- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 03:35:54

Uso corretto degli antialdosteronici

Giuseppe Cacciatore

U.O.D. di Cardiologia, A.O. San Giovanni Addolorata, Roma

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-7): 52S-54S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Giuseppe Cacciatore

U.O.D. di Cardiologia
A.O. San Giovanni Addolorata
Via dell'Amba Aradam, 9
00184 Roma
E-mail: gcacciatore@iol.it

La comparsa di scompenso cardiaco (SC) o disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico acuto (IMA) (valutabile nel 20-40% dei casi) comporta un aumento della mortalità intraospedaliera di 3-4 volte, di quella a 30 giorni, di quella a lungo termine e delle riospedalizzazioni[1-3]. I primi 30 giorni dopo l'IMA rappresentano il periodo a maggior rischio di morte per i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, specialmente per morte improvvisa, nonostante trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e/o antagonisti recettoriali dell'angiotensina e betabloccanti. È stato dimostrato che l'aldosterone, mediatore finale del sistema renina-angiotensina-aldosterone, esercita effetti tossici sul miocardio, solo parzialmente e temporaneamente inibiti dagli ACE-inibitori[4]. Alcuni degli effetti dell'aldosterone che contribuiscono allo sviluppo e alla progressione dello SC post-IMA comprendono la fibrosi vascolare e miocardica, il potenziamento delle catecolamine, la perdita di potassio e magnesio, le aritmie ventricolari, l'apoptosi, la ritenzione di sodio, la disfunzione endoteliale e l'inibizione della fibrinolisi aumentando i livelli degli inibitori degli attivatori del plasminogeno[5-9].

Modelli animali e sull'uomo hanno dimostrato che il blocco dei recettori dell'aldosterone antagonizza tali effetti. Misurazioni seriate dei neurormoni in piccoli gruppi di pazienti all'esordio dell'IMA hanno dimostrato che l'aldosteronemia plasmatica raggiunge i suoi massimi livelli proprio in tale fase per ridursi successivamente e che gli ACE-inibitori non hanno effetti significativi sui suoi livelli plasmatici[10].

Recentemente, in un'ampia popolazione di soggetti con IMA inviati per angioplastica primaria, è stato dimostrato che i livelli plasmatici di aldosterone erano fortemente associati ad un aumento della mortalità >2 volte sia precocemente che nel follow-up, indipendentemente da altri fattori prognostici. I livelli di aldosteronemia erano inoltre associati ad altri eventi maggiori come morte, arresto cardiaco, aritmie ventricolari maligne e insufficienza cardiaca[11].

Per studiare gli effetti dell'eplerenone, bloccante selettivo dei recettori dell'aldosterone, sulla mortalità e morbilità dei pazienti con IMA complicato da SC e disfunzione ventricolare sinistra è stato realizzato lo studio EPHESUS[12], in cui pazienti stabili con frazione di eiezione ≤40% sono stati randomizzati 3-14 giorni dopo IMA ad eplerenone (25-50 mg/die) o a placebo. Dopo un follow-up medio di 16 mesi l'eplerenone ha ridotto significativamente la mortalità per tutte le cause del 15%, la mortalità cardiovascolare/riospedalizzazioni cardiovascolari del 13% e la mortalità improvvisa del 37% in pazienti che assumevano ACE-inibitori (87%) e betabloccanti (75%). Gli effetti positivi dell'eplerenone comparivano precocemente entro i primi 30 giorni con riduzione del 31% della mortalità totale e del 37% di quella improvvisa[13]. Ciò è di particolare significato considerando che il rischio di morte improvvisa è massimo in questo periodo e il defibrillatore impiantabile non ha dimostrato beneficio quando usato in tale periodo[14,15]. Una recente analisi dello studio EPHESUS ha stratificato i pazienti in base a inizio precoce (3-7 giorni) o tardivo (8-14 giorni) della terapia con eplerenone. L'inizio precoce della terapia ha favorito l'eplerenone vs placebo per la mortalità totale (hazard ratio [HR] 0.77, $p = 0.003$), per la mortalità cardiovascolare/ospedalizzazioni cardiovascolari (HR 0.85, $p = 0.01$) ed in particolare per la morte improvvisa (HR 0.63, $p = 0.002$)[16]. Tali dati sono in accordo con l'osservazione che l'immediata som-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 03:35:54

ministrazione di antialdosteronici dopo la procedura di rivascolarizzazione all'esordio dell'IMA era in grado di prevenire, in associazione con gli ACE-inibitori, il rimodellamento ventricolare sinistro in misura maggiore di quanto avveniva nel gruppo dei soggetti trattati solo con gli ACE-inibitori[17].

Le principali linee guida sullo SC[18,19] e sull'IMA[20] ormai comprendono specifiche raccomandazioni per l'uso dei bloccanti dei recettori dell'aldosterone. Tuttavia la mancanza di esperienza con tali farmaci nei pazienti con SC e/o disfunzione ventricolare sinistra post-IMA pone barriere all'implementazione di tale terapia.

Una recente sottoanalisi dell'EPHESUS[21] ha dimostrato che significative riduzioni degli endpoint principali sono state ottenute anche nei pazienti che assumevano solo 25 mg/die o a giorni alterni. L'incidenza di iperkaliemia (>6 mmol/l) nell'EPHESUS è stata maggiore con l'eplerenone rispetto al placebo (5 vs 3.9%) ma l'interruzione del trattamento dovuto ad iperkaliema è stato <1% in ambedue i gruppi e nessun decesso nel gruppo eplerenone è stato attribuito ad iperkaliemia.

L'aggiunta dell'eplerenone alla terapia con ACE-inibitori e betabloccanti non ha causato ipotensione né precocemente né a distanza.

Nello studio EPHESUS lo SC o la disfunzione ventricolare sinistra potevano essere transitori, potendo comparire in ogni momento e non dovevano essere necessariamente presenti alla randomizzazione. È possibile che la frazione di eiezione fosse migliorata alla randomizzazione per recupero dallo "stunning", per miglioramento della compliance, per la riperfusione e per la terapia farmacologica. Perciò mentre vi doveva essere evidenza di SC o disfunzione ventricolare sinistra pre-IMA, né lo SC né la disfunzione ventricolare sinistra dovevano necessariamente persistere per cominciare l'eplerenone.

Nonostante il serio rischio di mortalità e riospedalizzazione associato allo sviluppo di SC e/o disfunzione ventricolare sinistra nei pazienti con IMA, questi pazienti hanno meno probabilità di essere trattati con le terapie raccomandate dalla linee guida rispetto a quelli con IMA senza SC[22]. Il blocco dei recettori dell'aldosterone offre effetti positivi nella riduzione della mortalità e morbilità e dovrebbe essere prescritto a tutti i pazienti eleggibili. In considerazione dell'elevata mortalità precoce, è importante cominciare tale terapia non appena i pazienti siano stabili. In considerazione dell'efficacia dimostrata dagli antialdosteronici nei primissimi giorni del post-IMA è auspicabile la realizzazione di trial clinici randomizzati con inizio di tale terapia entro i primissimi giorni (<3).

Bibliografia

1. Hasdai D, Topol EJ, Kilaru R, et al. Frequency, patient characteristics, and outcomes of mild-to-moderate heart failure complicating ST-segment elevation acute myocardial infarction: lessons from 4 international fibrinolytic therapy trials. Am Heart J 2003; 145: 73-9.
2. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, et al, for the Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Circulation 2004; 109: 494-9.
3. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1389-94.
4. MacFadyen RJ, Lee AF, Morton JJ, Pringle SD, Struthers AD. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? Heart 1999; 82: 57-61.
5. Barr CS, Lang CC, Hanson J, Arnott M, Kennedy N, Struthers AD. Effects of adding spironolactone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. Am J Cardiol 1995; 76: 1259-65.
6. Farquharson CA, Struthers AD. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. Circulation 2000; 101: 594-7.
7. Duprez DA, De Buyzere ML, Rietzschel ER, et al. Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. Eur Heart J 1998; 19: 1371-6.
8. De Angelis N, Fiordaliso F, Latini R, et al. Appraisal of the role of angiotensin II and aldosterone in ventricular myocyte apoptosis in adult normotensive rat. J Mol Cell Cardiol 2002; 34: 1655-65.
9. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, Litchfield WR, Vaughan DE. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. Hypertension 1998; 32: 965-71.
10. Foy SG, Crozier IG, Richards AM, et al. Neurohormonal changes after acute myocardial infarction: relationships with haemodynamic indices and effects of ACE inhibition. Eur Heart J 1995; 16: 770-8.
11. Beygui F, Collet JP, Benoliel JJ, et al. High plasma aldosterone levels on admission are associated with death in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction. Circulation 2006; 114: 2604-10.
12. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348: 1309-21.
13. Pitt B, White H, Nicolau J, et al, for the EPHESUS Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 425-31.
14. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, et al, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. N Engl J Med 2005; 352: 2581-8.
15. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al, for the DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2004; 351: 2481-8.
16. Zannad F, Adamopoulos C, Fay R, Ahmed A, Filippatos G, Pitt B. How early should eplerenone be initiated in acute

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 03:35:54

myocardial infarction complicated by heart failure? An analysis of early vs late initiation in the EPHESUS trial [abstract]. Eur Heart J 2007; 28: 52.
17. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. Circulation 2003; 107: 2559-65.
18. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26: 1115-40.
19. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation 2005; 112: e154-e235.
20. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction - executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). J Am Coll Cardiol 2004; 44: 671-719.
21. Banas J, White H, Parkhomenko A, Patni R, Mukherjee R, Zannad F. Favorable outcomes with 25 mg of eplerenone in patients with post-AMI heart failure: Results from the EPHESUS trial [abstract]. J Cardiac Fail 2005; 11 (Suppl): S156.
22. Spencer FA, Meyer TE, Gore JM, Goldberg RJ. Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure: the National Registry of Myocardial Infarction. Circulation 2002; 105: 2605-10.