

Rassegne

La pratica quotidiana dello scompenso cardiaco: il caso del betablocco.

Introduzione

Cristina Opasich, Roberto Ferrari*

Area Scompenso ANMCO, *Gruppo di Studio sullo Scompenso SIC

Recently, Italian Cardiology has undergone profound changes. This editorial relates to the β -blockers which were traditionally *contraindicated* but are nowadays *indicated* in the treatment of heart failure. The “leit motif” of this editorial is that heart failure is a clinical syndrome (and not only a cardiac disease), of which, unfortunately, we have rather poor knowledge. Moreover, the rational hypotheses have never matched the pathophysiology nor the therapeutic (e.g. positive inotropic compounds) picture of the syndrome. On the contrary, “irrational” hypotheses have resulted in unexpected findings as is the *case of the β -blockade*. In fact, who would have wagered that a condition which has its origins in a reduced contractility capacity of the heart, has to be treated with negative inotropic compounds such as β -blockers?

Actually, in the last decade, the pathophysiological perception of heart failure has radically changed. Heart failure is now considered as a disorder which recognizes its *primum movens* at the cardiac level. However, as the syndrome progresses, it results in a series of alterations involving the neuroendocrine system, cytokines, the endothelium and various other organs. Thus, the therapeutic target has moved from the center (positive inotropic compounds) to the periphery (with drugs able to inhibit the neuroendocrine response such as ACE-inhibitors, anti-aldosteronics and β -blockers).

We know that cultural revolutions of this degree require a great deal of time before being accepted and applied. This was the case of ACE-inhibitors and it will be so for anti-aldosteronics. As far as β -blockers are concerned, the situation is probably more complicated. This is the purpose of this editorial program which aims at implementing the use of β -blockers in clinical practice. In fact, we all agree on the “case of β -blockade in heart failure”: a) a series of clinical trials have shown their prognostic value and, paradoxically, also their therapeutic advantage; b) we are “bombed” by medical congresses that aim at stressing the increased advantage of β -blockers; c) guidelines clearly state their efficacy. In daily practice, the Italian Cardiological Community is increasing the use of β -blockers (data from > 11 000 patients with chronic heart failure relevant to the IN-CHF database of ANMCO show that 18% of the patients are being treated with β -blockers). However, a certain indecision is apparent especially since some categories of patients have not been considered in these trials. The study groups on heart failure of ANMCO and SIC together formulated the idea of “walking the reader through” the “case of β -blockade in clinical practice” in order to avoid the gap between the “*theoretic convictions*” and “*daily practice*”.

However, this “gap” is quite understandable, especially in our country, which, quite honestly, does not come from a culture of β -blocker usage which is typically Anglo-Saxon. Again, this “gap” is quite understandable because β -blockers should be used – with caution – at least in the initial stages of the syndrome in order to reach the best dosage over time, i.e. the maximum tolerated dosage. During this phase, the patient could undergo a symptomatic worsening (which must be treated with an adjustment of the concomitant treatment). Thus, patients should be psychologically convinced that this type of treatment is useful and should not give up today that from which they could reap benefits tomorrow. In other words, to reach the dosages suggested by data from the literature, both the doctor and the patient must believe in this therapeutic approach.

The worsening in symptoms is probably due to the “pharmacological” effects of β -blockers, which, typically, reduce the inotropism and the chronotropism without affecting the afterload (with some exceptions). As a consequence, during the initial phases of treatment, ejection fraction decreases and asthenia increases. However, over time (usually after 2-3 months), the ventricular volumes decrease (or, at least, they do not further increase), ejection fraction tends to increase and symptoms improve. Therefore, β -blockers transform themselves from negative to positive inotropic compounds in heart failure!

The reason must be found at the molecular level: the noradrenaline released at autocrine and paracrine levels is a potent stimulator of this chain of events, which, in the end, results in a phenotypic switch versus embryonal characteristics, at the cardiac level. In other words, the myocytes, as a consequence of the impaired and prolonged sympathetic stimulation (among others), change their genetic characteristics and return to the embryonal phenotype. This phenotype “accepts” stimuli of cell growth (which, in adult myocytes, result in pathological hypertrophy, since they cannot duplicate) and apoptosis (which, in adult myocytes, result in a clear mass loss always due to the impossibility of duplication). Both these effects are not definitely useful, however, their blockade (or even a reduction

of their activity) is advantageous to the slowing-down of the progression versus ventricular remodeling. At the membrane level, β -blockers interrupt the communication between noradrenaline and the intracellular systems affecting this chain of events, which is often self-maintained. If this does not occur, the "pharmacological" effects prevail *tout court*, thus the symptoms worsen until the "biological" effects do not prevail.

The differentiation between the pharmacological and biological effects of a drug is fundamental in a chronic clinical syndrome such as heart failure in which the enemy to combat (at the biological level) is often invisible or clinically not available.

The cultural initiative of this editorial faces a conceptual revolution both at biological and clinical levels. The cardiologist is taken "by the hand" when dealing with a patient with a preserved or markedly impaired systolic function, or is elderly. We aim at giving the cardiologist a neat revision of clinical trials, taking into consideration the suggestions and – the too often emphasized contraindications – that result from such trials. Lastly, we will touch upon the cooperation that the Italian Cardiological Society has already rendered in the past and indeed will continue in the future.

We thank the authors for their contribution.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (8): 993-995)

Recentemente nella Cardiologia Italiana si è assistito a molte rivoluzioni. Questa iniziativa editoriale si riferisce a quella relativa ai betabloccanti, tradizionalmente *controindicati* nella terapia dello scompenso cardiaco, oggi *raccomandati*. Il "leit motif" di fondo di questa messa a punto è il fatto che lo scompenso cardiaco è una sindrome clinica (e non solo una malattia cardiaca) di cui, purtroppo, conosciamo molto poco, e per la quale le ipotesi razionali non hanno quasi mai "pagato" dal punto di vista fisiopatologico né, tanto meno, terapeutico (ad esempio, il caso degli inotropi positivi). Di converso, ipotesi azzardate, per non dire irrazionali, hanno ottenuto successi insperati: vedi, appunto, *il caso del betablocco*. Chi avrebbe, infatti, mai scommesso che una condizione che vede la sua origine in una ridotta capacità contrattile del cuore dovesse essere trattata con farmaci per definizione inotropi negativi quali i betabloccanti?

In effetti nell'ultimo decennio la percezione fisiopatologica della sindrome è cambiata radicalmente. Lo scompenso è visto come un disordine che vede solo il *primum movens* a livello cardiaco ma che progredisce per una serie di alterazioni che coinvolgono il sistema neuroendocrino, le citochine, l'endotelio e vari altri organi. Di conseguenza, il target degli interventi terapeutici si è spostato dal centro (inotropi positivi) alla periferia con farmaci in grado di inibire la risposta neuroendocrina quali gli ACE-inibitori, gli anti-aldosteronici ed i betabloccanti.

Rivoluzioni culturali di questa portata richiedono, si sa, tempo prima di essere accettate e condivise. È stato così per gli ACE-inibitori e sarà così per gli anti-aldosteronici, ma per i betabloccanti è, forse, ancora peggio, e qui sta lo scopo di questa iniziativa editoriale che cerca di appoggiare una ragionata implementazione del betabloccante nella pratica clinica. Tutti sono infatti ormai d'accordo su "il caso del betablocco nello scompenso cardiaco": abbiamo una serie di trial clinici che evidenziano con chiarezza i vantaggi prognostici e, paradossalmente, anche quelli sintomatologici; siamo bombardati nei congressi medici circa l'opportunità di utilizzare di più e con più disinvoltura questi farmaci; le

linee guida non lasciano dubbi circa la loro efficacia. Nella pratica quotidiana, la comunità cardiologica italiana sta progressivamente implementando la terapia (dai dati su oltre 11 000 pazienti con scompenso cronico relativi al database IN-CHF dell'ANMCO risulta che il 18% dei pazienti è in trattamento con betabloccanti), ma è palpabile la persistenza di una certa incertezza, specie relativa a quelle categorie di pazienti scarsamente o per nulla considerati nei trial. Da qui l'iniziativa combinata dei gruppi di studio sullo scompenso delle due Società (ANMCO e SIC) di prendere "per mano" il lettore presentando il "caso del betablocco nella pratica clinica" cercando così di ovviare ad un "gap" che si è venuto a creare tra "convinzione teorica" e "pratica quotidiana".

"Gap", peraltro, ben comprensibile, specialmente nel nostro paese che, diciamolo onestamente, non è figlio della cultura del betablocco, tipicamente anglosassone.

"Gap" comprensibile dal momento che i betabloccanti devono essere utilizzati, almeno nelle fasi iniziali, con estrema cautela posologica per raggiungere, nel tempo, le dosi ottimali proposte dai trial clinici o, comunque, il dosaggio massimo tollerato. Durante questa fase è normale che il paziente possa vedere peggiorare il quadro sintomatologico, che si debba riaggiustare la posologia del trattamento concomitante, che si debba convincere psicologicamente il paziente sull'utilità del trattamento e sull'opportunità di tener duro oggi per ottenere un miglioramento domani. Insomma per dirla in breve, per arrivare ad utilizzare le dosi consigliate dalla letteratura, bisogna che entrambi, medico e paziente, ci credano veramente.

Il peggioramento della sintomatologia è verosimilmente da ricercarsi negli effetti "farmacologici" dei betabloccanti che, tipicamente, riducono l'inotropismo ed il cronotropismo e non modificano (eccetto alcune eccezioni) il postcarico. Di conseguenza, nelle prime fasi di terapia la frazione di eiezione si riduce e l'astenia aumenta. Nel tempo però (in genere dopo 2-3 mesi), i volumi ventricolari si riducono o comunque non aumentano ulteriormente, la frazione di eiezione tende ad au-

mentare e la sintomatologia migliora. Così da inotropi negativi, i betabloccanti, nello scompenso, divengono inotropi positivi!

La ragione di ciò va ricercata sul piano molecolare: la noradrenalina rilasciata a livello autocrino e paracrino è un potente stimolatore di quella catena di eventi che, in ultima analisi, determina, a livello cardiaco, uno *switch* fenotipico, verso caratteristiche embrionali. In altre parole, i miociti, in seguito (ma non esclusivamente) all'anomala e prolungata stimolazione simpatica, cambiano le loro caratteristiche geniche e ritornano al fenotipo embrionale che "ammette" stimoli di crescita cellulare (che nel miocita adulto si traducono in ipertrofia patologica non potendo duplicarsi) e l'apoptosi (che nel miocita adulto si traduce in un'effettiva perdita di massa sempre per l'impossibilità della replicazione). Entrambi gli effetti non sono certo utili e bloccarli, o comunque ridurli è vantaggioso per rallentare la progressione del rimodellamento ventricolare. I betabloccanti interrompono a livello di membrana la comunicazione tra noradrenalina ed i sistemi intracel-

lulari che condizionano questa catena di eventi, spesso autoperpetuantesi. Finché ciò non avviene, prevalgono gli effetti "farmacologici" *tout court* e quindi il peggioramento sintomatologico, fin quando l'effetto "biologico" non prende il sopravvento.

La differenziazione tra effetto farmacologico e biologico di un farmaco è fondamentale in una sindrome clinica cronica quale lo scompenso cardiaco in cui il nemico da sconfiggere (a livello biologico) è spesso invisibile o comunque non parametrabile in clinica.

L'iniziativa culturale che qui presentiamo affronta una rivoluzione concettuale sia sul piano biologico, sia su quello della pratica clinica. Il cardiologo è qui veramente preso "per mano" nel caso che il paziente abbia funzione sistolica conservata, severamente depressa, o sia anziano. Ha a disposizione un'attenta revisione degli studi clinici, dei suggerimenti dei trial clinici e delle controindicazioni spesso un po' troppo enfatizzate. Ad ultimo un accenno al lavoro di gruppo che la Cardiologia Italiana ha fatto o farà sull'argomento.

Ringraziamo gli autori per il loro contributo.