

Editoriali

Catecolamine e betabloccanti nello scompenso cardiaco: alcune riflessioni fisiopatologiche e farmacologiche

Evasio Pasini, Cristina Opasich*, Roberto Aquilani**

Centro di Ricerca Cardiovascolare, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Centro Medico, Gussago (BS),
*Divisione di Cardiologia, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Centro Medico, Pavia (PV), **Servizio di Fisiopatologia Nutrizionale, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Centro Medico, Montescano (PV)

Key words:
Heart failure;
 β -blockers;
Adrenergic receptors.

Although in the past the use of β -blockers was considered inadvisable in patients with chronic heart failure, recent evidence strongly recommends the use of these drugs for chronic heart failure due to their positive effects on mortality and hospitalization.

This paper analyzes some of the possible mechanisms responsible for the positive action of β -blockers in heart failure. In fact, the effects of reducing sympathetic activity by β -blockers on the myocardium, skeletal muscle, inflammatory system, metabolism of free fatty acids and glucose, insulin resistance, serum electrolytes, renal function and oxygen free radical generation are illustrated and discussed.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (2): 171-179)

Ricevuto il 6 dicembre 1999; accettato il 15 dicembre 1999.

Per la corrispondenza:

Dr. Evasio Pasini

Centro di Ricerca
Cardiovascolare
Fondazione Salvatore
Maugeri, IRCCS
Centro Medico
Via Pinidolo, 23
25064 Gussago (BS)

Riflessioni introduttive

Sono passati quasi 30 anni (correva infatti l'anno 1973) da quando il Dr. Waagstein somministrò per la prima volta per via endovena una dose di β -bloccante ad una paziente di 59 anni affetta da miocardiopatia dilatativa complicata da tachicardia. Tale scelta terapeutica, indubbiamente innovativa e per quel tempo contro qualsiasi logica terapeutica, suscitò nel mondo medico scalpore e non poche critiche. Tuttavia, non solo la paziente superò questo trattamento ma sopravvisse per altri 25 anni con la terapia cronica con β -bloccante. Incoraggiato da questo risultato, il Dr. Waagstein intraprese uno studio su 7 pazienti affetti da miocardiopatia dilatativa. Egli trattò questi pazienti con β -bloccante per un periodo di tempo che variava da 2 a 12 mesi. I risultati ottenuti evidenziarono un significativo miglioramento delle condizioni cliniche ed emodinamiche dei soggetti studiati¹. Ormai la strada era segnata. Nel 1979 lo stesso autore dimostrò che il trattamento con β -bloccanti riduceva in modo significativo la mortalità dei pazienti affetti da miocardiopatia dilatativa². Era chiaro che alla luce di questi risultati si dovevano rivedere alcuni *assiom* della fisiopatologia e del trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco. Più o meno negli stessi anni veniva proposta da alcuni autori una

nuova teoria fisiopatologica per spiegare la progressione dello scompenso. Veniva infatti introdotta la teoria dell'attivazione neuroendocrina. Essa era caratterizzata da elevati valori plasmatici di alcuni ormoni tra i quali le catecolamine, la renina, l'angiotensina e l'aldosterone. Alcuni studi evidenziarono addirittura una linearità diretta tra concentrazione plasmatica di neuroormoni e mortalità. Tuttavia le cose si complicarono. Dei ricercatori scoprirono che la densità dei recettori β nei ventricoli scompensati era ridotta. Queste osservazioni suggerivano che il cardiomiocita reagiva all'aumento delle catecolamine circolanti riducendo il numero di recettori di tali molecole³.

Queste analisi ed un'indubbia *memoria storica* del cardiologo (compreso chi scrive), che con giustificate difficoltà stentava a capire come farmaci in grado di ridurre la contrattilità miocardica fossero utili proprio in una patologia caratterizzata da riduzione della contrattilità, fecero sì che l'uso del β -blocco nella terapia dello scompenso cardiaco fosse un "avamposto di frontiera" proposto da qualche isolato pioniere. Di fatto il mondo medico si gettò a capofitto nell'utilizzo degli ACE-inibitori (peraltro con ottimi risultati) segnando un passo fondamentale nella terapia di questa patologia e prese poco in considerazione l'uso del β -bloccante.

Ma veniamo ai giorni nostri. Esistono ormai molteplici evidenze cliniche che dimostrano come la terapia β -bloccante, in aggiunta alla terapia tradizionale con ACE-inibitore e diuretico e con o senza digitale, migliori in modo significativo la prognosi dei pazienti affetti da scompenso di cuore⁴⁻⁹. L'Area Scompenso dell'ANMCO ha pubblicato sul *Giornale Italiano di Cardiologia* una documentata rassegna sulle esperienze e l'impiego clinico del β -bloccante nello scompenso cardiaco¹⁰.

Tuttavia dal punto di vista fisiopatologico e farmacologico rimangono ancora alcuni punti scuri.

Quello che è noto è che:

- 1) l'aggiunta del β -bloccante alla terapia convenzionale (ACE-inibitore e diuretico con o senza digitale) è associata ad una riduzione di circa il 30% della mortalità (specie per morte improvvisa) e di circa il 40% dei casi di ospedalizzazioni. Tali dati sono concomitanti a significativi miglioramenti delle condizioni emodinamiche, all'innescarsi di un processo di rimodellamento inverso, alla riduzione del deterioramento funzionale tipico di questa patologia^{11,12};
- 2) le molecole testate esplicano la loro azione indipendentemente dal fatto di avere selettività per i recettori β e/o α ¹¹;
- 3) tali effetti positivi sono stati evidenziati in pazienti con scompenso cardiaco di varia eziologia, purché in condizioni cliniche stabili ed in II-III classe funzionale NYHA^{11,12};
- 4) è opportuno iniziare il β -bloccante a dosaggi bassi ed incrementare la dose sino a raggiungere la massima do-

se tollerata dal singolo individuo^{10,11}.

Quello che non si sa fino in fondo è quali siano i *momenti fisiopatologici* nel divenire di questa complessa patologia multiorgano e multisistema che possono essere influenzati positivamente dal β -blocco.

Scopo di questa revisione è quello di proporre alcune riflessioni sugli effetti fisiopatologici delle catecolamine nello scompenso cardiaco ed analizzare come questi (in qualche modo) possano essere influenzati positivamente dalla terapia β -bloccante. Con questa ottica, pensando a studi sussidiari mirati al meccanismo d'azione dei β -bloccanti nello scompenso, è possibile ipotizzare l'uso di tali farmaci come *strumenti di indagine* per meglio identificare e/o capire l'evoluzione della complicata sindrome clinica dello scompenso cronico.

Effetti delle catecolamine e possibile azione dei β -bloccanti

Vengono di seguito discusse le basi molecolari dell'azione delle catecolamine ed i possibili effetti del trattamento β -bloccante.

In tabella I è riportata la distribuzione e la localizzazione dei recettori β_1 , β_2 ed α nei vari organi con i rispettivi effetti biologici.

Effetti sul miocardio. È noto che le catecolamine interagiscono con il loro specifico recettore β situato nella parte esterna della membrana cellulare.

Sino a non molto tempo fa si riteneva che il miocita

Tabella I. Risposte degli organi effettori agli impulsi adrenergici.

Organi effettori	Tipo recettore	Risposta
Cuore		
Nodo seno-atriale	β_1	Aumento frequenza cardiaca
Atri	β_1	Aumento contrattilità e conduzione
Nodo atrioventricolare	β_1	Aumento automaticità e conduzione
Sistema His-Purkinje	β_1	Aumento automaticità e conduzione
Ventricoli	β_1, β_2	Aumento contrattilità; ???
Arteriole		
Coronarie	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_2$	Costrizione +; dilatazione ++
Cute	α_1, α_2	Costrizione +++
Muscolatura scheletrica	$\alpha_1; \beta_2$	Costrizione ++; dilatazione ++
Cerebrali	α_1	Costrizione lieve
Polmonari	$\alpha_1; \beta_2$	Costrizione +; dilatazione
Viscerali	$\alpha_1; \beta_2$	Costrizione +++; dilatazione +
Renali	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_1, \beta_2$	Costrizione ++; dilatazione +
Reni		
Secrezione renina	$\alpha_1; \beta_1$	Diminuzione +; stimolazione +
Tessuto adiposo		
	β_1	Lipolisi con secrezione di acidi grassi liberi
Muscolo scheletrico		
	$\beta_2, ??$	Aumento metabolismo, cambio di fibre
Sistema infiammatorio		
	β_2	Regolazione attività linfociti

cardiaco possedesse solo il recettore β_1 ¹³.

Tuttavia recenti studi hanno evidenziato che nel miocardio sono presenti sia recettori β_1 che β_2 . I primi hanno particolare affinità per la noradrenalina rilasciata dalle terminazioni nervose simpatiche ed allontanata mediante *re-uptake*, attiva a livello della sinapsi stessa. I secondi sono invece più sensibili all'azione dell'adrenalina circolante eliminata a sua volta grazie all'azione di specifici enzimi.

Da quanto detto risulta anche logico che i due tipi di recettori abbiano due localizzazioni diverse. I recettori β_1 sono localizzati nelle vicinanze delle terminazioni nervose, i recettori β_2 sono associati a quelle parti anatomiche in contatto con il sangue¹³⁻¹⁵.

Dal punto di vista funzionale è importante ricordare che la stimolazione dei due recettori risulta in un incremento dell'inotropismo miocardico. Entrambi sono antagonizzati dai β -bloccanti non selettivi quali propranololo o da bloccanti selettivi come il metoprololo per i recettori β_1 e l'ICI 118,551 per i recettori β_2 .

Alcune osservazioni suggeriscono che il sottotipo β_2 è particolarmente importante in alcune patologie del miocardio. Ad esempio nello scompenso cardiaco la densità dei β_1 diminuisce mentre quella dei β_2 rimane invariata. Ne consegue che il miocita scompensato è molto più suscettibile alla stimolazione dei β_2 e che tale stimolazione può essere responsabile di alterazioni del potenziale d'azione alla base di pericolose aritmie ventricolari^{16,17}.

Questa ipotesi è stata testata a livello sperimentale. Infatti, Billman et al.¹⁸ hanno pubblicato da poco un interessante studio svolto sul cane. Questi autori hanno chiaramente dimostrato che i recettori β_2 sono responsabili della genesi di aritmie maligne nel miocardio scompensato e che tale effetto è verosimilmente dovuto ad un incremento dell'entrata di calcio nel citosol del miocita con conseguente alterazione del potenziale di membrana e della capacità di produrre energia dello stesso miocita. Nello stesso lavoro è stato altresì evidenziato che tale incremento è indipendente dalla concentrazione di AMP ciclico nel citosol suggerendo una via metabolica del tutto nuova ed inesplorata in grado di indurre un marcato e dannoso sovraccarico di calcio endocellulare.

Entrambi i recettori β sono accoppiati con specifiche proteine in parte immerse nella superficie interna del sarcolemma: le proteine G stimolatorie. Queste, utilizzando una molecola di fosfato energetico, guanosina trifosfato che viene trasformata in guanosina difosfato, attivano le adenilato ciclasi. Il risultato finale di questa cascata è l'incremento di AMP ciclico nel citosol in grado di indurre indirettamente la fosforilazione di alcune molecole (quali il fosfolambano ed i canali L del calcio) responsabili degli effetti biologici delle catecolamine. Tuttavia, è stato altresì proposto che gli effetti delle catecolamine attraverso il recettore β_2 si possono esplicare anche per vie alternative che non prevedono l'attivazione della proteine G stimolatorie con il successivo in-

cremento dell'AMP ciclico¹⁷.

Sono state identificate delle chinasi citoplasmatiche che, attivate dalle proteine G stimolatorie, disattivano entrambi i recettori β inducendo quel fenomeno che è definito *desensitization*, di fatto identificato anche nello scompenso cardiaco¹⁶. Tuttavia, stanno emergendo evidenze che dimostrano l'esistenza di diverse interazioni, alcune con effetto benefico altre con effetto deleterio sul miocita.

È altresì importante sottolineare che l'attività del β -bloccante non si esplica solo a livello dei recettori del cardiomiocita, ma essa ha anche un ruolo importante nella complessa regolazione della secrezione delle terminazioni nervose simpatiche presenti nel miocardio. A tale livello la stimolazione dei recettori β_1 e β_2 pre-sinaptici stimola la terminazione nervosa a rilasciare noradrenalina. Ne consegue che il blocco non selettivo dei recettori β pre-sinaptici inibisce la disponibilità del mediatore a livello sinaptico con conseguente riduzione del *drive* simpatico sul miocardio¹⁹⁻²¹.

In aggiunta, Newton e Parker²² hanno recentemente dimostrato che la somministrazione di bloccante non selettivo (propranololo) nei pazienti con scompenso cardiaco, pur inducendo gli stessi effetti emodinamici del bloccante selettivo (metoprololo), causava un'importante riduzione dello *spillover* cardiaco della noradrenalina con conseguente significativa riduzione della concentrazione della stessa nel sangue arterioso sistemico.

Solo da poco i ricercatori si stanno indirizzando verso questo interessante quanto complesso campo di ricerca. Ora che la terapia con β -bloccante sta guadagnando sempre più consensi anche in una patologia dove di fatto si pensava esistesse una sorta di β -blocco spontaneo e naturale.

È probabile che gli effetti cardiaci benefici dei β -bloccanti, quali la riduzione della frequenza cardiaca, il conseguente calo del dispendio energetico e il mantenimento della concentrazione ionica citoplasmatica, si esplicino per altre vie metaboliche e/o che siano il risultato di stimolazioni e/o inibizioni di sistemi tutt'oggi sconosciuti che sarebbe interessante identificare e studiare.

Effetti sul muscolo scheletrico. È ormai accertato che in pazienti con scompenso cardiaco cronico la tolleranza allo sforzo ed i sintomi quali fatica e dispnea sono scarsamente correlati con il grado di disfunzione ventricolare sinistra^{23,24}. Infatti, terapie con documentato miglioramento della gittata cardiaca e del flusso periferico non hanno determinato necessariamente un incremento della capacità dell'esercizio²⁵.

Da queste osservazioni è nata l'ipotesi che nella sindrome clinica dello scompenso cardiaco cronico si instauri una sorta di alterazione metabolica/strutturale a livello del muscolo scheletrico²⁶. Qualche autore ha addirittura ipotizzato l'esistenza di una miopatia da scompenso cardiaco indipendente dal flusso emati-

co²⁷.

Tuttavia le cause che possono indurre la miopatia da scompenso sono ancora ignote. Recentemente per spiegare questo fenomeno sono state chiamate in causa le catecolamine.

Le catecolamine possono infatti ridurre il flusso ematico periferico ponendo il muscolo scheletrico in una sorta di ipoperfusione. Tuttavia, come detto, è stato osservato che l'ipoperfusione del muscolo scheletrico da sola non può completamente spiegare la ridotta capacità all'esercizio tipica di questi pazienti^{28,29}. In effetti, il miglioramento del flusso ematico non risulta in un immediato miglioramento della capacità all'esercizio come visto dopo trapianto cardiaco o con terapia con ACE-inibitore^{30,31}. Per di più, alcuni autori hanno dimostrato che molti pazienti con scompenso cardiaco hanno un flusso periferico normale sia in condizioni di riposo sia durante sforzo^{32,33}.

Diventano quindi di fondamentale importanza le alterazioni intrinseche morfo-funzionali del muscolo scheletrico. L'esame istologico del muscolo scheletrico effettuato su biopsie ottenute da pazienti con scompenso cardiaco ha evidenziato: a) un grado variabile di atrofia, b) un incremento dello spazio interstiziale con riduzione del numero di capillari e dei mitocondri, c) un aumento delle fibre di tipo I (dotate di ridotta capacità ossidativa) associato a significativa riduzione delle fibre di tipo II (caratterizzate da elevata capacità ossidativa)³⁴⁻³⁶.

Le cause dell'atrofia e delle alterazioni morfologiche del muscolo periferico non sono note. Tra i fattori che sembrano essere coinvolti è stato proposto l'aumentato tono simpatico con conseguente stato ipercatabolico della cellula^{17,18}. È però ormai chiaro che anche l'atrofia muscolare non può essere considerata l'unica causa responsabile della ridotta funzione del muscolo scheletrico. Il grado di atrofia muscolare, infatti, non correla con il massimo consumo di ossigeno e solo scarsamente con la capacità di lavoro, contrariamente a quanto si osserva nei soggetti sani.

Nel muscolo scheletrico del paziente scompensato esistono anche alterazioni del metabolismo energetico. Infatti, studi biochimici svolti su biopsie così come sofisticate valutazioni del metabolismo energetico, ottenute mediante risonanza magnetica nucleare, hanno dimostrato una ridotta concentrazione di adenosina trifosfato e di creatina fosfato nel muscolo di pazienti affetti da scompenso^{26,37-39}.

Alcuni autori hanno spiegato questi riscontri con la riduzione dell'attività di enzimi coinvolti nel metabolismo ossidativo e/o del numero di mitocondri.

Tuttavia i dati sull'attività degli enzimi coinvolti nel metabolismo anaerobico ed ossidativo non sono univoci. Recentemente uno studio svolto su pazienti con scompenso cardiaco cronico moderato-severo in condizione di normonutrizione e di *intake* calorico controllato ha dimostrato ridotti contenuti tissutali di glicogeno, adenosina trifosfato e creatina fosfato già evidenti in condizioni

basali ed una modica riduzione delle attività di solo alcuni enzimi coinvolti nelle principali vie metaboliche deputate alla produzione di energia. Al contrario sono state significativamente trovate incrementate le attività degli enzimi coinvolti nella metabolizzazione degli aminoacidi. Tale studio ha inoltre evidenziato un alterato rapporto produzione/utilizzo di energia³⁷.

Tra le ipotesi interpretative quindi, accanto alla riduzione della produzione di energia, vi è anche quella dell'incremento di utilizzo della stessa energia. Alcuni dati successivamente ottenuti supportano questa ipotesi. Infatti, recentemente è stato dimostrato che il muscolo periferico di questi pazienti estrae maggiori quantità di ossigeno in condizioni di riposo e che la β -ossidazione degli acidi grassi è potenzialmente esaltata così come successivi *steps* della demolizione degli aminoacidi⁴⁰.

Quindi la condizione di ridotta entalpia cellulare riscontrata nello scompenso può essere spiegata sia da un maggior consumo di energia sia dall'esaltata demolizione delle proteine già in condizioni basali. Questa specifica situazione si instaura per sostenere l'incrementato lavoro cellulare in quanto la cellula deve mantenere un adeguato equilibrio osmotico e/o come causa di un quadro ipercatabolico generale. Quest'ultima ipotesi è suggerita dagli elevati valori circolanti di ormoni e/o molecole o condizioni cataboliche presenti nel plasma dei pazienti con scompenso quali noradrenalina, insulino-resistenza e citochine infiammatorie^{37,41,42}.

A tutt'oggi non esistono dati sugli effetti della terapia β -bloccante sulla miopatia scheletrica da scompenso cardiaco.

Effetti sul sistema infiammatorio. Diverse osservazioni suggeriscono che esiste un legame tra sistema neuroendocrino e sistema infiammatorio.

È ormai noto che fin dalle prime fasi della disfunzione ventricolare sinistra il sistema neuroormonale è attivato e che esso è responsabile del peggioramento della condizione clinica dello scompenso cardiaco⁴³. D'altro canto è ormai ben documentato che il sistema infiammatorio è stimolato nelle fasi avanzate dello scompenso.

Infatti alcuni studi hanno dimostrato un incremento nel siero di pazienti con scompenso severo di neopterin (marker di attivazione dei monociti/macrofagi), interleuchina (IL)-1, IL-2, IL-6 e suoi recettori solubili, fattore di necrosi tumorale e suoi recettori solubili⁴⁴. Altri autori hanno dimostrato la presenza di elevate concentrazioni plasmatiche di IL-6 in soggetti con condizione clinica meno compromessa (II classe funzionale NYHA)⁴⁵.

Quello che non è ancora completamente chiaro è se esiste una qualche relazione/dipendenza tra attivazione ormonale e successiva stimolazione infiammatoria. In altre parole se il sistema infiammatorio si attiva in modo spontaneo o se viene stimolato dal sistema neuroendocrino.

Questo aspetto risulta di estrema importanza da un

punto di vista prognostico-terapeutico proprio perché l'attivazione del sistema infiammatorio ed il rilascio di citochine coincide con il netto peggioramento del paziente e la comparsa dello stato cachettico terminale.

A questo proposito è importante sottolineare che alcuni lavori hanno evidenziato una correlazione significativa tra citochine circolanti e noradrenalina in pazienti con avanzato scompenso cardiaco⁴⁶.

Recentemente è stato suggerito che il sistema nervoso simpatico può stimolare le cellule della linea bianca a rilasciare fattore di necrosi tumorale e IL-6. Infatti il timo e la milza sono riccamente innervati dal sistema simpatico e sulla parete dei linfociti sono stati evidenziati recettori β . Studi sperimentali eseguiti negli animali hanno dimostrato che lo stress o l'infusione di catecolamine innalzano il livello di IL-6 circolante. L'incremento della concentrazione plasmatica di IL-6 può spiegare il peggioramento dei sintomi del paziente scompensato. Infatti, questa molecola è in grado di aumentare lo stato metabolico basale causando una situazione ipercatabolica e varie manifestazioni di danno d'organo tali da indurre fatica, astenia e cachessia. Dei dati suggeriscono che l'IL-6 è in grado anche di svolgere una marcata azione inotropica negativa tale da peggiorare ulteriormente la già compromessa meccanica cardiaca del paziente scompensato⁴⁷.

Recenti osservazioni hanno dimostrato che il β -blocco può interferire con il sistema infiammatorio inducendo le cellule della linea bianca a ridurre il loro stato di attivazione⁴⁸. Purtroppo esistono solo dati sporadici e non controllati.

Effetti sul metabolismo generale. Alcuni studi hanno dimostrato delle alterazioni del metabolismo generale nei pazienti affetti da scompenso. È stato visto che gli acidi grassi liberi (FFA) circolanti sono significativamente aumentati^{40,49} e che esiste uno stato di insulino-resistenza acquisito. Entrambe queste modificazioni metaboliche sono dovute ad un esagerato incremento di catecolamine circolanti e si influenzano reciprocamente in un serrato circolo vizioso^{36,49}.

Le catecolamine, stimolando i recettori β degli epatociti (Tab. I) incrementano negli stessi il livello citoplasmatico di AMP ciclico che a sua volta stimola specifiche lipasi. Il risultato finale è un'esaltata lipolisi con significativi incrementi degli FFA circolanti. Gli FFA sono estremamente dannosi per il metabolismo generale dell'individuo e per particolari organi. A livello generale gli FFA stimolano il loro *uptake* cellulare spostando buona parte del metabolismo ossidativo della cellula verso la β -ossidazione. Ad esempio nel muscolo periferico questa condizione inibisce l'effetto dell'insulina mentre a livello epatico stimola la gluconeogenesi incrementando la glicemia ematica con ulteriore stimolo per la produzione di insulina.

Ben più complesso è il metabolismo degli FFA a livello miocardico specie in condizioni di ischemia e/o ipertrofia con le quali spesso il paziente scompensato

convive.

Di fatto gli FFA sono molecole aritmogene di per sé attivando i canali del calcio ed interferendo con quelli del potassio. In condizioni di alterato metabolismo ossidativo gli FFA diventano ancora più dannosi. Essi infatti si accumulano nel citosol del miocita cardiaco come acyl-carnitina e acyl-CoA. L'acyl-carnitina a sua volta inibisce le pompe del calcio del reticolo sarcoplasmatico e lo scambiatore Na/K. In aggiunta questo composto attiva i canali del calcio della membrana. L'acyl-CoA è capace di svolgere una marcata azione detergente sulle membrane cellulari e su quelle mitocondriali, creando notevoli danni sia sull'equilibrio ionico del miocita che sul suo metabolismo ossidativo⁵⁰.

Il risultato finale dell'azione degli FFA e dei loro derivati è quindi una marcata modificazione dell'equilibrio ionico citoplasmatico e riduzione dello stato energetico del cardiomiocita. Entrambe queste condizioni possono essere responsabili di aritmie maligne e/o possono rappresentare il *primum movens* della necrosi cardiaca.

A tutt'oggi esistono solo sporadici dati sugli effetti della terapia β -bloccante sul metabolismo generale. Pao-lisso et al.⁴⁹ hanno pubblicato uno studio sugli effetti metabolici del metoprololo sul metabolismo degli FFA in pazienti con scompenso medio-severo. La terapia con β -bloccante è stata in grado non solo di incrementare la tolleranza allo sforzo ma soprattutto ha significativamente migliorato il metabolismo glucidico (*uptake* d'organo e soppressione dell'*output* epatico mediato dall'insulina) riducendo la concentrazione degli FFA ematici.

Effetti sull'insulino-resistenza. Per insulino-resistenza si intende una condizione metabolica caratterizzata da un diminuito effetto dell'insulina sui tessuti periferici. Questo comporta un incremento della sintesi e della secrezione di insulina da parte del pancreas. Ne risulta una condizione di iperinsulinemia (sia a digiuno che dopo carico glucidico) associata a iperglicemia.

Diverse sono le cause che possono indurre insulino-resistenza.

Alcuni autori hanno chiamato in causa il muscolo periferico. Come già ricordato esso può contenere due tipi di fibre. Tipo I, veloci, dotate di elevata capacità glicolitica e scarsa capacità ossidante e tipo II, lente con elevata attività ossidante. Nell'uomo è stato dimostrato che la sensibilità all'insulina è correlata con le fibre di tipo I.

Come riportato in precedenza, il muscolo scheletrico del paziente scompensato subisce un rimodellamento, verosimilmente dovuto alle catecolamine, caratterizzato dalla significativa riduzione di fibre di tipo I, dalla modificazione strutturale dei mitocondri con perdita delle capacità ossidative.

Altri autori hanno proposto che alla base dell'insulino-resistenza ci siano alterati meccanismi di trasmissione cellulare del segnale insulinico. Nel muscolo ed in vari tessuti l'insulina agisce attraverso uno specifico recettore di membrana. Esso è una glicoproteina capace di fosforilare se stessa ed altri recettori tra i quali i β del-

le catecolamine.

In questo contesto è interessante notare che esiste un nesso tra insulina e recettori β non solo nel miocita scheletrico ma anche in quello cardiaco, nell'epatocita e nell'adipocita. Infatti, il recettore dell'insulina interagisce con il sistema delle proteine G. In aggiunta, le proteine G sono fosforilate in un residuo aminoacidico di tirosina grazie all'azione di enzimi specifici attivati dall'insulina. Alterazioni del recettore β interagiscono con questa fosforilazione. Ne risulta che l'insulina e le catecolamine hanno in comune il *signaling* citoplasmatico e che le due molecole hanno un sistema di controllo reciproco⁵¹. Di fatto il legame tra insulina e sistema simpatico è ancora più stretto. Infatti alcuni autori hanno proposto che l'insulina stessa stimoli il simpatico a livello centrale e/o delle sinapsi nervose come dimostrato nell'uomo dal netto rilascio di noradrenalina dopo infusione di insulina^{52,53}.

Da quanto esposto è lecito pensare che l'insulino-resistenza si instauri per un incremento dell'attività simpatica e/o per alterazioni del metabolismo generale quale un incremento degli FFA circolanti che, come riportato in precedenza, riducono l'utilizzo periferico del glucosio e aumentano la gluconeogenesi epatica⁴⁹.

La condizione di insulino-resistenza è importante nella fisiopatologia dello scompenso cardiaco per almeno quattro ragioni:

1) l'insulino-resistenza provoca incremento delle resistenze vascolari⁵⁴. Questo effetto sembra essere mediato dalla riduzione della capacità di rilasciamento dei vasi. Diversi studi indicano che questa azione è dovuta ad alterazioni del metabolismo dell'ossido nitrico e di alcuni ioni. Infatti è stato dimostrato che l'insulino-resistenza e l'iperglicemia sono in grado di ridurre la produzione endoteliale di ossido nitrico⁵⁵. Altri autori suggeriscono invece che l'insulino-resistenza aumenti il tono vascolare compromettendo l'omeostasi cationica del miocita liscio interagendo con canali del calcio voltaggio e recettore-dipendenti, la pompa Na/K e lo scambiatore Na/Ca⁵⁶. Anche il metabolismo del magnesio è chiamato in causa. Infatti, l'insulino-resistenza riduce l'*uptake* cellulare di magnesio. Questo instaura un circolo vizioso perché il magnesio stimola a sua volta l'ingresso nella cellula di glucosio. Ridotta disponibilità di magnesio significa quindi iperglicemia che peggiora la condizione di iperinsulinemia⁵⁷;

2) l'insulina stimola la ritenzione renale di sodio. L'insulina induce il riassorbimento di sodio a livello sia del tubulo distale sia del prossimale. L'iperinsulinemia quindi provoca uno stato di ritenzione idrosalina e favorisce uno stato di sodio-ritenzione ed incremento del contenuto corporeo di acqua⁵⁷;

3) l'insulina svolge un effetto trofico sul vaso. Questa azione si esplica attraverso l'azione del recettore dell'*insulin-like growth factor* che stimola la crescita di fibrocellule lisce sia *in vivo* sia *in vitro* e la sintesi di DNA nei fibroblasti, come dimostrato da interessanti studi che hanno evidenziato come l'infusione cronica di in-

sulina nell'arteria femorale di cane induca un effetto trofico e una disfunzione endoteliale solo nel vaso infuso⁵⁸;

4) l'insulina amplifica gli effetti dell'angiotensina. Infatti, a livello sperimentale è stato dimostrato che l'insulino-resistenza indotta con infusione di fruttosio era concomitante con l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone che causavano ipertrofia cardiaca indipendentemente dal rialzo pressorio. L'ipertrofia cardiaca regrediva con il trattamento con antagonisti dell'angiotensina⁵⁹.

Recenti pubblicazioni hanno dimostrato che la condizione di insulino-resistenza è presente in pazienti con scompenso cardiaco⁶⁰. In questo contesto patologico l'insulino-resistenza potrebbe essere causata dall'attivazione del sistema simpatico, dalle catecolamine e/o dallo stato ipercatabolico del muscolo periferico. Oggi purtroppo non siamo in grado di stabilire un legame di causa-effetto tra queste osservazioni.

Studi sugli effetti dei β -bloccanti sull'insulino-resistenza nell'ambito dello scompenso non sono ancora disponibili.

Effetti sull'equilibrio ionico. L'influenza delle catecolamine sulla potassiemia sono note dal 1934⁶¹. In tale data D'Silva dimostrò che l'infusione di adrenalina nel gatto induceva la significativa riduzione della potassiemia con conseguenti modificazioni elettrocardiografiche.

Dati più recenti ottenuti su uomini sani hanno dimostrato che le catecolamine riducono la concentrazione plasmatica di potassio. Questo avviene perché in diverse cellule il recettore β di membrana è associato alla pompa Na/K. L'accoppiamento tra recettore β e pompa Na/K è stato osservato nel muscolo scheletrico ed in cellule circolanti quali il globulo rosso^{62,63}. Tale effetto sembra essere mediato prevalentemente dal recettore β_2 e solo in parte dal β_1 .

La stimolazione adrenergica causa quindi non solo l'apertura dei canali del calcio ma anche un aumento dell'afflusso citoplasmatico di potassio con conseguente incremento dello ione nel citosol ed ipokaliemia. Gli autori concludono che queste modificazioni dell'equilibrio ionico possano essere responsabili di pericolose aritmie cardiache⁶⁴.

Verosimilmente questi momenti fisiopatologici sono ancora più importanti nello scompenso cardiaco dove il quadro elettrolitico è di fatto già compromesso dalla alterata condizione renale e dalla terapia diuretica. In questo contesto la stimolazione adrenergica può ulteriormente modificare lo stato ionico dell'individuo creando instabilità elettrica del cuore che a loro volta sono responsabili di aritmie anche fatali.

La terapia β -bloccante riduce anche nello scompenso il numero di morti improvvise^{11,12}.

Effetto sulla funzionalità renale. Nello scompenso la riduzione della gittata è concomitante con il decremento del flusso renale e del *rate* di filtrazione glomerulare

dovuto all'aumento delle resistenze vascolari causato dall'attivazione del sistema simpatico e del sistema renina-angiotensina. Infatti l'innervazione simpatica, oltre a svolgere un'azione vasoconstrictrice diretta e a favorire il riassorbimento tubolare di sodio, stimola la produzione di renina prevalentemente attraverso i recettori β_1 . Ne risulta che il blocco dei recettori β potrebbe ridurre il *drive* simpatico renale e la produzione di renina. Entrambi questi effetti potrebbero migliorare l'emodinamica glomerulare e di conseguenza la funzione renale stessa.

Osservazioni sperimentali ottenute su ratti spontaneamente ipertesi hanno evidenziato che il trattamento con farmaco β -bloccante non selettivo (propranololo) riduceva la pressione arteriosa, la gittata cardiaca ed il flusso renale. Nonostante queste importanti modificazioni emodinamiche, il farmaco aumentava la diuresi e l'escrezione renale di sodio⁶⁵. Sempre nei ratti spontaneamente ipertesi, il metoprololo, sebbene riducesse la pressione arteriosa, incrementava in modo significativo il flusso renale e la velocità di filtrazione del glomerulo⁶⁶.

Esistono scarsi dati sperimentali sull'azione del β -bloccante nell'emodinamica del rene scompensato. Recentemente DiBona e Sawin⁶⁷ hanno pubblicato un interessante lavoro che per la prima volta ha dimostrato come il trattamento acuto e cronico con metoprololo migliori la funzione renale nel modello sperimentale di ratto scompensato con legatura di coronaria.

Altri possibili effetti dei β -bloccanti. Oltre agli effetti discussi in precedenza sono stati proposti per alcune molecole effetti specifici che potrebbero ulteriormente spiegare la loro azione positiva nello scompenso. Per esempio il carvedilolo è una molecola dotata di attività β/α bloccante ed attività antiossidante.

Il blocco del recettore α è stato chiamato in causa per spiegare gli effetti emodinamici positivi del carvedilolo e la sua maggiore maneggevolezza. Tuttavia, risultati similmente positivi sono stati osservati anche con altri β -bloccanti che non avevano effetti sul recettore α .

Importante può essere poi l'attività antiossidante intrinseca della molecola. Questa attività potrebbe infatti ridurre la produzione di radicali liberi secondaria all'attivazione del sistema infiammatorio e al catabolismo delle catecolamine che oggi viene evidenziata nello scompenso⁶⁸. Crescente importanza viene data alla possibilità che gli stessi radicali attivino nelle cellule scompenstate processi apoptotici ed alla capacità di molecole antiossidanti di ridurre gli stessi⁶⁹. Al momento non sappiamo l'importanza dell'apoptosi nella genesi e nell'evoluzione dello scompenso. Tuttavia, esistono crescenti evidenze dell'importanza di questo fenomeno.

Riflessioni conclusive

È ormai assodato che l'uso del β -bloccante può ridurre la mortalità e la morbilità del paziente scompensato. Tali effetti sono comuni a più molecole: metoprololo, car-

vedilolo, bisoprololo.

Tuttavia gli intimi meccanismi alla base dell'azione dei β -bloccanti non sono ancora stati identificati anche in considerazione dei vari e complessi momenti fisiopatologici, spesso interconnessi, che caratterizzano lo scompenso cardiaco. A tal fine, gli effetti dei β -bloccanti potrebbero essere utilizzati come strumenti di studio. Infatti, ricerche dedicate potrebbero essere di notevole importanza in quanto esse ci permetterebbero, da un lato, di capire quali di questi momenti patologici siano veramente importanti e quali siano invece degli epifenomeni, dall'altro lato, di selezionare molecole ed identificare strategie terapeutiche più mirate atte a ridurre il progredire dello scompenso cardiaco e l'alta mortalità ad esso collegata nonostante i notevoli progressi terapeutici degli ultimi decenni.

Riassunto

Sebbene sino ad alcuni anni or sono l'uso dei farmaci β -bloccanti era controindicato nei pazienti con scompenso cardiaco, recenti dati indicano che l'uso di tali molecole nello scompenso cardiaco aumenta in modo significativo la sopravvivenza dei pazienti.

Il presente articolo analizza alcuni dei possibili meccanismi attraverso i quali i farmaci β -bloccanti possono agire nello scompenso. Tra questi vengono discussi la riduzione dell'attività simpatica sul miocardio così come i loro effetti sul muscolo scheletrico, il sistema infiammatorio, il metabolismo generale, l'insulino-resistenza, la concentrazione plasmatica ed endocellulare di elettroliti, la funzione renale e l'azione antiossidante.

Parole chiave: Scompenso cardiaco; β -bloccanti; Recettori adrenergici.

Bibliografia

1. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-36.
2. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet* 1979; 1: 1374-6.
3. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307: 205-11.
4. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial. *Lancet* 1993; 342: 1441-6.
5. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
6. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
7. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative

- Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375-80.
8. Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, et al. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systematic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1997; 18: 560-5.
 9. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
 10. Sinagra G, Boccanelli A, Camerini F, et al. Betabloccanti nello scompenso cardiaco. Esperienze e suggerimenti per l'impiego clinico. *G Ital Cardiol* 1998; 29: 61-70.
 11. Lechat P, Packer M, Chalon S, et al. Clinical effects of β -adrenergic blockade in chronic heart failure. A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998; 98: 1184-91.
 12. Krumholz HM. β -blockade for mild to moderate heart failure. *Lancet* 1999; 353: 2-3.
 13. Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, Lunduana FP, Brown RC. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967; 214: 597-8.
 14. Carlsson E, Hedberg A. Are the cardiac effects of noradrenaline and adrenaline mediated by different β -adrenoceptors? (abstr) *Acta Physiol Scand* 1976; 440 (Suppl): 47.
 15. Ruse MP, Moran NC. Evidence for lack of innervation of β -adrenoceptors in the blood vessels of the gracilis muscle of the dog. *Circ Res* 1980; 46: 344-52.
 16. Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, et al. β_1 and β_2 -adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle concentration and selective β_1 -receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res* 1986; 59: 297-309.
 17. Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL, Minobe W, Bristow MR. Assessment of the beta-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. *Circulation* 1986; 74: 1290-302.
 18. Billman GE, Castillo LC, Hensley J, Hohl CM, Altschuld RA. β_2 -adrenergic receptor antagonists protect against ventricular fibrillation. In vivo and in vitro evidence for enhanced sensitivity to β_2 -adrenergic stimulation in animals susceptible to sudden death. *Circulation* 1997; 96: 1914-22.
 19. Adler-Graschinsky E, Langer SZ. Possible role of a β -adrenoceptor in the regulation of noradrenaline release by nerve stimulation through a positive feed-back mechanism. *Br J Pharmacol* 1975; 53: 43-50.
 20. Majewski H. Modulation of noradrenaline release through activation of presynaptic β -adrenoceptors. *J Auton Pharmacol* 1983; 3: 47-60.
 21. Misu Y, Kubo T. Presynaptic β -adrenoceptors. *Med Res Rev* 1986; 6: 197-225.
 22. Newton GE, Parker JD. Acute effects of β_1 -selective and non-selective β -adrenergic receptor blockade on cardiac sympathetic activity in congestive heart failure. *Circulation* 1996; 94: 353-8.
 23. Franciosa JA, Park M, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1981; 47: 33-9.
 24. Wilson JR, Martin JL, Ferraro N, Weber KT. Effect of hydralazine on perfusion and metabolism in the leg during upright bicycle exercise in patients with heart failure. *Circulation* 1983; 68: 425-32.
 25. Drexler H. Skeletal muscle failure in heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1621-3.
 26. Caforio ALP, Rossi B, Risalti R, et al. Type 1 fiber abnormalities in skeletal muscle of patients with hypertrophied and dilated cardiomyopathy: evidence of subclinical myogenic myopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1464-73.
 27. Clark A, Poole-Wilson P, Coats A. Exercise limitation in chronic heart failure: role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1092-102.
 28. LeJemtel T, Maskin C, Lucido H, Chadwick B. Failure to augment maximal limb blood flow in response to one-leg versus two-leg exercise in patients with severe heart failure. *Circulation* 1992; 74: 245-51.
 29. Drexler H. Peripheral circulatory adaptations to pump failure of the heart. *Br Heart J* 1994; 72 (Suppl): S22-S27.
 30. Osada N, Chairman B, Danohue T, Wolford T, Stelken A, Miller L. Long-term cardiopulmonary exercise performance after heart transplantation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 451-6.
 31. Drexler H, Banhardt U, Meinertz T, Wollschlager H, Lehmann M, Just H. Contrasting peripheral short-term effects of converting enzyme inhibition with congestive heart failure. A double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1989; 79: 491-502.
 32. Zelis R, Longhurst J, Capone RJ, Mason DT. A comparison of regional blood flow and oxygen utilization during dynamic forearm exercise in normal subjects and patients with congestive heart failure. *Circulation* 1974; 50: 137-43.
 33. Wilson J, Mancini D, Dunkman B. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1993; 87: 470-5.
 34. Lipkin DP, Jones DA, Round JM, Poole-Wilson PA. Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1988; 18: 187-95.
 35. Drexler H, Riede U, Schafer H. Reduced oxidative capacity of skeletal muscle in patients with severe heart failure. (abstr) *Circulation* 1987; 76: IV-178.
 36. Peterson H, Rothschild M, Weinberg C, Fell R, McLeish K, Pfeifer M. Body fat and the activity of the autonomic nervous system. *N Engl J Med* 1988; 318: 1077-83.
 37. Opasich C, Aquilani R, Dossena M, et al. Biochemical analysis of muscle biopsy in overnight fasting patients with severe chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17: 1686-93.
 38. Demopoulos L, Bijou R, Fergus I, Jones M, Strom J, LeJemtel T. Exercise training in patients with severe congestive heart failure: enhancing peak aerobic capacity while minimizing the increase in ventricular wall stress. *Circulation* 1997; 29: 597-603.
 39. Massie BM, Conway M, Yonge R, et al. ^{31}P Nuclear magnetic resonance evidence of abnormal skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1987; 60: 309-15.
 40. Opasich C, Pasini E, Aquilani R, et al. Skeletal muscle function at low work level as a model for daily life activities in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 1626-31.
 41. Baracos V, Rodemann HP, Dinarello CA, Goldberg AL. Stimulation of muscle protein degradation and prostaglandin E_2 release by leucocytic pyrogen (interleukin-1). A mechanism for the increased degradation of muscle proteins during fever. *N Engl J Med* 1983; 308: 553-8.
 42. Swan J, Walton C, Godsland I, Clark A, Coats A. Insulin resistance in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15: 1528-32.
 43. Ruffolo RR, Feuerstein GZ. Neurohormonal activation, oxygen free radicals and apoptosis in pathogenesis of congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32 (Suppl 1): S22-S30.
 44. Werdan K. The activated immune system in congestive heart failure—from dropsy to the cytokine paradigm. *J Intern Med* 1998; 243: 87-92.
 45. Murger MA, Johnson B, Amber I, Callahan KS, Gilbert EM. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idio-

- pathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 77: 723-7.
46. MacGowan GA, Mann D, Kormos R, Feldman A, Murali S. Circulating interleukin-6 in severe heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1128-31.
 47. Papanicolaou DA, Wilter RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiological roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 127-37.
 48. Werner C, Werdan K, Brodde E. Impaired beta adrenergic regulation of the immune function in patients with chronic heart failure: reversal by beta₁ adrenoceptor blocker treatment. (abstr) *Eur Heart J* 1997; 18 (Suppl): 642.
 49. Paolisso G, Gambardella A, Marrazzo G, et al. Metabolic and cardiovascular benefits deriving from β-adrenergic blockade in chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 1992; 123: 103-10.
 50. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994; 343: 155-8.
 51. Baltensperger K, Karoor V, Paul H, Ruoho A, Czech MP, Malbon CC. The beta-adrenergic receptor is a substrate for the insulin receptor kinase. *J Biol Chem* 1996; 271: 1061-5.
 52. Lembo G, Napoli R, Capaldo D, et al. Abnormal sympathetic overactivity evoked by insulin in the skeletal muscle of patients with essential hypertension. *J Clin Invest* 1992; 90: 24-9.
 53. Sowers JR, Nyby M, Stern N, et al. Blood pressure and hormone changes associated with weight reduction in the obese. *Hypertension* 1982; 4: 686-91.
 54. Ferrannini EG, Buzzigoli R, Bonadonna MA, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-7.
 55. Husid A, Sog T, Kahn AM. Insulin-inhibited Ca²⁺ influx and contraction of serotonin-stimulated vascular smooth muscle cells is reversed by N-mono-methyl-L-arginine. (abstr) *Am J Hypertens* 1996; 9: 129A.
 56. Sowers JR. Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology. *Hypertension* 1997; 29: 691-9.
 57. De Fronzo RA. The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications. *Diabetologia* 1981; 21: 165-71.
 58. Cruz AB, Amatuzio DS, Grande F, Hay LJ. Effect of intra-arterial insulin on tissue cholesterol and fatty acids in alloxan diabetic dogs. *Circ Res* 1961; 9: 39-43.
 59. Kobayashi R, Nagano M, Higaki J, et al. Role of angiotensin II in high fructose-induced left ventricular hypertrophy in rats. *Hypertension* 1993; 21: 1051-5.
 60. Swan JW, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Coats AJ, Oliver MF. Insulin resistance in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15: 1528-32.
 61. D'Silva JH. The actions of adrenaline on serum potassium. *J Physiol (Lond)* 1934; 82: 393-8.
 62. Clausen T, Flatman JA. Beta₂-adrenoceptors mediate the stimulating effect of adrenaline on active electrogenic Na-K transport in rat soleus muscle. *Br J Pharmacol* 1980; 68: 749-55.
 63. Bodemann HH, Irmer M, Schlutter K. Catecholamines stimulate the NA, K-pump of human erythrocytes in vivo. (abstr) In: *Proceedings of the 16th Annual Meeting of the European Society for Clinical Investigation*, 1982: 23.
 64. Reid JL, Whyte KF, Struthers AD. Epinephrine-induced hypokalemia: the role of beta adrenoceptors. *Am J Cardiol* 1986; 57: 23F-27F.
 65. Smits JF, Coleman TG, Smith TL, Kasbergen CM, van Essen H, Struyker-Boudier HA. Antihypertensive effect of propranolol in conscious spontaneously hypertensive rats: central hemodynamics, plasma volume and renal function during beta-blockade with propranolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4: 903-14.
 66. Ablad B, Abrahamsson T, Hultberg E, Majcherczyk S, Nerme V, Sjölander M. *Pharmakologische Grundlagen*. In: Lohmann FW, ed. *β-rezeptorenblockade: Die klinische bedeutung der β₁-selektivitat*. Munchen: Verlag für angewandte Wissenschaften, 1984: 11-32.
 67. DiBona GF, Sawin LL. Effect of metoprolol administration on renal sodium handling in experimental congestive heart failure. *Circulation* 1999; 100: 82-6.
 68. Ferrari R, Agnoletti L, Comini L, et al. Oxidative stress during myocardial ischaemia and heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: B2-B11.
 69. Remme WJ. Prevention of worsening heart failure: future fo-