

Scompenso cardiaco e comorbidità: scelta della terapia betabloccante

Conoscere a fondo le caratteristiche dei diversi betabloccanti può permettere di effettuare scelte adatte alla maggior parte dei pazienti con scompenso cardiaco, anche in presenza di comorbidità. Tra i fattori che sembrano più importanti in questo senso vi sono la cardioselettività, il profilo farmacocinetico e la neutralità metabolica

Negli ultimi anni si è assistito a importanti progressi nelle strategie di gestione dello scompenso cardiaco. Lo sdoganamento dei betabloccanti come farmaci utilizzabili e preziosi contro questa patologia ha sicuramente rappresentato uno dei passi avanti più significativi nel migliorare la prognosi di questi pazienti. Nella pratica clinica l'utilizzo di betabloccanti nella terapia dello scompenso cardiaco non ha tuttavia ancora raggiunto livelli ottimali. Tra le ragioni che continuano a limitare il loro impiego vi è il timore di effetti collaterali e in particolare la convinzione che questi farmaci possano peggiorare la funzione respiratoria, che nel paziente scompensato è alterata a diversi livelli.

Bisogna inoltre tenere presente che la grande maggioranza dei dati scientifici relativi alla terapia dello scompenso cardiaco proviene da studi clinici, realizzati coinvolgendo pazienti selezionati e escludendo i soggetti con comorbidità, che invece rappresentano un cospicuo numero nel cosiddetto "mondo reale". È comprensibile quindi che restino ancora alcune perplessità sul trattamento con betabloccanti di questi pazienti complessi. Le conoscenze finora disponibili su questi farmaci sono tuttavia già in grado di fornire alcune preziose indicazioni su quali potrebbero essere le scelte più adatte per questi pazienti senza dover ricorrere obbligatoriamente ad altri composti.

Gli studi farmacologici e clinici evidenziano infatti che i betabloccanti non sono tutti uguali. In particolare i

bloccanti cosiddetti beta1-selettivi o cardioselettivi, cioè selettivi per il recettore adrenergico beta1, presente in larga misura a livello cardiaco, sembrano avere minori ripercussioni su altri distretti in cui il beta-blocco potrebbe consistere in risvolti negativi, come per esempio a livello polmonare, dove il blocco dei recettori beta2 da parte di un betabloccante non selettivo potrebbe ostacolare la normale funzionalità.

La scelta della terapia betabloccante per questi pazienti più "difficili" è stata argomento centrale nel corso di un simposio dal titolo "Scompenso cardiaco cronico e comorbidità: un nuovo ruolo per i betabloccanti", tenutosi nell'ambito del Congresso Conoscere e Curare il Cuore, svoltosi a Firenze dal 7 al 9 marzo 2008. Al simposio hanno partecipato in veste di relatori il dottor Giorgio Vescovo (Vicenza), il dottor Piergiuseppe Agostoni (Milano) e il professor Claudio Borghi (Bologna).

Il "mondo reale"

La realtà epidemiologica e clinica dello scompenso cardiaco in Italia è stata fotografata nel 2000 dallo studio TEMISTOCLE (hearT failurE epideMIological STudy in itaLian pEople), che ha fornito una panoramica del profilo clinico, della gestione e degli outcome in una popolazione di pazienti con questa patologia (n=2127) ricoverati in reparti di cardiologia o di medicina interna tra il 14 e il 25 febbraio di quell'anno. Dall'indagine è risultato evidente come la popolazione di pazienti scompensati sia molto diversa da quella arruolata nei trial clinici: i soggetti sono più frequentemente anziani e donne e spesso hanno un quadro clinico complicato da comorbidità (tabella 1). Le più frequenti patologie concomitanti sono: diabete (28.4%), disfunzione renale (8.4%), anemia (13.9%), problemi alla tiroide (6.4%) e, soprattutto, broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Tabella 1

Differenze tra pazienti arruolati nei trial e quelli della comunità

Variabile	Trial clinici randomizzati	Comunità
• Età (anni)	57-64	70-75
• Sesso (M/F)	4/1	1/1
• Frazione di eiezione >40%	Criterio di esclusione	>40%
• Fibrillazione atriale	20%	40%
• Disfunzione renale	Criterio di esclusione	20-30%
• Comorbidità	Criterio di esclusione	Frequente
• Dose farmaci	Al target	Bassa
• Compliance	Alta	Bassa
• Durata terapia	1-3 anni	A vita
• Mortalità 1 anno	9-12%	25-30%
• Priorità	Sopravvivenza	Qualità della vita

Del Sindaco et al, 2002

va (BPCO) (41.3%). Il paziente anziano con comorbidità è spesso anche un soggetto fragile e/o disabile, cioè presenta perdita di peso, diminuita capacità motoria, deficit cognitivo e compromissione fisica o mentale.

Considerato l'aumento progressivo della popolazione anziana in Italia, è possibile aspettarsi un peggioramento di questo quadro, con un aumento dell'incidenza dello scompenso cardiaco e delle comorbidità. Una possibile conferma di questa previsione potrebbe arrivare dai risultati dello studio CONFINE (COmorbidities and outcome in heart Failure, a study in Internal medicine in Italy), realizzato dal gruppo di studio scompenso cardiaco del centro studi FADOI, che si propone di rilevare le comorbidità dei pazienti ricoverati per scompenso cardiaco in circa 190 reparti di Medicina Interna in Italia e di correlare la comorbidità con l'outcome intraospedaliero e le modalità di dimissione.

L'età avanzata è uno dei fattori che condiziona maggiormente il trattamento: all'aumentare dell'età diminuisce la percentuale di pazienti trattati con betabloccanti. Dal registro IN-CHF (Italian Network on Congestive Heart Failure) emerge che nell'anno 1998 era trattato con betabloccanti il 34.3% dei soggetti con età <65 anni, il 18.6% dei soggetti di età compresa fra 65 e 74 anni, l'8.3% dei soggetti tra 75 e 84 anni e solo il 4.9% dei pazienti con più di 85 anni.

■ Scompenso cardiaco e funzione respiratoria

In questo contesto la scelta della terapia rappresenta un momento particolarmente delicato, per il timore di interferire negativamente con i sintomi o la gravità delle altre criticità cliniche o patologie concomitanti. In particolare l'utilizzo dei betabloccanti, attualmente raccomandato dalle linee guida internazionali con classe di raccomandazione I in tutti i pazienti affetti da scompenso cardiaco, è ancora oggetto di forti resistenze in questi pazienti, a causa della possibilità che possano interferire negativamente con la funzionalità di altri di-

stretti in cui i beta-recettori adrenergici sono presenti, in particolare sulla muscolatura liscia bronchiale.

Nello scompenso cardiaco il quadro respiratorio è infatti particolarmente delicato. Indipendentemente dalla coesistenza di patologia polmonare, l'insufficienza cardiaca è per sua stessa natura associata ad una disfunzione del sistema respiratorio, a diversi livelli. In primo luogo il polmone del paziente con scompenso cardiaco presenta una ridotta compliance, che condiziona una sindrome disventilatoria di tipo restrittivo. Si osserva infatti una riduzione di capacità vitale (VC, volume di aria che l'individuo può emettere con un'inspirazione forzata dopo un'inspirazione massima) e di volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1). Quali siano i meccanismi responsabili di questa sindrome restrittiva nello scompenso non è del tutto chiaro. Una possibile spiegazione risiede nella competizione spaziale tra polmone e cuore dilatato all'interno della cassa toracica.

È stato anche dimostrato come la cardiomegalia tipica dello scompenso cardiaco sia associata a una compromissione della diffusione alveolo-capillare, misurata tramite l'analisi della diffusione della CO (DLco) (Agostoni et al, 2000).

In corso di esercizio si registra inoltre un incremento della ventilazione maggiore rispetto al soggetto sano. In questi pazienti è caratteristica l'incapacità di aumentare adeguatamente

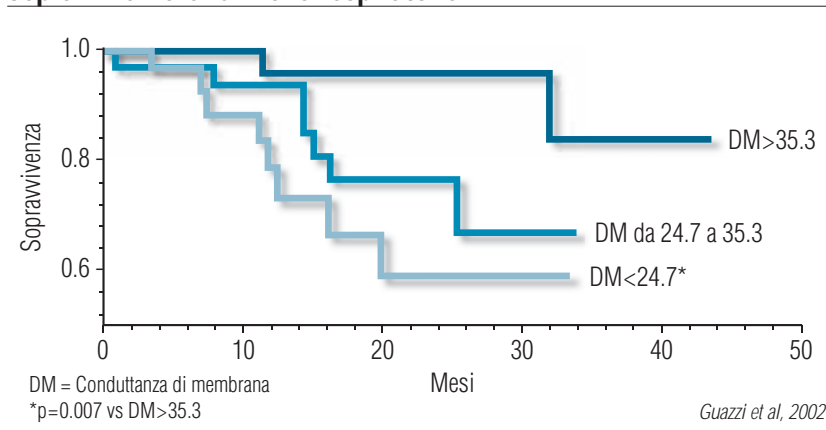
il volume corrente (V_t , quantità d'aria che entra nei polmoni con ciascuna inspirazione): ne consegue che per mantenere la ventilazione adeguata è necessario aumentare la frequenza ventilatoria (Wasserman et al, 1997). Anche con l'esercizio, inoltre, si conferma una difficoltà del sistema degli scambi gassosi (Agostoni et al, 2003). A causa di ciò si può registrare la formazione di edema polmonare indotto dall'esercizio che si risolve rapidamente nei pazienti meno compromessi, ma molto lentamente in quelli più gravi, causando, in questi ultimi, una riduzione dei meccanismi di riassorbimento dei liquidi interstiziali (Contini et al, 2007).

L'alterazione della funzione respiratoria correla, nello scompenso cardiaco, con la prognosi. Uno studio di Guazzi et al in 106 pazienti con scompenso cardiaco stabile ha dimostrato che la capacità diffusiva alveolo-capillare di membrana (DM, conduttanza di membrana), una componente della capacità di diffusione alveolo-capillare, è un predittore indipendente di prognosi negativa (figura 1). Bassi valori di VO_2 al picco (una misura del consumo di ossigeno al picco dell'esercizio) e aumenti del rapporto VE/VCO_2 (che esprime quanti litri di ventilazione sono necessari per eliminare 1 L di CO_2) rappresentano ulteriori fattori prognostici negativi nei pazienti con scompenso cardiaco (Francis et al, 2000).

Per questi motivi la scelta del betabloccante per il trattamento dello

Figura 1

Sopravvivenza e funzione respiratoria



scompenso cardiaco può essere delicata per la funzionalità respiratoria. Il sistema respiratorio è caratterizzato da una significativa predominanza di recettori beta2, sia nelle vie aeree che negli alveoli. Il ruolo dei recettori beta delle vie aeree nella regolazione del tono bronchiale è ben noto. Oltre il 90% dei recettori beta, nei polmoni umani, ha sede negli alveoli, ove regolano il riassorbimento dei fluidi dalla superficie alveolare e influenzano l'efficacia degli scambi gassosi. Alla luce delle loro differenti affinità per i recettori beta, si ritiene che i betabloccanti disponibili per il trattamento dello scompenso cardiaco possano avere effetti differenti sulla funzione meccanica polmonare e sulla diffusione dei gas.

Un recente studio (Agostoni et al, 2007) ha indagato gli effetti di bisoprololo (betabloccante beta1-selettivo) e di carvedilolo (betabloccante non selettivo) sulla funzione respiratoria di pazienti con scompenso cardiaco. Si tratta del primo studio sull'uomo dedicato alla comprensione dei differenti effetti degli agenti bloccanti dei recettori beta1 e beta1/beta2 sulla funzionalità polmonare nei pazienti con scompenso cardiaco. Dallo studio non sono emerse differenze significative tra i due farmaci nell'influenzare la capacità vitale e il FEV1, ma la risposta all'inalazione di salbutamolo, classico test per valutare la broncodilatazione, è risultata superiore nei pazienti trattati con bisoprololo. Questi risultati sono coerenti con la maggiore be-

ta1-selettività del bisoprololo e la conseguente minore inibizione dei recettori beta2, tramite i quali il salbutamolo esercita il proprio effetto di broncodilatazione. Questo aspetto può essere rilevante in caso di peggioramento della congestione polmonare e della necessità di una terapia acuta beta-stimolante, che potrebbe avere maggiore efficacia nei pazienti in trattamento con bisoprololo.

Lo stesso studio ha dimostrato che la terapia betabloccante con carvedilolo riduce significativamente la DLco e la DM rispetto a bisoprololo (figura 2), e anche in questo caso l'effetto negativo di carvedilolo sembra imputabile al blocco dei recettori beta2-adrenergici. Il VO2 di picco è stato lievemente superiore con bisoprololo, in particolare nei pazienti con ridotta DLco, suggerendo una maggiore capacità di esercizio, anche se non è possibile stabilire se questo abbia qualche risvolto clinico.

■ Cardioselettività e comorbidità

La selettività per il recettore adrenergico beta1 o cardioselettività potrebbe essere una caratteristica importante per il trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco anche con comorbidità. Tra i betabloccanti il farmaco che dimostra il maggior rapporto di selettività beta1/beta2 è bisoprololo (Smith et al, 1999).

In uno studio di Dorow et al in pazienti con BPCO e angina pectoris, la somministrazione di bisoprololo 20 mg è

risultata associata a una riduzione della frequenza cardiaca analoga ad atenololo 100 mg, a identificazione di un effetto di blocco adrenergico comparabile. A differenza di atenololo, bisoprololo ha però fatto riscontrare un effetto broncocostrittivo trascurabile.

La cardioselettività non è tuttavia l'unico fattore che deve essere considerato nella scelta del betabloccante nei pazienti con scompenso cardiaco e comorbidità. Una rilevante importanza è attribuita alle caratteristiche farmacocinetiche, come per esempio la biodisponibilità e le modalità di metabolizzazione ed escrezione.

Per biodisponibilità si intende la quantità di farmaco somministrato che raggiunge la circolazione sistemica ed è disponibile per raggiungere il bersaglio terapeutico. È un parametro complesso che dipende in larga parte dall'entità dell'assorbimento e dalla metabolizzazione a livello epatico. Disporre di un'elevata biodisponibilità, come avviene per esempio con il bisoprololo che ha una biodisponibilità del 90%, offre il vantaggio di una maggiore prevedibilità dell'effetto del farmaco in rapporto alla quantità somministrata. Questo aspetto ha una grande importanza dal punto di vista clinico, perché potrebbe spiegare per esempio come mai in condizioni critiche, in cui la dose di betabloccante deve essere spesso ridotta per la presenza di comorbidità, sia possibile osservare con bisoprololo un vantaggio clinico simile a quello osservato in condizioni apparentemente meno compromesse, in cui si possono utilizzare dosi di farmaco più elevate. Un'analisi post hoc dello studio CIBIS II (the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II), che aveva evidenziato l'efficacia di bisoprololo nel ridurre la mortalità per qualunque causa in pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV, ha dimostrato che il farmaco è in grado di ridurre significativamente il rischio di mortalità anche in pazienti in cui la dose tollerata è più bassa (1.25, 2.5 o 3.75 mg/die; dose target: 10 mg/die) (Simon et al, 2003) (figura 3). Le modalità di metabolizzazione ed escrezione rappresentano un altro aspetto cruciale del trattamento di pazienti con comorbidità, che spesso

Figura 2

Terapia betabloccante e scambi gassosi a livello polmonare: bisoprololo vs carvedilolo

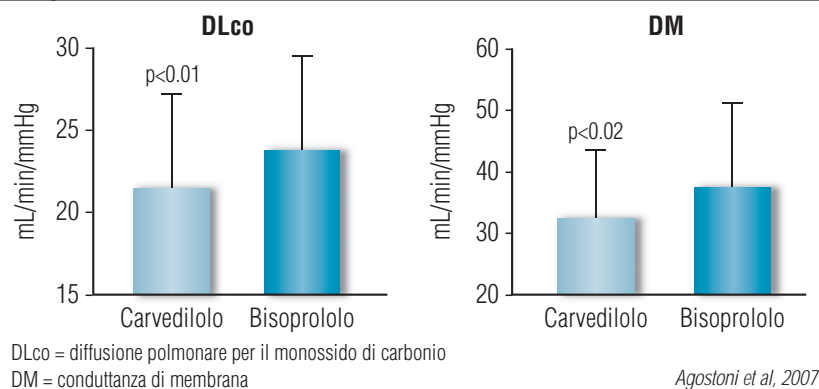
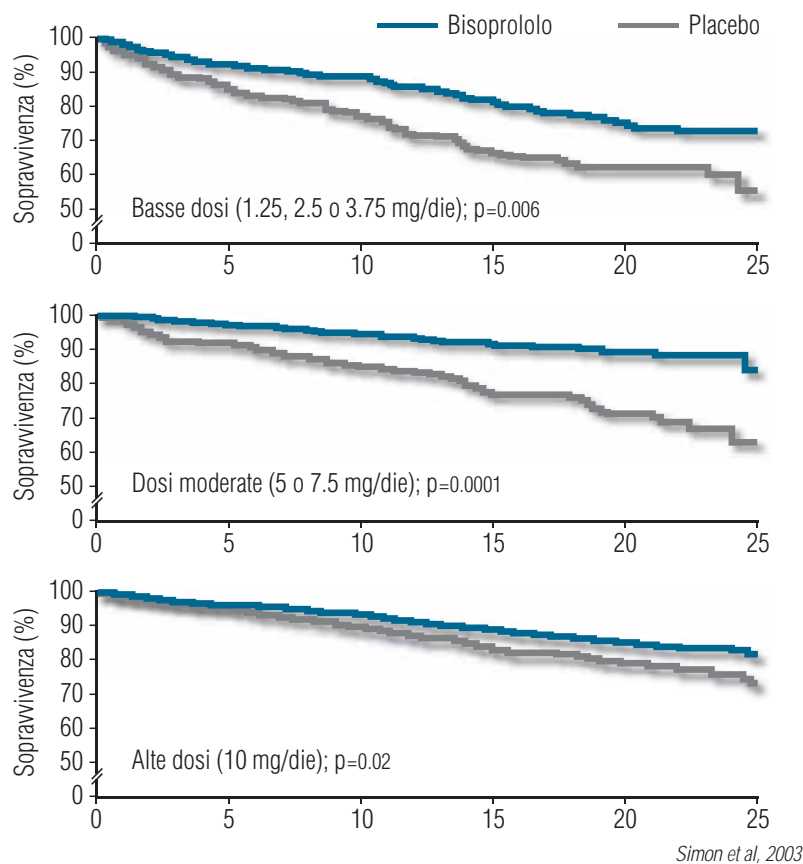


Figura 3

Dose massima tollerata e beneficio clinico di bisoprololo nel CIBIS II



presentano una scarsa funzionalità degli organi preposti a queste funzioni, come il fegato e i reni. Per tale motivo, in questi soggetti è preferibile utilizzare farmaci che hanno diverse vie di metabolizzazione ed escrezione, perché il danno ad uno di questi organi non rappresenti la compromissione pressoché totale di queste funzioni. Bisoprololo presenta in questo senso caratteristiche ottimali: è infatti eliminato per il 50% per via renale come farmaco immo-

digitale, anti-aldoosteronici o amiodarone. I risultati hanno dimostrato che, a dispetto dell'atteso aumento del rischio di morte e ricoveri, questi pazienti hanno invece beneficiato del trattamento con bisoprololo tanto quanto i soggetti senza queste complicazioni (Erdmann et al, 2001).

Un altro aspetto che si sta rivelando fondamentale nella scelta del farmaco per il trattamento dello scompenso cardiaco è la possibile alterazione del profilo metabolico secondario all'uso di betabloccanti. È noto infatti che i beta-recettori sono implicati nel metabolismo glucidico e lipidico. Il blocco dei beta2-recettori sfavorisce infatti la glicogenolisi e il rilascio pancreatico di glucagone, riducendo la glicemia, e provoca alterazioni del profilo lipidico aumentando i trigliceridi e riducendo il C-HDL. Bisoprololo è risultato non interferire con i livelli glu-

cidici e di emoglobina glicata (Janka et al, 1986). Bisoprololo e metoprololo (antagonisti beta1-selettivi) sono inoltre risultati in grado di permettere un più rapido ripristino dei normali livelli glicemici dopo ipoglicemia indotta da insulina rispetto al betabloccante non cardioselettivo propranololo (Leopold et al, 1986).

Analogamente, bisoprololo e atenololo hanno dimostrato minori effetti sui livelli di trigliceridi e C-HDL rispetto a propranololo in uno studio in pazienti ipertesi normo e ipercolesterolemici (Fogari et al, 1990).

Questi aspetti hanno assunto un'importanza ancora maggiore in seguito alla recente dimostrazione che le alterazioni del profilo insulinico e lipidico sono in grado di favorire l'attivazione del sistema renina-angiotensina tessutale, che, com'è stato ampiamente dimostrato, è in grado di favorire la progressione della malattia cardiovascolare (Elton et al, 2007). Sulla base di queste evidenze è quindi possibile stabilire che nell'ambito della famiglia dei betabloccanti si possono identificare molecole con caratteristiche che sembrano essere più specifiche e più adattabili all'impiego clinico in pazienti con scompenso cardiaco e comorbidità. La cardioselettività, un profilo farmacocinetico caratterizzato da elevata biodisponibilità e vie di metabolizzazione ed escrezione differenti, la neutralità metabolica, sono tutti fattori che potrebbero permettere di ampliare in maniera sostanziale la gamma dei pazienti trattabili con betabloccanti e che potrebbero quindi beneficiare di questa terapia.

BIBLIOGRAFIA

- Agostoni P, et al. *Am Heart J* 2000; 140: e24.
- Agostoni P, et al. *Circulation* 2003; 108: 2666-71.
- Agostoni P, et al. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 827-33.
- Contini M, et al. Atti 41° Convegno "Cardiologia 2007", Milano, 17-21 settembre 2007.
- Dorow P, et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31: 143-7.
- Fogari R, et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 Suppl 5: S76-80.
- Gambassi G, et al. *Am Heart J* 2000; 139: 85-93.
- Del Sindaco D, et al. *Ital Heart J* 2002; 3: 145-53.
- Di Lenarda A, et al. *Am Heart J* 2003; 146: e12.
- Elton TS, Martin MM. *Hypertension* 2007; 49: 953-61.
- Erdmann E, et al. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 469-79.
- Francis DP et al. *Eur Heart J* 2000; 21: 154-61.
- Guazzi M, et al. *Eur Heart J* 2002; 23: 467-76.
- Janka HU, et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 Suppl 11: S96-9.
- Leopold G, et al. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 293-300.
- McGavin JK, Keatin GM. *Drugs* 2002; 62: 2677-96.
- Simon T et al. *Eur Heart J* 2003; 24: 552-9.
- Smith C, Teitler M. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 123-6.
- Wasserman K, et al. *Circulation* 1997; 96: 2221-7.