



A.C.S.A.
ONLUS

ASSOCIAZIONE INTERREGIONALE
CARDIOLOGI E SPECIALISTI
MEDICI AMBULATORIALI

I° MEETING INTERREGIONALE

A.C.S.A.

**“Betabloccanti in Cardiologia:
Nuove Prospettive e Indicazioni Cliniche”**

Con il patrocinio di:
Assessorato alla Sanità Regione Piemonte
Ordine dei Medici e degli Odontoiatri della Provincia di Torino

***Torino, 26 maggio 2001
Sala Convegni Starhotel MAJESTIC***

Presentazione

Si è tenuto a Torino, in data 26 maggio 2001, il I° Meeting Interregionale A.C.S.A. - Associazione Interregionale Cardiologi e Specialisti Medici Ambulatoriali - dal titolo "Betabloccanti in cardiologia: nuove prospettive e indicazioni cliniche", con la presenza, in qualità di moderatori, del Prof. G. Paolo Trevi e del Prof. Paolo Puddu, e con il patrocinio dell'Assessorato alla Sanità della Regione Piemonte e dell'Ordine dei Medici della Provincia di Torino.

E' un grande compito quello che l' A.C.S.A. si è assunta nel promuovere questo meeting interregionale, secondo lo spirito associativo del proprio statuto, avvalendosi della partecipazione di relatori di chiara fama nazionale.

Lo stesso titolo del meeting manifesta l'importanza e l'attualità delle tematiche che sono state trattate. L'importanza che i betabloccanti hanno assunto nella pratica clinica costituisce un caso emblematico nella storia della evoluzione del pensiero cardiologico moderno. La loro importanza è stata riconosciuta in modo diretto anche dagli accademici di Stoccolma che nel 1988 hanno insignito del Nobel per la Medicina il loro scopritore Sir James W. Black.

In effetti, nell'ultimo decennio la percezione fisiopatologica dell'impiego di questi farmaci, sia nel trattamento dell'ipertensione e della cardiopatia ischemica, che dello scompenso cardiaco, è cambiata radicalmente: da un presupposto razionale

si è sempre più spostati su un piano squisitamente essenzialmente clinico e molecolare.

Al momento attuale i betabloccanti sono indicati per la cura dell'ipertensione arteriosa, della cardiopatia ischemica, delle aritmie ventricolari e sopraventricolari, e recentemente uno di loro ha ottenuto l'approvazione anche per il trattamento dello scompenso cardiaco.

Inoltre la stessa ricerca farmacologica è tuttora protesa verso lo sviluppo di farmaci betabloccanti in grado di utilizzare meccanismi antiadrenergici il più possibile fisiologici, che non riducano la performance ventricolare sinistra, e dotati altresì di proprietà modulanti positive a livello endoteliale.

Nella pratica quotidiana tuttavia è palpabile la persistenza di una certa incertezza nell'utilizzo dei betabloccanti: quello che questo meeting si è proposto di ottenere, attraverso l'articolazione dialettica delle tematiche ricordate, è proprio, se non di colmare, di accorciare almeno la distanza che tuttora esiste tra i presupposti teorici e l'impiego clinico quotidiano di questa classe di farmaci.

Il Segretario Generale
Dott. Antonino De Stefano

1° MEETING INTERREGIONALE A.C.S.A

Associazione Interregionale Cardiologi e
Specialisti medici Ambulatoriali

"Betabloccanti in cardiologia: nuove prospettive e indicazioni cliniche"

Torino, 26 maggio 2001

Programma Scientifico

Moderatori

Prof. G. Paolo Trevi
Direttore Cardiologia Universitaria
Università degli Studi di Torino.

Prof. Paolo Puddu
Ordinario di Medicina Interna
Università degli Studi di Bologna.

- **Prolusione**
Dr. Tommaso Diego Voci
Presidente Nazionale A.C.S.A.
- **Saluto delle Autorità**
Dr. Amedeo Bianco
Presidente dell'Ordine dei Medici e degli Odontoiatri della Provincia di Torino
VicePresidente della Federazione Nazionale dei Medici
- **Farmacologia Clinica dei Betabloccanti**
Prof. Francesco Di Carlo
Ordinario di Farmacologia e Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Torino
- **Betabloccanti e scompenso cardiaco**
Prof. Oreste De Divitiis
Cattedra Medicina d'Urgenza Università degli Studi di Napoli
- **Betabloccanti e ipertensione arteriosa**
Prof. Franco Veglio
Professore Associato di Medicina Interna
Università degli Studi di Torino
- **Betabloccanti e cardiopatia ischemica**
Prof Salvatore Di Somma
Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Napoli

Prolusione

Dott. Tommaso Diego Voci
Presidente Nazionale A.C.S.A.

In qualità di Presidente Nazionale dell'A.C.S.A. ho l'onore e l'onere dell'apertura dei lavori di questo importante meeting, al cui svolgimento sono stati chiamati illustri Clinici, che saluto e ringrazio cordialmente.

Un caloroso grazie debbo, a nome della mia Associazione, ai due massimi rappresentanti delle Istituzioni sanitarie: mi riferisco all'Assessore alla Sanità della Regione Piemonte - On. Dott. Antonio D'Ambrosio - (non presente in aula per inderogabili impegni elettorali) e al Presidente dell'Ordine dei Medici e degli Odontoiatri della Provincia di Torino, nonché Vicepresidente della Federazione Nazionale dei Medici - Dott. Amedeo Bianco -. La loro adesione è molto importante, sia per il tempo che ci hanno voluto dedicare, nei numerosi incontri personali e contatti telefonici, sia per l'ufficialità che danno ai nostri lavori.

Cos'è l'A.C.S.A.? Perché l'A.C.S.A.?

Quando, l'estate scorsa, con un gruppo di amici e colleghi, ma soprattutto amici, è maturata l'idea del "progetto-A.C.S.A.", ci si è resi conto che sarebbe stato sciocco - oltre che inutile - costituire un'Associazione fac-simile di altre Organizzazioni, quali SIC, ANMCO, SIMI o ANCE, per citare quelle più importanti, da anni presenti nel panorama medico italiano e delle quali va riconosciuta l'indubbia rappresentatività e valenza culturale.

Si è pensato allora di dar vita ad un nuovo "modello" che offrisse la possibilità di uno scambio culturale permanente tra Medici Specialisti di branche affini alla Cardiologia (art.4, Comma a) dello Statuto).

Ma si è andati oltre, in quanto, eliminando gli artificiosi steccati tra l'attività specialistica ambulatoriale di territorio propriamente detta e l'attività specialistica ambulatoriale intra-moenia (art.5 dello Statuto), si è creato un anello di congiunzione tra Medici Ospedalieri e/o Universitari e Medici che operano al di fuori delle strutture Ospedaliere e delle Cliniche Universitarie.

Di fatto, nella nostra Associazione, militano Colleghi Ospedalieri, Universitari e "di territorio".

Altra caratteristica dell'A.C.S.A. è quella di avere un gruppo dirigenziale misto, cioè composto da Cardiologi e da Specialisti che riflettono le altre branche mediche affini alla Cardiologia.

Anche l'attività culturale finora svolta ha tenuto conto della diversa estrazione degli Associati, affrontando tematiche di taglio reumatologico, diabetologico, angiologico, endocrinologico, internistico ed ovviamente cardiovascolare.

A nove mesi dalla sua costituzione, l'A.C.S.A. è, a pieno titolo, accreditata all'ECM presso il Ministero della Sanità come Provider di Formazione Permanente per i "crediti formativi".

Saluto delle Autorità

Dott. Amedeo Bianco

Presidente dell'Ordine dei Medici e degli Odontoiatri della Provincia di Torino
VicePresidente della Federazione Nazionale dei Medici

Grazie e buongiorno a tutti; grazie dott. Voci per le parole che hai detto prima. Io non potevo mancare questa mattina per il semplice fatto che il dott. Voci ha avuto la cortesia, la squisita cortesia di tenermi aggiornato passo passo sin dalla nascita della Vostra Associazione. È stato un gesto ritengo squisito, certo non solamente di rispetto a me, ma alla professione che io rappresento.

Devo dire che vi ho visti entusiasti: eravate entusiasti nel mese di luglio dell'anno scorso intorno a quest'idea; un'idea per molti aspetti originale, perché sicuramente vede abbastanza lontano, laddove si pone l'obiettivo di mettere insieme diverse competenze. Parte ovviamente dall'idea della cardiologia ma avvicina l'idea centrale della cardiologia alle altre competenze che comunque afferiscono alla cardiologia e si pone, diciamo così, in maniera trasversale, per usare un termine molte volte abusato, anche alle diverse figure attraverso le quali si stratifica la nostra professione, cioè medici universitari, ospedalieri, specialisti ambulatoriali, medici del territorio; corrispondendo così in questa suddivisione non a un diverso interesse culturale ma alle diverse modalità operative di lavoro.

E da questo punto di vista è originale; perché, se proprio devo fare una riflessione insieme a voi, c'è bisogno di ricomporre al di là dello sviluppo verticale, delle competenze specialistiche, c'è bisogno di ricostruire, ricompattare una visione un po' più unitaria della disciplina medica, e delle singole discipline; il paziente è uno, il paziente non è la somma di tante competenze specialistiche.

Inoltre è evidente che 1a soluzione di molti problemi, di non pochi problemi, non è allocabile in una sola dimensione organizzativa. Mi spiego. Nel caso del trattamento del paziente cardiopatico con una severa compromissione della funzione ventricolare, ossia del paziente con scompenso cardiaco, è evidente come sia necessario un momento di alto livello di competenza ospedaliero; tuttavia, la corretta gestione di questo paziente è in una coordinata, utile integrazione tra tutte le figure professionali che operano in questo campo. La scienza organizzativa parla di "disease management", cioè di un modello che affronti la gestione della malattia attraverso l'ospedale, attraverso il territorio.

In attesa che la ricomposizione avvenga in modo, per così dire, più fattivo sul piano operativo, un tentativo di ricomporla già sul piano culturale, già sul piano delle esperienze di aggiornamento, già sul piano delle esperienze formative, per lo meno a me è sembrata un'iniziativa quanto meno illuminante. Ed è qualche cosa che comunque, e chiudo, che comunque dovremo fare: è un problema sul tappeto, perché c'è l'esigenza di raccogliere questa grande ricchezza culturale del nostro Paese, della nostra medicina, che sono le società scientifiche.

Dovremo cominciare a pensare di raccogliercela intorno a ragionamenti comuni, a programmi comuni che non si sovrappongono. Se la formazione continua resterà un obbligo di legge è evidente che noi dovremo garantire a tutti i medici e a tutti i professionisti della sanità, così come prevede la legge stessa, tante occasioni di formazione, perché dove c'è un dovere nasce il diritto: se io ho il dovere di essere formato, ho il diritto di avere accesso alla formazione. In questo caso questa grande pluralità, questa grande ricchezza culturale, servirà e servirà tanto. Abbiamo però anche bisogno tutti di trovare dei contesti, dei momenti in cui i nostri ragionamenti si possano confrontare trasversalmente in relazione al luogo dove lavoriamo, a come lavoriamo e a quali sono le nostre strette competenze specialistiche. Questo è uno sforzo che stiamo cercando di fare, nel pieno rispetto dell'autonomia di ognuno, come federazione nazionale degli ordini e anche come ordini provinciali, perché il nostro obiettivo è ovviamente quello di garantire a tutti una formazione.

Chiudo, veramente. Se anche dovesse cambiare questa legge, o perlomeno se dovessero cambiare di questa legge gli aspetti che ne prevedono l'obbligatorietà, ricordate che la formazione è un obbligo deontologico: l'aggiornamento professionale, prima di essere sancito dalla legge 229 è previsto dal nostro codice deontologico, dove è riportato che il medico ha l'obbligo dell'aggiornamento, della formazione professionale.

Cambi o non cambi la legge, a seconda dei diversi contesti, per noi medici in realtà non cambierà nulla, perché noi su questa strada dovremo continuare a marciare. Grazie dell'attenzione, buon lavoro e buona giornata a tutti.

Farmacologia Clinica dei Betabloccanti

Prof. Francesco Di Carlo

Ordinario di Farmacologia e Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università di Torino

Abstract

I betabloccanti agiscono bloccando degli specifici recettori chiamati betarecettori, che solitamente sono situati sul versante esterno della membrana cellulare. Sono stati identificati tre tipi di betarecettori. I recettori beta 1 sono stati trovati nel muscolo cardiaco, nei nodi senoatriale e atrioventricolare, nel sistema di conduzione. I recettori beta 2 sono stati trovati sulle cellule muscolari lisce bronchiali e vascolari, nel muscolo cardiaco e nel nodo senoatriale. I recettori beta 3 sembra abbiano un ruolo nella regolazione metabolica del tessuto adiposo. Attualmente si pensa che il 20-25% dei recettori beta presenti nel cuore siano beta 2. Quando questi recettori vengono stimolati da un agonista, attraverso una complicata serie di reazioni a catena, si produce un aumento del secondo messaggero (cAMP) sotto l'azione dell'enzima adenilato ciclasi che converte l'ATP in cAMP. Il cAMP a sua volta attiva una proteina (protein kinase A) che a sua volta inibisce una proteina inibitrice della pompa del calcio. La rimozione di questa inibizione produce un aumento del calcio all'interno del reticolo sarcoplasmatico. Queste complicate reazioni molecolari producono un aumento della frequenza cardiaca, un aumento della velocità di conduzione, un aumento della forza e della velocità di contrazione e un aumento della velocità di rilassamento. Tutte queste azioni sono ridotte o reversibili in presenza di un beta-bloccante.

Il meccanismo di azione di questi farmaci può risultare più comprensibile se viene affrontato separatamente l'indicazione per indicazione.

L'azione antianginosa dipende essenzialmente dall'azione cronotropa negativa, cioè dalla riduzione della frequenza cardiaca. In aggiunta questi farmaci possono ridurre il postcarico riducendo la pressione arteriosa, specialmente durante esercizio, determinando una riduzione della domanda di ossigeno. Il meccanismo con cui questi farmaci riducono la pressione è meno chiaro. Il primo passo è la riduzione della frequenza cardiaca, cui consegue una riduzione della portata cardiaca di circa il 20%. La PA non sale perché contemporaneamente si verifica un aumento riflesso delle resistenze arteriolarie. Entro 24 ore le resistenze periferiche cominciano a diminuire provocando la riduzione della PA. I beta-bloccanti possiedono anche un'azione antiaritmica, anzi due. La loro azione inibente sulla conduzione attraverso il nodo AV giustifica il loro effetto nelle tachicardie sopraventricolari, mentre l'effetto sulle aritmie ventricolari potrebbe essere principalmente dovuto all'azione anti-ischemica. L'azione antiscompenso è dipendente dal blocco dell'iperattivazione simpatica che si instaura e mantiene uno scompenso cronico. Una seconda parte dell'efficacia dei beta-bloccanti nello scompenso potrebbe essere quella antiaritmica.

I betabloccanti possono essere divisi a seconda della loro selettività per i vari recettori adrenergici.

Ci sono betabloccanti non selettivi, che bloccano sia i recettori beta 1 che quelli beta 2, ed il capostipite di questi è il propranololo; ci sono poi i betabloccanti relativamente selettivi, che a dosi terapeutiche agiscono principalmente, ma non esclusivamente, sui recettori beta 1, ed il capostipite di questi è il metoprololo; ed infine ci sono i betabloccanti con azione vasodilatatoria tra i quali vanno inclusi quelli con attività simpaticomimetica intrinseca (pindololo), quelli con attività anche alfabloccante (labetalolo e carvedilolo) e quelli con altra attività vasodilatatoria (bucindololo, nebivololo).

Un cenno a parte merita il sotalolo, che è una miscela racemica in cui si ritrova un enantiomero che è responsabile dell'effetto beta-bloccante e l'altro enantiomero che invece conferisce un'attività antiaritmica di classe III. Questo betabloccante viene quasi esclusivamente usato come antiaritmico, ed in effetti è uno degli antiaritmici più efficaci (anche se la somministrazione del solo racemo responsabile dell'azione antiaritmica ha prodotto un aumento significativo della mortalità nello studio SWORD).

Le interazioni farmacologiche dei betabloccanti sono relativamente poche: quelle prevedibili sono quelle con altri farmaci che deprimono i nodi SA o AV, o con altri composti isotropi negativi. Altre interazioni farmacocinetiche intervengono soprattutto a livello epatico.

Gli effetti collaterali sono principalmente dovuti a: 1) spasmo della muscolatura liscia (broncospasmo ed estremità fredde); 2) esagerazione dell'azione terapeutica cardiaca (bradicardia marcata, blocco cardiaco, eccessivo effetto inotropo negativo); 3) capacità di superare la barriera ematoencefalica (insonnia, depressione).

Le controindicazioni, dunque, possono essere dedotte dal profilo degli effetti farmacologici e degli effetti collaterali. Controindicazioni cardiache assolute comprendono: bradicardia grave, blocco AV preesistente di alto grado, e insufficienza ventricolare sinistra conclamata non trattata. Controindicazioni polmonari assolute sono: asma grave e broncospasmo. Una controindicazione legata al sistema nervoso centrale è la depressione grave (specie per il propranololo). Un'altra controindicazione è la malattia vascolare periferica in fase attiva con ischemia a riposo.

Betabloccanti e Scompensio Cardiaco

Prof. Oreste De Divitiis

Cattedra Medicina d'Urgenza Università di Napoli

Abstract

I betabloccanti rappresentano il più recente ingresso nell'armamentario terapeutico disponibile per il trattamento dello scompenso cardiaco. Dopo un periodo di "oscurantismo" in cui questi farmaci erano considerati controindicati nello scompenso ed i loro sostenitori trattati come visionari, grazie al progredire delle nostre conoscenze della fisiopatologia dello scompenso cardiaco (l'affermazione dell'ipotesi neuroormonale) abbiamo potuto assistere ad un cambio di atteggiamento di 180 gradi ed ora la letteratura disponibile è così abbondante che non ci si chiede più se questi farmaci debbano essere usati ma come allargare al massimo il beneficio associato all'uso di questi farmaci.

A fare da catalizzatore di questo processo ci sono stati da un lato i successi dei trial sugli ACE-inibitori e dall'altro le analisi per sottogruppi dei trial sui betabloccanti nel postinfarto che dimostravano un particolare beneficio nei pazienti con infarto miocardico e scompenso cardiaco. Un altro fattore che è stato decisivo per la valutazione di questi farmaci nei pazienti scompensati è stato il riconoscimento che l'introduzione del betabloccante deve essere lenta e progressiva. In tale modo può essere facilmente riconosciuto quel sottogruppo di pazienti in cui il betabloccante causa un peggioramento clinico. I protocolli con cui deve essere iniziato un trattamento betabloccante sono ormai standardizzati e prevedono una partenza a bassissimo dosaggio e in incremento lento (solitamente con cadenza bisettimanale) e controllato.

Ormai ci sono dati su circa 10.000 pazienti e la riduzione della mortalità si è attestata su un valore attorno al 35%. Questo dato è ancora più sorprendente se pensiamo che tale beneficio è stato ottenuto aggiungendo il betabloccante ai trattamenti raccomandati (ACE-inibitori, diuretici, digitale) e non sostituendoli.

Schematicamente, la disfunzione ventricolare sinistra, attraverso la ridotta portata cardiaca e quindi ridotto flusso agli organi vitali, induce l'attivazione del sistema simpatico. Questo a sua volta stimola il sistema renina-angiotensina-aldosterone, la vasopressina e l'endotelina. Tali neuroormoni agiscono inducendo modificazioni funzionali, quali l'aumento dell'inotropismo, della frequenza cardiaca, della vasocostrizione e la ritenzione idrosalina. La disfunzione ventricolare sinistra, poi, attraverso l'incremento di pressione e volumi atriali e ventricolari stimola la produzione di ormoni natriuretici e di adrenomedullina che determinano escrezione di acqua e sale. Gli ormoni natriuretici bloccano l'attivazione simpatica renale e quella dell'asse renina-angiotensina-aldosterone, inducono vasodilatazione periferica (meccanismo recettoriale) e riduzione del desiderio di sale ed acqua (attraverso la sintesi del peptide natriuretico tipo C, prevalente a carico del sistema nervoso centrale, C-NP). Lo scompenso cardiaco quindi è una sindrome complessa, caratterizzata da uno squilibrio dinamico tra forze opposte: i meccanismi vasodilatatori natriuretici e i meccanismi vasocostrittori antinatriuretici.

Le modificazioni funzionali indotte dall'attivazione neuroormonale contribuiscono a lungo andare alla progressione dello scompenso attraverso l'incremento della richiesta energetica, le alterate condizioni di carico, le alterate proprietà vascolari e diastoliche, l'effetto proaritmico, l'effetto tossico diretto.

Il percorso da malattia cardiaca a scompenso è caratterizzato, oltre che dalla progressiva perdita di funzione, anche dalla perdita di struttura del miocardio che viene comunemente indicata come processo di remodelling, nel quale si possono schematicamente riconoscere degli eventi strutturali a carico del miocita e della matrice extracellulare, indotti da stimoli e mediatori. Alcuni neuroormoni quali l'angiotensina, le citochine, le endoteline, i fattori della crescita sono i principali mediatori cellulari del processo di remodelling.

Sono ormai numerose le evidenze scientifiche relative alla capacità predittiva dell'attivazione neuroormonale di severità funzionale ed emodinamica.

Alcuni studi hanno mostrato che l'attivazione neuroormonale è correlata con la severità della disfunzione ventricolare sinistra. Correlazioni deboli ma significative sono state documentate tra frazione d'eiezione e noradrenalina, vasopressina, renina, e ANP, in pazienti con disfunzione asintomatica o sintomatica (SOLVD registry).

Nei pazienti con infarto miocardico acuto e disfunzione ventricolare sinistra del SAVE, l'attivazione neuroormonale correlava con la classe Killip, la FE e l'uso di diuretici.

I dati neuroormonali provenienti dallo studio SOLVD mostrano un progressivo incremento della concentrazione di renina, noradrenalina, aldosterone, ANP e citochine passando da una condizione di

normalità a quella di disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica e poi a quella di scompenso cardiaco.

Per molti anni i farmaci betabloccanti sono stati considerati come controindicati o potenzialmente pericolosi nello scompenso cardiaco.

Tale concetto era basato essenzialmente su precedenti ricerche di Epstein e Braunwald e di Vogel e Chidsey, secondo i quali la deplezione dei depositi di norepinefrina a livello cardiaco era l'espressione di un compromesso supporto adrenergico. Pertanto, l'ulteriore potenziale riduzione era stata considerata come controindicata o potenzialmente dannosa.

Non sorprende quindi che i primi lavori degli Autori svedesi, che avevano impiegato i betabloccanti in pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa, fossero stati accolti dalla comunità scientifica internazionale con notevole scetticismo. Negli anni immediatamente successivi, una prima conferma all'impiego dei betabloccanti in pazienti con scompenso cardiaco è derivato dagli studi clinici condotti con finalità di prevenzione secondaria nel postinfarto con indicatori di rischio (infarto esteso, infarto con disfunzione ventricolare sinistra marcata). Tali studi dimostrarono come la terapia betabloccante fosse sicura ed avesse comportato un favorevole impatto in termini di sopravvivenza anche nelle analisi a lungo termine.

Il razionale al trattamento con betabloccanti nello scompenso cardiaco di varia eziologia è stato indicato dagli studi che hanno sottolineato come l'attivazione neuroormonale si instauri precocemente, rivesta valore prognostico e correli con la favorevole risposta alla terapia.

Numerosi studi hanno dimostrato che i livelli di norepinefrina plasmatica sono aumentati nello scompenso cardiaco, e dallo studio SOLVD sappiamo che l'attivazione simpatica precede la sintomaticità clinica ed è già presente nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica. Essa non è pertanto soltanto la conseguenza dello scompenso cardiaco ma ne costituisce un importante fattore di progressione. L'attivazione simpatica può inoltre determinare profonde modificazioni del normale assetto neuroormonale, coinvolgendo sia i meccanismi di trasduzione a livello recettoriale (beta₂-down-regulation, incremento del rapporto beta₂/beta₁, disaccoppiamento betarecettoriale, up-regulation della chinasi per i beta-recettori, incremento dell'attività della proteina G inibitrice), sia provocando effetti biologici sfavorevoli a livello del miocita (alterazione nell'espressività genetica di proteine del sarcomero, necrosi o apoptosi cellulare, rimodellamento cellulare).

Il complesso dei dati dai trial randomizzati e controllati condotti su campioni rappresentativi di pazienti di età media 50-60 anni, con scompenso cardiaco di varia eziologia, in classe NYHA prevalentemente II-III e con frazione d'eiezione < 40%. hanno dimostrato la capacità dei betabloccanti di migliorare lo stato clinico, la funzione ventricolare sinistra e l'emodinamica, riducendo le ospedalizzazioni ed il deterioramento per scompenso cardiaco. Inoltre, i trial di più recente pubblicazione hanno indicato chiaramente come il trattamento betabloccante riduca l'incidenza della mortalità totale ed improvvisa.

I farmaci betabloccanti nel loro complesso sono stati mediamente ben tollerati in acuto (nelle esperienze cliniche non controllate e controllate l'intolleranza acuta è stata inferiore al 15%).

Alcune esperienze suggeriscono che il modello clinico rappresentato dalla cardiopatia ischemica postinfartuale possa non riprodurre invariabilmente gli effetti benefici osservati nella cardiomiopatia dilatativa o nella cardiopatia ipertensiva in fase ipocinetica.

I farmaci betabloccanti maggiormente impiegati nel contesto clinico dello scompenso cardiaco sono il metoprololo, il bisoprololo ed il carvedilolo. Sul nebivololo, betabloccante beta₁-selettivo con proprietà di vasodilatazione mediata dall'ossido nitrico, vi sono solo esperienze iniziali.

Il farmaco impiegato dal maggior numero di anni è il metoprololo anche se numericamente consistenti sono divenuti anche i dati sul bisoprololo e soprattutto sui carvedilolo. Sebbene inizialmente sia stata data notevole rilevanza alle proprietà ancillari del carvedilolo (antiossidante e di vasodilatazione), i dati dei recenti trial con farmaci betabloccanti beta₁-selettivi senza proprietà ancillari hanno rilanciato il

Betabloccanti e Ipertensione Arteriosa

Prof. Franco Veglio

Professore Associato di Medicina Interna
Università di Torino

Intervento Preordinato

Premessa fondamentale, mi sembrava opportuno occupandomi proprio di ipertensione, è quella di ribadire dove vanno ad agire i betabloccanti: vi ricordo che esiste una terminazione nervosa simpatica presinaptica dove sono localizzati i recettori beta e alfa-2, che determinano la liberazione, quando stimolati, di noradrenalina e di adrenalina e la cellula effettrice postsinaptica su cui sono situati i due tipi di recettori, in particolare i recettori beta-1 e beta-2.

Nell'ipertensione esiste di fatto una disfunzione cosiddetta autonoma, che si riverba a livello presinaptico condizionando una riduzione della sensibilità del baroriflesso sul controllo della frequenza della pressione arteriosa, una aumentata attività simpatica, suffragata da un aumento del rilascio di noradrenalina, di adrenalina e di neuropeptide atriale ed una aumentata attività facilitante dei betarecettori pre-sinaptici. A livello postsinaptico nell'iperteso essenziale si configura una riduzione della funzione beta recettoriale, un aumento della funzione alfa-1 e una riduzione concomitante del tono parasimpatico.

Ho riportato quelle che sono le azioni dei differenti classi di farmaci antipertensivi; ovviamente mi soffermerei solo sull'azione dei betabloccanti: come vedete i betabloccanti, indipendentemente dalla loro selettività o meno, determinano una riduzione dell'attività presinaptica e una riduzione dell'attività postsinaptica; indipendentemente dal tipo di farmaco betabloccante in uso la maggior parte dei betabloccanti utilizzati determinavano una riduzione dell'attività nervoso simpatica.

Dal punto di vista autonomo è noto che i betabloccanti determinano un aumento dell'attività parasimpatica o vagale, con una riduzione ovviamente concomitante degli indici di attività simpatica. Un po' sempre sottovalutato è il baroriflesso: è noto come l'utilizzo dei betabloccanti provochi un aumento - quindi un miglioramento - della sensibilità del baroriflesso; ho riportato un nostro studio che è in corso di pubblicazione, in cui, in 5 gruppi di pazienti trattati con le diverse classi di farmaci antipertensivi, dopo trattamento cronico superiore ai 6 mesi, abbiamo dimostrato sia in clino che in ortostatismo un aumento rispetto a tutte le altre categorie di farmaci utilizzati della sensibilità del baroriflesso.

Sempre come meccanismo di azione, volevo soltanto sottolineare come il nebivololo, che abbiamo definito essere un betabloccante tipo 1 selettivo, aumenterebbe la produzione di NO; questo avverrebbe attraverso i suoi metaboliti attivi che agirebbero direttamente sui recettori beta-2, i quali determinano una attivazione della e-nos endoteliale costitutiva, e quindi con produzione di monossido di azoto.

In effetti nell'ipertensione quali sono i meccanismi che noi sfruttiamo per garantirne la loro efficacia?

Fondamentalmente i possibili effetti ipotensivi dei betabloccanti sono una sommatoria rappresentata da una inibizione dell'attività nervoso simpatica periferica, da un'attività bloccante la renina, proprio perché esiste un blocco sui recettori beta-1 a livello dell'apparato iuxtoglomerulare, una riduzione della gittata cardiaca, una riduzione ovviamente del volume plasmatico, un resettaggio barorecettoriale sul controllo come abbiamo detto della frequenza cardiaca, una stimolazione delle prostaglandine vasodilatanti ed un aumento del peptide naturetico atriale.

Altro aspetto, quello delle indicazioni e controindicazioni.

Mi è parso opportuno, solo per avere un updating su quello che è l'utilizzo attuale nel campo dell'ipertensione dei betabloccanti, di riportare i dati di un recente lavoro in cui sono dimostrati quelli che sono gli andamenti, il trend delle diverse classi di farmaci antipertensivi; bisogna confermare che, dal punto di vista statistico, i betabloccanti non hanno subito sostanziali riduzioni statisticamente significative rispetto ai diuretici, oppure rispetto agli alfa-2 agonisti centrali quali alfa-metildopa o clonidina. In particolare i valori, anche se possono apparire lievemente ridotti, sono stati compensati dall'utilizzo comunque del betabloccante in associazione preconstituita con i diuretici. Le linee guida, le più recenti dell'OMS e della Società Internazionale di Ipertensione, danno ancora una indicazione dell'utilizzo nell'iperteso di betabloccanti con indicazione primaria in patologia associata, quale cardiopatia ischemica cronica e tachiaritmia; indicazioni possibili diventano nell'iperteso lo scompenso cardiaco, la gravidanza, il diabete; sicuramente controindicazioni primarie sono le broncopneumopatie cronico ostruttive e l'asma; sicuramente controindicazioni possibili sono le dislipidemie, le vasculopatie periferiche e l'impiego negli atleti. Esiste un'aneddotica ovviamente anche in merito alla disfunzione sessuale; tuttavia un lavoro ha dimostrato come con il propanololo, quindi un capostipite

dei betabloccanti non selettivi, su 312 pazienti in età fertile fra i 22 e i 59 anni, senza grossi fattori di rischio né patologie compromettenti anche in maniera indiretta l'attività sessuale, non ci fossero comunque effetti coinvolgenti la sfera sessuale.

Sicuramente l'efficacia in termini di riduzione della pressione arteriosa è dimostrata da moltissimi studi; mi è sembrato opportuno portarvene uno fra le centinaia disponibili, che prende in considerazione la comparazione del betabloccante con le altre tre classi di farmaci più frequentemente utilizzati, nella fattispecie un'aceinibitore, un diuretico e un calcio antagonista diidropiridinico. Come potete vedere, in questo studio di circa 800 persone pubblicato recentemente su British Medical Journal, si è dimostrato come l'atenololo dopo otto settimane fosse il farmaco che esprimesse la maggiore efficacia e la maggiore aderenza, quindi anche in termini di effetti collaterali, rispetto alle altre tre classi; dopo 48 settimane lo stesso atenololo manteneva la sua efficacia, paragonabile a quella dell'aceinibitore, ma comunque superiore al diuretico e al calcio antagonista.

Sicuramente l'OMS stimola le associazioni con diuretici, calcioantagonisti diidropiridinici, alfabloccanti postsinaptici. Vediamo quello che ci fornisce la letteratura in tal senso. La letteratura in tal senso indica che l'associazione tra betabloccanti e calcio antagonisti diidropiridinici è giustificata fondamentalmente per due motivi che mi sembrano molto intuitivi: il primo è che hanno due diversi meccanismi di azione, il secondo è quello di una riduzione degli effetti collaterali; tuttavia per i calcio antagonisti non diidropiridinici mi sembra ovvio ribadire come un'associazione con il propranololo determini sicuramente un'aumentata attività soppressiva nei confronti del sistema di conduzione in particolare del nodo senoatriale e possa prolungare la conduzione atrioventricolare.

Altra associazione è quella del betabloccante più diuretico; è indubbio che dalla letteratura risulta che circa l'85% degli ipertesi di grado lieve moderato presenta un buon controllo pressorio, e questo determina anche la presenza di ridotti effetti collaterali; è da proscrivere l'associazione tra betabloccanti e alfa-2 agonisti centrali, clonidina, alfa metildopa, gli antiimidazolinici, perché sicuramente potenziano l'effetto ipotensivo e bradicardizzante di entrambe le categorie di farmaci.

Mi è sembrato opportuno per completezza riportare quello che può essere una associazione non farmacologica per quanto riguarda la riduzione dell'intake sodico; studi in parte anche datati dimostrerebbero come il betabloccante associato a un ridotto intake di sodio, meno di 3 grammi al giorno di sodio, determinerebbe una maggiore efficacia rispetto al betabloccante associato a una dieta libera.

Qual è il farmaco da utilizzare nel paziente iperteso giovane che fa attività sportiva? Cosa ci dicono gli studi? Gli studi ci dicono che comunque i betabloccanti sono più efficaci rispetto ai calcioantagonisti diidropiridinici, ai diuretici e agli aceinibitori, nel controllare o comunque nell'attenuare la risposta pressoria durante esercizio fisico.

Altro argomento direi abbastanza spinoso è il problema del betabloccante in termini di riduzione del danno d'organo e quindi riduzione del rischio globale. Gli studi fondamentali sul danno d'organo possono essere fatti per valutare la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra in due modi: o studi basati sull'ECG o sull'ecocardiografia. Le risposte già fornite dagli studi basati su valutazione non solo elettrocardiografica ma anche quantitativa della massa ventricolare sinistra dimostrerebbero come i betabloccanti ridurrebbero solo del 5%-9% l'ipertrofia ventricolare sinistra rispetto a una riduzione statisticamente significativa del 12-16% ottenuta con gli aceinibitori. Questo induce a pensare che come è ovvio nella riduzione della massa ventricolare sinistra concorrono non solo fattori emodinamici ma fattori anche non emodinamici, su cui il betabloccante purtroppo non riesce in maniera evidente ad interagire rispetto agli aceinibitori.

Entriamo nelle categorie speciali: gli anziani anzitutto. In termini di riduzione di morbilità e mortalità cardiovascolare purtroppo i diuretici sono superiori ai betabloccanti, tuttavia nello studio STOP svedese si dimostrava come il betabloccante rispetto al diuretico e anche comunque rispetto al placebo diminuiva in maniera netta gli eventi cardiovascolari e la mortalità; nel NORDEN Study si otteneva una comparabile eguale riduzione del rischio di stroke e di cardiopatia ischemica e di altre patologie cardiovascolari con i betabloccanti in maniera sovrapponibile al calcio antagonista non diidropiridinico.

Altra categoria particolare quella dei bambini. Sicuramente per quanto riguarda i farmaci indicati, anche in base non solo alla nostra esperienza di collaborazione con l'ospedale e la clinica pediatrica dell'Università di Torino, nel bambino iperteso che non abbia particolari patologie associate (diabete o dislipidemie), non c'è direi una strategia univoca: si possono utilizzare, a seconda delle caratteristiche dei soggetti, betabloccanti, aceinibitori, diuretici. Sicuramente quella che è la nuova scuola pediatrica definirebbe negli aceinibitori un farmaco da utilizzare in età pediatrica in caso di ipertensione.

Problema della gravidanza. In gravidanza l'utilizzo dei betabloccanti è consentito: si riduce il rischio di peggioramento dell'ipertensione, quindi dell'aggravamento dello stato ipertensivo, e si evita la necessità di ricorrere ad ulteriori associazioni che determinano comunque degli effetti collaterali,

anche in una situazione di possibile iatrogenia; sicuramente non va dimenticato che possono esserci delle interferenze con la crescita intrauterina e sulla maturazione placentare. Altro problema è quello della gestosi. La gestosi ovviamente è un quadro di emergenza ipertensiva, quindi non è un problema di tipo ambulatoriale; però mi sembrava importante sottolineare che il labetalolo, quindi alfabetabloccante, è direi il farmaco di elezione ovviamente in infusione parenterale.

Insufficienza renale. Anche qui c'è sempre il timore di andare ad alterare quelle che sono delle funzioni in parte già compromesse. Sicuramente l'utilizzo dei betabloccanti è sicuro in caso di insufficienza renale cronica; sicuramente ripeto il trattamento è polifarmacologico: basso dosaggio e associazione è la strategia ottimale nell'iperteso in dialisi.

Direi il penultimo argomento è il diabete. Anche qui il problema di trattare con i betabloccanti i pazienti ipertesi e diabetici non può essere sempre ridotto ad una esperienza personale. Tuttavia mi sembra che se possiamo dare un flash finale: nei risultati recenti dello STOP II c'è una popolazione di circa 700 ipertesi diabetici anziani nella quale i betabloccanti hanno un'efficacia sovrapponibile agli aceinibitori ed ai calcioantagonisti. In effetti, forse con un consenso sia dei diabetologi sia della comunità cardiologica internistica, mi sembra che gli aceinibitori fondamentalmente possono essere tranquillamente associati ai betabloccanti, e rappresenterebbero comunque i farmaci di prima linea in pazienti diabetici ipertesi soprattutto se affetti da cardiopatia ischemica.

Termino con quello che è l'utilizzo del betabloccante nell'emergenza ipertensiva. Sicuramente l'emergenza ipertensiva, la cosiddetta crisi ipertensiva, la cui definizione è impropria dal punto di vista clinico, è determinata dagli elevati valori pressori che ovviamente determinano un danno d'organo, una compromissione cerebrale cardiaca o renale, sostenuta da un'aumentata reattività vascolare, sempre legata all'aumento delle sostanze vasoattive, dalle catecolamine, dall'angiotensina, dall'endotelina. Nelle emergenze ipertensive sappiamo che è d'uopo utilizzare degli inibitori adenergici: sicuramente le emergenze importanti hanno il migliore risultato con l'utilizzo del labetalolo, dell'esmololo, la cui rapidità di catabolismo legato all'inattivazione dell'esterasi plasmatica, ne consente un uso più ristretto. Un altro dato, che mi sembra importante enfatizzare, è che nell'emergenza ipertensiva accompagnata da un'epistassi arteriosa non è consigliabile l'utilizzo di vasodilatatori, nitroderivati o calcioantagonisti, preferendo naturalmente gli antiadrenergici o aceinibitori in somministrazione sublinguale.

Dal punto di vista dell'encefalopatia ipertensiva rimane confermato l'utilizzo dell'aceinibitore e del labetalolo o dell'urapidil endovena; nello stroke ischemico occorre prudenza nel ridurre i valori pressori in maniera graduale: soprattutto occorre raggiungere valori di 160/100 e non andare sotto quei valori fino a superamento delle 24/72 ore dell'evento ischemico; sicuramente va ribadito come nello stroke emorragico i vasodilatatori, proprio per l'aumento del flusso cerebrale che si determinerebbe, sono controindicati; sicuramente vanno evitati i vasodilatatori quali nifedipina e nitroprussato. Un'altra emergenza ipertensiva è rappresentata dalla dissecazione acuta dell'aorta: ridurre la pressione in 10-15 minuti, soprattutto la pressione diastolica, utilizzando in combinazione vasodilatatori con beta bloccanti.

Infine riporto, come slogan finale, che non è di Franco Veglio ma del prof Swaiss, le indicazioni del paziente iperteso ideale per il trattamento con betabloccante: sicuramente la razza bianca, rispetto alla razza nera, proprio perché sono pazienti comunque a bassa renina che quindi vanno più vasodilatati che non betabloccati; la giovane o mezza età, anche se fondamentalmente quella anziana non è una controindicazione; sicuramente le caratteristiche direi fenotipiche del paziente ipersimpatico o con patologie organiche (ischemia miocardica). La presenza di altre patologie concomitanti, quali l'emicrania, il glaucoma, l'ipertensione portale, la cardiomiopatia ipertrofica, la tirotossicosi, rappresentano direi un'ulteriore convincimento di utilizzare questa categoria di farmaci.

Vi ringrazio per l'attenzione.

I betabloccanti hanno dimostrato di essere farmaci molto efficaci sia nell'angina pectoris che nell'infarto del miocardio perché proprio il meccanismo d'azione dei betabloccanti dimostra che fondamentalmente questi farmaci sono capaci di ridurre in maniera importante il consumo di ossigeno: questo è il meccanismo fondamentale su cui si basa l'efficacia di questi farmaci nel trattamento delle cardiopatie ischemiche: riducendo soprattutto la frequenza cardiaca, riducendo l'afterload, lo stress telesistolico, riducendo la pressione arteriosa; tuttavia non è da sottovalutare, nell'importante capacità antischemica di questi farmaci, l'effetto di riduzione della contrattilità, non perché questo possa essere poi un meccanismo che controindichi l'uso nello scompenso al paziente con scompenso cardiaco, ma perché nel paziente con cardiopatia ischemica la possibilità di ridurre la contrattilità delle fibrocellule miocardiche può essere un'ulteriore aggiunta alla riduzione al consumo di ossigeno, utile in questi pazienti.

D'altra parte i farmaci betabloccanti sono capaci di aumentare anche il miglioramento dell'utilizzo dell'ossigeno da parte del miocardio, perché aumentano la perfusione diastolica. Questa è una cosa

molto importante: vedremo come questa può essere un motivo che ancora di più spinge l'utilizzo di farmaci, che possono eventualmente produrre protossido d'azoto, e che fundamentalmente riescono a ridurre la vasocostrizione all'esercizio e aumentano il flusso ai vasi collaterali nell'ischemia subendocardica; quindi una serie di meccanismi complessi che tutti portano all'impiego giustificato di questi farmaci nella cardiopatia ischemica.

Che questa classe di farmaci sia efficace nella cardiopatia ischemica è dimostrato da molti anni: un nostro studio di qualche anno fa dimostrava che questi farmaci, usati in pazienti con angina pectoris di tipo stabile da sforzo, erano capaci rispetto al placebo di aumentare in maniera significativa la tolleranza allo sforzo, alla comparsa di angina da sforzo, e quest'aspetto in questo caso ottenuto con il metoprololo era paragonabile a quello che forse è l'unico farmaco coronarodilatatore pure disponibile in commercio, non in Italia, ma in Germania e in Francia. Quindi un'efficacia paragonabile a quella che si ottiene vasodilatando al massimo il letto coronarico. E quest'efficacia si raggiunge in questo studio particolare, ma vedremo anche in altri studi, fra le tre e le sei settimane.

Betabloccanti e Cardiopatia Ischemica

Prof. Salvatore Di Somma

Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale
Università di Napoli

Intervento Preordinato

Abbiamo detto fondamentalmente allungamento del tempo di esercizio e riduzione del sottoslivellamento del tratto ST all'elettrocardiogramma rispetto al placebo; inoltre riduzione del doppio prodotto pressione arteriosa - frequenza cardiaca, che sapete essere il determinante fondamentale del consumo di ossigeno. La riduzione del 50% di questo parametro si associa a un miglioramento del 50%, o anche di più del doppio, nel raggiungimento dell'ischemia durante l'esercizio. Uno studio precedente dimostrava che anche un betabloccante non cardioselettivo, come il propanololo, era capace di dimostrare questo effetto antischemico, facendo ritenere che questo sarebbe un meccanismo antischemico non legato strettamente alla presenza di cardioselettività o di non cardioselettività, di ISA o non ISA, ma strettamente legato al meccanismo di riduzione della frequenza cardiaca e del risparmio di ossigeno

La riduzione della comparsa di ischemia da sforzo bisogna valutarla non solo all'acme dello sforzo ma a quella che si considera la soglia di massima ischemia paragonabile: ossia, un paziente, prima, con l'angina, è capace di fare 6 minuti di prova da sforzo, quando prende il propanololo o l'atenololo e raggiunge i 6 minuti non ha ancora raggiunto quella richiesta di ossigeno miocardico tale da indurre un'ischemia, per cui può continuare l'esercizio. Quindi è un meccanismo fisiopatologico che funziona come economizzatore del consumo di ossigeno, visto che il flusso coronarico si può aumentare fino ad un certo punto, soprattutto nella cardiopatia ischemica, dove il meccanismo riflesso di vasodilatazione è già ottimale perlomeno fisiopatologicamente, poichè è stato sfruttato quanto più possibile.

La cosa interessante è che non solo il sottoslivellamento del tratto ST all'elettrocardiogramma da sforzo viene ridotto, ma anche il recupero, cioè lo ST dopo la prova da sforzo, viene migliorato; praticamente il paziente recupera la situazione ischemica molto più rapidamente rispetto a quando non assume il farmaco. Ma, cosa ancora più interessante, non solo si migliora l'andamento dell'elettrocardiogramma da sforzo, ma anche il numero di pazienti che riesce a fare l'esercizio massimale completo, senza avere angina, è molto alto dopo trattamento con betabloccante.

Un aspetto da non sottovalutare è che per lungo tempo si è sostenuto che i betabloccanti fossero farmaci efficaci solo nell'angina stabile, perché, siccome il meccanismo fisiopatologico dell'angina pectoris da sforzo è fondamentalmente basato sull'aumento del consumo di ossigeno, si pensava che i betabloccanti non avessero ragione di essere efficaci nel trattamento dell'angina cosiddetta vasospastica, o nell'angina che avvenisse senza aumento della frequenza cardiaca, senza aumento della pressione cardiaca, senza aumento e quindi consumo di ossigeno; per cui nell'angina cosiddetta silente che presuppone a volte la componente vasospastica si pensava che i betabloccanti non potessero avere la stessa efficacia come quella invece dimostrata negli studi che vi ho fatto vedere prima nell'angina pectoris stabile o da sforzo.

Questo non è vero perché il gruppo di Braunwald, già dieci anni fa aveva dimostrato che il propanololo, quindi un farmaco molto vecchio oggi non più usato, aveva capacità di ridurre il numero di episodi medi di angina durante il giorno e soprattutto la durata degli episodi asintomatici all'holter in maniera significativa rispetto al placebo; quindi il betabloccante era efficace non solo nell'angina pectoris stabile ma era capace di ridurre il numero e la durata di episodi di angina silente, che sappiamo possono essere quelli più importanti nel paziente ischemico.

Quindi un completo effetto antischemico nel numero di crisi di angina settimanali e anche negli episodi ischemici asintomatici che, per esempio, nei pazienti diabetici sono anche i più pericolosi per la prognosi del paziente. Questa cosa qualche anno prima, nell'87, l'avevamo anche già dimostrata noi, perché nel confronto con il verapamil, che non faceva parte di questa analisi del gruppo di Braunwald, si vedeva che l'uso del bisoprololo dimezzava il numero di episodi di angina asintomatica, in maniera paragonabile al verapamil rispetto al placebo. E cosa interessante in questo stesso studio si dimostrava che il farmaco aveva anche una capacità all'holter di ridurre il numero totale di extrasistoli ventricolari in maniera migliore del verapamil. Il paziente con angina ha infatti più motivo di avere aritmie, e in questo caso curiamo la causa dell'aritmia curando l'ischemia, e l'aritmia si riduce in maniera diretta sia per i meccanismi legati al meccanismo elettrofisiologico, ma anche indiretto perché miglioriamo l'angina. D'altra parte quando avevamo usato l'atenololo in pazienti ipertesi con ischemia, perché avevano anche una prova da sforzo positiva, che presentavano aritmie

ventricolari all'holter, l'atenololo era capace di ridurre non solo il numero di extrasistoli sopraventricolari per i quali il betabloccante ha un'indicazione precipua come antiaritmico, ma riduceva anche il numero di extrasistoli ventricolari; il trattamento con atenololo, in questo caso un betabloccante cardioselettivo, riduceva notevolmente la gravità della aritmia in questi pazienti a rischio e, quando poi si associava un antiaritmico lidocaino simile, queste extrasistoli sparivano del tutto.

Questo dimostra due cose, che l'atenololo è efficace; l'atenololo o i betabloccanti in generale sono efficaci nella terapia delle aritmie ventricolari, e si possono associare con tranquillità agli antiaritmici lidocainosimili, quando si voglia avere un completo controllo delle aritmie nei pazienti con cardiopatie ischemiche. E quando consideriamo che l'aritmia ventricolare, come ricordava prima un collega nella discussione, è un fattore prognostico molto negativo nel paziente scompensato, a maggior ragione in questi pazienti con cardiopatia ischemica vediamo come con il betabloccante riusciamo a coprire più aspetti di questa malattia.

D'altra parte questo effetto antiaritmico ha un razionale anche elettrofisiologico: l'atenolo e il propranololo riducono l'incremento del QT sotto sforzo; questa può essere forse la dimostrazione del fatto che soprattutto durante l'esercizio il betabloccante ha un effetto di protezione sulla ripolarizzazione miocardica, che può essere un'ulteriore causa del beneficio antiaritmico di questi farmaci nei pazienti in trattamento per cardiopatia ischemica cronica.

Abbiamo detto che l'efficacia anti-ischemica del betabloccante, ancora una volta qui il metoprololo, allunga il tempo di esercizio in maniera paragonabile al nicorandil; quest'effetto si basa sulla capacità del betabloccante di ridurre il consumo di ossigeno per unità di sottoslivellamento; questo è il meccanismo base. Invece vedete che durante l'esercizio il nicorandil riduceva il consumo di ossigeno e tale riduzione del consumo di ossigeno era da ascrivere fondamentalmente a un effetto di riduzione della pressione arteriosa. Cioè anche il nicorandil che è un vasodilatatore coronarico riduce il consumo di ossigeno, ma questo effetto si ottiene fondamentalmente per una riduzione dell'incremento pressorio, mentre il betabloccante aggiunge l'effetto mediante la riduzione della frequenza cardiaca.

Oggi nessuno di noi fa un trattamento della cardiopatia ischemica solo con il betabloccante o solo con il nitroderivato; quello che succede nei nostri ambulatori tutti i giorni è che noi trattiamo i pazienti ischemici con il betabloccante, con il vasodilatatore coronarico, con il nitroderivato, insieme, perché pensiamo di coprire un paziente per tutte quelle che possano essere le cause fisiopatologiche della sua malattia.

D'altra parte, in questo studio di qualche anno fa, quando correlavamo il doppio prodotto, pressione sistolica per frequenza, con il sottoslivellamento del tratto ST, il bisoprololo dimostrava sempre che per una certa riduzione del tratto ST c'era sempre riduzione del doppio prodotto; il verapamil, che ha un effetto sia sulla frequenza e sull'effetto coronarico, a un certo punto dimostrava di disgiungere l'effetto di riduzione della frequenza cardiaca, della pressione, da quello vasodilatatore; in effetti aveva tutti e due; però il verapamil non era meglio del betabloccante in termini di durata dell'esercizio, di raggiungimento della soglia ischemica. E allora l'ipotesi che viene fuori da questa analisi è che se avessimo un betabloccante che in più ha anche un effetto di vasodilatazione coronarica avremmo un farmaco ideale per il trattamento della cardiopatia ischemica.

Questo è un presupposto che veniva fuori dall'esperimento del nostro gruppo, pubblicato qualche anno fa. In questo studio vi erano pazienti con angina pectoris e con ipercolesterolemia che facevano una terapia antischemica completa a base di calcioantagonisti, nitroderivati e betabloccanti, con aggiunta in un sottogruppo di una statina, in questo caso la simvastatina; in questo gruppo si aveva un miglioramento della prova da sforzo, dei segni di ischemia da sforzo, del raggiungimento della soglia ischemica; ossia, quei pazienti con cardiopatia ischemica cronica che assumevano una terapia antischemica convenzionale completa e classica, a cui veniva aggiunta la statina, facevano una prova da sforzo con segni di ischemia inferiori, e questo si associava ad un miglioramento della vasodilatazione arteriosa periferica dell'avambraccio. Siccome noi sappiamo tutti che le statine, in questo caso la simvastatina, hanno un effetto di vasodilatazione arteriolare mediata dalla liberazione del protossido di azoto, viene da sé che un farmaco ideale per il trattamento dell'angina pectoris è un farmaco che come il betabloccante riduca il lavoro del cuore ma che abbia in aggiunta la capacità di liberare protossido di azoto, perché in questi pazienti l'aumento della liberazione tessutale coronarica locale di ossido nitrico induce un miglioramento della prova da sforzo.

Stamattina abbiamo già visto come il nebulololo, mediante le sue attività ancillari, ha chiaramente questa caratteristica di essere capace di liberare ossido nitrico; ed il nebulololo, tra le altre cose, è stato un farmaco che ha dimostrato di essere efficace di per sé nella angina pectoris: rispetto al placebo aumenta il tempo della soglia ischemica, riduce la depressione nel tratto ST alla prova da sforzo. Quella che è la cosa interessante del nebulololo è che si allunga ovviamente la comparsa

dell'angina e questo effetto ancora una volta, è dovuto alla caratteristica tipica di tutti i betabloccanti che lo hanno preceduto; quindi in questo caso sembrerebbe uguale nell'effetto antischemico agli altri betabloccanti. Però quando si va a fare in questo studio il confronto tra l'atenololo e il nebivololo, cosa viene fuori? Che dopo tre ore l'assunzione delle singole compresse di atenololo o di nebivololo abbiamo una riduzione della depressione dei segni ischemia all'elettrocardiogramma paragonabile; quando invece si va a vedere, prima dell'assunzione della compressa del giorno dopo, si vede che il nebivololo ha ancora un effetto antischemico ma l'atenololo non ce l'ha più, ossia viene lasciata non protetta proprio la fase critica che poi porta all'infarto: l'angina del risveglio, la fase in cui più il cuore avrebbe bisogno di essere coperto dall'effetto betabloccante. Questo è dovuto a un meccanismo di più lunga durata d'azione del nebivololo rispetto all'atenololo? Questo è dovuto al fatto che il farmaco è più selettivo dell'atenololo? No, non è dovuto a questo, perché da questo studio si vedeva che da quest'effetto del nebivololo, che non c'era con l'atenololo, non avveniva per una contemporanea maggiore riduzione del consumo di ossigeno miocardio, legata a una riduzione della pressione o della frequenza o del doppio prodotto. E allora io penso che, anche se questi autori non avevano speculato su questa ipotesi, ci sia, nell'uso del nebivololo nei pazienti con cardiopatia ischemica, un effetto complementare per la prevenzione e gli attacchi ischemici e che questo possa essere mediato, visto che la frequenza da sforzo e la pressione da sforzo non sono migliori rispetto all'atenololo, da una vasodilatazione coronarica, causata dalla liberazione del protossido di azoto. Esistono, quindi, dei presupposti fisiopatologici di questo nuovo betabloccante, sicuramente molto interessanti e che lo pongono come betabloccante sicuramente più razionale per il trattamento della cardiopatia ischemica, dove a mio modo di vedere questo farmaco potrà avere delle indicazioni ben precise.

Andiamo alla seconda parte dell'efficacia dei betabloccanti nella cardiopatia ischemica: l'infarto acuto. Non potevo essere in grado di affrontare questo problema enorme dell'utilità dei betabloccanti nell'infarto acuto sia per il tempo a disposizione e sia perché meriterebbe ovviamente una trattazione a parte; però cercherò di ricordare degli studi, dei flash, nei quali possiamo eventualmente in discussione ritornare.

I betabloccanti hanno dimostrato di essere efficaci sia nell'infarto acuto che nel post infarto. Yousof nel 1985 fece una metanalisi su 11.000 pazienti con infarto miocardico acuto dimostrando che il propranololo endovena, ma soprattutto il MIAMI con il metoprololo, e l'ISIS 1 con l'atenololo, erano capaci di ridurre la mortalità per infarto miocardico acuto quando somministrati nella fase molto precoce all'infarto miocardico; adesso nelle metanalisi recenti si parla circa di 50.000 pazienti, su oltre 60 studi randomizzati, nei quali è stata confermata l'efficacia dei farmaci betabloccanti nella fase acutissima dell'infarto acuto nel ridurre la mortalità. Questo quindi è un dato ormai acquisito, da cui nessun cardiologo può prescindere assolutamente: quando il betabloccante si può dare nell'infarto acuto, più presto lo si fa assumere e meglio è perché la mortalità di questo paziente si riduce significativamente.

L'ISIS I è stato uno studio che per lungo tempo ha fatto discutere. Nello studio il miglioramento che si ottiene in termini di mortalità si ottiene subito nelle prime 4 ore, e anche i sottogruppi dove si riduceva il reinfarto, l'arresto e soprattutto le morti, erano surrogati dell'effetto che si otteneva nelle primissime ore: quindi per avere un vantaggio reale, diciamo della sopravvivenza dei pazienti con infarto miocardico acuto, il betabloccante va usato nelle fasi in cui, chiamiamola così, la tempesta adrenergica probabilmente è maggiormente attiva; primissimamente, quando il paziente ha il dolore più forte, in quel momento, il betabloccante gli riduce il dolore, gli riduce il consumo di ossigeno, gli migliora l'utilizzo del flusso dei vasi collaterali e quindi è un farmaco che ha tutti i crismi per essere un farmaco efficace nel ridurre la mortalità. Ancora in maniera più interessante questo studio sul metoprololo, faceva vedere che se si considerava il trattamento con pazienti che assumevano betabloccanti, rispetto a pazienti che non lo assumevano, si osservava che la mortalità a distanza di 15 giorni non era significativamente diversa. Quando però si andava a dividere per sottopopolazione di pazienti ad alto rischio, e in questo caso ad alto rischio, guarda caso, erano pazienti con bassa funzione ventricolare sinistra, pazienti diabetici, pazienti con storia di ipertensione, compariva la significatività che non era presente in quelli a basso rischio; da questo il fatto che si deve selezionare ancora di più l'uso del betabloccante nell'infarto acuto nei pazienti che abbiano maggiore rischio di avere poi una prognosi peggiore.

Per concludere è opportuno ribadire che quello che è importante, ancora una volta, è il concetto dell'importanza di fare una terapia quanto più presto è possibile, perché fare una terapia con betabloccante molto presto nell'infarto permette di ridurre notevolmente il reinfarto e le ospedalizzazioni, e soprattutto una parola sugli effetti collaterali. Anche nel trattamento della cardiopatia ischemica gli effetti collaterali del betabloccante sono molti bassi, sicuramente non più alti di quelli col verapamil; gli effetti collaterali per la maggior parte sono legati alla presenza di mani

fredde e gli altri effetti centrali, come depressione, vertigini, senso di affaticamento, che, soprattutto con i betabloccanti cardioselettivi, sono praticamente non presenti.

I betabloccanti rappresentano farmaci sicuramente di prima scelta per il trattamento della cardiopatia ischemica; oggi non possiamo pensare che, allorquando sia possibile dare un betabloccante a un paziente con lo scompenso cardiaco, a maggior ragione non debba essere dato ad un paziente con cardiopatia ischemica. I betabloccanti sono farmaci efficaci, molto ben tollerati, e soprattutto possono essere associati, come spesso succede, con gli altri farmaci antischemici. Quando si usa un betabloccante si vuole che abbassi il consumo di ossigeno, che abbassi la frequenza, che abbassi la pressione, riduca il consumo di ossigeno del miocardio; quando si usa un betabloccante cardioselettivo probabilmente si migliora la tollerabilità di questi farmaci, il che non è poco; quelli a lunga durata di azione sembrerebbero da preferire, perché devono ovviamente prevenire gli effetti ischemici più frequenti nelle prime ore del mattino, che sono quelli più pericolosi in questi pazienti.

Concluderei dicendo che il nebivololo ha dimostrato di essere un farmaco efficace nella terapia della cardiopatia ischemica e sembra poter essere considerato il betabloccante ideale per il trattamento di questa malattia, anche in virtù della sua capacità eventuale di aumentare la produzione di protossido di azoto.