

L'alterato tono adrenergico

Enrico Natale

I U.O. di Cardiologia, A.O. San Camillo Forlanini, Roma

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-7): 22S-24S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Enrico Natale

I U.O. di Cardiologia
A.O. San Camillo
Forlanini

Circonvallazione
Gianicolense, 87
00152 Roma

E-mail:

enrico.natale@flashnet.it

L'attività adrenergica dopo l'infarto

Nella fase precoce dell'infarto miocardico acuto (IMA), in risposta all'alterata omeostasi cardiocircolatoria, si verifica l'attivazione del sistema nervoso simpatico, che induce tachicardia, aumento delle resistenze periferiche e del consumo di ossigeno. Nel sangue e nelle urine si rilevano concentrazioni aumentate di noradrenalina¹. I livelli plasmatici di noradrenalina rappresentano lo "spillover" di concentrazioni molto più elevate dell'ormone presenti nel sito d'azione vicino alle terminazioni nervose simpatiche e costituiscono il migliore indicatore dell'attività nervosa simpatica^{1,2}. Livelli plasmatici elevati di noradrenalina nell'IMA si associano a rilascio cospicuo di enzimi cardiaci, maggiore estensione del danno miocardico e ad eventi avversi come insufficienza cardiaca, shock cardiogeno, aritmie ventricolari, morte^{1,3,4}.

L'aumento del tono adrenergico dipende dall'estensione della necrosi e dalle sue conseguenze emodinamiche. Negli infarti miocardici non complicati, le concentrazioni plasmatiche di noradrenalina aumentano in misura limitata, rimanendo inferiori a 5-6 volte i valori normali, e non esercitano effetti importanti sulla circolazione sistemica. Il miocardio ipoperfuso, tuttavia, ha una sensibilità aumentata agli stimoli adrenergici e, pertanto, anche un aumento lieve delle catecolamine circolanti può favorire le aritmie.

Negli infarti miocardici estesi o complicati, l'attività adrenergica – e quindi la concentrazione plasmatica di catecolamine – è notevolmente aumentata, per effetto sia della riduzione della portata cardiaca che del dolore e dell'ansia frequentemente associati. Ne risulta un rischio elevato di gravi aritmie, progressione dell'insufficienza cardiaca e morte⁵.

Una marcata attivazione simpatica locale può determinare, oltre a livelli elevati di catecolamine nel plasma, anche elevate concentrazioni di noradrenalina – fino a 100-1000 volte i valori plasmatici normali – nello spazio miocardico extracellulare, in grado di causare necrosi miocardica anche nelle regioni non ischemiche. L'inondazione locale di noradrenalina può essere causata da rilascio catecolaminico dalle terminazioni nervose per esocitosi e dalle vescicole di deposito (non esocitosi)^{2,5}.

Sebbene l'iperattivazione simpatica durante e dopo IMA sia nota da oltre 30 anni, gli studi sono stati generalmente effettuati con metodi indiretti. Solo recentemente Jardine et al.⁶ hanno fornito evidenze dirette dell'aumento dell'attività nervosa simpatica, mediante registrazione microneurografica delle fibre postgangliari dei nervi cardiaci efferenti dopo IMA sperimentale nella pecora. L'attività nervosa simpatica cardiaca è risultata aumentata 60 min dopo l'occlusione coronarica, con picco a 120 min e persistenza per 7 giorni⁶.

La "down-regulation" dei recettori beta-adrenergici miocardici

Lo studio della densità dei recettori beta-adrenergici miocardici, eseguito in pazienti con IMA (dopo 2-4 settimane) mediante tomografia ad emissione di positroni, ha dimostrato una ridotta densità recettoriale, in assenza di manifestazioni cliniche di insufficienza cardiaca, con funzione sistolica preservata, e in assenza di aumento delle catecolamine circolanti (misurate dopo 1 mese)⁷. Di notevole interesse, inoltre, è risultata la predittività della "down-regulation" recettoriale per il rimodellamento ventricolare dopo 6 mesi, espressa da una significativa correlazione inversa tra densità dei beta-re-

cettori miocardici misurata a 1 mese dall'IMA e variazioni dei volumi ventricolari misurati dopo 6 mesi⁷. La densità recettoriale nella regione miocardica non infartuale è minore nei pazienti con dilatazione ventricolare rispetto a quelli senza dilatazione, mentre non sono state rilevate differenze significative nella regione dipendente dall'arteria correlata all'infarto⁷. In questo contesto clinico, la "down-regulation" dei recettori beta-adrenergici miocardici (in assenza di insufficienza cardiaca) dipende verosimilmente da un anomalo "turnover" regionale miocardico delle catecolamine, a sostegno del modello fisiopatologico di Bristow et al.⁸, che indica, come responsabile della "down-regulation", l'aumento della concentrazione locale di neurotrasmettitori, piuttosto che i livelli elevati di catecolamine circolanti.

Questi dati sono confermati da precedenti studi sulla variabilità della frequenza cardiaca e sulla sensibilità barocettoriale, che indicano un'alterata attività del sistema nervoso autonomo nelle prime 4 settimane dopo l'IMA, con prevalenza simpatica e importanti implicazioni prognostiche⁹⁻¹¹. La dimostrazione della "down-regulation" dei recettori beta-adrenergici miocardici, coinvolgente sia regioni infartuali che remote, e della sua capacità di predire il rimodellamento ventricolare aggiunge un importante elemento al complesso quadro delle alterazioni del tono adrenergico postinfartuali e un'ulteriore base fisiopatologica all'efficacia dei beta-bloccanti.

L'importanza fisiopatologica della frequenza cardiaca

La frequenza cardiaca è una variabile clinica semplice e accessibile, che esprime il livello di attività del sistema nervoso autonomo¹².

Incrementi di frequenza cardiaca comportano incremento delle richieste di ossigeno, sia per aumento dei cicli cardiaci per un determinato intervallo di tempo, che per aumento dell'inotropismo attraverso l'effetto forza-frequenza. L'accorciamento dell'intervallo diastolico, inoltre, riduce il tempo utile per il flusso coronarico. Se la circolazione coronarica è normale, la vasodilatazione metabolica è in grado di assicurare un proporzionale aumento del consumo di ossigeno. In presenza di una stenosi coronarica severa, essendo esaurita la capacità autoregolatoria del circolo coronarico per assicurare la normale perfusione basale, un aumento di frequenza (e la conseguente riduzione del tempo di perfusione diastolico) comporta una riduzione del flusso coronarico e ischemia miocardica regionale¹³. In questo contesto, si possono manifestare fenomeni di furto transmurale o attraverso circoli collaterali, perché diminuisce in modo critico il gradiente pressorio che garantisce il flusso collaterale o transmurale; l'aumento di frequenza, infatti, riduce le resistenze microvascolari e la pressione a monte dei collaterali, nel miocardio normale, mentre aumenta le resistenze mi-

crovascolari e la pressione all'orificio dei collaterali nel miocardio tributario della coronaria stenotica¹³. Oltre ad indurre fenomeni di furto, frequenze cardiache elevate possono peggiorare l'importanza emodinamica di una stenosi, attraverso l'aumento di turbolenza, che può compromettere l'afflusso coronarico.

La frequenza cardiaca, inoltre, si associa direttamente a progressione dell'aterosclerosi coronarica e ad aumento di probabilità di rottura di una placca aterosclerotica. Aumenti di frequenza cardiaca si accompagnano a riduzione della compliance arteriosa e ad azione proinfiammatoria sull'endotelio vascolare, mediata dallo stress meccanico pulsatile.

L'importanza prognostica della frequenza cardiaca

Sebbene l'importanza della frequenza cardiaca come fattore prognostico e bersaglio terapeutico non sia ancora diffusamente condivisa, ampi studi epidemiologici hanno dimostrato come la frequenza cardiaca a riposo sia un predittore indipendente di mortalità totale e cardiovascolare¹². In uno studio su quasi 25 000 pazienti con malattia coronarica sospetta o confermata, inclusi nel registro del Coronary Artery Surgery Study, la mortalità totale e cardiovascolare è risultata direttamente correlata alla frequenza cardiaca all'ingresso nello studio, in modo indipendente da età, ipertensione arteriosa, diabete mellito, fumo, frazione di eiezione ventricolare sinistra e massa corporea¹⁴. La semplice rilevazione della frequenza cardiaca a riposo, sebbene con minor accuratezza rispetto alla variabilità della frequenza cardiaca e alla sensibilità barocettoriale¹⁰, è di rilevante valore prognostico, in particolare nel primo mese dopo un IMA. Nei trial a lungo termine sui beta-bloccanti dopo IMA è stata osservata una significativa associazione tra riduzione della frequenza cardiaca e riduzione della mortalità¹⁵. Nella pratica clinica, pertanto, è necessario ottimizzare la scelta e la posologia del betabloccante, in modo da ottenere una frequenza cardiaca a riposo compresa tra 50 e 60 b/min.

L'impatto negativo dell'alta frequenza cardiaca sui processi fisiopatologici che favoriscono la progressione e la riacutizzazione della malattia coronarica richiede una ridefinizione dei valori di frequenza cardiaca normali e ottimali, l'ottimizzazione dell'uso e delle dosi dei betabloccanti e lo sviluppo di altri farmaci bradicardizzanti che agiscano indipendentemente dal sistema nervoso autonomo e che possano essere impiegati in alternativa o in associazione ai betabloccanti.

Bibliografia

1. McAlpine HM, Morton JJ, Leckie B, Rumley A, Gillen G, Dargie HJ. Neuroendocrine activation after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1988; 60: 117-24.

2. Remes J. Neuroendocrine activation after myocardial infarction. *Br Heart J* 1994; 72 (3 Suppl): S65-S69.
3. Omland T, Aarsland T, Aakvaag A, Lie RT, Dickstein K. Prognostic value of plasma natriuretic factor, norepinephrine and epinephrine in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72: 255-9.
4. Kotlaba D, Rybicki BA, Khaja F, Tanhehco EJ, Sabbah HN, Goldstein S. Norepinephrine level as a predictor of mortality after first myocardial infarction. *J Clin Basic Cardiol* 2005; 8: 55-8.
5. Schomig A. Catecholamines in myocardial infarction. Systemic and cardiac release. *Circulation* 1990; 82 (3 Suppl): II13-II22.
6. Jardine DL, Charles CJ, Ashton RK, et al. Increased cardiac sympathetic nerve activity following acute myocardial infarction in a sheep model. *J Physiol* 2005; 565 (Pt 1): 325-33.
7. Spyrou N, Rosen SD, Fath-Ordoubadi F, et al. Myocardial beta-adrenoceptor density one month after myocardial infarction predicts left ventricular volumes at six months. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1216-24.
8. Bristow MR, Minobe W, Rasmussen R, et al. Beta-adrenergic neuroeffector abnormalities in the failing human heart are produced by local rather than systemic mechanisms. *J Clin Invest* 1992; 89: 803-15.
9. Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, et al. Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. *Am Heart J* 1992; 123: 1521-9.
10. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478-84.
11. Camm AJ, Pratt CM, Schwartz PJ, et al, for the Azimilide Post Infarct Survival Evaluation (ALIVE) Investigators. Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification. *Circulation* 2004; 109: 990-6.
12. Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al, for the Heart Rate Working Group. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 823-30.
13. Heusch G, Schulz R. The role of heart rate and the benefits of heart rate reduction in acute myocardial ischaemia. *Eur Heart J Suppl* 2007; 9: F8-F14.
14. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-74.
15. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986; 57: 43F-49F.