

IMPIEGO DEI BETABLOCCANTI NELLO SCOMPENSO CARDIACO: NON SONO TUTTI UGUALI?

E. Gronda, E. Vanoli*[∞]*

***Divisione di Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare
IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni, Milano.
[∞] Università degli Studi di Pavia.**

Tachicardia, vasocostrizione cutanea, sudorazione, e diuresi ridotta sono manifestazioni ordinarie, prognosticamente sfavorevoli, dell'insufficienza cardiaca grave e, da lungo tempo, sono state interpretate come la conseguenza di un aumento dell'attività adrenergica¹. Negli anni sessanta un gruppo di ricercatori del National Institute of Health aveva documentato, infatti, che questa condizione si associava ad un'elevata concentrazione di catecolamine plasmatiche². Nonostante questa osservazione, per molti anni a seguire la terapia dell'insufficienza cardiaca è stata basata sull'uso di inotropi, in evidente contrasto con il fatto che gli inotropi naturali (le catecolamine) erano già presenti in eccesso nel paziente con scompenso cardiaco e con il fatto che il cuore, per proteggersi dalla tossicità di questo eccesso di catecolamine, andava incontro ad un rimodellamento della funzione recettoriale. Questo rimodellamento consiste in una interiorizzazione e disaccoppiamento dei recettori adrenergici (i beta 1 in prevalenza) che non solo non viene superato, ma addirittura viene peggiorato dalla somministrazione degli inotropi. Successivamente, è risultato chiaro che l'interazione tra sistema nervoso adrenergico e cuore scompensato è più complessa di quanto si ritenesse. In particolare, la sovra-esposizione cronica del cuore alla noradrenalina provoca ipertrofia, ischemia e danno miocitario³. Di conseguenza, il recupero di un fisiologico bilancio autonomico non passa per una stimolazione del sistema adrenergico (nell'intento di produrre un recupero della funzione cardiaca) ma, anzi, per la sua inibizione.

La terapia beta bloccante: stato dell'arte nel trattamento dello scompenso a frazione d'eiezione ridotta

La teoria che il sistema nervoso adrenergico avesse un ruolo disadattivo nello scompenso cardiaco cronico è stata comprovata solo sul finire degli anni '90 ed agli inizi del 2000.

In quegli anni, quattro grandi studi internazionali, prospettici, multicentrici, randomizzati, con endpoint primario basato sulla sopravvivenza globale, condotti in doppio cieco con diversi tipi di beta-bloccanti: l'US Carvedilol trial⁴ il Metoprolol CR/XL Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF)⁵, l'Heart Failure Bisoprolol Study II (CIBIS II)⁶, il Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) condotto in pazienti con insufficienza cardiaca molto avanzata, classe funzionale NYHA III o IV)⁷, hanno dimostrato che la terapia beta-bloccante costituiva la pietra angolare di maggiore tenuta nel trattamento dello scompenso cardiaco con ridotta frazione d'eiezione. È da osservare che tutti questi studi sono stati interrotti in anticipo per l'effetto altamente significativo della terapia attiva sulla mortalità.

In una meta-analisi di 22 studi che hanno coinvolto 10.135 pazienti con insufficienza cardiaca, il rischio relativo per morte e per le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco in trattamento con beta-bloccanti era dello 0.65 e del 0.64 rispettivamente. Questi effetti si traducono in 3.8 vite salvate e 4 ricoveri evitati per ogni 100 pazienti trattati con beta-bloccanti per un anno⁸. Risultati simili sono stati ottenuti con selettività per il beta 1 - recettore - specifico e bloccanti non selettivi^{9,10}.

Unica eccezione a questi risultati è lo studio condotto con bucindololo Beta-Blocker of Survival Trial (BEST)¹¹.

In questo studio, il bucindololo non ha dimostrato di ridurre la mortalità totale, ma solo quella cardiovascolare e gli eventi cardio-vascolari. In realtà dall'analisi condotta post hoc è emerso che la popolazione dello studio presentava un'inusuale percentuale di pazienti afroamericani (23%) rispetto agli altri studi condotti con beta-bloccanti (12%) e che in questa frazione di pazienti la prognosi peggiorava con il trattamento beta-bloccante.

Selezionando il sottogruppo con caratteristiche di razza comparabili agli altri studi, i risultati non erano diversi e la mortalità globale risultava egualmente migliorata dal bucindololo (hazard ratio [HR] = 0.77 [95% CI = 0.65, 0.92]), così pure la mortalità cardiovascolare (HR = 0.71 [0.58, 0.86]), la morte improvvisa (HR = 0.77 [0.59, 0.999]) e la morte per scompenso (HR = 0.64 [0.45, 0.91])¹².

Questi dati hanno comunque suggerito, per la prima volta, la possibilità che popolazioni diverse, con insufficienza cardiaca, possano presentare differente risposta al trattamento. Date le differenze razziali dimostrate nella frequenza dei polimorfismi recettoriali dei beta-recettori¹³ diventa quindi importante, nel disegno di nuovi studi, considerare la presenza di tali differenze per la risposta ai beta-bloccanti.

È da notare che esistono differenti affinità recettoriali tra i beta-bloccanti che si sono utilizzati nello scompenso sistolico: metoprololo e bisoprololo sono entrambi beta agenti 1 - recettore - selettivi, mentre bucindololo e carvedilolo sono agenti non selettivi ma con proprietà vasodilatatorie. Il carvedilolo, oltre all'affinità specifica per i recettori α_1 , possiede proprietà antiossidanti e anti-endoteline¹⁴ ed ha un'affinità recettoriale molto elevata. Il blocco dei recettori adrenergici β_2 è stato chiamato in causa per la capacità, documentata nello studio BEST, del bucindololo di inibire il rilascio di noradrenalina dalle terminazioni nervose, con un conseguente effetto simpaticolitico che, se in eccesso, può indurre effetti sfavorevoli sulla mortalità.

Per stabilire se queste differenze siano clinicamente significative è neces-

sario procedere a studi controllati che confrontino testa a testa le diverse molecole. L'unico trial sin qui condotto con questo disegno è stato il Carvedilol and Metoprolol European Trial (COMET)¹⁵, che ha confrontato gli effetti di questi due farmaci sulla mortalità per qualsiasi causa.

Il trial, tuttavia, non è stato conclusivo perché, pur avendo documentato la superiorità del carvedilolo (25 mg per due somministrazioni giornaliere) sull'endpoint primario, il risultato è stato viziato dal confronto con il metoprololo tartrato alla dose di 50 mg per due somministrazioni giornaliere.

La somministrazione del metoprololo a questa dose e con questa formulazione farmaceutica, infatti, rende l'efficacia non confrontabile con quella ottenuta nello studio MERIT HF, in cui la dose target è stata per il metoprololo succinato (CR/XL a rilascio prolungato) di 200 mg al dì in monodose. Questo non solo per il diverso dosaggio del farmaco, ma soprattutto per la diversa biodisponibilità della molecola in circolo, la cui concentrazione plasmatica per il farmaco a rilascio prolungato nelle 24 ore è sempre al di sopra del valore picco che segue alla somministrazione del farmaco nella formulazione metoprololo tartrato¹⁶. A questo si aggiunge poi la minore stabilità del legame recettoriale per i recettori β_1 miocardici del metoprololo tartrato, che ne condiziona una rapida clearance soprattutto in presenza di una concentrazione plasmatica al di sotto di quella di picco.

Questo aspetto era stato in precedenza indicato dall'inadeguato effetto conseguito dal metoprololo tartrato nello studio Metoprololo in Dilated Cardiomyopathy (MDC), condotto 10 anni prima del COMET. Nello studio MDC il metoprololo era stato somministrato alla dose di 50 mg per tre somministrazioni al dì, raggiungendo la dose media di 108 mg al giorno.

Nello studio COMET la dose giornaliera di metoprololo tartrato era stata di 50 mg per due somministrazioni al giorno, con una dose media di 85 mg al dì.

Il dato è rispecchiato dalla diversa riduzione della frequenza nei due studi: -15 b/min nello studio MDC verso -11.7 b/min nello studio COMET, a conferma della significativa minore efficacia del beta-blocco ottenuta in quest'ultimo studio¹⁶.

In realtà, l'ipotesi di una superiore efficacia di un beta-bloccante rispetto ad un altro rimane un'ipotesi al momento poco rilevante. È importante ricordare, piuttosto, che la selettività della norepinefrina per i recettori β_1 -adrenergici è tale per cui la grande maggioranza dei segnali inerenti il traffico simpatico viene effettuata con l'attivazione del recettore β_1 . Nell'animale da esperimento, quasi il 90% dell'effetto miopatico, legato all'eccesso di stimolazione adrenergica è mediato dai recettori β_1 . È facile capire perché i risultati degli studi clinici con farmaci β_1 -selettivi, come il metoprololo succinato od il bisoprololo, sono praticamente identici a quelli ottenuti con farmaci come il carvedilolo, bloccante dei recettori $\beta_1/\beta_2/\alpha_1$ ¹³.

La frequenza cardiaca è l'endpoint surrogato della sopravvivenza nella terapia dello scompenso?

Recentemente, lo studio "Systolic Heart failure treatment with the if inhibitor Ivabradine Trial" (SHIFT)¹⁷ ha dimostrato che la somministrazione di ivabradina alla dose di 10 mg per dì in una popolazione di pazienti con insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione ridotta, nel 90% dei casi già trattati

con beta-bloccanti, ha conseguito una significativa riduzione della frequenza cardiaca associata ad una significativa riduzione dell'endpoint primario combinato: ospedalizzazioni per scompenso e mortalità cardiovascolare con una mediana di follow-up di quasi 23 mesi. Il raggiungimento dell'endpoint primario nello studio è stato maggiormente condizionato dalla riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, mentre né la mortalità globale ($p=0.092$) né quella cardiovascolare sono state significativamente ridotte ($p=0.128$). Solo per la mortalità collegata a progressione dello scompenso appare delinearsi un certo successo ($p=0.014$). Vi è da osservare che l'effetto benefico dell'ivabradina si è annullato al valore cut-off della frequenza cardiaca al di sotto di 77 battiti al minuto ¹⁷.

La pubblicazione di Böhm e coll. ¹⁸, associata nello stesso numero di *Lancet*, riporta un'analisi d'accompagnamento dei dati dello SHIFT e dimostra la relazione proporzionale che esiste tra frequenza cardiaca di base ed eventi successivi nel braccio trattato con placebo, nonché la diretta associazione conseguita tra la riduzione della frequenza cardiaca osservata dopo 28 giorni di trattamento e gli eventi verificatisi successivamente.

La conclusione degli autori è che la frequenza cardiaca gioca un ruolo importante nella fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca e quindi nella prognosi della malattia.

In base a questa osservazione l'ivabradina dovrebbe essere introdotta nella popolazione con scompenso che "probabilmente" non tollera le dosi più elevate di beta-bloccante e che mantiene una frequenza cardiaca uguale o maggiore di 70 battiti a minuto. Questa asserzione è stata sostanziata dai risultati della meta-analisi pubblicata da McAlister e coll. nel 2009 ¹⁹ e condotta sui maggiori trial condotti con terapia beta-bloccante nell'insufficienza cardiaca.

Dalla meta-analisi si evidenziano alcuni importanti elementi e cioè che la frequenza cardiaca progressivamente più elevata si accompagna ad una prognosi consensualmente peggiore e che questa non è in relazione alla dose media di beta-bloccante somministrata.

Quest'asserzione era stata in parte smentita da quanto pubblicato nell'analisi post hoc dello studio MERIT HF ²⁰ dove, al termine della titolazione del farmaco, la riduzione della frequenza cardiaca in rapporto alla dose di metoprololo assunta, risultava assai maggiore nei soggetti che tolleravano solo la dose più bassa (76.5 mg /di) rispetto a quelli che tolleravano la dose più elevata (192 mg/di) per cui il rapporto tra riduzione del battito per minuto (bpm) e dose somministrata (mg) era di 0.21 bpm/mg vs 0.08 bpm/mg. I pazienti che tolleravano la dose più bassa avevano un'età più avanzata, prevalente eziologia ischemica e pressione arteriosa più bassa. Si trattava di pazienti, in media, più gravi della restante popolazione, ma non avevano caratteri specifici, distintivi "a priori". Gli stessi autori dello studio confermavano la necessità di titolare in ogni paziente il beta-bloccante in modo personalizzato, per conseguire il beneficio dimostrato negli studi in cui la mortalità è stata, in media, sempre inferiore al 10% annuo ²⁰.

Abbiamo imparato la lezione sull'uso dei beta-bloccanti e l'insegnamento che ne deriva?

Un articolo più recente del gruppo della Hull University ²¹ ha analizzato in una popolazione di 654 pazienti, con insufficienza cardiaca a ridotta FE, composita per età e comorbidità, la somministrazione di diversi tipi di beta-bloccante tra cui atenololo, timololo, sotalolo e propranololo (molecole mai testate in trial per lo scompenso cardiaco) e metoprololo tartrato, nebivololo, molecole testate che non hanno documentato effetto significativo sulla sopravvivenza globale di pazienti con insufficienza cardiaca ⁵.

Lo studio, molto criticabile per l'eterogeneità dei beta-bloccanti utilizzati, conferma tuttavia che i pazienti con età più avanzata (in media 73 anni) e con maggiori comorbidità (particolarmente insufficienza renale) hanno tollerato una dose mediamente più bassa di beta-bloccante e raggiunto la stessa frequenza cardiaca dei soggetti più giovani che avevano tollerato i dosaggi più elevati.

Indipendentemente dalla dose di farmaco assunto, la frequenza cardiaca è risultata l'indicatore significativamente correlato al miglioramento della sopravvivenza a 3 anni fra i gruppi di pazienti. Il dato conferma quanto già riportato nell'analisi post hoc della popolazione MERIT HF ⁵ e dai dati dello studio SHIFT.

Nello studio (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy) MADIT CRT, che includeva 1.820 pazienti, di cui 731 trattati solo con defibrillatore, è stata analizzata l'incidenza degli eventi cardiovascolari rispetto al diverso tipo di beta-bloccante utilizzato (metoprololo 29.9% verso carvedilolo 71.1%): è stata registrata una significativa riduzione di tutti gli eventi cardiovascolari nel gruppo che riceveva carvedilolo rispetto al sottogruppo di trattati con metoprololo ²².

L'articolo è stato pubblicato con notevole rilevanza e discusso in vari blog specializzati.

Nello studio in questione il 79.9% di pazienti veniva trattato con carvedilolo ed il 20.1% con metoprololo. Di questi ultimi, il 12.1% assumeva metoprololo tartrato ed in questi pazienti il dosaggio del metoprololo tartrato è stato trasformato in equivalente di metoprololo CR/XL per l'analisi poi eseguita.

Come già detto, la formulazione del metoprololo tartrato non si è dimostrata efficace nel trattamento dell'insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione depressa e non è indicata nel trattamento dello scompenso dalle linee guida internazionali ²³, ma il punto più discutibile dello studio è rappresentato dalla dose media di metoprololo succinato raggiunta nel follow-up, pari a 86 mg/dì, che rappresenta solo il 54% della dose media di 159 mg/dì, utilizzata nel MERIT HF (X). Per contro, la dose media di carvedilolo è stata di 31 mg/dì, pari all'81% di 37 mg/dì, dose media impiegata nello studio COPERNICUS.

È evidente che il confronto non è stato condotto ad armi pari in rapporto alle dosi appropriate indicate nei rispettivi studi controllati.

Una recente, accurata meta-analisi ²⁴, condotta confrontando le sottopopolarioni presenti nello studio CIBIS II ⁷, per la classe NYHA III e IV con frazione d'eiezione <35%, nello studio COPERNICUS ⁸ per la classe NYHA III e IV con frazione d'eiezione <25% e nel "Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in el-

derly patients with heart failure" (SENIORS)²⁵, stratificate per età >70 anni frazione d'eiezione <35%, messe a confronto con la popolazione dello studio MERIT HF⁵, ha dimostrato che per gli endpoint di mortalità globale, mortalità globale od ospedalizzazioni per cause cardiovascolari, mortalità globale od ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e la tollerabilità, il metoprololo CR/XL presenta risultati sovrapponibili a quelli del carvedilolo e del bisoprololo, indipendentemente dalla classe NYHA o dalla frazione d'eiezione.

Il nebivololo, invece, si è dimostrato meno efficace e non meglio tollerato.

La conclusione è che, sulla base dei dati di efficacia, i tre diversi beta-bloccanti correntemente indicati dalle linee guida²³ nel trattamento dell'insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione, se utilizzati alle dosi suggerite dagli studi controllati, comportano un beneficio equivalente.

Solo per il nebivololo, che nello studio SENIORS²⁵ non aveva conseguito una significativa riduzione della mortalità globale, si è dimostrata un'azione meno significativa sugli endpoint di sopravvivenza ed ospedalizzazione.

In conclusione, sul piano degli effetti biologici che sono alla base dell'efficacia dei beta-bloccanti indicati dalle linee guida nel trattamento dell'insufficienza cardiaca a frazione d'eiezione ridotta, le tre molecole (metoprololo succinato, carvedilolo e bisoprololo), che nei rispettivi studi controllati hanno dimostrato di ridurre in modo significativo la mortalità globale non hanno prodotto, a dispetto delle diverse proprietà farmacologiche, una significativa differenza nella qualità dei risultati sugli endpoint di sopravvivenza e di morbilità.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Chidsey CA, Harrison DC, Braunwald E.* Augmentation of the plasma norepinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1962; 267:650-654
- 2) *Braunwald E, Chidsey CA.* The adrenergic nervous system in the control of the normal and failing heart. *Proc R Soc Med* 1965; 58:1063-66 [Medline]
- 3) *Bristow MR.* Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101:558-569
- 4) *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
- 5) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-2007
- 6) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9-13 [Medline]
- 7) *Packer M, Coats A J, Fowler M B et al.* Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651-58
- 8) *Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL.* β -Blockers in congestive heart failure: a Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 134:550-560 [Medline]
- 9) *The 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
- 10) *Yancy CW, Fowler MB, Colucci WS, et al.* Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1358-65

- 11) *Eichhorn EJ, Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Bristow MR, Lavori PW.* A Trial of the Beta-Blocker Bucindolol in Patients with Advanced Chronic Heart Failure The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators 2001; 344:1659-67
- 12) *Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Massie BM et al.* 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 Oct; 9(5):354-63
- 13) *Moore JD, Mason DA, Green SA, Hsu J, Liggett SB.* Racial differences in the frequencies of cardiac beta(1)-adrenergic receptor polymorphisms: analysis of c145A>G and c1165G>C. *Hum Mutat* 1999; 14:271-271 [Medline]
- 14) *Epstein SE, Braunwald E.* Beta-adrenergic receptor blocking drugs: mechanisms of action and clinical applications. *N Engl J Med* 1966; 275:1106-75 [Medline]
- 15) *Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al, for the COMET Investigators.* Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:7-13
- 16) *Bristow MR, Feldman AM, Adams KF Jr, Goldstein SJ.* Selective versus nonselective beta-blockade for heart failure therapy: are there lessons to be learned from the COMET trial? *Card Fail* 2003 Dec; 9(6):444-53
- 17) *Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al, on behalf of the SHIFT Investigators.* Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; published online Aug 29.DOI:10.1016/S01406736(10)61198
- 18) *Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al, on behalf of the SHIFT Investigators.* Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 117:2377-87
- 19) *McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW.* Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150:784-94 Senior study EHI
- 20) *Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F, Fagerberg, Goldstein S, Kjekshus J, Wedel H.* Dose of Metoprolol CR/XL and Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:491-8.
- 21) *Cullington D, Goode KM, Clarck AL, Cleland JGF.* Heart rate achieved or beta-blocker dose in patients with chronic heart failure: which is the better target? *EJ HF* 2012; 14:737-747
- 22) *Ruwald HR, Ruwald ACH, Jons C, MD, Alexis J, McNitt S, Zareba W, Moss AJ.* Effect of Metoprolol Versus Carvedilol on Outcomes in MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(14):1518-26
- 23) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2012; 33 (14):1787-47
- 24) *Wikstrand J, Wedel H, Castagno D, McMurray JJV.* The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF. *J Int Med* 2014 doi:10.1111/joim 12141
- 25) *Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al.* Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005 Feb; 26(3):215-25. Epub 2005 Jan 9