

L'aldosterone nella fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca. Implicazioni terapeutiche

Giuseppina Santese, Cosimo Stefano, Antonietta Schipani, Simona Sorbello, Leonardo Fontanesi, Franca Maria di Muro, Fabio Zacà

Dipartimento di Cardiologia Medico-Chirurgica - Hesperia Hospital - Modena

Riassunto

L'attivazione neuro-ormonale è alla base della progressione dello scompenso. In particolare elevati livelli di aldosterone plasmatico nei pazienti scompensati sono associati ad un' aumentata incidenza di mortalità e di progressione della patologia. L'aldosterone, oltre ad indurre ritenzione di sodio e di acqua, aumenta la produzione dei fibroblasti, provoca disfunzione endoteliale, svolge un ruolo fibrinolitico, induce disfunzione endoteliale e inibisce la captazione della noradrenalina. I risultati degli studi RALES e dell'EPHESUS ci hanno indicato i vantaggi della terapia antialdosteronica nello scompenso cardiaco avanzato e nella disfunzione ventricolare sinistra post-Ima. L'inibizione della fibrosi miocardica mediante blocco dei recettori dell'aldosterone può essere particolarmente utile nello scompenso cardiaco "mild" in cui decisiva appare la prevenzione del rimodellamento ventricolare. I dati dello studio AREA IN-CHF ci daranno indicazioni relative ai benefici dell'antialdosteronico nello scompenso mild.

Summary

Neuro-hormonal activation is the cause of the hearth failure. In particular high levels of plasmatic aldosterone in hearth-failed patients are related to an increased mortality and an advance of the pathology. Aldosterone, other than causing sodium and water retention, increases the production of fibroblastis, causes endothelial dysfunction, acts like a fibrinolytic agent, inhibits uptaking of norepinephrine. Data from RALES and EPHESUS showed us the advantages of antialdosteronic therapy in advanced hearth failure and in left ventricular disfunction after infarction. Myocardic fibrosis inhibition through the blocking aldosterone's receptors is very useful in healing "mild" hearth failure where is very important prehempting ventricular remodelling. "AREA IN-CHF" will show us the good effects of anti-aldosterone in mild hearth failure.

Parole chiave: Terapia antialdosteronica, Scompenso cardiaco

Key words: Antialdosteronic therapy, Heart failure

Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone e Scompenso cardiaco

L'attivazione neuro-ormonale è in stretta correlazione con la progressione dello scompenso cardiaco¹.

Nel paziente con scompenso cardiaco i livelli circolanti di aldosterone possono essere marcatamente elevati e di solito si associano ad un aumento dei valori circolanti di angiotensina².

I livelli di aldosterone hanno un importante significato prognostico; un' aumentata incidenza di mortalità e di progressione dello scompenso cardiaco si correla con livelli più alti di aldosterone² (Fig. 1).

La somministrazione di ACE-inibitori nello scom-

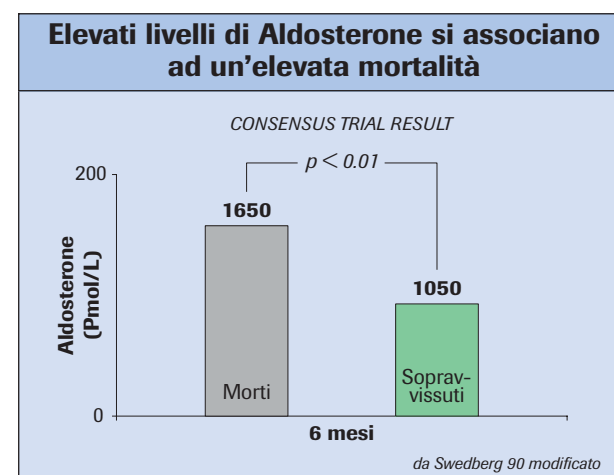


Fig. 1

penso cardiaco induce una riduzione dei livelli di angiotensina e di aldosterone.

I livelli di aldosterone, per il fenomeno dell'"escape" possono tornare elevati nei pazienti con scompenso cardiaco nonostante l'inibizione della formazione di angiotensina II da parte degli ACE-inibitori^{3,4} (Fig. 2). Tale "fuga dell'aldosterone" è correlata con un particolare genotipo ACE DD⁵, e può essere anche il risultato di meccanismi di produzione dell'aldosterone indipendenti dall'angiotensina oltre ad una intensa stimolazione del sistema SRAA dovuta all'uso di diuretici⁶.

Quindi, nonostante l'impiego di ACE-inibitori o di bloccanti recettoriali dell'angiotensina II, il paziente con scompenso cardiaco può avere elevati livelli di aldosterone, le cui azioni biologiche condizionano negativamente la prognosi.

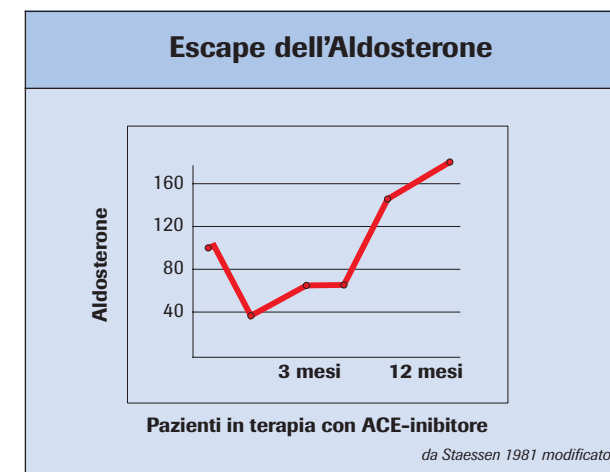


Fig. 2

Ruolo dell'Aldosterone nella progressione dello Scompenso cardiaco

L'aumentata produzione di aldosterone può svolgere un ruolo importante nella progressione dello scompenso cardiaco. Esaminiamo i vari meccanismi d'azione: (Fig. 3)

- L'aldosterone provoca ritenzione idrosalina e alterazione elettrolitica

L'aldosterone è il più potente ormone mineralcorticoide responsabile del bilancio dei liquidi sistemici e degli elettroliti. I principali effetti dell'aldosterone a livello del tubulo renale distale sono quelli di ritenzione di sodio e acqua e di perdita di potassio e magnesio grazie al reclutamento e all'induzione delle

pompe del sodio⁷. L'eccessiva produzione di aldosterone comporta quindi un'espansione del volume e la formazione di edema, portando ad un peggioramento emodinamico del paziente con scompenso cardiaco. Inoltre l'aumento dell'aldosterone provoca alterazioni elettrolitiche: la deplezione di potassio può indurre aritmie⁸; la deplezione di magnesio favorisce la vasocostrizione coronarica⁹ e può causare morte improvvisa¹⁰.

- L'aldosterone stimola la fibrosi miocardica

L'effetto diretto tissutale di un'elevata produzione di aldosterone è l'aumento della proliferazione dei fibroblasti, che comporta un aumento della produzione locale di collagene¹¹. La proliferazione dei fibroblasti e la produzione di collagene portano ad un aumento della rigidità passiva del ventricolo con disfunzione

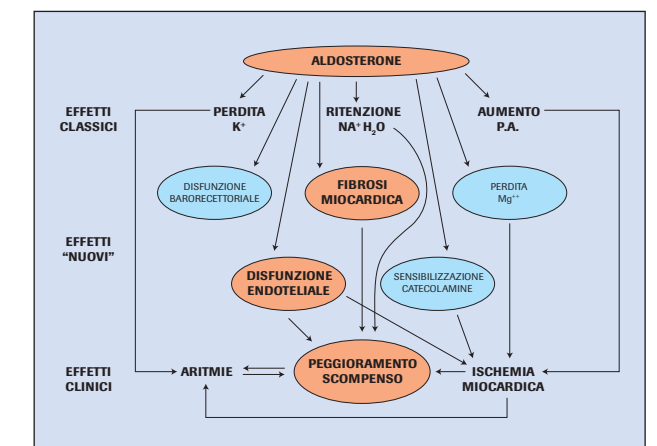


Fig. 3 - L'aumento dell'Aldosterone plasmatico induce un peggioramento clinico nel paziente scompensato.

inizialmente diastolica e quindi anche sistolica. L'aumento della fibrosi intorno al miocita induce inoltre un aumento della richiesta di ossigeno e di sostanze nutritive compromettendo la sopravvivenza delle cellule stesse. Questo è il substrato per l'apoptosi e necrosi dei miociti, con lo sviluppo di aritmie ventricolari che si tramutano clinicamente in una progressiva dilatazione ventricolare e nel quadro della morte improvvisa¹². L'antialdosteronico si è dimostrato efficace nel prevenire lo sviluppo di fibrosi: è stato infatti dimostrato come riduca i livelli di PIIINP, indice del turnover del collagene nel miocardio¹³.

- L'aldosterone altera la funzione endoteliale

Un aumento della concentrazione ematica di aldosterone riduce la risposta vasodilatatoria all'acetilco-

lina dei vasi dell'avambraccio: ciò dimostra un'alterazione della funzione endoteliale. Si è rilevato che lo spironolattone, un antagonista recettoriale dell'aldosterone, migliora la funzione endoteliale nei pazienti scompensati trattati con ACE-inibitori¹⁴.

- Aldosterone e fibrinolisi

L'aldosterone inoltre può anche svolgere un ruolo nella fibrinolisi; quando somministrato insieme all'angiotensina II, aumenta i livelli dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno¹⁵.

- L'aldosterone potenzia l'effetto delle catecolamine (azione simpaticomimetica indiretta)

L'aldosterone inibisce l'*uptake* da parte del miocardio di norepinefrina che, rimanendo libera, può indurre aritmie, ischemia e morte improvvisa. La somministrazione di antialdosteronico può aumentare l'*uptake* miocardio di noradrenalina nel paziente scompensato: questo consente di ridurre gli effetti negativi delle catecolamine¹⁶.

- L'aldosterone riduce l'attività parasimpaticomimetica

L'aldosterone riduce i riflessi barocettoriali del seno carotideo, in particolare si attenua fortemente la bradicardia indotta dall'aumento dei valori pressori¹⁷. L'antialdosteronico, nel paziente scompensato, è in grado di ridurre la frequenza cardiaca e di normalizzare l'"heart rate variability": ciò si correla con una più elevata probabilità di sopravvivenza¹⁸.

Gli Anti-aldosteronici nello Scompenso cardiaco: i Trials

Alla fine degli anni '90 sono stati pubblicati i risultati dello studio RALES¹⁹, che aveva lo scopo di valutare l'impatto clinico di un antagonista recettoriale dell'aldosterone, lo spironolattone, sui principali end point di mortalità e morbilità nello scompenso cardiaco. Nello studio RALES 1.663 pazienti in classe NYHA III-IV, frazione d'eiezione < 35%, già in trattamento "convenzionale" ottimizzato con diuretico dell'ansa, ACE-inibitore ed, eventualmente, digitale venivano randomizzati al trattamento con spironolattone (25 mg/die) versus placebo.

Il trial RALES è stato interrotto prematuramente dopo due anni di follow up per il significativo beneficio sulla mortalità totale nel gruppo di trattamento. I pazienti trattati con spironolattone presentavano una

riduzione della mortalità totale pari al 30% ($p < .001$), dovuta sia a una riduzione delle morti per progressione dello scompenso cardiaco, sia delle morti improvvise. Inoltre veniva registrata una riduzione del 31% delle morti da cause cardiache e una riduzione del 35% dei ricoveri per scompenso.

Non vi è stato un peggioramento dei livelli di creatinina nel gruppo dei trattati e non si è verificato alcun significativo aumento dell'incidenza di grave iperkalemia ($k > 6$ mmol/l), dimostrando la sicurezza dello spironolattone. L'unico effetto collaterale è stato un incremento della ginecomastia nei pazienti maschi (incidenza pari all'8%).

Il trial RALES ha quindi dimostrato che gli antagonisti dell'aldosterone determinano un importante beneficio in termini sia di mortalità che di morbilità nello scompenso cardiaco.

Sebbene gli effetti benefici del blocco dell'aldosterone fosse dimostrato solo nei pazienti con scompenso cardiaco cronico in classe avanzata, era lecito chiedersi se bloccare l'aldosterone potesse essere utile anche nei pazienti con scompenso cardiaco da disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico. Dato che gli studi hanno dimostrato che gli ACE-inibitori non sopprimono adeguatamente la produzione di aldosterone, il paziente resta ancora soggetto alle influenze negative di tale ormone sul rimodellamento. Lo studio EPHEMUS²⁰ ha valutato gli effetti dell'eplerenone, un bloccante selettivo dell'aldosterone, in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra post-ima (FE < 40%) in terapia standard con ACE-inibitori, beta-bloccanti e statine.

La terapia con 25-50 mg di eplerenone ha indotto benefici clinici con riduzione significativa, nel gruppo dei trattati, della mortalità totale (- 15%) e della mortalità cardiovascolare e ospedalizzazione cardiovascolare (- 13%). Il profilo di sicurezza appariva accettabile con aumento dell'incidenza di grave iperkalemia ($k > 6$ mmol/l) pari solo all'1,6% nel gruppo trattato con eplerenone.

L'inibizione della fibrosi miocardica mediante blocco dei recettori dell'aldosterone può essere particolarmente utile nello scompenso cardiaco "mild" in cui decisiva appare la prevenzione del rimodellamento ventricolare.

Su queste basi è stato pianificato lo studio AREA IN-CHF²¹ (Antiremodeling Effect of Aldosterone Receptors Blockade with Canrenone in Mild Heart Failure) che si propone di valutare gli effetti indotti da un antagonista recettoriale dell'aldosterone, il

canrenone, versus placebo, sul volume ventricolare telediastolico sinistro valutato ecocardiograficamente in pazienti con insufficienza cardiaca lieve (NYHA II; FE \leq 45%) già in terapia standard con digossina, ACE-inibitori e betabloccanti.

Tra gli endpoint secondari sono analizzati gli effetti sui sintomi, sulla mortalità, sulle ospedalizzazioni per motivi cardiovascolari e su diversi markers ecografici come il volume telesistolico, il pattern di riempimento diastolico e la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro.

AREA IN-CHF è uno studio multicentrico, randomizzato, per gruppi paralleli, di confronto del canrenone, somministrato per via orale al dosaggio di 25-50 mg die, versus placebo, in 500 pazienti in classe NYHA II, per un anno di trattamento.

Lo studio ha avuto inizio nel 2002 e il termine dell'arruolamento è previsto per fine giugno 2005.

Se i risultati del RALES e dell'EPHEMUS ci hanno indicato i vantaggi della terapia antialdosteronica nello scompenso cardiaco avanzato e nella disfunzione ventricolare sinistra post-ima, i dati dello studio AREA IN-CHF ci daranno indicazioni relative allo scompenso mild.

In una nostra esperienza, condotta su pazienti con caratteristiche simili a quelli dello studio AREA IN-CHF (45 pazienti con scompenso cardiaco mild in classe NYHA II e frazione d'eiezione \leq 45%) in trattamento con betabloccante, diuretico e ACE-inibitore, la terapia con Canrenone 25-50 mg ha indotto un miglioramento in termini di frazione d'eiezione, in particolare quando utilizzato al dosaggio più elevato (Fig. 4). Data l'eseguità del campione analizzato non abbiamo dati riguardanti la mortalità.

Terapia anti-neuroormonale combinata nel trattamento dello Scompenso cardiaco

Alla luce degli attuali dati derivanti dai trials gli antagonisti dell'aldosterone dovrebbero attualmente unirsi all'uso di ACE-inibitori e beta-bloccanti co-

me una delle pietre miliari nel trattamento dello scompenso cardiaco.

Il fine è quello di antagonizzare completamente l'attivazione neuro-ormonale e quindi rallentare o, se possibile evitare, la progressione dello scompenso.

Se il presupposto concettuale della terapia di associazione ACE-inibitore e antialdosterone è il noto fenomeno dell'escape, i dati del RALES¹⁹ hanno dimostrato i vantaggi di tale associazione: i pazienti del RALES erano già in terapia con ACE-inibitore eppure solo il trattamento aggiuntivo con antialdosterone ha indotto benefici clinici significativi.

I dati dello studio AREA IN-CHF ci forniranno nuovi dati riguardo la tollerabilità del canrenone in

pazienti già in trattamento con ACE-inibitori e betabloccanti.

Le problematiche connesse al trattamento betabloccante associato a quello antialdosteronico appaiono rilevanti e per nulla scontate. Rilevanti perché, dopo i risultati favorevoli dei recenti grandi trials con carvedilolo²², metoprololo²³ e bisoprololo²⁴, non è più lecito prescindere in molti pazienti da tale forma di trattamento. Per nulla scontato

perché a differenza di altri farmaci comunemente impiegati per il trattamento dello scompenso cardiaco come i diuretici, che sono paradossalmente in grado di indurre la sintesi di aldosterone, i betabloccanti inibiscono il rilascio di renina e quindi ne inibiscono la produzione: sarebbe quindi ipotizzabile un "valore aggiunto".

Nello studio RALES, nel gruppo di pazienti che assumevano beta-bloccanti ed antialdosteronici, si è registrata una migliore sopravvivenza rispetto al gruppo placebo: la differenza tra i due gruppi non ha tuttavia raggiunto la significatività statistica per la bassa percentuale di pazienti che assumevano beta-bloccanti, circa l'11%. Lo studio AREA IN-CHF potrà contribuire ad avvalorare il beneficio dell'associazione, essendo condotto su pazienti in classe funzionale NYHA II e in cui la terapia "standard" di base contempla anche l'impiego di beta-bloccanti.

In conclusione nello scompenso cardiaco è impor-

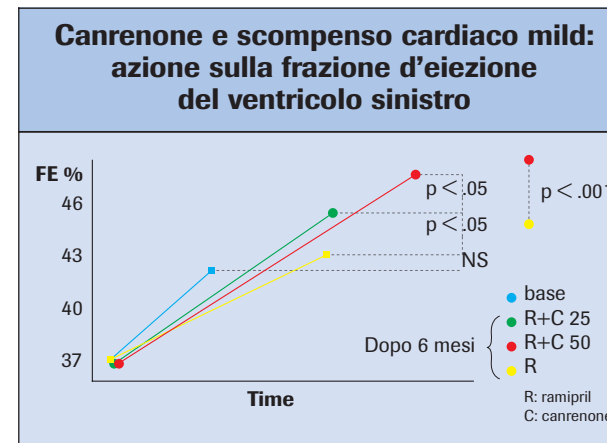


Fig. 4 - L'associazione Canrenone-Ace I è più efficace del solo Ace I. 50 mg di Canrenone sono più efficaci di 25 mg nel migliorare la FE.

tante contrastare quanto prima possibile l'attivazione neuro-ormonale, responsabile della progressione della malattia. Numerosi studi clinici hanno evidenziato il beneficio dell'impiego di farmaci con azio-

ne neurormonale (ACE-inibitori^{25, 26, 27}, beta-bloccanti^{28, 22, 29}) in tutte le fasi dello scompenso cardiaco; è difficile presupporre che tali vantaggi clinici non si ottengano anche con gli antialdosteronici.

Bibliografia

1. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol* 1993; 71:3C-11C.
2. Swedeberg K et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe CHF and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82:1720.
3. Pitt B: "Escape" of aldosterone production in patients with left ventricular dysfunction treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:145.
4. Staessen J, Lijnen H et al. Rise in plasma concentration of aldosterone during long term angiotensin II suppression. *J Endoc* 1981; 91: 457.
5. Ciccoira M et al: Failure of aldosterone suppression despite angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor administration in chronic heart failure is associated with ACE DD genotype. *J Am Coll* 2001; 37:1808.
6. Weber KT: Aldosterone and spironolactone in heart failure (editorial), *N Engl J Med* 1999;341:753.
7. Horisberger JD, Rossier BC. Aldosterone regulation of gene transcription leading to control of ion transport. *Hypertension* 1992; 19:221.
8. Arora RB, Somari P. Ectopic arrhythmia provoking action of aldosterone. *Life Sci* 1962; 5: 215.
9. Miyagi H, Yasne H, Okamura K et al. Effect of magnesium on anginal attack induced by hyperventilation in patients with variant angina. *Circulation* 1989; 79: 597.
10. Eisenberg MJ. Magnesium deficiency and sudden death. *Am Heart J*,1992;124:544.
11. Weber KT, Brilla CG: Pathological Hypertrophy and cardiac interstitium fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83:1849.
12. Liu P.: The Path to cardiomyopathy: cycles of injury, repair and maladaptation. *Curr Opin Cardiol* 1996; 99:1942.
13. Diez J, Laviadez C et al. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension. *Circulation* 1995;91:1450.
14. Farquharson CAJ et al: Spironolactone increased nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppressed vascular angiotensin I / angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 594.
15. Brown N et al: Aldosterone modulates plasminogen activator-1 and glomerulosclerosis in vivo. *Kidney Int* 2000; 58:1219.
16. Barr CS, Lang CC, Hanson J. Effects of adding spironolactone to an ACE inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1259.
17. Wang W: Chronic administration of aldosterone depressed baroreceptor reflex function in the dog. *Hypertension* 1994; 24: 571.
18. Kormaz ME, Muderrisolutu H et al. Effects of spironolactone on heart rate variability and left ventricular systolic function in severe ischemic heart failure. *Am J Cardiol* 200; 86:649.
19. Pitt et al: The effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *NEJM* 1999; 341: 709.
20. Pitt et al: The EPHEUS Trial: Eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 79.
21. Cacciatori G, Boccanelli A et al: Lo studio AREA IN-CHF (Antiremodelin effect of Aldosterone Receptor Blockade with Canrenone in Mild Chronic Heart Failure): razionale e disegno. *Ital Heart J* 2005; 6 (suppl 1): 66S-74 S.
22. Packer M, Bristow MR: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. For The Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349 US Carvedilol Heart Failure Study.
23. MERIT HF study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: MetoprololoCR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure - *Lancet* 1999; 353: 2001.
24. CIBIS II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomized, a randomised trials. *Lancet* 99; 353:9.
25. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyè 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 (SAVE) trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
26. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 293.
27. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of the enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429.
28. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001;357:1385.
29. Eichhorn EJ, Bristow MR. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:20.