

I betabloccanti nel paziente anziano con scompenso cardiaco

Marino Scherillo, Antonello D'Andrea, Maria Gabriella Tesorio, Giovanni Pulignano*

Divisione di Cardiologia, Ospedale "V. Monaldi", ARNAS, Napoli, *I Divisione di Cardiologia, Ospedale San Camillo, Roma

Key words:
Beta-blockers;
Elderly;
Heart failure.

Despite the importance of beta-blockers for secondary prevention after acute myocardial infarction, several studies suggested that they are substantially underutilized, particularly in elderly patients. Actually no randomized clinical trial including elderly patients with heart failure treated with beta-blockers is reported in the literature. However, previous studies showed that beta-blocker therapy was associated with a reduction in total cardiac mortality (-40%) of elderly patients with acute myocardial infarction without left ventricular dysfunction. Furthermore, a meta-analysis of five trials including 1729 patients aged > 60 years with heart failure evidenced a non-significant trend versus total mortality reduction in patients receiving beta-blockers (odds ratio 0.68, 95% confidence interval 0.51-0.93, $p = 0.4$).

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (8): 1027-1030)

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

Per la corrispondenza:

Dr. Marino Scherillo
Divisione di Cardiologia
Ospedale "V. Monaldi"
ARNAS
Via L. Bianchi
80131 Napoli

I betabloccanti nello scompenso cardiaco: le evidenze disponibili

Le informazioni che abbiamo accumulato circa gli effetti dei betabloccanti, in aggiunta alla terapia convenzionale, sulla mortalità e morbilità dello scompenso cardiaco (SC) da disfunzione sistolica del ventricolo sinistro sono riassunte in tre recenti metanalisi¹⁻³.

L'ultima apparsa in letteratura in ordine di tempo è quella di Lechat et al.¹ relativa a 18 trial randomizzati e controllati. In 1718 pazienti con SC randomizzati alla terapia con betabloccanti e 1305 controlli è stata osservata nel gruppo trattato, per un follow-up medio di 7 mesi, una riduzione del 32% di tutte le cause di mortalità ($p = 0.003$), del 41% delle ospedalizzazioni per SC ($p < 0.001$), e del 37% dell'end point combinato mortalità ed ospedalizzazioni per SC ($p < 0.001$).

Inoltre, nei pazienti trattati è stato osservato un incremento medio della frazione di eiezione del 29% ($p < 10^{-9}$) ed una maggiore probabilità di miglioramento della classe funzionale NYHA ($p = 0.004$).

Questi dati portano a stimare che basta trattare per 7 mesi, durata media dei trial inclusi nella metanalisi, 38 pazienti per evitare un'ospedalizzazione, e 15 pazienti per scongiurare un decesso od ospedalizzazione.

Un dato su cui meditare è che l'effetto sulla mortalità varia in rapporto al tipo di

betabloccante: la riduzione di mortalità è maggiore per i betabloccanti non selettivi rispetto a quelli β_1 -selettivi (49 vs 18%, $p = 0.049$).

La metanalisi di Heidenreich et al.³ giunge a conclusioni sostanzialmente analoghe circa l'effetto dei betabloccanti sulla mortalità nei pazienti con SC.

La figura 1, tratta dal suddetto studio, mostra che l'odds ratio (OR) totale è 0.69 (intervallo di confidenza-IC 95% 0.44-0.88), ed arriva a 0.75 (IC 95% 0.59-0.96) se vengono inclusi gli eventi occorsi nella fase *open-label* come dovuti ai betabloccanti.

Questa metanalisi fornisce inoltre preziose informazioni circa l'effetto dei betabloccanti sulle cause specifiche di mortalità. Nella maggior parte dei trial l'incremento della sopravvivenza è dovuto ad una riduzione altamente significativa delle morti per SC progressivo con un OR totale di 0.58 (IC 95% 0.40-0.83) rispetto a quelle secondarie a morte improvvisa cardiaca, OR totale 0.84 (IC 95% 0.59-1.2).

Inoltre se gli effetti sulle cause specifiche di mortalità vengono scomposti in relazione al tipo di farmaco impiegato, il carvedilolo mostra un più marcato effetto favorevole sulla sopravvivenza rispetto ai betabloccanti selettivi.

Nel complesso le informazioni disponibili al momento possono essere così sintetizzate:

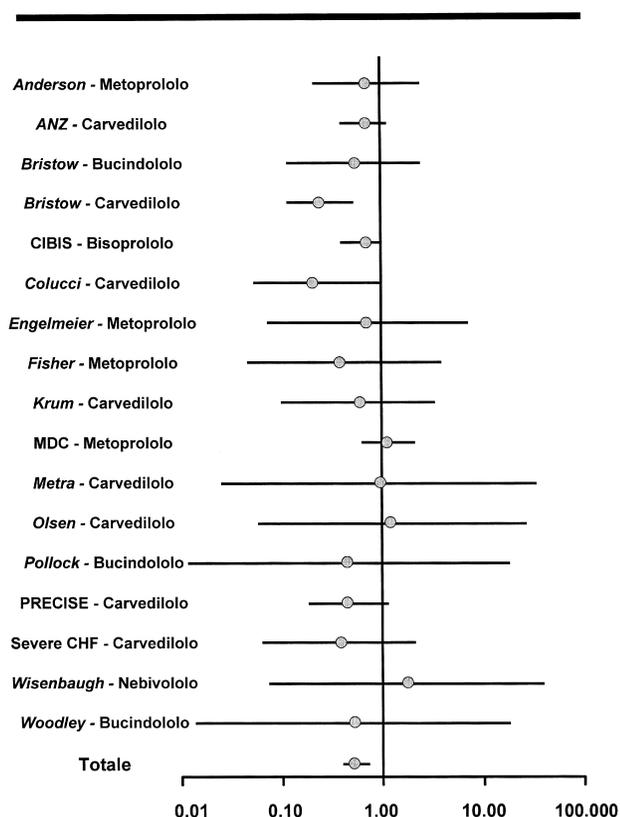


Figura 1. Odds ratio e intervallo di confidenza 95% per l'effetto dei betabloccanti sulla mortalità totale osservato nei 17 trial randomizzati e controllati inclusi nella metanalisi di Heidenreich et al.³. L'odds ratio totale è 0.69 (intervallo di confidenza 95% 0.44-0.88). ANZ = Australia-New Zealand; CIBIS = Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study; MDC = Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Trial; PRECISE = Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol in Symptoms and Exercise.

- il trattamento a breve termine con betabloccanti determina una riduzione del rischio di mortalità del 31%;
- l'effetto favorevole sulla sopravvivenza è più marcato con il carvedilolo, con una riduzione del rischio di mortalità del 55%;
- la riduzione della mortalità secondaria a SC progressivo (42%) è più marcata rispetto a quello da morte improvvisa cardiaca (16%).

Lo scompenso cardiaco nell'anziano

Un dettagliato quadro di insieme delle caratteristiche cliniche dei pazienti anziani con SC viene fornito dal Database sullo SC dell'ANMCO⁴. Su un totale di 3327 pazienti con SC e follow-up di 1 anno, il 30% (1033 pazienti) presenta un'età ≥ 70 anni (628 pazienti tra 70 e 75 anni; 405 pazienti > 75 anni). Il sottogruppo di pazienti anziani mostra una maggiore prevalenza di sesso femminile (35.3 vs 21.3%, p < 0.001), eziologia ischemica dello SC (50.4 vs 37.8%, p < 0.001), classe funzionale NYHA di grado avanzato (39.8 vs 28%, p < 0.001), ipertensione arteriosa sistolica (46 vs 34.5%,

p < 0.001), fibrillazione o flutter atriale (30.7 vs 19.2%, p < 0.001). In tali pazienti si evidenzia un ridotto utilizzo in terapia cronica di betabloccanti, ACE-inibitori ed anticoagulanti, contrapposto ad un maggiore uso di diuretici, nitrati, calcioantagonisti ed antiaggreganti piastrinici (Tab. I)⁵.

Ad un'analisi multivariata di Cox sul rischio di morte ad 1 anno, l'età risulta un fattore predittivo indipendente di mortalità (rischio relativo-RR 1.03, IC 95% 1.21-1.39, p < 0.0001), con aumento del rischio del 3% per ogni anno di età. In particolare, nella popolazione con età > 70 anni, i predittori indipendenti di morte risultano i ricoveri per SC nell'anno precedente (RR 2.11, IC 95% 1.54-2.91, p < 0.0001), una pressione arteriosa sistolica bassa (RR 0.98, IC 95% 0.97-0.99, p < 0.0001), e la classe funzionale NYHA di grado avanzato (RR 1.6, IC 95% 1.22-2.1, p < 0.0001).

Tabella I. Trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco nell'anziano. Dati relativi all'Italian Network on Congestive Heart Failure dell'ANMCO⁵.

Terapia	Età < 70 anni (%) (n=2294)	Età ≥ 70 anni (%) (n=1033)	p <
Diuretici	85.3	90.2	0.001
ACE-inibitori	84.7	74.9	0.001
Digitale	69.3	68.9	NS
Betabloccanti	13.1	6.9	0.001
Nitrati	37.2	52.0	0.001
Antiaggreganti	32.8	37.4	0.001
Anticoagulanti	29.1	20.5	0.001
Amiodarone	21.8	19.8	NS
Calcioantagonisti	12.4	17.2	0.001

I betabloccanti nell'anziano con cardiopatia ischemica senza scompenso cardiaco

La maggior parte degli attuali studi in letteratura evidenzia una chiara tendenza al sottoutilizzo dei betabloccanti nei pazienti anziani con infarto del miocardio, anche in assenza di segni clinico-strumentali di insufficienza cardiaca.

In due studi consecutivi^{6,7} viene riportato come, su un totale rispettivamente di 45 308 e 58 165 pazienti di età > 65 anni con infarto miocardico acuto (IMA) senza controindicazioni al trattamento con betabloccanti, solo il 50% veniva effettivamente sottoposto a terapia betabloccante, nonostante la netta riduzione nel sottogruppo trattato sia della mortalità intraospedaliera (OR 0.81, IC 95% 0.75-0.87) che di quella ad 1 anno dalla dimissione, con una riduzione percentuale del rischio del 14%. In maniera analoga è stato dimostrato, in una popolazione di 5332 pazienti di età > 75 anni con IMA eleggibili al trattamento con betabloccanti⁸, come la terapia con betabloccanti, limitata al solo 21% dei pazienti, risulti associata ad una riduzione della mortalità totale e dell'ospedalizzazione

del 43 e del 22%, rispettivamente, in un follow-up di 2 anni. Anche Aronow et al.⁹, in un follow-up di 32 mesi in pazienti anziani con IMA e frazione di eiezione ventricolare sinistra > 40%, hanno osservato come l'utilizzo di propranololo associato ad ACE-inibitori e diuretici determinava una riduzione del 37% dell'end point combinato mortalità totale-infarto miocardico non fatale, con significativo incremento della frazione di eiezione (6%) e riduzione della massa ventricolare sinistra (34 g).

A conferma di tali dati, Barakat et al.¹⁰, in un recente studio prospettico su 1225 pazienti con IMA, hanno dimostrato come lo scompenso ventricolare sinistro fosse l'unico predittore indipendente di morte ad 1 anno in un'analisi multivariata che comprendeva l'età, il sesso, la presenza di diabete e di infarto Q. Nonostante la tendenza ad un trattamento meno aggressivo nell'anziano dell'infarto miocardico in fase acuta, i pazienti di età > 70 anni senza segni clinico-strumentali di insufficienza cardiaca mostrano una migliore sopravvivenza ad 1 anno dei pazienti con età < 60 anni ed evidente SC.

L'analisi più completa in letteratura è fornita dallo studio di Gottlieb et al.¹¹, condotto su 201 752 pazienti con IMA, il 34% dei quali in terapia con betabloccanti. In un modello di regressione multipla di Cox, con end point primario rappresentato dalla morte entro 2 anni dall'IMA, il trattamento con betabloccanti risulta associato ad una riduzione della mortalità del 40% in tutti i sottogruppi considerati, indipendentemente da età, razza, presenza di broncopneumopatia cronica, infarto non Q, diabete mellito o creatininemia > 1.4 mg/dl. In particolare, nella fascia di età compre-

sa tra 70 e 79 anni, la riduzione percentuale del rischio di morte risulta del 36%, contro il 32% nei pazienti di età > 80 anni. Il fattore età, quindi, non sembra influenzare il benefico effetto a distanza dei betabloccanti nel postinfarto anche in categorie di pazienti solitamente considerati non ideali per il trattamento con betabloccante.

I betabloccanti nell'anziano con scompenso cardiaco: che cosa sappiamo

I dati disponibili in letteratura sull'utilizzo dei betabloccanti in pazienti anziani con insufficienza cardiaca sono riassunti dalla metanalisi di Heidenreich et al.³ In cinque trial randomizzati controllati, con un totale di 1729 pazienti con SC ed età > 60 anni, era evidenziabile un trend non significativo verso la riduzione della mortalità totale nei pazienti trattati con betabloccanti (OR 0.68, IC 95% 0.51-0.93, p = 0.4). Un dato forte che emerge dalla metanalisi è che anche in questo caso l'effetto benefico dei betabloccanti sulla sopravvivenza dei pazienti con SC si osserva in tutti i sottogruppi analizzati. La figura 2 mostra infatti che il trattamento con betabloccanti in soggetti con SC è associato ad una riduzione (OR totale < 1.0), anche se non significativa, della mortalità totale per tutte le variabili clinico-epidemiologiche considerate: età, sesso, classe funzionale, eziologia, frazione di eiezione del ventricolo sinistro, trattamento con ACE-inibitore e durata del follow-up. La spiegazione di questa mancata significatività è probabilmente da mettere in relazione al ridotto numero di pazienti (n = 946) e di eventi (n = 88) nel gruppo in terapia.

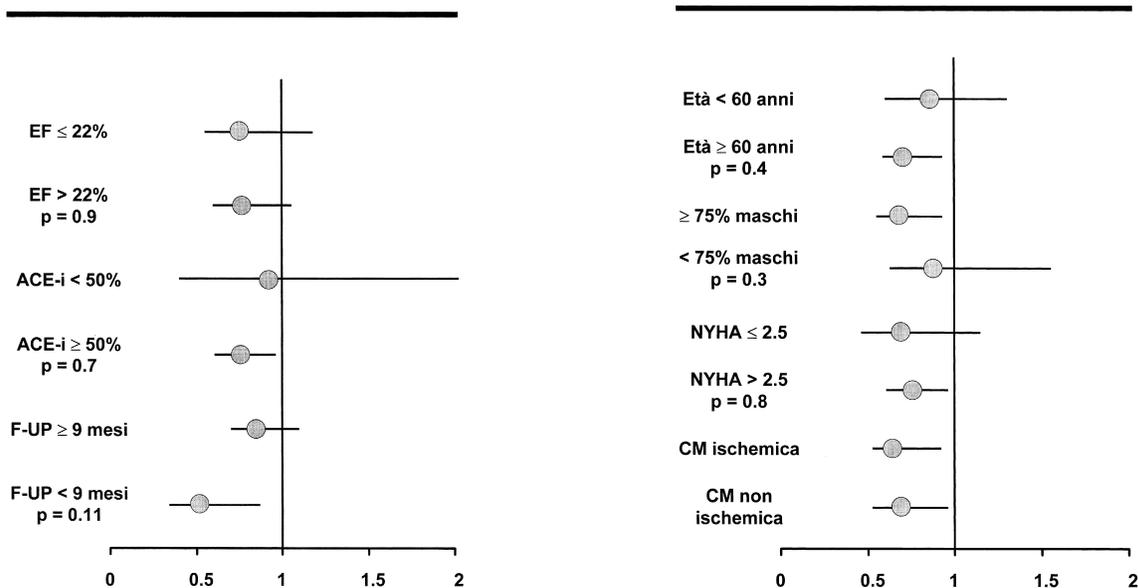


Figura 2. Odds ratio e intervallo di confidenza 95% per l'effetto dei betabloccanti sulla mortalità totale nei diversi sottogruppi trattati osservato nei 17 trial randomizzati e controllati inclusi nella metanalisi di Heidenreich et al.³. Il trattamento con betabloccanti in soggetti con scompenso cardiaco è associato ad una riduzione (odds ratio totale < 1.0), anche se non significativa, della mortalità totale per tutte le variabili clinico-epidemiologiche considerate. ACE-i = ACE-inibitori; CM = cardiomiopatia; EF = frazione di eiezione; F-UP = follow-up.

Conclusioni

In conclusione, i dati attualmente a favore dell'utilizzo dei betabloccanti nel paziente anziano con SC sono:

- i pazienti con SC di età > 70 anni hanno una mortalità ad 1 anno elevata (22%);
- cinque trial con pochi pazienti di età > 60 anni e pochi eventi non sono sufficienti per definire il rischio/beneficio del trattamento ma indicano un trend positivo verso la riduzione della mortalità totale;
- i dati relativi alla riduzione della mortalità totale in pazienti senza SC trattati con betabloccanti sono entusiasmanti (-40%).

Le osservazioni invece a sfavore dell'utilizzo dei betabloccanti nello SC dell'anziano sono:

- non sono disponibili i dati provenienti da un trial randomizzato controllato formale sui betabloccanti che abbia arruolato pazienti di età >70 anni;
- i betabloccanti nell'anziano con SC possono peggiorare la qualità della vita;
- il bilancio rischio/beneficio del trattamento con betabloccanti è incerto in pazienti di età >70 anni.

Lo studio BRING-UP 2, che valuterà tra l'altro il profilo di sicurezza del trattamento con betabloccanti nei pazienti anziani con SC, fornirà preziose informazioni circa l'utilità di tale terapia in questo specifico sottogruppo di pazienti generalmente poco rappresentato negli studi clinici randomizzati e controllati.

Riassunto

Gli studi disponibili in letteratura evidenziano una chiara tendenza al sottoutilizzo dei betabloccanti in pazienti anziani con insufficienza cardiaca. Nonostante i dati relativi alla riduzione della mortalità totale in pazienti anziani senza scompenso cardiaco trattati con betabloccanti siano entusiasmanti (-40%), non esiste attualmente un trial randomizzato controllato formale sui betabloccanti che abbia arruolato pazienti scompensati di età > 70 anni. Tuttavia, una metanalisi di cinque trial, con un totale di 1729 pazienti con scompenso cardiaco ed età > 60 anni, evidenzia un trend non significativo verso la riduzione della mortalità totale nei pazienti trattati con betabloccanti (odds ratio 0.68, intervallo di confidenza 95% 0.51-0.93, $p = 0.4$).

Parole chiave: Betabloccanti; Anziano; Scompenso cardiaco.

Bibliografia

1. 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.
2. Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure: a systematic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1997; 18: 560-5.
3. Heidenreich PA, Lee TT, Massie BM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 27-34.
4. Balli E, Fabbri G, Lucci D, Scherillo M, Tavazzi L, Maggioni AP, a nome dei Centri Partecipanti allo Studio BRING-UP. Studio BRING-UP: variabili cliniche predictive dell'utilizzo dei beta-bloccanti nello scompenso cardiaco. (abstr) *G Ital Cardiol* 1999; 29: 119.
5. Del Sindaco D, Pulignano G, Lucci D, et al, a nome dei Centri Partecipanti all'IN-CHF. Terapia dello scompenso cardiaco dell'anziano nelle strutture cardiologiche ospedaliere: dati dall'Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF). (abstr) *G Ital Cardiol* 1999; 29: 121.
6. Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, Chen J, Heiat A, Marciniak TA. National use and effectiveness of beta-blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction: National Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1998; 280: 623-9.
7. Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, Chen J, Marciniak TA. Early beta-blocker therapy for acute myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 1999; 131: 648-54.
8. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, Hertzmark E, Thibault G, Goldman L. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997; 277: 115-21.
9. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction $\geq 40\%$ treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol* 1997; 80: 207-9.
10. Barakat K, Wilkinson P, Deane A, Fluck D, Ranjadayalan K, Timmis A. How should age affect management of acute myocardial infarction? A prospective cohort study. *Lancet* 1999; 20: 955-9.
11. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 489-97.