

RALLENTARE LA FREQUENZA CARDIACA NELLO SCOMPENSO. LUCI E OMBRE

*E. Natale, A. Marsocci**

**Unità Operativa Complessa di Cardiologia 1,
Ospedale S. Camillo, Roma.**

***Unità Operativa Complessa di Medicina,
Policlinico L. Di Liegro, Roma.**

Abstract

La Frequenza Cardiaca (FC) è un marker prognostico per morbilità e mortalità cardiovascolare non solo nella popolazione generale, ma anche e soprattutto nei pazienti con Scompenso Cardiaco (SC). In questi ultimi, valori di FC >70 battiti/minuto si associano ad un rischio aumentato di mortalità cardiovascolare e di ospedalizzazione per SC. La FC è anche un fattore di rischio modificabile. I beta-bloccanti in numerosi trial hanno ridotto la mortalità nei pazienti con SC, mostrando una relazione significativa tra riduzione di FC e mortalità. I beta-bloccanti nel mondo reale sono ampiamente prescritti, ma frequentemente sottodosati. Tuttavia alcune metanalisi hanno mostrato che il beneficio sulla sopravvivenza dipende più dalla riduzione di FC ottenuta, che dalla dose di beta-bloccanti somministrata. L'obiettivo di riduzione della FC frequentemente non viene raggiunto. Infatti, in importanti registri, in oltre il 50% dei pazienti con SC cronico la FC rimane superiore a 70 battiti/minuto. Ivabradina, attraverso l'inibizione selettiva della corrente I_f nelle cellule del nodo senoatriale, riduce la FC senza altri effetti diretti cardiovascolari. Nello studio SHIFT, in pazienti con SC cronico sintomatico stabile, disfunzione sistolica ventricolare sinistra e ritmo sinusale con FC >70 b/min, in terapia medica ottimale secondo Linee Guida, comprendente i beta-bloccanti nell'89% dei casi, ivabradina ha ridotto significativamente mortalità cardiovascolare e ospedalizzazione per SC. In assenza di SC, la riduzione farmacologica della FC non produce benefici apprezzabili su sopravvivenza ed eventi cardiovascolari.

Un'elevata Frequenza Cardiaca (FC) a riposo comporta un rischio aumentato di morbilità e Mortalità CardioVascolare (MCV). La prima dimostrazione

di un'associazione tra tachicardia persistente (superiore a 100 battiti/minuto [b/min]) e MCV risale a oltre 70 anni fa¹. Successivamente, lo studio Framingham mostrò nella popolazione generale un aumento della mortalità totale del 14%, per ogni incremento della FC basale di 10 b/min, e un rischio di sviluppare Scompenso Cardiaco (SC) significativamente aumentato nei soggetti con FC basale superiore a 80 b/min². La FC ha un ruolo importante nella fisiopatologia dello SC. Infatti è espressione del grado di stimolazione del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina, che nel breve termine ha un ruolo favorevole, consentendo di mantenere il compenso emodinamico, ma a lungo termine favorisce la progressione dello SC. L'eccesso protratto di catecolamine circolanti produce un danno miocitario, causa di ipertrofia, apoptosi e rimodellamento ventricolare sinistro.

L'impatto prognostico della frequenza cardiaca nello scompenso cardiaco cronico

Nei pazienti con SC la relazione diretta tra FC e MCV o ospedalizzazione per SC è particolarmente forte. Valori di FC uguali o superiori a 70 b/min assumono un peso prognostico rilevante. Nello studio BEAUTIFUL (morbidity-mortality Evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction), al di sopra di questa soglia è stato dimostrato un aumento del rischio del 34% di MCV e del 54% di ricovero ospedaliero per SC, in pazienti con malattia coronarica e disfunzione sistolica ventricolare sinistra (Frazione di Eiezione [FE] <40%), rispetto ai pazienti con FC inferiore³. In un'ulteriore analisi sui pazienti con SC arruolati nello studio SHIFT (Systolic Heart failure with I_f inhibitor ivabradine Trial), con FC basale >70 b/min e FE ventricolare sinistra <35%, è stato osservato un aumento dell'endpoint combinato MCV e ospedalizzazione per SC del 3% per ogni incremento di 1 b/min e del 16% per ogni incremento di 5 b/min⁴. L'eziologia era ischemica nel 68% dei pazienti e non ischemica nel 32%⁵. Anche l'incremento di FC tra una visita ambulatoriale e la successiva, come ha mostrato un'analisi dello studio CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity), è un significativo predittore di eventi cardiovascolari⁶. Inoltre, nella comunità afroamericana, una recentissima analisi del Jackson Heart Study (Mississippi), coorte dello studio ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), ha confermato l'impatto prognostico negativo di un'elevata FC; in particolare, dopo aggiustamento per le comorbidità, ad ogni aumento di FC di 5 b/min, si è associato un aumento del rischio di mortalità dal 14% e di ospedalizzazione per SC del 10%⁷.

I benefici della riduzione di frequenza cardiaca nello scompenso cardiaco cronico

La FC, oltre ad essere un marker prognostico per eventi avversi, costituisce anche un fattore di rischio modificabile nei pazienti con SC. Sono diversi i fattori che possono spiegare gli effetti favorevoli della riduzione di FC nello SC. La riduzione di FC diminuisce le richieste energetiche del miocardio, mi-

gliorando la disponibilità di fosfati ad alta energia e il metabolismo cardiaco e diminuisce le citochine, i radicali liberi e la vasocostrizione, prodotti da fenomeni di ischemia locale e responsabili del rimodellamento ventricolare. Inoltre, la relazione forza/frequenza è uno strumento importante di regolazione della funzione cardiaca. La forza sviluppata da un muscolo papillare aumenta con l'incremento della FC nel cuore sano, mentre diminuisce nel cuore affetto da SC. Pertanto, l'aumento di FC nello SC favorisce la riduzione dell'inotropismo, mentre la riduzione di FC lo migliora. Un ulteriore fattore riguarda l'aumento, nello SC, della rigidità aortica che, alterando la relazione pressione/volume, determina un aumento del postcarico. La riduzione di FC migliora compliance ed elasticità aortica, riducendo il postcarico e attenuando il rimodellamento ventricolare sinistro.

I beta-bloccanti, in numerosi trial randomizzati in pazienti con SC, hanno ridotto la mortalità cardiovascolare, mostrando una relazione significativa tra riduzione della FC e riduzione della mortalità. I beta-bloccanti studiati sono: propranololo, metoprololo, carvedilolo, bucindololo, bisoprololo. Nel mondo reale, come si evince dai dati di diversi registri, i beta-bloccanti sono ampiamente prescritti nei pazienti con SC, ma largamente sottodosati. Nell'ESC (Heart Failure Long-Term Registry), che valutava oltre 12.000 pazienti, i beta-bloccanti venivano prescritti nell'88.9% dei pazienti ambulatoriali con SC cronico (92.7% dei pazienti con FE ventricolare sinistra <45%, 77% dei pazienti con FE >45%). Tuttavia, la dose target dei beta-bloccanti, come raccomandata dalle linee guida, veniva somministrata soltanto nel 17.5% dei pazienti. Le ragioni della sottotitolazione erano in ordine decrescente di frequenza: ipotensione sintomatica, bradiaritmia, scompenso ingravescente, broncospasmo, arteriopatia periferica, disfunzione sessuale. Nel 29.2% dei casi non veniva dichiarato il motivo⁸. Due metanalisi hanno ridimensionato il problema della titolazione dei beta-bloccanti, evidenziando come i benefici sulla sopravvivenza siano significativamente associati alla riduzione della frequenza cardiaca e non alla dose di beta-bloccante somministrata^{9,10}. Tuttavia, nella pratica clinica, come indicano importanti registri, in oltre il 50% dei pazienti con SC cronico in terapia farmacologica ben condotta, la FC rimane superiore a 70 b/min, valore soglia che si associa ad un incremento rilevante della MCV e delle ospedalizzazioni per SC. Nel registro italiano IN-HF (Italian Network on Heart Failure) Outcome Investigators, che includeva 3.755 pazienti ambulatoriali con SC cronico seguiti per un anno, il 53.4% aveva FC >70 b/min, il 29.7% >75 b/min e il 17.2% >80 b/min¹¹. In sintesi, l'obiettivo della terapia beta-bloccante nello SC è la riduzione di FC almeno al di sotto di 70 b/min; la titolazione della dose dovrebbe essere finalizzata a conseguire questo obiettivo, che tuttavia viene raggiunto solo nella metà dei pazienti.

Ivabradina, diversamente dai beta-bloccanti e dai calcioantagonisti non diidropiridinici, riduce la FC in assenza di altri effetti diretti cardiovascolari. Il suo peculiare meccanismo di azione, di inibire selettivamente la corrente "funny" (I_f) nelle cellule del nodo senoatriale è di particolare interesse, perché consente di estrapolare l'effetto bradicardizzante da quello inotropo negativo, tipico dei beta-bloccanti e dei calcioantagonisti non diidropiridinici. Il beta-blocco può inoltre smascherare la vasocostrizione coronarica beta-adrenergica. La corrente I_f determina la pendenza della curva di depolarizzazione diastolica verso il livello soglia, che nell'uomo è vicino a -40 mV, controlla l'interval-

lo di tempo tra i successivi potenziali di azione e quindi gioca un ruolo centrale nella regolazione della FC. Ivabradina, inibendo la corrente I_f , allunga la curva di depolarizzazione diastolica e riduce la FC in relazione alla FC di base; maggiore è la FC di base, maggiore è l'effetto bradicardizzante. Le potenzialità cliniche di ivabradina nel contesto dello SC, sono state analizzate nello studio SHIFT, che ha randomizzato 6.558 pazienti con SC cronico sintomatico stabile, ospedalizzati nell'anno precedente per SC, con disfunzione sistolica ventricolare sinistra (FE <35%) e ritmo sinusale con FC >70 b/min; l'89% prendeva beta-bloccanti alla massima dose tollerata e tutti ricevevano una terapia ottimale secondo le linee guida⁵. L'endpoint composito primario di MCV e ospedalizzazione per SC ingravescente è risultato ridotto significativamente del 18% nel gruppo ivabradina (P <0.0001); questo beneficio è attribuibile principalmente alla riduzione della mortalità per SC e dell'ospedalizzazione per SC, diminuiti del 26% (P = 0.014) e del 26% (P <0.0001), rispettivamente⁵. In un'ulteriore analisi dello studio SHIFT, nei pazienti del gruppo ivabradina con riduzione maggiore della FC, la mortalità è risultata minore⁴. Questo studio conferma l'impatto prognostico negativo di una FC >70 b/min nello SC cronico e il beneficio clinico di ridurre farmacologicamente la FC. D'altronde, il fenomeno della cardiomiopatia tachicardia-indotta è ben noto da studi sia in modelli animali che clinici. In particolare, in pazienti portatori di pacemaker, è stato documentato un aumento dei volumi e una riduzione della FE del ventricolo sinistro con l'aumento della frequenza di stimolazione. Il sottostudio ecocardiografico SHIFT ha confermato la relazione tra volume telesistolico e endpoint primario composito di MCV e ospedalizzazione per SC, identificando un cutoff di 59 ml/mq al di sopra del quale la frequenza di eventi era significativamente maggiore. In particolare, ivabradina ha ridotto il volume telesistolico e migliorato la FE del ventricolo sinistro in un periodo di osservazione di otto mesi, in confronto al placebo, dimostrando un'azione di inibizione del rimodellamento cardiaco¹².

Ivabradina vs beta-bloccanti: le possibili differenze indipendenti dalla riduzione della frequenza cardiaca

Per riduzioni simili della FC, gli effetti sul rimodellamento cardiaco possono differire tra ivabradina e beta-bloccanti, per lo meno in modelli animali. L'infusione di angiotensina II determina una upregulation del mRNA delle metalloproteinasi e del collagene I e II, che può essere attenuata dall'ivabradina, ma non dal metoprololo, riducendo lo stimolo per apoptosi e ipertrofia indotta dall'angiotensina II. Ipertrafia e apoptosi, pur rappresentando due processi contrapposti, che possono essere esemplificati nella vita e nella morte, sono innescati dagli stessi trigger: l'attivazione neuroendocrina tissutale, lo stretch meccanico e i canali iperpolarizzanti¹³. La coesistenza nel cuore scompensato di questi due processi potrebbe essere la conseguenza di una transizione del miocita dal programma genetico adulto a quello embrionario, nella quale sarebbero coinvolti i canali iperpolarizzanti I_f . Nei miociti ventricolari e atriali (cellule non deputate alla funzione pacemaker) di cuori di individui con grave SC è stata dimostrata una upregulation della corrente I_f e delle isoforme HCN (Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gated channel), analogamente a quan-

to osservato nel cuore embrionale. Studi sui ratti con rimodellamento postinfartuale hanno dimostrato la capacità di ivabradina di inibire il rimodellamento elettrofisiologico ed emodinamico, riducendo l'iperpressione di HCN¹³.

I messaggi dello studio SIGNIFY

Lo studio BEAUTIFUL, condotto in pazienti con malattia coronarica, FEVS <40% e FC >70 b/min, non dimostrò benefici dell'ivabradina sull'endpoint primario composito di MCV, ospedalizzazione per infarto miocardico o SC, rispetto al placebo. In un'analisi post-hoc su un sottogruppo di pazienti con angina invalidante e FC >70 b/min, si osservò la riduzione del rischio relativo di infarto miocardico del 73% e di rivascolarizzazione coronarica del 59%¹⁴. Sulla base di quest'analisi fu realizzato lo studio SIGNIFY (Study Assessing the Morbidity–Mortality Benefits of the I_f Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease)¹⁵. In 19.102 pazienti arruolati con malattia coronarica stabile, fattori di rischio cardiovascolare addizionali e FC >70 b/min, in assenza di SC, ivabradina non riuscì a dimostrare alcun beneficio sull'endpoint composito di MCV e infarto miocardico non fatale¹⁵. Veniva così confutata l'ipotesi che la pura diminuzione della FC potesse ridurre gli eventi cardiovascolari e in particolare rallentare la progressione dell'aterosclerosi e prevenire la rottura di placca, causa di infarto miocardico. Evidentemente, in pazienti con malattia coronarica senza SC, l'aumento di FC non è un fattore di rischio modificabile, ma semplicemente un marker di altri processi che favoriscono la progressione della malattia coronarica, come il diabete mellito, la dislipidemia e il fumo. Pertanto, la riduzione farmacologica della FC non produce benefici prognostici, ma solo sintomatici, nella malattia coronarica in assenza di SC.

Quanto conta la frequenza cardiaca nello scompenso cardiaco acuto?

Il ruolo prognostico e come marker terapeutico della FC nei pazienti con SC acuto è meno documentato. La FC iniziale è un indicatore istantaneo di gravità, espressione delle condizioni emodinamiche al momento dell'osservazione clinica. Diversamente, la sua riduzione durante il ricovero e il valore alla dimissione sono correlati a morbilità e mortalità a breve e a lungo termine. Nel corso del ricovero assume particolare importanza il controllo della FC durante la fase di stabilizzazione e in pre-dimissione. Sia i beta-bloccanti che l'ivabradina sono uno strumento utile per raggiungere questo obiettivo; la seconda può risultare molto utile per potenziare l'azione dei primi, che spesso non possono essere somministrati a dosi maggiori per l'ipotensione. L'ottimizzazione farmacologica della FC prima della dimissione può contribuire a limitare le riospedalizzazioni precoci, nei primi 3-6 mesi successivi, problema di grande impatto epidemiologico e clinico nella gestione dei pazienti con SC. Mancano tuttavia dati clinici solidi che dimostrino se una precoce somministrazione di ivabradina, e comunque un migliore controllo della FC, durante il ricovero per SC acuto possa migliorare la sopravvivenza e ridurre le riospedalizzazioni precoci.

Luci e ombre

La FC è un fattore di rischio modificabile nei pazienti con SC cronico. Trial randomizzati hanno dimostrato che la riduzione farmacologica della FC con i beta-bloccanti e con l'ivabradina a valori inferiori a 70 b/min si associa a riduzione della mortalità cardiovascolare e delle ospedalizzazioni per SC. In assenza di SC, la riduzione farmacologica della FC non produce benefici apprezzabili su sopravvivenza ed eventi cardiovascolari. Nella fase intraospedaliera dei pazienti ricoverati per SC acuto e nella fase precoce post-dimissione, in base agli studi disponibili, la riduzione farmacologica della FC subito dopo la stabilizzazione clinica, e comunque prima della dimissione, offre senz'altro benefici clinici, ma occorrono ulteriori studi controllati ampi e ben condotti per valutare i benefici su eventi cardiovascolari importanti, come mortalità e riospedalizzazioni precoci.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Levy RL, White PD, Stroud WD, Hillman CC.* Transient tachycardia. Prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945; 129:585-88
- 2) *Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA.* Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113:1489-94
- 3) *Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R on behalf of BEAUTIFUL investigators.* Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372:817-21
- 4) *Bohm M, Swedberg K, Tavazzi L, et al, on behalf of SHIFT investigators.* Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcome in randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376:886-94
- 5) *Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al, on behalf of SHIFT investigators.* Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376:875-885
- 6) *Vazir A, Claggett B, Jhund P, et al.* Prognostic importance of temporal changes in resting heart rate in heart failure patients: an analysis of the CHARM program. *Eur Heart J* 2015; 36:669-675
- 7) *Parikh KS, Greiner MA, Suzuki T, et al.* Resting heart rate and long-term outcomes among the African American population. Insights from the Jackson Heart Study. *JAMA Cardiol* 2016, Sep 28 (Epub ahead of print)
- 8) *Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, et al.* Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013; 15:1173-84
- 9) *Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H.* Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol* 2008; 101:865-69
- 10) *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 Int Med* 2009; 150:784-94
- 11) *Tavazzi L, Senni M, Metra M, et al.; IN-HF (Italian Network on Heart Failure)*

- Outcome Investigators*. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. *Circ Heart Fail* 2013; 6:473-81
- 12) *Tardif J-C, O'Meara E, Komajda M*. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodeling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J* 2011; 32:2507-15
 - 13) *Ferrari R, e Rizzo P*. The Notch pathway: a novel target for myocardial remodeling therapy? *Eur Heart J* 2014; 35:2140-45
 - 14) *Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R*. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009; 30:2337-45
 - 15) *Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif J-C, Tendera M, Ferrari R*. Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease without Clinical Heart Failure. *N Engl J Med* 2014; 371:1091-9