

# BETA-BLOCCANTI DOPO L'INFARTO: È TEMPO DI MARCIA INDIETRO?

*G. Di Pasquale, G. V. Coutsoumbas, G. Casella, S. Zagnoni,  
L. Alessi, L. Riva, E. Filippini*

**Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna.**

Da decenni i farmaci Beta-Bloccanti (BB) hanno rappresentato una pietra miliare nel trattamento dell'infarto miocardico acuto ST elevato (STEMI) e nella sua prevenzione secondaria, come conseguenza delle evidenze scaturite da numerosi studi randomizzati condotti negli anni '70 e '80. In quegli anni il trattamento dello STEMI era sostanzialmente conservativo, limitato a cercare di riconoscerne e trattarne prontamente le complicanze aritmiche ed emodinamiche, senza possibilità di riperfusione in acuto della coronaria occlusa, con frequente significativa disfunzione ventricolare sinistra residua correlata ad un'ampia cicatrice post-infartuale e lunghi ricoveri riabilitativi. Dall'analisi di quei dati è stata elaborata una metanalisi pubblicata da Yusuf et al. nel 1985, nella quale si è osservato come i BB fossero in grado di ridurre nei pazienti con STEMI la mortalità del 23%, la morte improvvisa del 30% ed il reinfarto del 23%<sup>1</sup>. In conseguenza di tali forti evidenze, le linee guida cardiologiche nord-americane ed europee hanno indicato come mandatoria la somministrazione dei BB nello STEMI e la prescrizione dei BB alla dimissione nel post-infarto è divenuta uno dei principali indicatori di qualità nella gestione ospedaliera.

Dagli anni '70-'80 ad oggi, tuttavia, la gestione dello STEMI è completamente mutata, grazie all'avvento non solo di strategie ripersive (la trombolisi per prima, la rivascolarizzazione percutanea successivamente, con o senza stent, medicati o meno) ma anche farmacologiche (aspirina, tienopiridine, pirimidine, statine, ace-inibitori), che hanno dimostrato di essere in grado di modificare significativamente la prognosi di questi pazienti con importanti ricadute sulla riduzione di mortalità. Conseguenza di questi avanzamenti terapeutici è stata una modifica sostanziale della gestione ospedaliera dello STEMI, con riduzione delle complicanze emodinamiche ed aritmiche, ricoveri nettamente più brevi, migliore funzione ventricolare residua con limitata cicatrice infartuale e miglioramento della prognosi intra-ospedaliera ed a distanza.

I pazienti con STEMI trattati nell'era riperfusiva sono completamente diversi da quelli oggetto degli studi nell'era pre-riperfusiva. Di fronte a questa riflessione non deve apparire eretico il dubbio di non ritrovare la stessa efficacia prognostica dei BB nei pazienti con STEMI trattati con la moderna strategia riperfusiva. Vi sono dubbi anche riguardo alla durata ottimale della terapia con BB dopo STEMI, poiché non è chiaro se debba essere continuata indefinitamente anche in presenza di normale funzione ventricolare sinistra o se l'effetto sulla prognosi perduri in un tempo più breve. Le linee guida americane consigliano una durata minima di trattamento di 3 anni, mentre quelle europee raccomandano la prescrizione a lungo termine solo in presenza di ridotta funzione ventricolare sinistra.

Gli effetti sull'efficacia prognostica dei BB in un setting di coronaropatia (CAD) stabile (angina da sforzo, coronaropatia nota, precedente angioplastica coronarica/by-pass aorto-coronarico) sono ancora meno chiari. In una metanalisi Shu et al. hanno evidenziato come nei pazienti con CAD stabile i BB siano in grado di ridurre i sintomi anginosi ma non abbiano significativo effetto sulla prognosi (morte o incidenza di infarto miocardico) a distanza <sup>2</sup>. Nonostante la mancanza di evidenze in questo contesto, le linee guida sia americane che europee raccomandano l'utilizzo dei BB nella CAD stabile traslando gli effetti benefici sulla prognosi a distanza dai vecchi studi eseguiti nel post-infarto.

### **Aderenza terapeutica ed effetti collaterali dei beta-bloccanti**

Esiste inoltre il problema dell'aderenza terapeutica dei BB e degli effetti indesiderati, questi ultimi in realtà spesso eccessivamente enfatizzati.

Uno studio americano ha valutato l'aderenza terapeutica ai BB riscontrando che solo il 45% dei pazienti assumeva il farmaco ad un anno dall'infarto <sup>3</sup>. Anche in Italia gli studi BLITZ hanno documentato un sottoutilizzo dei BB nei pazienti con angina pectoris stabile che andavano incontro a IMA (59% nello studio BLITZ-1 e 61% nel BLITZ-2) <sup>4</sup>. Un altro studio osservazionale eseguito in UK ha riscontrato analogamente come la percentuale di sospensione della terapia con BB sia pari al 25% nel primo anno, per poi salire nel periodo successivo fino al 50% <sup>5</sup>.

La categoria dei farmaci BB non è priva di effetti avversi ed è verosimile che l'elevata percentuale di interruzione sia in larga parte attribuibile agli effetti collaterali, tali da limitarne tollerabilità ed aderenza. I BB possono avere effetti avversi di diversa natura:

- effetti cardiovascolari: i BB agiscono sulla frequenza cardiaca e sulla conduzione atrio-ventricolare, potendo aggravare una disfunzione sinusale o un disturbo di conduzione atrio-ventricolare già presente di base;
- effetti metabolici: i BB sono correlati ad effetti metabolici sfavorevoli, quali l'aumento dei trigliceridi, la riduzione del colesterolo HDL e la riduzione della sensibilità insulinica, cui consegue un aumentato rischio di insorgenza di diabete mellito <sup>6</sup>;
- astenia: una significativa astenia può conseguire ad effetti farmacologici dei BB, quali bradicardia, riduzione della gittata cardiaca, alterazioni del flusso ematico regionale a livello del tessuto muscolare e riduzione della glicoge-

- nolisi epatica. Una metanalisi di trial randomizzati ha riscontrato come l'astenia rappresenti una significativa causa di sospensione dei BB (RR 2.63) <sup>7</sup>;
- disfunzione sessuale: da decenni è noto il possibile ruolo negativo dei BB sulla funzione sessuale. Un'ampia metanalisi di trial randomizzati ha confermato questo effetto collaterale, ridimensionandone tuttavia la prevalenza (RR 1.22) e sottolineando come sia probabile che ansia, depressione ed effetto placebo possano avere un ruolo importante in questo contesto <sup>2</sup>;
  - depressione: un'analisi dello studio INVEST ha osservato come i BB si associno ad un peggioramento dei sintomi di depressione dell'umore <sup>8</sup>;
  - disfunzione arteriosa vasomotoria: nel passato i BB sono stati associati ad un peggioramento del fenomeno di Raynaud e dell'arteriopatia periferica <sup>9</sup>, oltre ad un incremento degli episodi di angina vasospastica. Dati più recenti provenienti da metanalisi tuttavia non hanno confermato l'effetto negativo dei BB nel peggiorare la "claudicatio intermittens" <sup>10</sup>;
  - broncospasma: i BB, infine, possono peggiorare il broncospasma in soggetti asmatici o con broncopneumopatia cronica ostruttiva. Nonostante questo effetto negativo, i BB hanno dimostrato di ridurre significativamente la mortalità dopo Infarto Miocardico Acuto (IMA), anche in questa categoria di pazienti, avendo cura di utilizzare basse dosi di BB beta-1 selettivi a breve durata di azione <sup>11</sup>.

## **Evidenze dell'efficacia dei BB nell'era moderna**

Mancano studi randomizzati di confronto tra BB e placebo in pazienti che possono beneficiare di tutte le moderne strategie ripercussive e dei nuovi trattamenti farmacologici disponibili nell'attuale pratica clinica, tranne che in un setting specifico di disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco. Lo studio CAPRICORN ha confrontato il carvedilolo vs placebo in 1.959 pazienti con IMA e disfunzione ventricolare sinistra (FEV<sub>sn</sub> <40%), riscontrando una riduzione della mortalità totale nei pazienti trattati con BB (12% vs 15%; P=0.03), consentendo di confermare l'utilità di tale terapia anche nell'era moderna <sup>12</sup>. Al di fuori di questo specifico scenario, tuttavia, le evidenze da trial clinici randomizzati sono carenti ed i dati disponibili sono unicamente estrapolati da studi osservazionali retrospettivi o metanalisi di studi clinici randomizzati eseguiti con altre finalità.

Possiamo distinguere due principali contesti clinici nei quali in modo indiretto è stata valutata l'efficacia dei BB nei pazienti con cardiopatia ischemica gestiti con i moderni trattamenti: lo STEMI e la coronaropatia stabile.

## **STEMI**

Le evidenze disponibili sull'utilizzo dei BB nello STEMI sottoposto ai trattamenti contemporanei sono principalmente derivate da studi osservazionali retrospettivi.

Uno studio osservazionale multicentrico retrospettivo condotto recentemente in Francia all'interno del registro FAST-MI ha valutato la correlazione tra la frequenza cardiaca alla dimissione in 3.079 pazienti ricoverati per IMA (STEMI o non ST elevato) e la mortalità nei successivi 5 anni. Nel primo an-

no, una frequenza cardiaca >75 bpm, indipendentemente dall'utilizzo di terapia con BB, è risultata fortemente correlata ad incremento della mortalità (HR 1.39) rispetto ai pazienti con <75 bpm (fig. 1)<sup>13</sup>. Questo lavoro sottolinea l'importanza prognostica della frequenza ottimale nel post-infarto, a prescindere dalla modalità di raggiungimento del target.

Uno studio osservazionale eseguito su 2.442 pazienti con STEMI sottoposti ad efficace angioplastica primaria arruolati negli studi PAMI sono stati suddivisi a seconda della somministrazione (1.661 pz) o meno (781 pz) di BB alla dimissione e sono stati seguiti con follow-up di circa 6 mesi<sup>14</sup>. L'assunzione di BB è risultata correlata ad una significativa riduzione della mortalità totale (2.2 vs 6.6%;  $p<0.0001$ ) e degli Eventi Cardiovascolari MAggiori (MACE) (14 vs 17%;  $p=0.036$ ) (fig. 2). Questo risultato è guidato principalmente dai pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (FE Vsn  $\leq 50\%$ ) e coronaropatia multivasale, nei quali l'utilizzo dei BB è risultato particolarmente efficace nel ridurre gli eventi. Al contrario, l'analisi condotta nel sottogruppo dei pazienti con normale funzione ventricolare sinistra e coronaropatia monovasale non ha raggiunto la significatività statistica.

Un altro studio osservazionale è stato condotto su 910 pazienti con STEMI trattati con angioplastica primaria con stent medicati suddivisi in due gruppi a seconda della prescrizione alla dimissione di BB (349 pz) o meno (561 pz) e seguiti con un follow-up di circa 3 anni<sup>15</sup>. Dopo questo intervallo temporale non sono emerse differenze significative in termini di mortalità totale (6.6 vs 6.6%;  $p=0.85$ ) o MACE (13.5 vs 12.1%;  $p=0.91$ ). Dall'analisi dei sottogruppi, analogamente allo studio precedente, è emerso un significativo vantaggio prognostico nei pazienti con ridotta funzione ventricolare sinistra (FEVsn  $\leq 40\%$ ) (mortalità 6.4 vs 17.4%;  $p=0.04$  e MACE 14.5 vs 31.8%;  $p=0.009$ ) (fig. 3).

Un ampio studio retrospettivo ha analizzato 5.628 pazienti consecutivi ricoverati per STEMI trattati con angioplastica primaria, suddividendoli a seconda della somministrazione (2.880 pz) o meno (2.748 pz) di BB alla dimissione<sup>16</sup>. Al termine dei 3 anni di follow-up i BB non hanno portato alcun van-

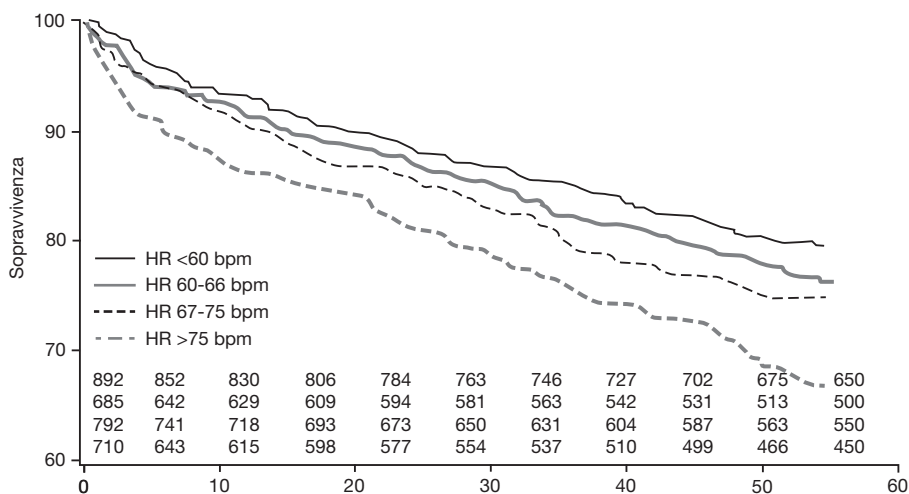


Fig. 1. Rapporto tra frequenza cardiaca e mortalità dopo IMA<sup>13</sup>.

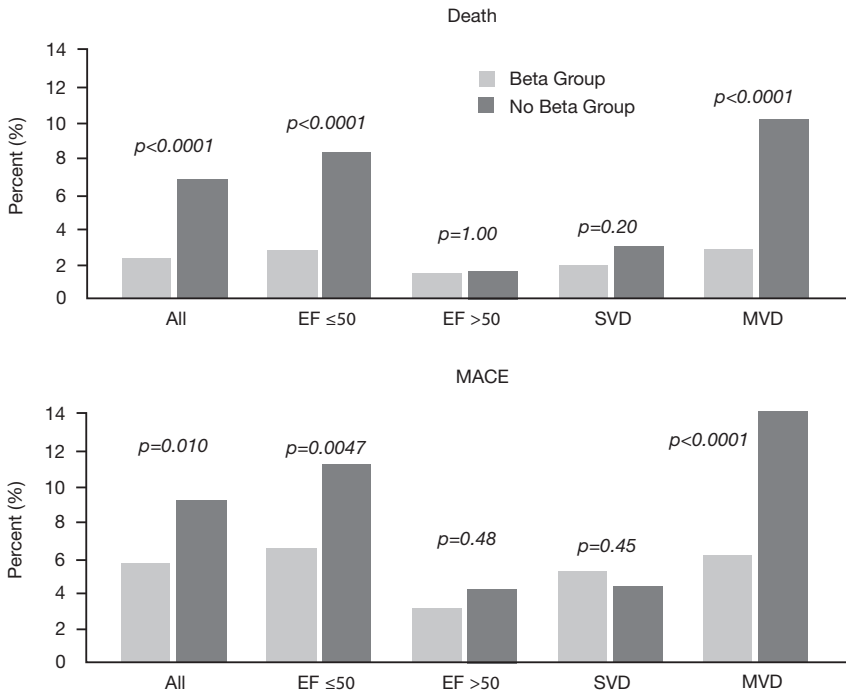


Fig. 2. Incidenza di morte e MACE a 6 mesi da STEMI trattato con angioplastica primaria a seconda dell'assunzione o meno di beta-bloccanti<sup>14</sup>.  
 Legenda: (EF = frazione di eiezione; SVD = coronaropatia monovasale; MVD = coronaropatia multivasale).

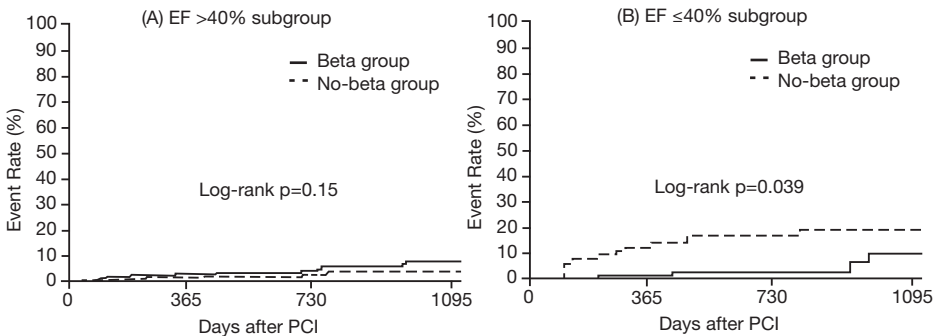


Fig. 3. Incidenza di mortalità nel follow-up dopo STEMI in relazione alla funzione ventricolare sinistra<sup>15</sup>.

taggio prognostico in termini di riduzione di mortalità (5.2 vs 6.2%;  $p=0.53$ ). L'analisi dei sottogruppi ha evidenziato una prognosi migliore unicamente nei pazienti ad alto rischio (GRACE score elevato  $\geq 121$ ) e nei pazienti trattati con diuretici (probabile indicatore di scompenso o disfunzione ventricolare sinistra) (fig. 4).

Una recente analisi retrospettiva dei 21.954 pazienti con STEMI arruolati nel registro GRACE ha valutato gli eventi clinici nei 13.110 pazienti trattati con BB<sup>17</sup>. La somministrazione precoce endovena di BB è risultata associata ad una prognosi peggiore (mortalità intraospedaliera OR 1.41), mentre la somministrazione per os più tardiva ( $>24$  ore dall'ingresso) è risultata fortemente correlata ad una minore mortalità intraospedaliera (OR 0.44), suggerendo un effetto favorevole dei BB con questa modalità di somministrazione.

È stata recentemente pubblicata un'ampia metanalisi di tutti i trial numericamente consistenti ( $\geq 100$  pazienti arruolati) di confronto tra BB e placebo in pazienti con STEMI. Sono stati esclusi gli studi specifici in soggetti con disfunzione ventricolare sinistra, dal momento che in tale setting esiste un'evidenza di efficacia dei BB anche in epoca moderna<sup>18</sup>. I 60 trial così individuati, per un totale di oltre 100.000 pazienti, sono stati suddivisi in due gruppi, a seconda dell'epoca di conduzione:

- “pre-riperfusiva”: studi che hanno arruolato prevalentemente pazienti trattati con strategia conservativa (48 trial-31.479 pazienti);
- “riperfusiva”: studi con  $\geq 50\%$  dei pazienti trattati con trombolisi o angioplastica primaria (12 trial-48.806 pazienti, 45.852 dei quali provenienti dallo studio COMMIT)<sup>19</sup>.

Per ciascuno dei due gruppi è stata analizzata l'incidenza di mortalità totale (end-point primario) o l'incidenza composta di re-infarto, angina, morte cardiovascolare, scompenso cardiaco, shock, stroke e sospensione della terapia (end-point secondario).

I risultati sono stati analizzati suddividendo ulteriormente gli studi in trial di “fase acuta” (inizio di BB/placebo entro 48 ore dall'esordio dei sintomi) o di “fase post-acuta” (inizio della terapia oltre le 48 ore dall'esordio dei sintomi) poiché la mortalità dopo STEMI appare massima nelle prime 48 ore:

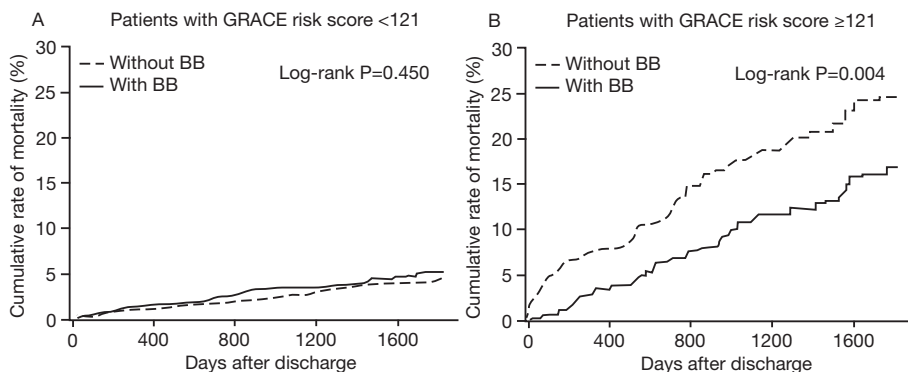


Fig. 4. Incidenza di mortalità in pazienti con STEMI trattati con angioplastica primaria a seconda del GRACE-score calcolato inferiore o superiore a 121<sup>16</sup>.

- 1) negli studi di “fase acuta” dello STEMI (<48 ore) i BB hanno dimostrato di ridurre la mortalità totale in epoca “pre-riperfusiva” ma non nell’era “riperfusiva” (Incident Rate Ratio-IRR = 0.86 vs 0.94; P =0.02). Per quanto concerne l’end-point secondario, nei trial “pre-riperfusivi” i BB nel confronto con il placebo hanno confermato l’efficacia nel ridurre l’incidenza di morte cardiovascolare (IRR 0.87), recidive di infarto (IRR 0.78) e angina (IRR 0.88), senza differenze nell’incidenza di scompenso cardiaco, shock cardiogeno o stroke. Nei trial “riperfusivi” i BB hanno mantenuto efficacia nel ridurre unicamente l’incidenza di re-infarto (IRR 0.72) e angina (IRR 0.88), a spese di un’aumentata incidenza di scompenso cardiaco (IRR 1.10), shock cardiogeno (IRR 1.29) e sospensione della terapia (IRR 1.64) ed in assenza di un vantaggio in termini di mortalità cardiovascolare (IRR 1.00).
- 2) Negli studi di “fase post-acuta” dello STEMI (>48 ore) i risultati sono stati in gran parte sovrapponibili a quelli dei trial di “fase acuta”.

Nei trial di “fase acuta” è stato ulteriormente valutato l’effetto sulla prognosi della somministrazione endovena di BB, con evidenza di vantaggio in termini di riduzione di mortalità totale e cardiovascolare negli studi “pre-riperfusivi”, mentre nei trial recenti eseguiti in epoca “riperfusiva” tale somministrazione pur correlandosi ad una minore incidenza di reinfarto miocardico ed angina, è risultata gravata da maggiore incidenza di scompenso cardiaco e shock cardiogeno, in assenza di alcun vantaggio in termini di mortalità totale e cardiovascolare.

Infine, allo scopo di definire meglio la durata ottimale della terapia con BB è stata eseguita un’ulteriore suddivisione dei trial “pre-riperfusivi” e “riperfusivi” a seconda della durata media del follow-up. Nei trial “pre-riperfusivi” i BB hanno mantenuto un significativo vantaggio prognostico rispetto al placebo in termini di riduzione della mortalità per tutti gli intervalli temporali valutati (<30 giorni; 30 giorni-1 anno; >1 anno). Nei trial “riperfusivi” i BB nei primi 30 giorni hanno documentato una significativa riduzione di incidenza di re-infarto miocardico o angina pectoris a spese di una maggiore incidenza di scompenso e shock cardiogeno, mentre oltre i 30 giorni hanno determinato unicamente un incremento dell’incidenza di scompenso cardiaco e sospensione della terapia.

Data la predominanza numerica dei pazienti provenienti dallo studio COMMIT, è stata ripetuta l’analisi sui trial “riperfusivi” escludendo i pazienti provenienti da tale trial, ottenendo i medesimi risultati in termini di end-point primario e secondario. Infine è stata eseguita un’ulteriore valutazione che ha registrato un calo progressivo di effetto benefico dei BB all’aumentare della percentuale di pazienti trattati con strategia riperfusiva nei diversi studi.

Le differenze osservate rispecchiano il notevole mutamento delle caratteristiche dei pazienti oggetto dei diversi studi negli anni, passando dallo studio ISIS-1<sup>20</sup> nel quale solo il 5% assumeva aspirina e nessuno era sottoposto a riperfusione coronarica, fino allo studio COMMIT<sup>19</sup>, dove tutti i pazienti assumevano aspirina, una metà in associazione con clopidogrel, 2/3 con ace-inibitori ed il 54% era stato sottoposto a trombolisi.

Nei commenti di questa metanalisi gli Autori osservano come le caratteristiche dei pazienti trattati in epoca pre-riperfusiva, con ampie cicatrici post-infartuali, li rendessero ad alto rischio di aritmie da rientro, amplificando l’effetto anti-aritmico dei BB, con importanti ripercussioni sulla mortalità totale

ed aritmica. Al contrario, nell'era attuale la precoce riperfusione coronarica limita notevolmente l'estensione della cicatrice infartuale, con conseguente riduzione del rischio aritmogeno, e le terapie concomitanti contribuiscono ulteriormente a ridurre il rischio di aritmie ventricolari e dunque ad assottigliare il beneficio dei BB sulla mortalità aritmica. L'azione inotropica negativa esercitata dai BB potrebbe inoltre aggravare la disfunzione di miocardio solo stordito dall'ischemia, con conseguente maggiore incidenza di scompenso cardiaco e shock cardiogeno, bilanciando negativamente il beneficio antiaritmico con un effetto complessivo neutro sulla mortalità totale.

La conclusione degli Autori è che a differenza dei pazienti con infarto miocardico esteso o non riperfuso, nei quali i BB hanno documentato effetto benefico nel ridurre la mortalità, nei pazienti con STEMI efficacemente riperfuso, i BB possano essere utili a breve termine (nei primi 30 giorni) unicamente allo scopo di ridurre re-infarto miocardico e angina post-infartuale pagando lo scotto di un aumentato rischio di scompenso cardiaco e shock cardiogeno.

### **Coronaropatia stabile**

Bauters et al. hanno analizzato i dati relativi a 4.184 pazienti del registro CORONOR con CAD stabile (> 1 anno da IMA o precedente rivascolarizzazione coronarica o stenosi coronarica > 50%), il 79% dei quali in terapia con BB, seguendoli con un follow-up medio di circa 2 anni<sup>21</sup>. In questo periodo la mortalità totale è risultata sovrapponibile a quella attesa per età (3.3% annuo), principalmente rappresentata da cause non cardiovascolari (1.8% annuo), a riprova degli effetti benefici sulla prognosi della terapia contemporanea nella cardiopatia ischemica. La prognosi peggiore è risultata ad appannaggio dei sottogruppi di pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, scompenso cardiaco e CAD multivasale non rivascolarizzata.

Una successiva analisi eseguita sempre da Bauters et al. ha analizzato i dati relativi a 1.678 pazienti selezionati tramite propensity score dal totale dei soggetti del Registro CORONOR con CAD stabile, suddividendoli in due gruppi a seconda dell'utilizzo o meno di BB all'inizio dello studio<sup>22</sup>. Dopo un follow-up mediano di 24 mesi, l'incidenza di mortalità cardiovascolare è risultata nettamente più bassa nei pazienti che assumevano BB rispetto ai pazienti privi di tale terapia (HR 0.43; P =0.01).

Un altro studio osservazionale eseguito in Giappone su 5.288 pazienti con CAD stabile sottoposti dal 2005 al 2007 ad angioplastica coronarica, in assenza di precedente infarto miocardico (IMA) o scompenso cardiaco, e seguiti per circa 3 anni, ha rilevato una maggiore incidenza di morte cardiaca o IMA in pazienti che assumevano BB (21% del totale) rispetto ai pazienti privi di tale terapia (4.9 vs 3.4%; p=0.02)<sup>23</sup>. Gli Autori sottolineano che la bassa incidenza di eventi complessiva, verosimilmente attribuibile al largo uso di antiaggreganti, statine, ace-inibitori e ad una rivascolarizzazione ottimale, possa avere ridotto il potere statistico dello studio nel trarre conclusioni.

Un ampio studio osservazionale ha analizzato i dati estrapolati dal registro REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) relativi a oltre 21.000 pazienti selezionati tramite propensity score dal database generale di oltre 44.000 pazienti e divisi in tre gruppi (pazienti con precedente IMA,



pazienti con CAD nota senza precedente IMA e pazienti unicamente con fattori di rischio per CAD), ulteriormente suddivisi in due sottogruppi a seconda dell'utilizzo o meno di BB <sup>24</sup>.

Durante il successivo follow-up (in media 44 mesi) è stato valutato come end-point primario l'incidenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico o stroke (e in aggiunta come end-point secondario anche l'ospedalizzazione per eventi aterotrombotici e l'esecuzione di procedure di rivascularizzazione). A sorpresa non è emerso alcun vantaggio dall'assunzione di BB nei tre gruppi individuati, con una tendenza all'aumento di eventi in assenza di precedente IMA:

- 1) post-IMA: l'incidenza degli eventi è risultata sovrapponibile tra pazienti che assumevano BB e pazienti privi di tale terapia sia per l'end-point primario (16.9% vs 18.6%;  $p=0.14$ ) che quello secondario (30.9% vs 33.1%). È stata eseguita un'ulteriore sottoanalisi di coorte unicamente dei pazienti con infarto miocardico recente (<1 anno). In questo gruppo selezionato la terapia con BB è risultata efficace nel ridurre unicamente l'end-point secondario senza alcun effetto sull'end-point primario.
- 2) CAD: l'incidenza di end-point primario è risultata sovrapponibile tra pazienti che assumevano BB e pazienti privi di tale terapia (12.9% vs 13.5%;  $P=0.31$ ) mentre l'end-point secondario è risultato più frequente nei pazienti in BB (30.6% vs 27.8%;  $p=0.01$ ).
- 3) Fattori di rischio per CAD: l'incidenza degli eventi è risultata più elevata tra i pazienti che assumevano BB rispetto ai pazienti privi di tale terapia sia per l'end-point primario (14.2% vs 12.1%;  $p=0.02$ ) che per l'end-point secondario (22% vs 20.2%;  $p=0.04$ ).

La conclusione degli Autori riguarda l'opportunità di ridimensionare l'appropriatezza dell'indicazione alla terapia con BB in assenza di IMA recente o scompenso cardiaco cronico.

Analoghi risultati si sono ottenuti dall'analisi retrospettiva dei dati del CHARISMA, valutando gli eventi (IMA, stroke e mortalità cardiovascolare) nei 28 mesi di follow-up a seconda dell'assunzione o meno di BB in 4.772 pazienti con precedente IMA, 7.804 pazienti con CAD nota e 2.101 pazienti unicamente con fattori di rischio per CAD <sup>25</sup>. Nei pazienti con precedente IMA i BB hanno mostrato un ruolo determinante nel ridurre l'end-point composito (7.1 vs 10.2% -  $p=0.021$ ), principalmente attraverso una riduzione del re-infarto, senza effetti sulla mortalità. Al contrario, negli altri due gruppi di pazienti i BB non sono risultati correlati ad una riduzione di eventi.

Infine, è stato pubblicato un ulteriore recente studio osservazionale retrospettivo relativo a 26.793 pazienti dimessi con la diagnosi di cardiopatia ischemica (angina o IMA) e seguiti con un follow-up medio di 3.7 anni, suddividendoli in due gruppi a seconda dell'assunzione (19.843 pz) o meno di BB durante il follow-up <sup>26</sup>. I pazienti trattati con BB hanno avuto un beneficio in termini di riduzione di mortalità (HR 0.9) e dell'insieme di morte/IMA (HR 0.92) rispetto ai pazienti privi di tale terapia. Questo beneficio appare tuttavia esclusivamente trascinato dai pazienti con recente IMA (HR 0.85), mentre nella restante quota di soggetti non si raggiunge la significatività statistica (HR 1.02).

Questo lavoro è stato accompagnato da un editoriale che sottolinea la carenza di evidenze provenienti da studi randomizzati relativi all'uso di BB in un setting di CAD stabile senza sintomi o ischemia, evidenziando tuttavia l'enorme difficoltà nel condurre un trial al riguardo che, dato il basso numero di

eventi, richiederebbe un numero enorme di pazienti, con conseguenti costi molto elevati<sup>27</sup>. Data l'assenza di evidenze ed i risultati non promettenti derivati dagli studi osservazionali, gli Autori suggeriscono di riconsiderare l'utilizzo sistematico dei BB nella CAD, raccomandandone un sicuro impiego solo in pazienti sintomatici, in quelli dopo IMA o nei soggetti con disfunzione ventricolare sinistra/scompenso cardiaco.

Dal momento che la maggior parte delle informazioni relative all'utilizzo dei BB nella cardiopatia ischemica in era moderna derivano da studi di coorte ed osservazionali, è doveroso richiamare grande cautela nel trasferire queste informazioni nella pratica clinica<sup>28</sup>. I punti deboli di questi studi osservazionali derivano da una serie di possibili bias riguardanti:

- indicazione: l'utilizzo dei BB, non essendo randomizzato, può essere stato influenzato da elementi clinici tali da selezionare una popolazione con CAD più severa, ad esempio pazienti sintomatici;
- controindicazione: i BB possono essere stati evitati in soggetti con bradicardia, ipotensione, scompenso cardiaco severo o broncopneumopatia cronica ostruttiva, tutti fattori correlati ad una prognosi peggiore;
- selezione: gli studi osservazionali, valutando l'assunzione o meno dei BB in un dato momento, escludono i pazienti che, pur avendo iniziato tale terapia in precedenza, erano stati costretti a sospenderla per effetti collaterali o intolleranza, sovrastimandone i benefici.

Gli studi osservazionali, inoltre, spesso non forniscono informazioni corrette circa il tipo di BB utilizzato e soprattutto la dose prescritta e realmente assunta che, se insufficiente, può determinare una significativa riduzione di efficacia farmacologica e conseguentemente prognostica.

## **Raccomandazione delle Linee Guida**

Le Linee Guida (LG) hanno riflesso negli anni il mutamento delle evidenze scientifiche e il ridimensionamento delle certezze sugli effetti benefici dei BB nella CAD.

### ***Linee Guida sullo STEMI della European Society of Cardiology***

Nelle prime LG Europee dello STEMI pubblicate nel 1996<sup>29</sup> viene suggerito l'utilizzo di BB, sottolineandone ancora un uso subottimale in fase acuta e suggerendo la somministrazione endovena precoce in presenza di ipertensione arteriosa, tachicardia o persistenza di dolore toracico nonostante oppioidi. Le successive LG europee del 2003<sup>30</sup> e del 2008<sup>31</sup> sottolineano la forza scientifica della raccomandazione alla terapia con beta-bloccante sia in fase acuta (I A) che a lungo termine (I A) in tutti i pazienti che tollerano tale terapia indipendentemente da pressione arteriosa o funzione ventricolare sinistra, tuttavia con un down-grade dell'indicazione alla somministrazione endovena in fase acuta (IIb A). Le ultime LG Europee sullo STEMI pubblicate nel 2012<sup>32</sup> riducono la forza dell'indicazione alla prescrizione di BB, riservando la raccomandazione I A unicamente ai pazienti con scompenso cardiaco e ridotta funzione ventricolare sinistra e riducendo con un down-grade la raccomandazione a IIa B negli altri pazienti. La somministrazione di BB endovena in acuto viene ulteriormente declassata a pratica da evitare (classe III) tranne che in

presenza di ipertensione, elevata frequenza cardiaca ed assenza di scompenso cardiaco.

### *Linee Guida sulla CAD stabile della European Society of Cardiology*

Le LG pubblicate nel 2013 sulla CAD stabile<sup>33</sup> sottolineano l'assenza di studi randomizzati di conferma dell'azione benefica dei BB in questo setting, suggerendo in classe I unicamente aspirina/clopidogrel, statine e ace-inibitori/antagonisti recettoriali dell'angiotensina per prevenire eventi. In questo contesto i BB vengono indicati esclusivamente nei pazienti sintomatici (I A), in alternativa ai calcio-antagonisti, per ridurre incidenza e frequenza degli episodi ischemici migliorando la tolleranza allo sforzo, e nei pazienti asintomatici solo in presenza di ampia area ischemica (IIa). Analogamente, le più recenti LG sulla rivascolarizzazione pubblicate nel 2014<sup>34</sup> suggeriscono l'utilizzo dei BB unicamente in pazienti con CAD e disfunzione ventricolare sinistra o scompenso cardiaco (I A), sottolineando le scarse evidenze di efficacia dei BB negli studi clinici condotti nella CAD stabile (tab. I). Analoghe evoluzioni hanno subito negli anni le raccomandazioni delle LG americane (tab. II)<sup>35</sup>.

### **Conclusioni**

Non c'è da meravigliarsi se i miracolosi effetti dei BB nello STEMI osservati nei trial condotti negli anni '70-'80 in era pre-riperfusionazione non sono più riscontrabili oggi nei pazienti con STEMI trattati con angioplastica primaria.

La mortalità intraospedaliera dell'infarto è crollata rispetto al passato, arrivando nei registri italiani più recenti a valori di circa il 4% ed anche la mortalità a 6-12 mesi si è drasticamente abbassata<sup>36-38</sup>. In una popolazione di pazienti a rischio estremamente più basso rispetto al passato diventa molto difficile dimostrare il beneficio di qualsiasi trattamento farmacologico aggiuntivo rispetto alla riperfusionazione. Questo vale per i BB, ma la stessa cosa è stata osservata per altri farmaci quali gli n-3 PUFA e gli ACE inibitori, che nella popolazione degli STEMI del passato avevano evidenziato benefici prognostici significativi.

Fatte queste premesse, non riteniamo che sia "tempo di marcia indietro"

*Tabella 1* - Evoluzione delle raccomandazioni ESC sull'uso dei beta-bloccanti nello STEMI.

1996 <sup>29</sup>	2003/2008 <sup>30,31</sup>	2012 <sup>32</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indicato utilizzo di BB.</li> <li>- Suggerita somministrazione ev precoce in ipertensione, tachicardia o dolore toracico persistente nonostante oppioidi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IN FASE ACUTA: iniziare BB in fase acuta (I A), eventualmente con somministrazione ev (IIb A).</li> <li>- IN CRONICO: somministrare BB a lungo termine in tutti i pazienti, indipendentemente da pressione arteriosa o funzione ventricolare sin. (I A).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Controindicata somministrazione ev di BB (III) a meno di ipertensione, elevata FC ed assenza di scompenso cardiaco.</li> <li>- Fortemente indicati in pazienti con scompenso cardiaco e ridotta funzione ventricolare sin. (IA).</li> <li>- Suggesti negli altri pazienti a meno di controindicazioni (IIa B).</li> </ul>

Tabella II - Evoluzione delle raccomandazioni AHA/ACC sull'uso dei beta-bloccanti in STEMI e in prevenzione secondaria (Da 35, modificata).

1995	2001	2006/2007	2011/2012
- Iniziare 5-28 gg dopo IMA ad alto rischio e proseguire $\geq 6$ mesi.	- Iniziare in tutti i pazienti dopo IMA o SCA e proseguire indefinitamente.	- Iniziare in tutti i pazienti con IMA, SCA, disfunzione Vsn con o senza sintomi e proseguire indefinitamente (IA). - Considerare terapia cronica per tutti i pazienti con CAD, vasculopatia periferica o diabete (IIa C).	- Somministrare a tutti i pazienti con FEVsn ridotta con scompenso o precedente IMA (solo carvedilolo, metoprololo o bisoprololo) (IA). - Iniziare in tutti i pazienti con IMA/SCA e FEVsn normale e proseguire per 3 anni (IB). - Terapia iniziale in pazienti con CAD stabile sintomatica (IB). - Ragionevole proseguire >3 anni in pazienti con IMA/SCA e FEVsn normale (IIa B). - Ragionevole in pazienti con FEVsn ridotta senza scompenso o precedente IMA (IIa C). - Considerarli come terapia cronica in tutti gli altri pazienti con CAD o altra vasculopatia (IIb C).

Legenda: IMA = infarto miocardico acuto; SCA = sindrome coronarica acuta; Vsn = ventricolo sinistro; CAD = coronaropatia; FEVsn = frazione di eiezione ventricolare sinistra.

per l'impiego dei BB dopo l'infarto. Questa sembra essere del resto la posizione dei cardiologi italiani improntata ad un comportamento di saggia prudenza. La prescrizione di BB alla dimissione dopo STEMI in era di angioplastica primaria è infatti superiore al 70% nei registri più recenti dell'ANMCO (76.6% IN ACS Outcome, 78.7% MANTRA, 89% BLITZ 4) <sup>36-30</sup>.

Esistono ampie evidenze, riportate in questa rassegna, che i BB anche in era moderna di angioplastica primaria continuano ad avere un effetto benefico sulla mortalità dei pazienti con STEMI ad alto rischio (GRACE score > 120), in particolare in quelli con disfunzione ventricolare sinistra (FE  $\leq 50\%$ ) o con malattia coronarica multivasale. Esiste inoltre una percentuale non trascurabile di pazienti con STEMI (stimabile intorno al 30%) che non riceve terapia riperfusiva con angioplastica primaria o trombolisi e presenta quindi ischemia persistente, nei quali il trattamento con BB trova sicura indicazione. Di certo la somministrazione precoce nel paziente con STEMI in fase acuta non trova più giustificazione, ma in realtà in Italia questa modalità di trattamento non ha mai riscosso molto successo. Anche per quanto riguarda la durata del trattamento, la prescrizione dei BB alla dimissione dopo infarto non deve necessariamente implicare un trattamento long-life, dal momento che le evidenze del beneficio dei BB sono limitate al massimo a tre anni dall'infarto.

Volendo dare dei messaggi pratici per l'utilizzo dei BB dopo l'infarto è possibile distinguere pazienti con STEMI, nei quali l'indicazione è certa, e pazienti nei quali l'indicazione può essere individualizzata.

Pazienti con indicazioni certe alla terapia con BB sono quelli con le seguenti caratteristiche:

- scompenso cardiaco o residua disfunzione ventricolare sinistra (FE  $\leq 50\%$ );
- malattia coronarica multivasale;

- angina pectoris residua;
- STEMI non trattati con terapia riperfusiva;
- riperfusione inefficace;
- coesistenza di fibrillazione atriale.

È improbabile che nei prossimi anni vengano condotti trial clinici per dimostrare l'efficacia dei BB in pazienti con STEMI trattati con angioplastica primaria e con residua funzione ventricolare sinistra conservata. In questi pazienti può essere ragionevole continuare ad utilizzare i BB alla dimissione, soprattutto in quelli con frequenza cardiaca "elevata" (>75 bpm), possibile indicatore di iperattivazione adrenergica, e nei pazienti che non devono già assumere un numero elevato di farmaci a causa delle comorbidità. Al momento del primo controllo post-dimissione (di solito a 30-45 giorni) andrà valutato se la terapia con BB è ben tollerata e se l'aderenza complessiva del paziente ai farmaci è soddisfacente. In questo caso può essere ragionevole la prescrizione della terapia BB per i primi 12 mesi dopo l'infarto.

Nella CAD stabile le indicazioni attuali ai BB sono limitate ai pazienti sintomatici per angina ed ai pazienti con estesa ischemia miocardica inducibile, in assenza di possibilità di risoluzione dell'ischemia mediante rivascolarizzazione percutanea o chirurgica.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Yusuf S, Peto R, Lewis J *et al.* Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27:335-71
- 2) Shu DF, Dong BR, Lin XF *et al.* Long-term beta blockers for stabile angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2012; 19:330-41
- 3) Kramer JM, Hammill B, Anstrom KJ *et al.* National evaluation of adherence to beta-blocker therapy for 1 year after acute myocardial infarction in patients with commercial health insurance. *Am Heart J* 2006; 152:454, e1-e8
- 4) Casella G, Di Pasquale G, Tavazzi L, *et al.* Heart rate as a therapeutic target for stable angina. Role of anti-ischemic agents and their underuse in Italy. *G Ital Cardiol* 2007; 8:207-14
- 5) Kalra PR, Morley C, Barnes S, *et al.* Discontinuation of beta-blockers in cardiovascular disease: UK primary care cohort study. *Int J Cardiol* 2013; 167:2695-99
- 6) Cooper-Dehoff R, Cohen JD, Bakris GL, *et al.* Predictors of development of diabetes mellitus in patients with coronary artery disease taking antihypertensive medications (findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study - INVEST). *Am J Cardiol* 2006; 98:890-4
- 7) Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002; 288:351-7
- 8) Ried LD, Tueth MJ, Handberg E, Kupfer S, Pepine CJ. A study of antihypertensive drugs and depressive symptoms (SADD-Sx) in patients treated with a calcium antagonist versus an atenolol hypertension treatment strategy in the International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST). *Psychosom Med* 2005; 67:398-406
- 9) Fogoros RN. Exacerbation of intermittent claudication by propranolol. *N Engl J Med* 1980; 302:1089
- 10) Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of rando-

- mized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991; 151:1769-76
- 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
  - 12) *The CAPRICORN Investigators.* Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1385-90
  - 13) *Seronde MF, Geha R, Puymirat E, et al.* Discharge heart rate and mortality after acute myocardial infarction. *Am J Med* 2014; 127:954-62
  - 14) *Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, et al.* Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1773-9
  - 15) *Ozasa N, Kimura T, Morimoto T, et al.* Lack of effect of oral beta-blocker therapy at discharge on long-term clinical outcomes of ST-segment elevation acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2010; 106:1225-33
  - 16) *Nakatani D, Sakata Y, Suna S, et al.* Impact of beta blockade therapy on long-term mortality after ST-segment elevation acute myocardial infarction in the percutaneous coronary intervention era. *Am J Cardiol* 2013; 111:457-64
  - 17) *Park KL, Goldberg RJ, Anderson FA, et al.* Beta-blocker use in ST-segment elevation myocardial infarction in the reperfusion era (GRACE). *Am J Med* 2014; 127:503-11
  - 18) *Bangalore S, Makani H, Radford M, et al.* Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014; 127:939-53
  - 19) *Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al.* Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1622-32
  - 20) Randomised trial of intravenous atenolol among 16,027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986; 328:57-66
  - 21) *Bauters C, Deneve M, Tricot O, Meurice T, Lamblin N, on behalf of the CORONOR Investigators.* Prognosis of patients with stable coronary artery disease (from the CORONOR Study). *Am J Cardiol* 2014; 113:1142-5
  - 22) *Bauters C, Lemesle G, Meurice T, et al.* Prognostic impact of beta-blocker use in patients with stable coronary artery disease. *Heart* 2014; 100:1757-61
  - 23) *Ozasa N, Morimoto T, Bao B, et al.* Beta-blocker use in patients after percutaneous coronary interventions: on size fits all? Worse outcomes in patients without myocardial infarction or heart failure. *Int J Cardiol* 2013; 168:774-9
  - 24) *Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al.* Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012; 308:1340-9
  - 25) *Bangalore S, Bhatt DL, Steg G, et al.* Beta-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction. Post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014; 7:872-81
  - 26) *Andersson C, Shilane D, Go AS, et al.* Beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:247-252
  - 27) *Steg PG, De Silva R.* Beta-blockers in asymptomatic coronary artery disease. No benefit or no evidence? *JACC* 2014; 64:254-255
  - 28) *Floyd JS.* Beta-blockers for secondary prevention in stable coronary artery disease: can observational studies provide valid answers? *Heart* 2014; 100:1741-2
  - 29) The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. *Eur Heart J* 1996; 17:43-63

- 30) *Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al.* Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24:28-66
- 31) *Van de Werf F, Bax J, Betriu A.* Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29:2909-45
- 32) *Steg G, James SK, Atar D, et al.* ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33:2569-619
- 33) *Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al.* 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34:2949:3003
- 34) *Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization. *Eur Heart J* 2014; 35:2541-619
- 35) *Winchester DE, Pepine CJ.* Usefulness of beta blockade in contemporary management of patients with stable coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2014 (in press)
- 36) *Casella G, Di Pasquale G, Oltrona Visconti L, et al.* Management of patients with acute coronary syndromes in real-world practice in Italy: an outcome research study focused on the use of ANTithRombotic Agents: the MANTRA registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013; 2:27-34
- 37) *Rizzello V, Lucci D, Di Pasquale G et al.* Clinical epidemiology, management and outcome of acute coronary syndromes in the Italian network on acute coronary syndromes (IN-ACS Outcome study). *Acute Card Care* 2012; 14:71-80
- 38) *Olivari Z, Steffenino G, Savonitto S, et al.* The management of acute myocardial infarction in the cardiological intensive care units in Italy: the 'BLITZ 4 Qualità' campaign for performance measurement and quality. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012; 1:143-52