

---

## AGGIORNAMENTI SULLA TERAPIA FARMACOLOGICA DELLO SCOMPENSO CARDIACO

---

Di Lenarda A., Moretti M., Sabbadini G., Sinagra G.  
S.C. Cardiologia, Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti" ed Università, Trieste

### Introduzione

In passato, lo scompenso cardiaco è stato considerato come una sindrome la cui espressione ed evoluzione clinica erano diretta conseguenza delle sottostanti alterazioni emodinamiche centrali e periferiche. In accordo con questo modello interpretativo fisiopatologico, l'orientamento terapeutico era quello rivolto verso l'utilizzo di farmaci che si dimostrassero in grado di contrastare direttamente l'aumento delle pressioni di riempimento cardiache, la riduzione della contrattilità miocardica, l'incremento delle resistenze vascolari periferiche, la diminuzione del flusso ematico renale (1). Ciò ha dapprima avallato l'impiego della digitale e dei diuretici, per lungo tempo gli unici presidi farmacologici disponibili per il trattamento dello scompenso cardiaco, ed in seguito alimentato le aspettative nei confronti degli agenti inotropi positivi e dei vasodilatatori diretti.

Tuttavia, nel corso degli ultimi 20 anni il bagaglio delle conoscenze sui fenomeni che stanno alla base dello sviluppo e della progressione dello scompenso cardiaco si è significativamente arricchito, facendo emergere l'esistenza di meccanismi fisiopatologici ben più complessi ed intricati di quanto si fosse ritenuto in passato. In questo scenario, è nato un nuovo modello concettuale in cui il ruolo chiave nel determinare il progressivo deterioramento clinico-emodinamico e la prognosi sfavorevole dei pazienti con scompenso cardiaco è svolto dai sistemi neuro-ormonali, in particolare quelli renina-angiotensina-aldosterone e simpatico-adrenergico (1). L'evidenza clinica attuale, principalmente fondata sui risultati dei grandi "trial" farmacologici, conferma che l'impiego di antagonisti neuro-ormonali quali gli ACE-inibitori, i beta-bloccanti e, più recentemente, gli inibitori dell'angiotensina II e gli antialdosteronici, rappresenta di fatto l'unica strategia terapeutica in grado di influire significativamente sulla storia naturale della malattia prolungando la sopravvivenza dei pazienti.

### I farmaci per il trattamento dello scompenso cardiaco

ACE-inibitori.

Il più grande progresso conseguito nel trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco nel corso degli ultimi 15 anni è sicuramente rappresentato dall'impiego degli ACE-inibitori, la cui efficacia è essenzialmente da ricondursi all'antagonismo neuro-ormonale ed, in particolare, alla capacità di contrastare gli effetti deleteri derivanti dalla prolungata ed eccessiva attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il principale meccanismo d'azione di questi farmaci è ovviamente quello di inibire, sia a livello plasmatico che tissutale, l'enzima responsabile della conversione dell'angiotensina I ad angiotensina II. Tuttavia, gli ACE-inibitori sono in grado di antagonizzare anche altri sistemi neuro-ormonali, quali il simpatico-adrenergico e l'arginina-vasopressina, come pure di interferire sul processo di degradazione delle chinine determinando un aumento della sintesi chinino-mediata delle prostaglandine e dell'ossido d'azoto.

Gli effetti esercitati dagli ACE-inibitori sono molteplici. A livello cardiaco quello principale è di contrastare i fenomeni di ipertrofia ed apoptosi miocitaria e di iperplasia fibroblastica, rallentando o bloccando il processo di rimodellamento ventricolare che rappresenta un fenomeno chiave nel determinare il progressivo deterioramento della funzione cardiaca e l'evoluzione clinica dello scompenso cardiaco; gli ACE-inibitori possono inoltre esercitare sul cuore anche effetti di tipo anti-aritmico ed anti-ischemico. A livello vascolare l'effetto prevalente è una vasodilatazione sia arteriosa che venosa, mediata da una complessa azione sull'endotelio e sulla muscolatura liscia e che comporta una diminuzione del pre-carico e del post-carico gravante sul cuore insufficiente; alla riduzione della congestione vascolare contribuiscono inoltre la modulazione del flusso e del filtrato glomerulare e la riduzione della produzione

di aldosterone a livello renale con attenuazione della ritenzione idro-salina.

I benefici sui sintomi, sulla tolleranza allo sforzo e sulla funzione ventricolare sinistra prodotti dalla terapia cronica con ACE-inibitori nei pazienti con scompenso cardiaco sono oramai ampiamente documentati, come pure quelli sui maggiori "end-point" di mortalità e morbilità che sono stati testati in una serie di grandi "trial" condotti tra la seconda metà degli anni '80 e la prima metà degli anni '90 (2-9).

In particolare, il CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) (2) che aveva arruolato pazienti con scompenso cardiaco severo (classe funzionale NYHA IV), è stato precocemente interrotto per il riscontro di un eccesso di beneficio sulla mortalità totale (-27%,  $p=0.003$ ) e per scompenso cardiaco irreversibile (-50%,  $p<0.001$ ) nel braccio trattato con enalapril. Anche nel SOLVD-T (Studies Of Left Ventricular Dysfunction-Treatment arm) (3), condotto su pazienti con scompenso cardiaco lieve o moderato (classe funzionale NYHA II-III), l'enalapril ha determinato una riduzione significativa sia delle morti totali (-16%,  $p=0.0036$ ) che di quelle secondarie a scompenso cardiaco irreversibile (-22%,  $p=0.0045$ ). Nel SOLVD-P (Studies Of Left Ventricular Dysfunction-Prevention arm) (4), che aveva arruolato pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica (classe funzionale NYHA I), il trattamento con enalapril è risultato associato ad una riduzione significativa del rischio di sviluppare un quadro conclamato di scompenso cardiaco (-37%,  $p<0.001$ ) e di ospedalizzazione per tale motivo (-44% ( $p<0.001$ ), nonché ad un "trend" favorevole per quanto riguarda la mortalità totale (-8%), per cause cardiovascolari (-12%) e per scompenso cardiaco irreversibile (-21%).

Una serie di grandi "trial" condotti con il captopril, il ramipril, il trandolapril e lo zofenopril (5-8) hanno anche documentato la capacità di questa classe di farmaci di prevenire la comparsa o l'aggravamento dello scompenso cardiaco e di ridurre le ospedalizzazioni ed i decessi nei pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica o sintomatica conseguente a recente infarto miocardico.

Infine, nello studio ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) (9) è stata valutata l'efficacia della terapia ACE-inibitrice in relazione alla dose di farmaco impiegato. Pur in assenza di differenze significative sulla mortalità totale, nel gruppo trattato con le dosi più alte di lisinopril ( $32.5\pm 3.5$  vs  $2.5\pm 0.5$  mg/die) è stata osservata una riduzione del rischio per l'"end-point" combinato morti + ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (-24%,  $p<0.001$ ).

La sfida dei prossimi anni in tema di trattamento con ACE-inibitori appare il loro utilizzo precoce per la prevenzione della comparsa dello scompenso cardiaco in pazienti a rischio elevato.

Studi precedenti avevano focalizzato l'attenzione sulla prevenzione dello scompenso cardiaco in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o ipertensione.

Lo studio HOPE (10) ha valutato l'efficacia del ramipril nel prevenire lo sviluppo di scompenso cardiaco in pazienti a rischio elevato senza disfunzione ventricolare sinistra o pregressa diagnosi di scompenso cardiaco. Nello studio sono stati arruolati 9297 pazienti a ramipril (10 mg/die) or placebo per un follow-up di 4.5 anni. Il ramipril ha ridotto il rischio di ospedalizzazione o morte per scompenso cardiaco, comparsa di sintomi o segni di scompenso cardiaco o l'inizio di una terapia con ACE-inibitori per questa ragione dall'11.5% al 9.0% (OR 0.77; IC 95% CI 0.68-0.87;  $p<0.0001$ ). Fattori predittivi di comparsa di scompenso cardiaco sono risultati una malattia coronarica (OR 2.17), la presenza di una microalbuminuria (OR 1.82), una ipertrofia ventricolare sinistra (OR 1.47), una età più avanzata (OR per una decade di età 1.37) e il diabete (OR 1.36). Una diagnosi di scompenso cardiaco si è associata ad un rischio di morte aumentato di 4 volte ( $p<0.0001$ ). Il trattamento con ramipril era significativamente più efficace nei pazienti con pressione arteriosa più elevata ( $p=0.024$ ) ed invece presente indipendentemente dalla presenza o meno di un infarto miocardico (11).

Infine recentemente sono stati presentati i risultati del trial Europa (12) sull'efficacia del perindopril nel ridurre gli eventi cardiovascolari in pazienti con malattia coronarica stabile, senza scompenso cardiaco. Lo studio

ha randomizzato a perindopril (8 mg/die) o placebo 12218 pazienti con pregresso infarto miocardico (64%), documentazione angiografica di malattia coronarica (61%), rivascolarizzazione miocardica (55%) o ischemia inducibile (5%). I pazienti erano già in trattamento con antiaggreganti (92%), betabloccanti (62%) ed ipocolesterolemizzanti (58%). Nel corso dei 4,2 anni di follow-up, l'end-point primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico ed arresto cardiaco) è stato documentato in 1091 pazienti (9%) con una riduzione del rischio relativo nei pazienti trattati con perindopril del 20% (IC 95% 9-29,  $p=0.0003$ ). Inoltre, a conferma dei dati dello studio Hope. Inoltre, il trattamento con perindopril si è associato ad una riduzione del 39% della comparsa di scompenso cardiaco ( $p=0.002$ ). Beta-bloccanti.

Le evidenze di efficacia dei beta bloccanti su end-point di morbilità e mortalità appaiono solide e convincenti ed insieme agli antagonisti del sistema renina-angiotensina-aldosterone questi farmaci costituiscono pilastri fondamentali nel trattamento dello scompenso cardiaco cronico modello dilatativo-ipocinetico e della disfunzione ventricolare sinistra post-infartuale. Il principale meccanismo attraverso cui essi esercitano i loro effetti si basa sul blocco dei recettori del sistema simpatico-adrenergico, nonché su una complessa azione di "resetting" del sistema recettoriale e del fenotipo miocardico. Tuttavia, l'efficacia complessiva del trattamento beta-bloccante è da mettere in relazione con la capacità di questi farmaci di interferire anche con altri sistemi neuro-umorali e biologici la cui attività risulta alterata, come il sistema renina-angiotensina-aldosterone, citochinico, ossidativo, immunitario etc. (13)

Gli effetti favorevoli che sottendono l'efficacia clinica dei beta-bloccanti diventano chiaramente evidenti solo oltre i 3 mesi di trattamento. In fase acuta, l'azione cronotropa ed inotropica negativa di questi farmaci può condizionare un transitorio peggioramento della funzione cardiaca, rendendoli difficilmente tollerabili nei pazienti maggiormente compromessi od in condizioni di instabilità clinico-emodinamica. Durante somministrazione cronica emergono invece i molteplici effetti di tipo emodinamico (miglior reclutamento della relazione forza-fre-

quenza e del tempo di rilasciamento ventricolare, incremento del flusso coronarico), metabolico (ottimizzazione del consumo di ossigeno e dell'utilizzazione dei substrati da parte del miocardio), elettrofisiologico (riduzione dell'eccitabilità elettrica miocitaria) e "biologico" (regolazione dell'espressione genica che determina le proprietà contrattili del miocardio, inibizione dei fenomeni di ipertrofia/apoptosi miocitaria e di iperproduzione del collagene, azione antiossidante). Tutti questi effetti giustificano il miglioramento degli indici di "performance" sistolica e diastolica ventricolare sinistra, il blocco o l'inversione del processo di rimodellamento cardiaco ed infine l'azione anti-ischemica ed anti-aritmica (13,14)

Nel corso degli ultimi 20 anni sono state accumulate numerose evidenze cliniche sull'efficacia dei beta-bloccanti nel migliorare la classe funzionale, la tolleranza allo sforzo e la funzione ventricolare sinistra nei pazienti con scompenso cardiaco (15) ma solo recentemente, dopo alcuni risultati controversi (16-18) è stato possibile dimostrarne i benefici anche in termini di riduzione della mortalità (19-23).

Tre sono gli agenti beta-bloccanti testati sui maggiori "end-point" clinici nello scompenso cardiaco: il metoprololo ed il bisoprololo, che inibiscono selettivamente i beta1-recettori, ed il carvedilolo, beta1-beta2-bloccante non selettivo dotato anche di proprietà vasodilatatrici legate al blocco dei recettori alfa1. L'efficacia di questi farmaci è stata inizialmente documentata su pazienti con scompenso cardiaco lieve o moderato (classe funzionale NYHA II-III). Lo US Carvedilol Heart Failure Study Group (19) ha evidenziato una riduzione della mortalità totale (-65%,  $p<0.001$ ) e delle ospedalizzazioni cardiovascolari (-27%,  $p=0.036$ ), il CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-II) (20) una diminuzione della mortalità totale (-35%,  $p<0.0001$ ), per scompenso cardiaco irreversibile (-26%,  $p=NS$ ) ed improvvisa (-44%,  $p=0.0011$ ), nonché le ospedalizzazioni totali (-20%,  $p=0.0006$ ) e per scompenso cardiaco (-36%,  $p=0.0001$ ) ed, infine, il MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) (21) una riduzione della mortalità totale (-35%,  $p<0.0001$ ), per scompenso cardiaco irreversi-

bile (-49%,  $p=0.0023$ ) ed improvvisa (-41%,  $p=0.0002$ ).

Il problema della efficacia e della sicurezza del beta-blocco nei pazienti in classe funzionale NYHA IIIb-IV è stato invece compiutamente affrontato nello studio COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial) (22) interrotto per eccesso di beneficio nel braccio trattato con carvedilolo sulla mortalità totale (-35%,  $p=0.00014$ ) e sull'”end-point” combinato mortalità + ospedalizzazioni totali (-24%,  $p<0.001$ ).

Infine, lo studio CAPRICORN (Carvedilol in Post-Myocardial Infarction, Left Ventricular Dysfunction and Heart Failure) (23) ha evidenziato l'efficacia del carvedilolo nel ridurre la mortalità totale (-23%,  $p=0.031$ ) e cardiovascolare (-25%,  $p=0.024$ ) anche nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica o sintomatica secondaria a recente infarto miocardico.

Più recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial) (24) che ha confrontato gli effetti sulla mortalità nello scompenso cardiaco di due diversi beta-bloccanti. I 3029 pazienti arruolati nello studio sono stati randomizzati a carvedilolo, beta-bloccante non selettivo con attività alfa-bloccante e dotato di alcune proprietà ancillari (antien-dotelina, antiproliferativa ed antiossidante) ( $n = 1511$ , dose target 25 mg x 2/die) e metoprololo tartrato, beta1 bloccante selettivo ( $n = 1518$ , dose target 50 mg x 2/die). Criteri di inclusione allo studio erano una classe NYHA II-IV, una precedente ospedalizzazione per motivi cardiovascolari negli ultimi 2 anni, una frazione di eiezione del ventricolo sinistro  $\leq 35\%$  ed una terapia ottimizzata con ACE-inibitori e diuretici. La mortalità totale, nel corso di un follow-up di 58 mesi, in terapia con carvedilolo è risultata del 33.9% mentre quella in metoprololo del 39.5% (OR 0.83, IC95% 0.74-0.93,  $p=0.0017$ ). L'effetto del carvedilolo era in particolare significativo sulla morte improvvisa (OR 0.81, IC95% 0.68-0.97,  $p=0.0216$ ) e sulla prevenzione degli eventi vascolari (morte per ictus: OR 0.332, IC 95% 0.18-0.62,  $p=0.0006$ ; infarto fatale e non fatale: OR 0.71, IC95% 0.52-0.97,  $p=0.0333$ ). La riduzione della mortalità era consistente in tutti i sottogruppi predefi-

niti mentre non significativa risultava la riduzione delle ospedalizzazioni totali e per cause cardiovascolari.

Non disponiamo di dati di confronto fra carvedilolo e bisoprololo così come attendiamo la pubblicazione dei dati sul SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) per valutare l'efficacia del nebivololo nello scompenso cardiaco cronico in pazienti anziani.

Digitale.

Sebbene la digitale sia conosciuta ed utilizzata da oltre 2 secoli e per lungo tempo abbia avuto un ruolo preminente nel trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco, sino a pochi anni fa non c'erano ancora dati sufficienti per permettere conclusioni definitive circa l'importanza relativa delle sue proprietà farmacologiche ed i reali vantaggi clinici derivanti dal suo impiego. Per quanto riguarda il meccanismo d'azione, la digitale esercita i suoi effetti in virtù della capacità di inibire l'ATPasi della pompa Na/K. L'inibizione di questo enzima a livello delle cellule cardiache è responsabile dell'aumento della contrattilità miocardica ed in passato l'utilità della terapia digitalica nei pazienti con scompenso cardiaco è stata riferita essenzialmente a tale effetto inotropo positivo. Tuttavia, in anni più recenti è emerso che i benefici derivanti dall'impiego della digitale sono probabilmente da ascrivere più alla sua azione modulante i sistemi neuro-ormonali (l'inibizione dell'ATPasi Na/K a livello delle afferenze vagali determina una riduzione della efferenza di impulsi simpatici dal sistema nervoso centrale, mentre a livello del nefrone causa la soppressione della secrezione di renina da parte del rene) che non grazie alla ben nota, ma tutto sommato modesta, proprietà di stimolare la contrattilità miocardica depressa.

Per quanto riguarda invece l'efficacia terapeutica della digitale, una prima risposta ai molti interrogativi è stata fornita da due importanti studi multicentrici placebo-controllati, il PROVED (Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and the Efficacy of Digoxin) (25) ed il RADIANCE (Randomized Assessment on the effect of Digoxin and Inhibitors of Angiotensin Converting Enzyme) (26), che hanno analizzato gli effetti

dell'interruzione del trattamento cronico con digossina. Indipendentemente dal fatto che la terapia di base comprendesse i diuretici da soli od in associazione agli ACE-inibitori, a seguito della sospensione del farmaco è stato possibile documentare un peggioramento della classe funzionale, della capacità d'esercizio e della frazione di eiezione con un aumentato rischio di ospedalizzazione per aggravamento dello scompenso cardiaco.

Più di recente sono stati pubblicati i risultati del "trial" DIG (Digitalis Investigation Group) (27), condotto su pazienti prevalentemente in classe funzionale NYHA II-III, che hanno finalmente contribuito a chiarire gli effetti della digossina sui principali "end-point" di morbilità e mortalità. E' emersa l'efficacia del farmaco nel ridurre i ricoveri ospedalieri per cause cardiovascolari (-13%,  $p < 0.001$ ), in particolare quelli dovuti ad aggravamento dello scompenso cardiaco (-28%,  $p < 0.001$ ), mentre si è evidenziato un effetto neutro sulla mortalità cardiaca globale dal momento che, a fronte di una tendenza alla diminuzione dei decessi per scompenso cardiaco irreversibile, il suo impiego è risultato associato ad un lieve aumento del numero di morti per cause aritmiche o per infarto miocardico acuto.

Un'analisi recente post hoc del DIG (28) ha dimostrato come l'effetto benefico della digitale nei confronti del placebo in pazienti con frazione di eiezione del ventricolo sinistro  $\leq 45\%$  risultasse significativo solo per valori di digossinemia compresi tra 0.5 e 0.8 ng/ml (OR 0.80, IC 95% 0.68-0.94), mentre per concentrazioni sieriche  $\geq 1.2$  ng/ml il rischio relativo nei confronti del placebo era aumentato dell'16% (IC 95% -4%/+39%)

La maggior frequenza della terapia digitalica in pazienti deceduti per morte improvvisa, in accordo con l'aumento degli eventi aritmici registrati nello studio DIG (27), in pazienti con prevalente eziologia ischemica, potrebbe suggerire uno sfavorevole rapporto rischio-beneficio di tale terapia almeno nei pazienti in uno stadio meno avanzato della malattia.

Prendendo spunto da tale osservazione, abbiamo quindi analizzato l'effetto della sospensione della terapia digitalica in 94 soggetti con CMPD migliorati (NYHA I, FE  $\geq 40\%$ ) dopo 2 anni di terapia medica ottimizzata con ACE-inibitori e beta-bloccanti (29).

Secondo il giudizio clinico del cardiologo dell'Ambulatorio Scompenso, in 40 pazienti è stata sospesa la terapia digitalica (dose media 0.24 mg/die) mentre in 54 è stata mantenuta a lungo termine (dose media 0.26 mg/die). Al momento della sospensione della terapia digitalica, i pazienti dimostravano una minore dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra (diametro telediastolico  $30 \pm 3$  vs  $32 \pm 4$  mm/m<sup>2</sup>,  $p = 0.02$ ; FEVS  $51 \pm 6\%$  vs  $48 \pm 7\%$ ,  $p = 0.009$ ). A 4 anni, i 2 gruppi mostravano una simile e significativa tendenza al peggioramento dei sintomi ( $\geq 1$  classe NYHA) e della funzione ventricolare sinistra ( $\geq 10$  punti di FE). Inoltre la sospensione della digitale risultava correlata ad un rischio di eventi aritmici di quasi 5 volte inferiore al gruppo dei pazienti trattati cronicamente (OR 0.21,  $p = 0.002$ ). Non è chiaro nella nostra casistica il ruolo favorente gli eventi aritmici di elevati livelli serici di digossina.

Antagonisti recettoriali dell'angiotensina II

Una problematica emersa chiaramente negli anni più recenti è che, nonostante la loro indubbia efficacia clinica, gli ACE-inibitori non sono in grado di sopprimere del tutto l'attività dell'asse renina-angiotensina-aldosterone. La possibilità di contrastare in modo più completo tale sistema neuro-ormonale mediante il blocco diretto delle sue singole componenti ha portato quindi a valutare l'impiego degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II e dell'aldosterone.

Per quanto riguarda i primi, dai "trial" sinora conclusi e condotti su pazienti prevalentemente con scompenso cardiaco lieve o moderato (classe funzionale NYHA II-III) non sono emerse indicazioni di carattere definitivo sulla loro maggiore o minore efficacia clinica rispetto agli ACE-inibitori. Nello studio ELITE-II (Evaluation of Losartan In The Elderly-II) (30) disegnato per confrontare gli effetti del losartan e del captopril, i due tipi di trattamento non hanno avuto effetti significativamente differenti su mortalità ed ospedalizzazioni, sebbene il captopril abbia mostrato un vantaggio ai limiti della significatività sulla prevenzione della morte improvvisa ed il losartan abbia invece confermato la sua migliore tollerabilità clinica.

Recentemente si sono conclusi alcuni importanti studi con gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II. Lo studio VALHeFT

(Valsartan in Heart Failure Trial) (31) ha valutato l'efficacia del valsartan in associazione od in alternativa agli ACE-inibitori senza dimostrare alcun vantaggio sull'"end point" primario dello studio, la mortalità totale, anche se è stato osservato un effetto significativo sull'"end point" combinato mortalità/morbilità da tutte le cause (-13%,  $p=0.009$ ).

Infine recentemente sono stati pubblicati i risultati del trial CHARM (32) sul candesartan (32 mg/die) vs placebo in 7601 pazienti con scompenso cardiaco cronico. In 2548 pazienti (NYHA II-IV, frazione di eiezione del ventricolo sinistro  $\leq 40\%$ ) il candesartan o il placebo era stato somministrato in aggiunta all'ACE-inibitore (33). Nel corso di un follow up di 41 mesi il trattamento con candesartan si era associato ad una riduzione della mortalità cardiovascolare e delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco del 15% (IC 95% 0.75-0.96,  $p=0.010$ ). A differenza del dato emerso dallo studio Val HeFT (31) l'effetto risultava significativo anche in pazienti in trattamento beta-bloccante. Infine l'efficacia del candesartan è stata dimostrata significativamente anche nei pazienti che non avevano tollerato l'ACE-inibitore per tosse (72%), ipotensione (13%) o insufficienza renale (12%) (34). Nel corso di un follow-up mediano di 34 mesi la mortalità cardiovascolare e le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco in candesartan si erano ridotte del 30% (IC 95% 0.60-0.81,  $p<0.0001$ ) ed il trattamento risultava ben tollerato.

Se abbastanza convincenti sono le conferme sul ruolo degli antagonisti recettoriali nello scompenso cardiaco cronico, diverse e meno forti sono le dimostrazioni di efficacia nel trattamento dell'infarto miocardico acuto. Nello studio VALIANT sono stati randomizzati a captopril, valsartan od al trattamento combinato 14703 pazienti con infarto miocardico acuto complicato da disfunzione sistolica e/o scompenso cardiaco e randomizzati (35). Nel corso di un follow-up mediano di 2 anni i 3 gruppi di trattamento hanno mostrato una simile mortalità e incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali. L'associazione dei 2 farmaci non dimostrava alcun effetto additivo sulla monosomministrazione, aumentandone tuttavia significativamente gli effetti collaterali.

Il ruolo degli inibitori dell'angiotensina II nello scenario clinico dell'infarto miocardico acuto non è stato definitivamente validato nemmeno nello studio OPTIMAAL (36) dove 5477 pazienti con infarto miocardico anteriore, reinfarto o infarto miocardico acuto complicate da scompenso cardiaco sono stati randomizzati a losartan (50 mg/die) o captopril (150 mg/die). I risultati dimostravano una superiorità, per quanto non significativa, del captopril sul losartan sulla mortalità e sugli end point secondari, malgrado il losartan avesse dimostrato una migliore tollerabilità ed una ridotta incidenza di interruzioni del trattamento nel corso dello studio. Lo studio richiama l'attenzione, già sollevata dallo studio ELITE II (30) sull'importanza dell'utilizzo di dosaggi adeguati nel trattamento del paziente con scompenso cardiaco e/o disfunzione ventricolare sinistra (37).

#### Antialdosteronici

L'effetto degli antialdosteronici nei pazienti con scompenso non è esclusivamente riconducibile all'azione diuretica ed a quella risparmiatrice di potassio (38,39). L'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone ha un ruolo fisiopatologico e prognostico negativo nello scompenso cronico. La terapia con ACE-inibitori spesso è insufficiente a ridurre l'eccessiva produzione di aldosterone il cui release da una parte può essere mantenuto dalla attivazione di vie enzimatiche alternative (per es la chimesi) in grado di catalizzare la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II e dall'altro può essere controllato da meccanismi indipendenti dall'angiotensina (potassio, sodio, ACTH, NO, ecc.). Esiste pertanto una importante base razionale per l'uso di un antialdosteronico nel trattamento dello scompenso cronico. Sulla base di tali premesse è stato portato a termine lo studio RALES (39) che ha randomizzato a spironolattone per os ( $\geq 25$  mg/die) o a placebo in aggiunta alla terapia convenzionale 1663 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II-IV (ma con NYHA classe IV nei 6 mesi precedenti la randomizzazione) e frazione di eiezione del ventricolo sinistro  $\leq 35\%$ . In particolare il 29% dei pazienti era in classe NYHA IV, 89% erano in terapia con ACE-inibitori mentre

solo il 7% assumevano beta-bloccanti. Lo studio è stato interrotto dopo due anni per la dimostrazione, nel gruppo trattato con spironolattone, di una riduzione del rischio relativo di mortalità da tutte le cause del 27% (95% IC 14%-37%,  $p < 0,0001$ ), della mortalità per progressione dello scompenso del 28.4% e della morte improvvisa del 25.5%. Anche la frequenza di ricoveri ospedalieri per aggravamento dello scompenso era ridotta del 30%. In termini di effetti indesiderati, l'unica differenza significativa riguardava la ginecomastia, più frequente nel gruppo trattato (8%) rispetto al gruppo controllo (1,5%), mentre non emergeva alcuna differenza significativa in termini di iperkaliemia.

L'esatto meccanismo dell'azione favorevole dello spironolattone nello studio RALES non è chiaro. E' improbabile che l'effetto natriuretico sia il principale responsabile della riduzione della mortalità e morbilità in questo studio. Occorre quindi ipotizzare più effetti "biologici" connessi all'antagonizzazione recettoriale dell'aldosterone (38,40-45) come l'effetto benefico sulla fibrosi miocardica, con conseguenze sia sulla funzione diastolica e sul rimodellamento che sulle aritmie da rientro, sulla disfunzione dei barocettori e sull'aumento della noradrenalina miocardica (per riduzione dell'uptake). Una evidenza indiretta di un miglioramento del rimodellamento ventricolare nello studio RALES viene da un sottostudio di Zannad ed al (46). In questo studio l'elevato livello di pro-collagene I e III, markers di formazione del collagene risultava un forte predittore indipendente di mortalità. Inoltre i pazienti randomizzati a spironolattone dimostravano rispetto ai pazienti in placebo una significativa riduzione del pro-collagene I e III associata ad un netto miglioramento della sopravvivenza. Questo effetto è evidente anche in pazienti con scompenso cardiaco lieve-moderato come dimostrato dalla riduzione del pro-collagene III (47).

Recentemente i risultati dello studio RALES sono stati confermati dallo studio EPHEUS (Eplerenone Heart Failure efficacy and survival Study) (48) con eplerenone, antagonista recettoriale specifico dell'aldosterone, in pazienti con infarto miocardico

acuto complicato da disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco. L'eplerenone ha dimostrato proprietà di blocco mineralcorticoide simile a quello dello spironolattone, ma più specifiche per il recettore dell'aldosterone. Gli effetti sembrano vantaggiosi nel ridurre l'incidenza di effetti collaterali, tra cui il più importante è la ginecomastia. Nel corso di un follow-up di 16 mesi è stata dimostrata una riduzione della mortalità totale del 15% (IC 0.75-0.96,  $p=0.008$ ), del 17% delle morti cardiovascolari (IC 0.7-0.94,  $p=0.005$ ), del 13% delle morti o ospedalizzazioni cardiovascolari (IC 0.79-0.95,  $p=0.002$ ), dell'8% delle morti o ospedalizzazioni per ogni causa (IC 0.86-0.98,  $p=0.005$ ), del 21% delle morti improvvise (IC 0.64-0.97,  $p=0.03$ ). Il rischio di iperkaliemia era significativamente aumentato (dal 3.9% al 5.5%) ma il rischio di ipokaliemia nettamente ridotto (dal 13.1 al 8.4%,  $p < 0.0001$ ).

#### **Prospettive future per il trattamento dello scompenso cardiaco**

Nonostante gli importanti progressi conseguiti nel campo della fisiopatologia e della terapia medica dello scompenso cardiaco, questa sindrome continua a rimanere gravata da elevati tassi di morbilità e mortalità. Sebbene non siano del tutto chiari i motivi per cui la progressione di malattia si verifichi anche nei pazienti trattati in modo ottimale con ACE-inibitori, beta-bloccanti ed eventualmente con antagonisti recettoriali dell'angiotensina II o antialdosteronici, una delle possibili spiegazioni è rappresentata dal fatto che questi farmaci sono in grado di antagonizzare solo una parte della complessa costellazione di sistemi bio-umoralì che risultano iperattivati nello scompenso cardiaco. Pertanto, l'attuale approccio terapeutico allo scompenso cardiaco è da considerarsi un momento di un processo in continuo divenire ed una linea razionale di terapia medica per il prossimo futuro indica nello sviluppo di strategie capaci di contrastare anche altri sistemi bio-umoralì la direzione da percorrere.

In sintonia con ciò e dopo alcune favorevoli esperienze sperimentali preliminari, negli anni più recenti sono state ad esempio avviati "trial" clinici su vasta scala per testare l'efficacia di antagonisti recettoriale dell'endotelina, del fattore di necrosi tumorale alfa, di inibitori delle endopeptidasi neutre de-

putate alla degradazione dei fattori natriuretici, ecc. Nonostante i primi risultati non siano confortanti, essi non vanno considerati definitivi e probabilmente meritano una verifica.

Il principale aspetto su cui dobbiamo oggi lavorare appare senz'altro quello dell'attuazione di strategie educative ed organizzative che favoriscano la diffusione dei trattamenti raccomandati ad un numero sempre

maggiore di pazienti affetti, attraverso la stretta collaborazione tra le diverse figure professionali coinvolte (cardiologi, medici di medicina generale, internisti, infermieri, ecc) e la creazione di una rete integrata tra ospedale e territorio che possa garantire continuità assistenziale e gestione multidisciplinare in accordo con i principi delle linee guida internazionali.

### Bibliografia

1. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20: 248-54.
2. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429.
3. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293.
4. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992; 327: 685.
5. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA et al: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669.
6. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators: Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821.
7. The TRACE Study Group: The TRAndolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study: rationale, design, and baseline characteristics of the screened population. *Am J Cardiol* 1994; 73: 44C.
8. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med.* 1995; 332: 80-5.
9. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation.* 1999; 100: 2312-8.
10. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000; 342: 145-53.
11. Arnold JM, Yusuf S, Young J, et al. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation.* 2003; 107: 1284-90.
12. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003; 362: 782-8.
13. Bristow MR. Mechanistic and clinical rationales for using beta-blockers in heart failure. *J Card Fail* 2000; 6: 8-14.
14. Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT et al Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-



- blocking agents. *N Engl J Med* 2002; 346:1346-7.
15. Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, et al. Metoprolol in dilated cardiomyopathy: is it possible to identify factors predictive of improvement? *J Card Fail* 1996; 2: 87-102.
  16. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al for the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-6.
  17. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
  18. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Study Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375-80.
  19. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
  20. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
  21. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
  22. Packer M, Coats AJS, Fowler M, et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *NEJM* 2001; 344: 1651-1658
  23. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
  24. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
  25. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED Trial. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:955.
  26. Packer M, Gheorghiadu M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1-7.
  27. The Digitalis Intervention Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525.
  28. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003; 289: 871-8.
  29. Di Lenarda A, Driussi M, Carniel E, et al. Digoxin Withdrawal in Dilated Cardiomyopathy Patients Following Improvement on Optimal Medical Treatment Including Chronic Beta-Blockade. *Circulation* 2002; 106 (Suppl. II): II-613.
  30. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000 May 6;355(9215):1582-7.
  31. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1667-75.
  32. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003; 362: 759-66.
  33. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with

- chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial.
34. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003; 362: 772-6.
  35. Pfeiffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1893-906.
  36. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet*. 2002; 360: 752-60.
  37. Mann DL, Deswal A. Angiotensin-receptor blockade in acute myocardial infarction. A matter of dose. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1963-5.
  38. Gheorghiu M, Cody RJ, Francis GS et al. Current medical therapy for advanced heart failure. *Am Heart J* 1998; 135: S231-S248.
  39. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
  40. Weber KT. Aldosterone and spironolactone in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 753-4.
  41. Brilla C, Pick R, Tan L, Janicki XX, Weber K. Remodeling of the right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res* 1990; 67: 1355-64.
  42. Brilla C, Weber K. Reactive and reparative myocardial fibrosis in arterial hypertension in the rat. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 671-7.
  43. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1228-1233.
  44. Robledo GA, Charria DJ. Role de la spironolactone dans le traitement de l'hypertension arterielle: effets sur la fonction diastolique du ventricule gauche et sur la structure cardiaque. *Realites Cardiologiques* 1996; 99: 1-5.
  45. Sugihara N, Genda A, Shimizu M, Sue-matsu T, Kita Y, Minamoto M, Kawagoshi H, Umeda K, Chin S, Takeda R: Diastolic dysfunction and its relation to myocardial fibrosis in essential hypertension. *Clin Cardiol* 1998; 11: 771-778.
  46. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insight from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Circulation* 2000; 102: 2700-6.
  47. MacFayden FJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 30-4.
  48. Pitt B, Remme WJ, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.