

# check-up **INCONTRI**

SULLE TECNOLOGIE BIOMEDICHE CON I MEDICI PRATICI



## **BETA-BLOCCANTI SELETTIVI: Il punto su Bisoprololo** *M. Ciulla*

## Indice

1. Attualità dei beta-bloccanti
2. Obiettivo selettività
3. Terapia antiipertensiva e rischio cardiovascolare
  - 3.a. *Compliance del paziente e tollerabilità del farmaco*
  - 3.b. *Regressione della ipertrofia ventricolare sinistra*
4. Trattamento della cardiopatia ischemica e cardioprotezione
  - 4.a. *Beta-bloccanti nell'angina pectoris*
  - 4.b. *Cardioprotezione secondaria*

### Beta-bloccanti selettivi: Il punto su Bisoprololo

#### 1. Attualità dei beta-bloccanti

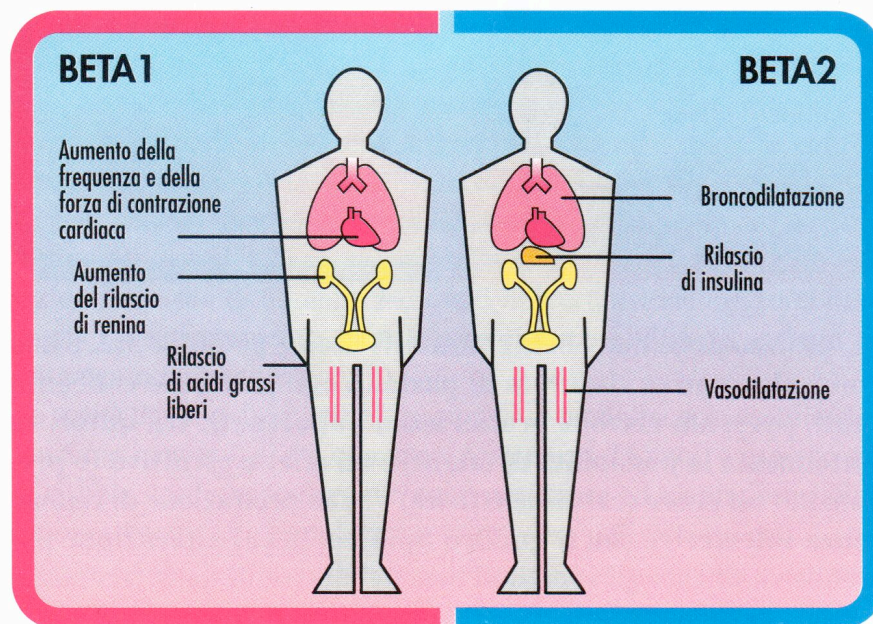
I beta-bloccanti hanno rappresentato sicuramente una delle più importanti innovazioni della farmacologia cardiovascolare (1). A 25 anni dalla loro prima introduzione in terapia questi farmaci hanno acquisito un ruolo ormai stabilizzato nel trattamento della ipertensione arteriosa, della angina pectoris, delle aritmie da aumentato tono adrenergico (tachicardia sopraventricolare, extrasistolia atriale e ventricolare) e, più recentemente, nella prevenzione secondaria dell'infarto miocardico.

Se da un lato questi farmaci hanno offerto reali vantaggi sul piano terapeutico contribuendo alla soluzione di problemi clinici, dall'altro hanno fornito lo spunto per importanti riflessioni sulla fisiopatologia della ipertensione arteriosa essenziale.

#### 2. Obiettivo selettività

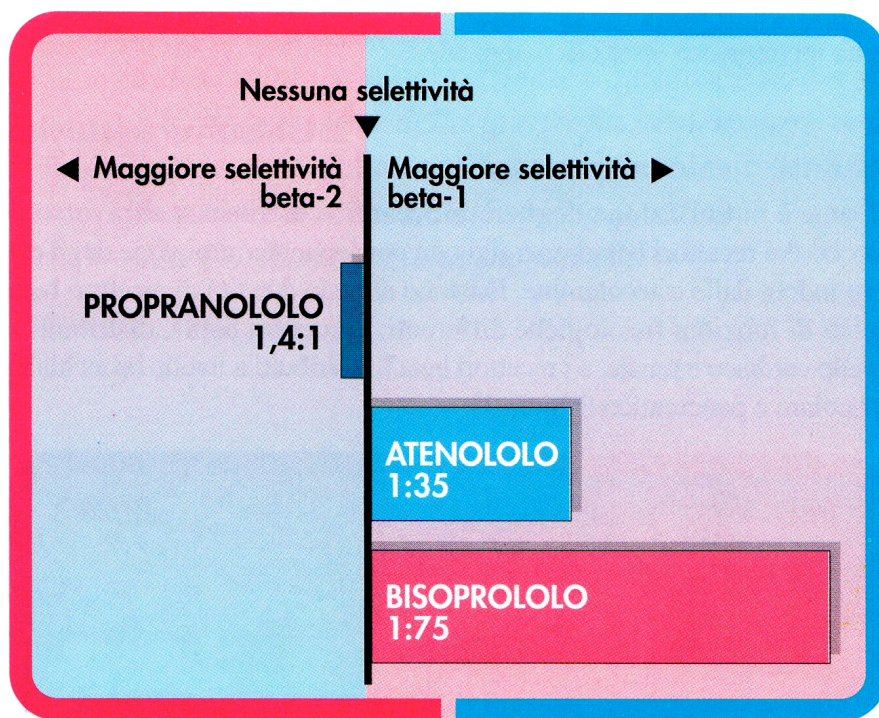
Come è noto l'azione dei beta-bloccanti si estrinseca attraverso il blocco dei recettori betadrenergici con conseguente inibizione degli effetti indotti dalle catecolamine. Esistono almeno due tipi di recettori beta dotati di funzioni fisiologiche differenti: i recettori beta1, distribuiti a livello cardiaco e renale, e i recettori beta2, distribuiti a livello bronchiale, vascolare e pancreatico (Figura 1).

*Figura 1: recettori beta-adrenergici ed effetti conseguenti alla loro stimolazione.*



La caratterizzazione dei singoli beta-bloccanti si basa principalmente sulla capacità di interagire in modo più o meno specifico con i recettori beta1; questa proprietà viene definita “selettività” e non è da intendersi come fenomeno tutto-o-nulla, ma bensì come rapporto tra effetti beta1 e beta2 mediati (rapporto di selettività). Sebbene i beta-bloccanti non selettivi e selettivi risultino ugualmente efficaci nella terapia antiipertensiva, va comunque sottolineato che l’effetto terapeutico di questi farmaci dipende essenzialmente dalla interazione con i recettori beta1, mentre buona parte degli effetti collaterali (alterazione del quadro lipidico e glucidico, fenomeni di bronco-costrizione e vasocostrizione periferica) sono mediati dai recettori beta2.

Alla luce di queste considerazioni, la possibilità di bloccare i recettori beta1 con farmaci sempre più “selettivi” ha ispirato la ricerca farmacologica sui bloccanti adrenergici degli ultimi anni. Frutto di questa ricerca è **Bisoprololo**, un beta-bloccante di sintesi relativamente recente, che **si caratterizza per la spiccata selettività per i recettori beta1** (2,3) (Figura 2).



*Figura 2: rapporto di selettività recettoriale beta-2/1 riferito a diversi beta-bloccanti.*

**Bisoprololo è una molecola selettiva per i recettori beta-1.**

L’utilizzo di farmaci beta1 “selettivi” come prima scelta, e non come alternativa riservata ai pazienti con patologie concomitanti, presenta risvolti pratici assai importanti; tra questi va sottolineata la possibilità di ottenere un effetto esclusivo (o prevalente) sul cuore (cardioselettività) e sulla produzione di renina, senza interferire con il quadro lipidico, la cui alterazione potrebbe vanificare gli eventuali benefici derivanti dalla terapia su quello che viene definito “rischio cardiovascolare”.

## 3. Terapia antiipertensiva e rischio cardiovascolare

Se dal punto di vista classificativo l'ipertensione arteriosa è da intendersi come una "quantità" eccessiva risultante dall'alterazione di uno o più meccanismi di controllo (teoria del mosaico), dal punto di vista clinico acquista rilevanza se associata al fattore tempo, in quanto diviene malattia solo nel momento in cui compaiono i primi danni a livello degli organi "bersaglio" (cuore, cervello, rene, retina, vasi). L'esplicitazione di questa quantità è basata sui risultati degli studi epidemiologici che hanno posto una precisa relazione tra aumento dei valori pressori sistolici e/o diastolici e aumento della morbilità e mortalità cardiovascolare, portando a riconoscere la ipertensione arteriosa quale fattore di rischio cardiovascolare.

Un assunto di tipo statistico, quale è il precedente, non consente di definire un limite oltre il quale l'aumento dei valori pressori si associ con certezza ad una prognosi sfavorevole; non è quindi possibile identificare chi, fra i pazienti ipertesi, andrà incontro a complicazioni cardiovascolari, se non in termini probabilistici; tuttavia è ormai acquisito che il trattamento farmacologico della ipertensione arteriosa moderata o grave produce una riduzione quantificabile del rischio cardiovascolare (4, 5, 6, 7) che si traduce principalmente in una riduzione degli eventi cerebrovascolari e coronarici, ovvero in una diminuzione netta della mortalità per ictus cerebrale e, seppure meno evidente, per infarto miocardico; per quest'ultimo il beneficio del trattamento si è osservato principalmente nelle ipertensioni gravi. Se a tutt'oggi restano ancora numerosi dubbi circa la reale utilità di trattare farmacologicamente la ipertensione di grado lieve (8), indipendentemente dal farmaco utilizzato, vi sono invece numerose evidenze che suggeriscono l'opportunità di trattare anche il paziente anziano.

Come è noto con l'aumentare della età si osserva un aumento dei valori pressori (specialmente sistolici), aumento che in passato ha portato a considerare l'ipertensione dell'anziano come un aspetto del normale processo di invecchiamento; questa convinzione, unitamente a diffusi timori nell'utilizzo dei farmaci antiipertensivi nei soggetti anziani, ha spesso condizionato l'atteggiamento del medico pratico; uno studio condotto qualche anno fa negli Stati Uniti su pazienti con più di 65 anni, nei quali la ipertensione era stata diagnosticata recentemente, ha mostrato che solo il 50% di essi era in trattamento farmacologico (9).

In realtà dai dati di Framingham risulta in modo inequivocabile che l'anziano iperteso, di età compresa fra i 65 e i 74 anni, è esposto ad un rischio cardiovascolare tre volte maggiore ed ha una mortalità doppia rispetto alla popolazione normotesa della stessa età, il che suggerisce che la ipertensione dell'anziano non sia un normale processo di invecchiamento, bensì un fattore indipendente di rischio cardiovascolare (10).

Sebbene vi siano ancora delle incertezze riguardo l'efficacia della terapia antiipertensiva nel ridurre la mortalità per coronaropatia nell'anziano, vi sono pochi dubbi circa la effettiva capacità nel prevenire l'ictus cerebrale; in base a quanto detto in precedenza e a quest'ultimo dato la condotta più prudente consiste nel trattare anche i pazienti anziani ipertesi.

In sintesi, sebbene l'efficacia del trattamento antiipertensivo nel ridurre il rischio cardiovascolare non è prevedibile nel singolo individuo, come allo stesso modo non è possibile prevedere chi degli ipertesi non trattati andrà incontro a complicanze cardiovascolari, essa è direttamente correlata al controllo dei valori pressori nel tempo.

### 3.a. "Compliance" del paziente e tollerabilità del farmaco

La "qualità della vita" nel corso di un trattamento farmacologico gioca un ruolo fondamentale nella accettazione della terapia da parte del paziente (compliance). Spesso i pazienti ipertesi, prima che venga instaurata una terapia, non presentano alcun sintomo e nello stesso tempo non è possibile garantire a priori agli stessi pazienti gli eventuali benefici derivanti dalla terapia. Diviene quindi requisito chiave per ottenere la collaborazione del paziente il ricorso a farmaci che non incidano in modo consistente sulla qualità della vita. L'efficacia della terapia è strettamente dipendente dal controllo dei valori pressori, è quindi necessario che la terapia, oltre che essere efficace, venga assunta con regolarità e rispettando i dosaggi prescritti; tutto ciò è possibile solo se:

- il farmaco presenta uno schema posologico semplice, pur garantendo una copertura delle 24 ore
- il farmaco non presenta effetti collaterali tali da interferire con la qualità della vita.

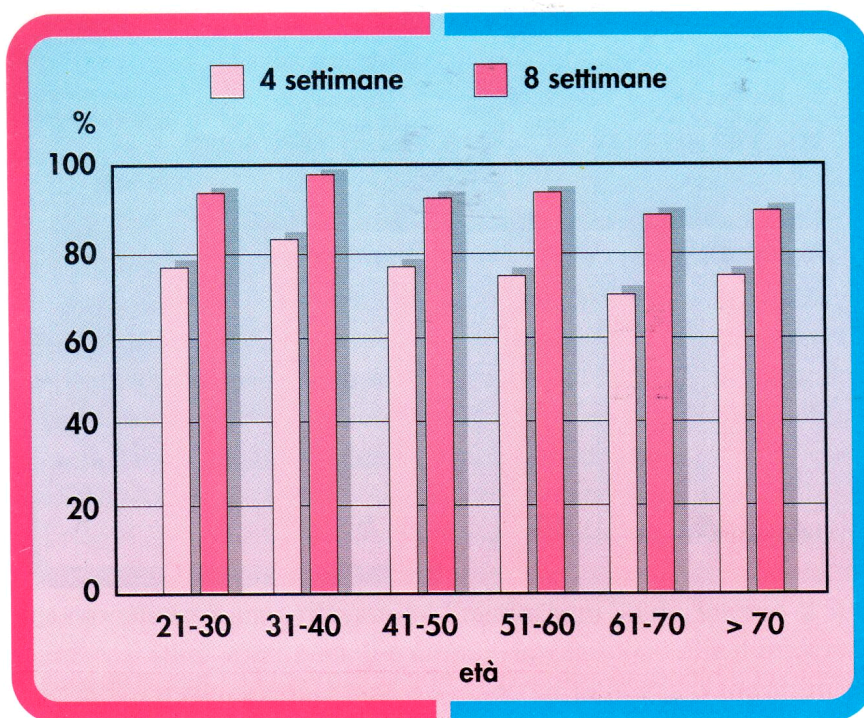
Il **Bisoprololo** presenta alcune caratteristiche di sicuro interesse che consistono principalmente in:

- **elevata biodisponibilità e lunga emivita che consentono la monosomministrazione giornaliera** (10 mg/die),
- **copertura efficace durante tutte le 24 ore** (11),
- **riduzione graduale dei valori pressori, che ne rende indicato l'utilizzo anche nei pazienti anziani** (12) (Figura 3),
- **numero di effetti collaterali contenuto** (13) (Figura 4), la molecola è altresì caratterizzata da:
  - **cinetica di eliminazione bilanciata tra fegato e rene che ne estende la indicazione ai pazienti con insufficienza renale o epatica lieve o moderata** (14, 15, 16) (Figura 5).

Il trattamento a lungo termine con beta-bloccanti non selettivi può interferire negativamente sul metabolismo lipidico; in diversi studi si è evidenziato un aumento delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e una riduzione della lipoproteine ad alta densità (HDL) durante trat-

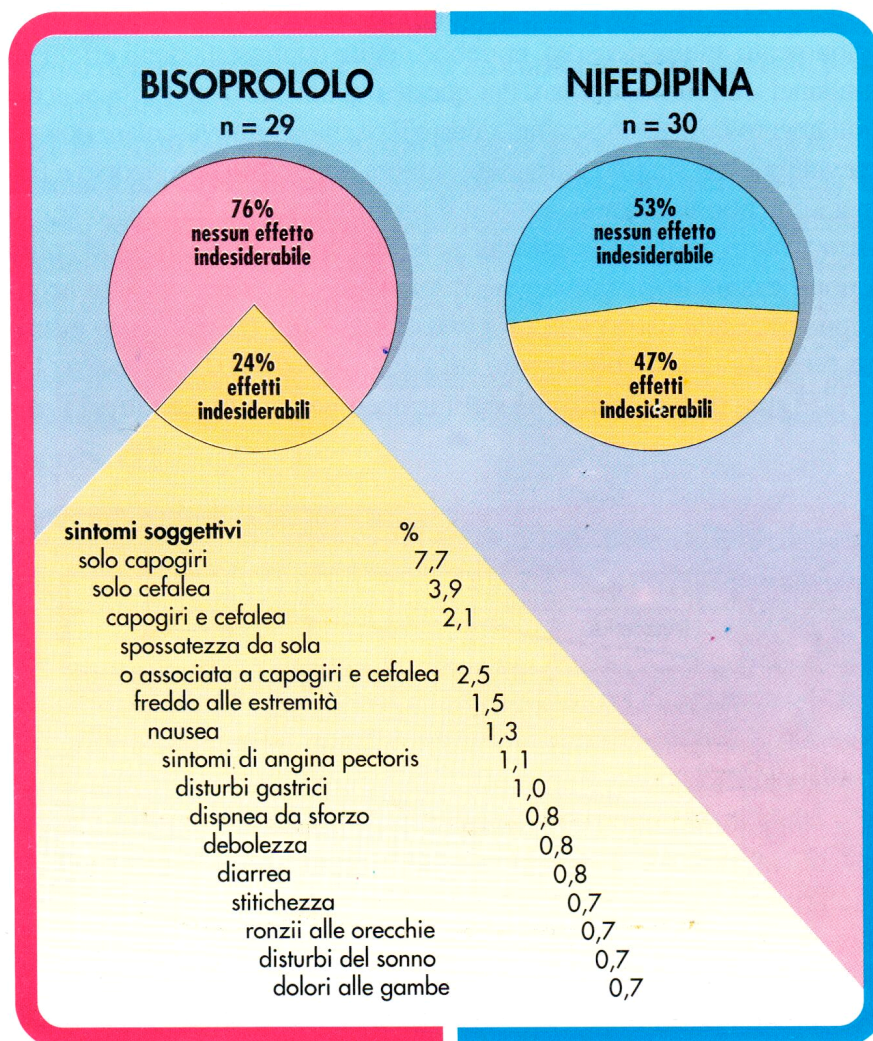
# ATTUALITÀ TERAPEUTICHE

**Figura 3: la figura evidenzia la stabilità della risposta al trattamento pressorio nelle varie fasce d'età.**



**Bisoprololo presenta una riduzione graduale dei valori pressori, che ne rende indicato l'utilizzo anche nei pazienti anziani.**

**Figura 4: effetti indesiderabili in corso di trattamento con Bisoprololo, confronto con Nifedipina.**



**Bisoprololo per il numero di effetti collaterali contenuto si distingue per un profilo di tollerabilità che assicura, accanto all'efficacia, un'ottima qualità di vita.**

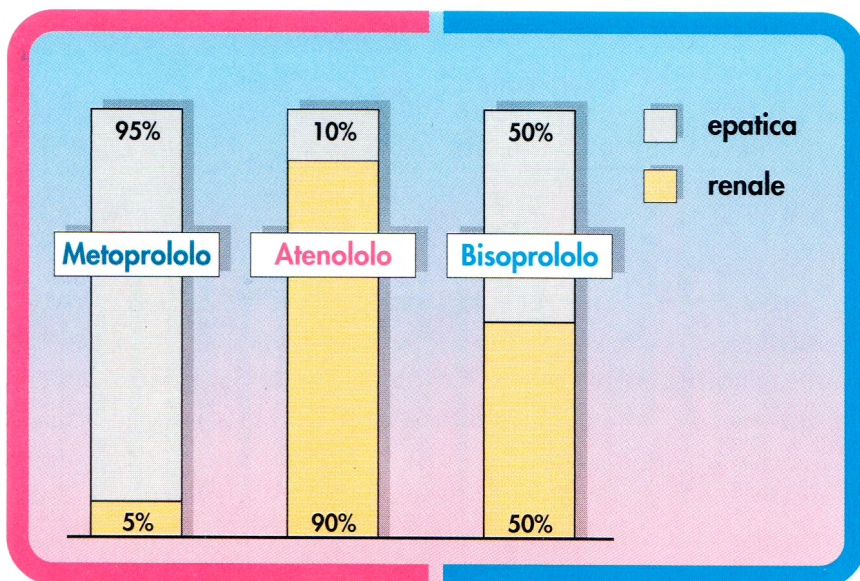


Figura 5: l'eliminazione di Bisoprololo è bilanciata (50% epatica, 50% renale).

Queste caratteristiche permettono un'eliminazione bilanciata di Bisoprololo (50% epatica, 50% renale), che consente la somministrazione di questo farmaco anche a nefropatici o epatopatici senza variazioni posologiche.

tamento con bloccanti adrenergici non selettivi (17). Questo quadro lipidico alterato può di per sé costituire un fattore di rischio cardiovascolare; è stato suggerito in più occasioni che la riduzione del rischio cardiovascolare, operata grazie al controllo dei valori pressori durante il trattamento antiipertensivo, potrebbe venire contrastata dagli effetti simultanei sul profilo lipidico. Per queste ragioni, sebbene l'efficacia del trattamento farmacologico nel ridurre il rischio cardiovascolare non sia prevedibile nel singolo individuo, sembra opportuno fare ricorso a farmaci che non interferiscano con il profilo lipidico. In questo senso **Bisoprololo**, grazie alla spiccata selettività per i recettori beta1, oltre a poter essere utilizzato anche in pazienti con concomitante broncopneumopatia ostruttiva, **non interferisce nel trattamento a lungo termine con il colesterolo totale LDL ed HDL nel siero** (18, 19) (Figura 6). La selettività del farmaco ne garantisce altresì l'uti-

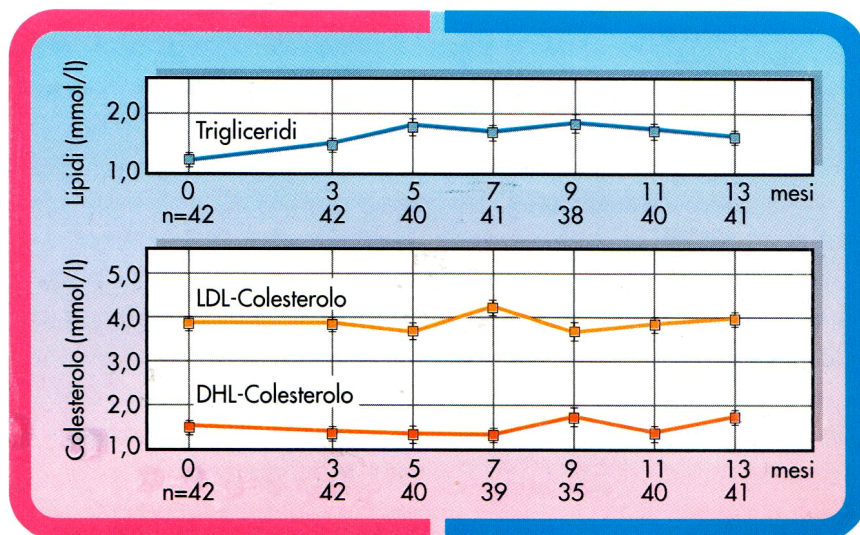


Figura 6: trigliceridi, colesterolo LDL e HDL nel siero (medie e ESM) di pazienti ipertesi in corso di trattamento con Bisoprololo a dosi individualmente ottimali per 13 mesi.

**Bisoprololo non induce alterazioni nel quadro lipidico.**

lizzo nel paziente diabetico in trattamento, in quanto non interferisce con il metabolismo dei carboidrati (20).

### *3.b. Regressione della ipertrofia ventricolare sinistra*

La ipertrofia ventricolare sinistra, che è presente in almeno il 50% dei soggetti ipertesi, costituisce un fattore di rischio cardiovascolare indipendente. Sebbene non vi sia accordo sul suo significato fisiologico, essa viene generalmente intesa come un meccanismo di adattamento della parete miocardica in risposta ad un aumento del carico di lavoro imposto al cuore (stress parietale). Non è ancora noto in che modo la ipertrofia da semplice meccanismo adattativo fisiologico diventi fattore di rischio cardiovascolare, tuttavia è possibile identificarne il momento sulla base dei rilievi epidemiologici. Qualora di grado elevato, la ipertrofia ventricolare sinistra si associa ad una prognosi decisamente infausta, con una mortalità a 8 anni, rilevata dal Framingham Study, intorno al 50%. Numerosi studi sperimentali e clinici suggeriscono che il miocardio ipertrofico risulta più facilmente esposto all'ischemia e alle aritmie. Il meccanismo più spesso invocato per spiegare questa "fragilità" è lo squilibrio che si verrebbe a creare tra massa muscolare miocardica e rete vascolare coronarica, quest'ultima infatti non si adeguerebbe all'incremento dello spessore parietale con un corrispondente aumento della propria estensione.

Alcuni studi hanno evidenziato come la regressione della ipertrofia cardiaca possa migliorare la prognosi del paziente iperteso (21), in questo senso diversi farmaci antiipertensivi, quali i diuretici tiazidici ed alcuni vasodilatatori, sono risultati inefficaci nel ridurre il grado di ipertrofia ventricolare sinistra, mentre altri, quali i beta-bloccanti e gli ACE-inibitori sono risultati efficaci. In particolare **Bisoprololo è risultato efficace**, dopo singola somministrazione giornaliera (10 mg) per 2 e 6 mesi, **nel ridurre la ipertrofia ventricolare sinistra nei pazienti ipertesi** (22) (Figura 7).

## **4. Trattamento della cardiopatia ischemica e cardioprotezione**

Appare superfluo ribadire la rilevanza clinica e sociale della cardiopatia ischemica che, come è noto, costituisce la principale causa di morte e una delle principali cause di invalidità in Italia, così come negli altri Paesi "industrializzati". Nonostante gli enormi progressi compiuti in campo diagnostico e terapeutico negli ultimi 40 anni, la sfida alla cardiopatia ischemica resta ancora l'obiettivo prioritario della cardiologia moderna. La mancanza di un preciso rapporto causa-effetto ha portato alla individuazione dei cosiddetti "fattori di rischio", i quali consentono di predire la maggiore o minore probabilità di sviluppare la malattia; è proprio sulla prevenzione e sul

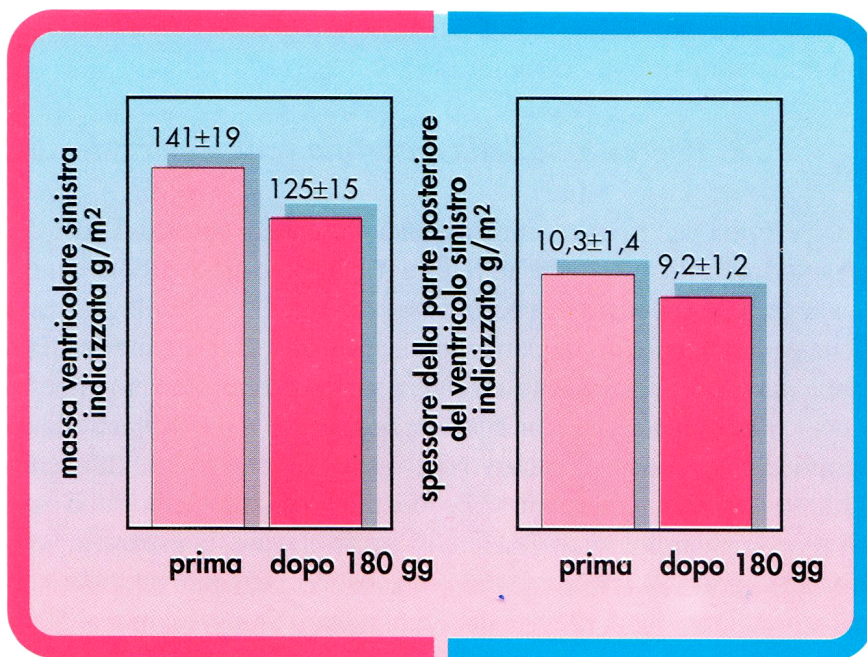


Figura 7: effetti del trattamento con Bisoprololo sulla massa ventricolare sinistra e sullo spessore della parete posteriore prima e dopo 180 gg. di trattamento attivo (dati ecocardiografici).

**Bisoprololo è risultato efficace nel ridurre la ipertrofia ventricolare sinistra nei pazienti ipertesi.**

controllo dei fattori di rischio (prevenzione primaria) che si basa la ipotesi della reversibilità del rischio, alla quale lavorano attualmente cardiologi ed epidemiologi.

La malattia coronarica può essere contrastata con efficacia nella sua evoluzione anche quando è clinicamente manifesta mediante l'impiego di farmaci (23), l'attuazione dei programmi di riabilitazione (24) e il controllo (a posteriori) dei maggiori fattori di rischio.

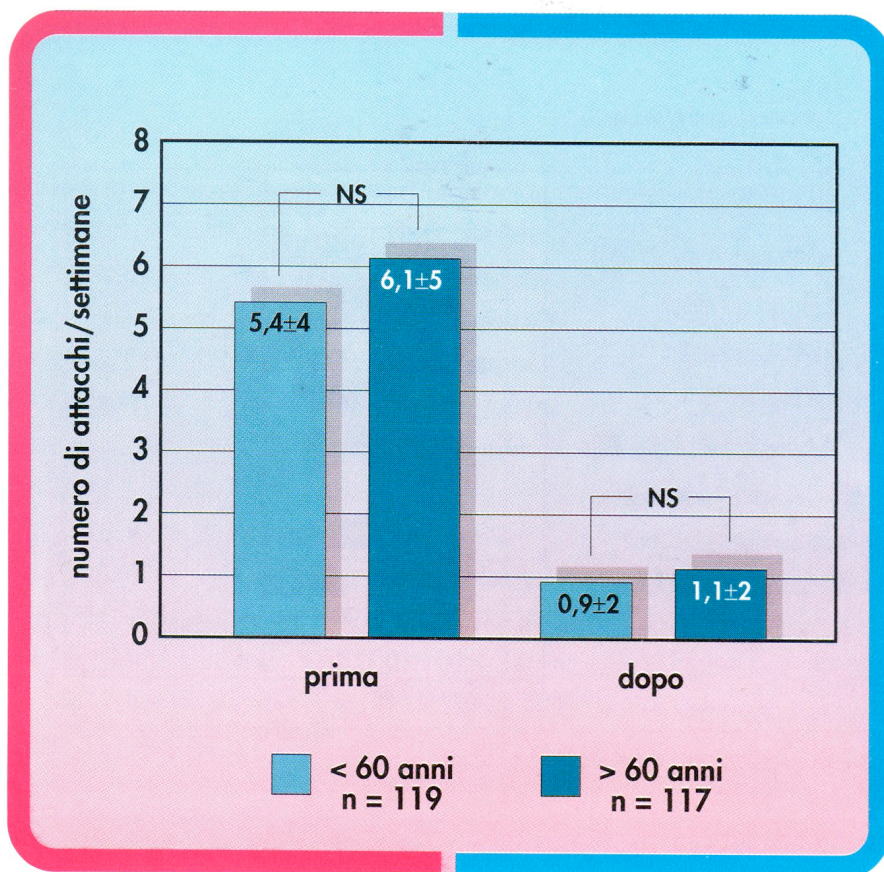
#### 4.a. Beta-bloccanti nell'angina pectoris

Il razionale dei beta-bloccanti nell'angina si basa sulla loro capacità di modulare gli effetti cardiovascolari della attivazione simpatica e quindi di ridurre in modo significativo il consumo di ossigeno del miocardio, a qualunque carico di lavoro.

Infatti, come è noto, i principali determinanti del consumo di ossigeno da parte del cuore sono rappresentati dalla frequenza cardiaca, dallo stato contrattile del miocardio e dalla tensione parietale, che a sua volta dipende dalle dimensioni cardiache e dalla pressione sistolica. Un indice pratico per valutare in modo approssimativo il consumo di ossigeno è costituito dal doppio prodotto, o singolo che dir si voglia, (pressione x frequenza). Poichè i beta-bloccanti sono in grado di intervenire sia sulla frequenza che sulla pressione essi riducono il consumo di ossigeno in modo apprezzabile, anche durante sforzo, e trovano la loro indicazione naturale in tutte le forme di angina in cui si evidenzia un aumento del consumo di ossigeno (angina da sforzo e sue varianti). In associazione con nitroderivati o con calcio-antagonisti sono efficaci nella angina instabile. In particolare **Bisoprololo ha dimostrato una efficacia reale nel ridurre il numero di episodi anginosi** (25) (Figura 8) in pazienti affetti da angina instabile, inoltre è in grado di aumentare la tolleranza

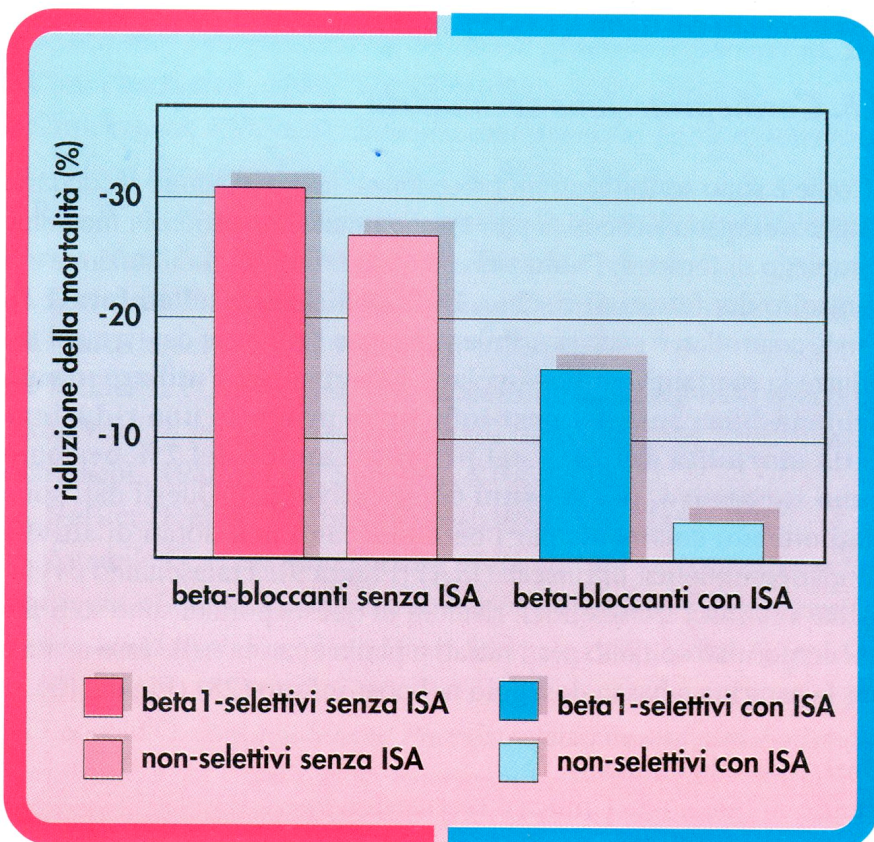
# ATTUALITÀ TERAPEUTICHE

Figura 8: media degli attacchi settimanali di angina in relazione all'età ( $X \pm SD$ ).



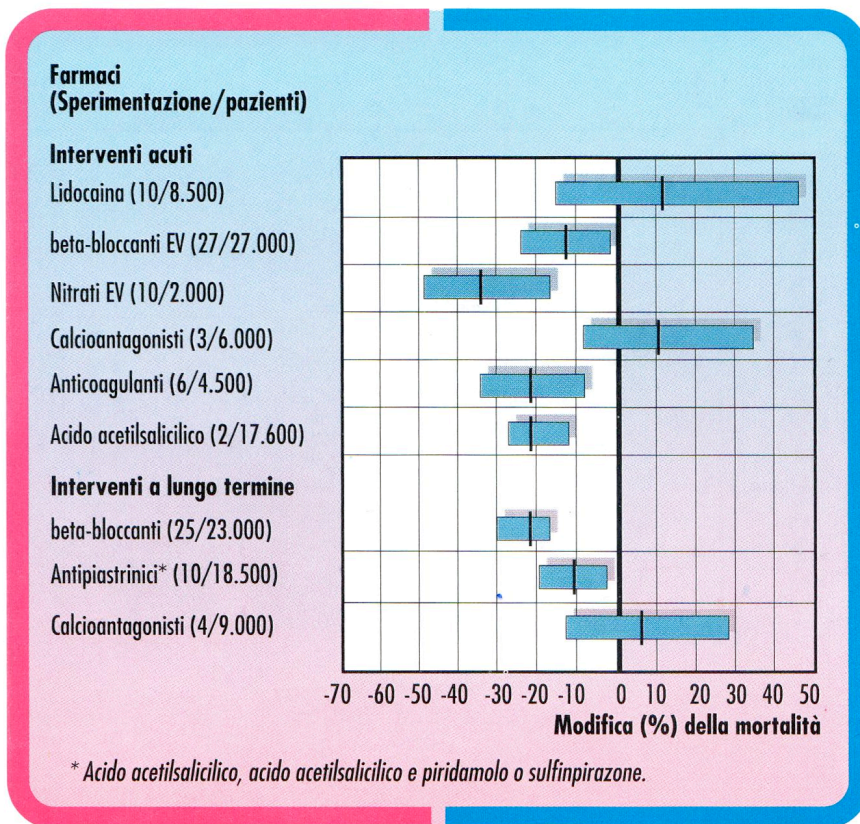
Bisoprololo ha dimostrato un'efficacia reale nel ridurre il numero di episodi anginosi.

Figura 9: confronto fra beta-bloccanti con differenti proprietà nella prevenzione secondaria dell'infarto miocardico.



Il beta-bloccante nel post-infarto ha prodotto una riduzione della mortalità del 25% nei primi tre anni e del 7% per ogni anno successivo, per sei anni consecutivi.

Figura 10: risultati complessivi delle sperimentazioni cliniche randomizzate e controllate sull'impiego di vari farmaci nell'infarto miocardico.



allo sforzo nei pazienti coronaropatici (+37%) e di ridurre l'entità dello slivellamento del tratto ST (-56%) (26).

#### 4.b. Cardioprotezione secondaria

Come è stato sottolineato in precedenza, la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica può essere attuata con efficacia mediante l'impiego di farmaci, l'attuazione di programmi di riabilitazione e il controllo dei fattori di rischio. Dall'analisi dei risultati forniti da Trials controllati è stato possibile verificare l'efficacia dei farmaci nel ridurre la mortalità cardiovascolare. In particolare **l'utilizzo mirato del beta-bloccante nel post-infarto ha prodotto una riduzione della mortalità del 25% nei primi tre anni e del 7% per ogni anno successivo, per sei anni consecutivi** (27). Questi dati sono stati ottenuti solamente per i beta-bloccanti non dotati di attività simpaticomimetica intrinseca (ISA) (Figura 9). Tralasciando ovviamente i farmaci trombolitici, risultati di questa portata sono stati per ora confermati soltanto per i nitrati e per la eparina nella fase acuta e per la aspirina a basso dosaggio nel post-infarto (28) (Figura 10).

**Dott. Michele Ciulla**

Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione  
Università di Milano

## BIBLIOGRAFIA

1. Braunwald E., *Beta-adrenergic blockade, a new era in cardiovascular medicine*, New York, Excerpta Medica, 1978.
2. Haeusler G. et al., *High Beta1-selectivity and favourable pharmacokinetics as the outstanding properties of Bisoprolol*, J. of Cardiovasc. Pharmacol., 1986; Vol 8, Suppl 11: S2-S15.
3. Kramer B. et al., *Comparison of Bisoprolol with other Beta-adrenoceptor blocking drug*, J. of Cardiovasc. Pharmacol., 1986; Vol 8, Suppl 11: S46-S57.
4. *Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents, effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg*, JAMA, 1967; Vol 202: 1028-34.
5. *The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension*, Lancet, 1980; i: 1261-67.
6. *HDFP: Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Research Group. The effect of antihypertensive drug treatment on mortality in the presence of resting electrocardiographic abnormalities at baseline*, Circulation, 1984; Vol 70: 996-1003.
7. Stewart IMcDG., *Beta-adrenoceptor blockade and the incidence of myocardial infarction during treatment of severe hypertension*, Br. J. Clin. Pharmacol., 1982; Vol 13: 91-93.
8. Cruickshank J.M. et al., *Benefits and potential harm of lowering high blood pressure*, Lancet, 1987; n. 8533: 581-4.
9. Ray W.A. et al., *Therapeutic choice in the treatment of hypertension*, Am. J. Med., 1986; Vol 81, Suppl 6C: 9-16
10. Davidson R.A. et al., *Should the elderly hypertensive be treated?*, Arch. Intern. Med., 1987; Vol 147: 1933-37.
11. Weiner L. et al., *Dose-effect relationship and long-term effects of Bisoprolol in mild to moderate hypertension*, J. of Cardiovasc. Pharmacol., 1986; Vol 8, Suppl 11: S106-S112.
12. Hoffler D. et al., *Therapiewoche*, 1988; Vol 51/52: 3891.
13. Amabile G. et al., *Comparison of Bisoprolol with nifedipine for treatment of essential hypertension in the elderly: comparative double-blind trial*, European Heart Journal, 1987; Vol 8, Suppl M: 65-69.
14. Leopold G. et al., *Balanced Pharmacokinetics and metabolism of Bisoprolol*, J. of Cardiovasc. Pharmacol., 1986; Vol 8, Suppl 11: S16-S20.

15. Payton C.D. et al., *The single dose pharmacokinetics of Bisoprolol (10 mg) in renal insufficiency: the clinical significance of balanced clearance*, European Heart Journal, 1987; Vol 8, Suppl M: 15-22.
16. *Single oral dose pharmacokinetics of bisoprolol 10 mg in liver disease*, European Heart Journal, 1987; Vol 8, Suppl M: 23-29.
17. Helgeland A. et al., *High density lipoprotein cholesterol and antihypertensive drugs: the Oslo study*, Br. Med. J., 1978; Vol 2: 403.
18. Lithell H. et al., *A comparison of the effects of Bisoprolol and Atenolol on lipoprotein concentrations and blood pressure*, J. of Cardiovasc. Pharmacol., 1986; Vol 8, Suppl 11: S128-S133.
19. Frithz G. et al., *Long-term effects of Bisoprolol on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in patients with essential hypertension*, J. of Cardiovasc. Pharmacol., 1986; Vol 8, Suppl 11: S134-S138.
20. Janka H.U. et al., *Influence of Bisoprolol on blood glucose, glucosuria and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics*, J. of Cardiovasc. Pharmacol., 1986; Vol 8, Suppl 11: S96-99.
21. Kannel W.B. et al., *Prognostic significance of regression of left ventricular hypertrophy*, Circulation, 1988; Vol 78, Suppl II : 89.
22. Gosse P. et al., *Beta-blockers vs Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors in Hypertension: effects on left ventricular hypertrophy*, J. of Cardiovasc. Pharmacol., 1990; Vol 16, Suppl 5: S145-S150.
23. May G.S. et al., *Secondary prevention after myocardial infarction: a review of long-term trials*, Progr. Cardiovasc. Disease, 1982; Vol 24: 331.
24. Oldridge N.B. et al., *Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials*, JAMA, 1988; Vol 260: 945.
25. Terol I. et al., *Bisoprolol in the treatment of chronic stable angina pectoris*, J. of Cardiovasc. Pharmacol., 1990; Vol 16, Suppl 5: S208-S212.
26. Wagner G., *Summary of short- and long-term studies with Bisoprolol in Coronary Heart Disease (CHD)*, J. of Cardiovasc. Pharmacol 1986; Vol 8, Suppl 11: S160-166.
27. Goldman L. et al., *Costs and effectiveness of routine therapy with long-term beta-adrenergic antagonists after acute myocardial infarction*, N. Engl. J. Med., 1988; Vol 319: 152.
28. Yusuf S. et al., *Overview of results of randomized clinical trials in heart disease: I. Treatment following myocardial infarction*, JAMA, 1988; Vol 260: 2088.