 21.
 16. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejections fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
 17. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyè LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.