

Introduzione

Alessandro Boccanelli, Giuseppe Ambrosio*

*Dipartimento dell'Apparato Cardiocircolatorio, Complesso Ospedaliero San Giovanni-Addolorata, Roma,
Cardiologia, Università degli Studi e Azienda Ospedaliera, Perugia

(Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 1): 3S-4S)

L'inibizione recettoriale dell'aldosterone ha seguito una strada alquanto contorta prima di essere accettata a pieno diritto tra le terapie raccomandate nello scompenso cardiaco. Questo nonostante che gli inibitori recettoriali dell'aldosterone avessero una storia molto più lunga degli altri farmaci che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Prima di poter promuovere questa classe di farmaci da semplici "diuretici risparmiatori di potassio" al ruolo di potenti inibitori neuroormonali e, come tali, di importanza almeno pari alle altre classi di farmaci con questa proprietà, è stato necessario accumulare un'evidenza di laboratorio raccolta con maggiore fatica a causa del minore supporto alla ricerca in questo campo. Spesso il ruolo dell'aldosterone veniva addirittura dimenticato nell'abbreviazione del sistema (RAS invece di RAAS). I presupposti di laboratorio che indicavano l'aldosterone come uno dei principali responsabili della trasformazione fibrotica del miocardio e l'antagonismo recettoriale come capace di ostacolare il rimodellamento, hanno trovato solo di recente la conferma dell'evidenza sperimentale, attraverso i risultati di grandi trial clinici come il RALES e l'EPHESUS. Le dimostrazioni scientifiche che hanno riportato l'inibizione recettoriale dell'aldosterone sulla scena della terapia dello scompenso dunque sono ora molte e solide.

Il ruolo centrale dell'aldosterone nella patogenesi dell'insufficienza cardiaca è noto da molti anni, con livelli plasmatici dell'ormone molto aumentati in pazienti con scompenso cardiaco non trattato. Con l'introduzione in terapia degli ACE-inibitori e poi dei bloccanti recettoriali dell'angiotensina si pensava inizialmente di aver risolto "a monte" il problema dell'iperaldosteronismo nello scompenso. Si è invece dimostrato che, dopo una caduta iniziale del li-

vello di aldosteronemia, lo stesso sale di nuovo nelle settimane o mesi successivi all'inizio della terapia, fenomeno noto come "escape". Tenuto quindi conto che ACE-inibitori e bloccanti recettoriali dell'angiotensina non sono sufficienti ad inibire l'effetto deleterio dell'eccesso di aldosterone, ne segue la base concettuale per una inibizione diretta a livello recettoriale dell'aldosterone stesso. Il livello dell'aldosterone plasmatico, come già noto negli studi CONSENSUS e SAVE, correla in modo molto significativo con gli eventi cardiovascolari.

In passato, si riteneva che l'aldosterone esercitasse il suo effetto esclusivamente sui recettori mineralcorticoidi del tessuto epiteliale del rene. Negli ultimi anni invece si è dimostrata la presenza di questi recettori in molti tessuti al di fuori del rene, quali il cervello, i vasi sanguigni e il cuore, lasciando intendere una più vasta possibilità d'azione dell'ormone.

Il modo tradizionale di guardare al trattamento antialdosteronico nello scompenso cardiaco era quello di antagonismo dell'eccessiva ritenzione di sodio con conseguente espansione del volume extracellulare, nonché di antagonismo degli squilibri elettrolitici, in particolare ipokaliemia, capaci di innescare aritmie potenzialmente letali. Oggi, pur rimanendo valide le premesse tradizionali, si va molto al di là di queste attribuendo all'antagonismo recettoriale dell'aldosterone il ruolo di "modificatore biologico" della malattia, con azione diretta sulle alterazioni strutturali di cuore e vasi.

L'aldosterone contribuisce in modo significativo alla disfunzione endoteliale, attenuando la vasodilatazione endotelio-dipendente attraverso la riduzione della biodisponibilità di ossido nitrico e favorisce la risposta infiammatoria in molti tessuti, cuore compreso. L'ormone contribui-

sce alla progressione dello scompenso cardiaco favorendo la fibrosi perivascolare e interstiziale miocardica. La trasformazione fibrotica del miocardio comporta disfunzione prima diastolica e poi sistolica e crea il substrato per la genesi di aritmie: queste ultime possono essere ulteriormente facilitate dallo squilibrio idroelettrolitico. L'effetto pro-fibrotico dell'aldosterone è stato dimostrato a livello cellulare, in fase pre-clinica e in diversi contesti clinici. In un sottoprogetto dello studio RALES i valori basali del PIIINP, marker del turnover della matrice extracellulare, hanno dimostrato una correlazione negativa indipendente con la sopravvivenza e le ospedalizzazioni per scompenso nel gruppo non trattato. Un effetto benefico dell'antagonismo dell'aldosterone è stato riportato in termini di riduzione dell'indice di massa ventricolare sinistra in pazienti con ipertensione arteriosa in trattamento con ACE-inibitori.

Dal punto di vista dell'evidenza clinica, gli antagonisti recettoriali dell'aldosterone stanno seguendo la stessa strada di ACE-inibitori e betabloccanti. Come per questi farmaci, l'evidenza del beneficio si è dimostrata per prima nelle classi funzionali più avanzate e poi nel postinfarto, anche con livelli minori di gravità dell'insufficienza cardiaca. Gli studi RALES ed EPHE-SUS sono i due punti di maggiore evidenza da cui partire. Di particolare interesse è la riduzione importante del fenomeno morte improvvisa osservato nello studio

RALES. Analogamente ad ACE-inibitori e betabloccanti, che hanno dimostrato la loro efficacia anche nelle prime classi funzionali, l'antagonismo recettoriale dell'aldosterone sta esplorando il possibile beneficio in questi contesti: espressione di questo è lo studio AREA IN-CHF, illustrato in questo volume ed in avanzato svolgimento, che vuole verificare l'ipotesi di "reverse remodeling" indotto da canrenone in una popolazione di pazienti con scompenso cardiaco paucisintomatici. Peraltro le classi NYHA I e II sono quelle in cui incide maggiormente la morte improvvisa come causa di exitus e l'impiego di farmaci capaci di incidere sul fenomeno riveste particolare interesse.

I farmaci antialdosteronici, ampiamente usati nella pratica clinica, hanno un profilo di tollerabilità diverso, soprattutto considerando i potenziali effetti antiandrogenici. Lo spironolattone è quello che, in questa classe, induce maggiore incidenza di ginecomastia o mastodinia (10% nello studio RALES). Il canrenone, per le sue caratteristiche metaboliche, non porta alla formazione di metaboliti solforati (responsabili dei maggiori effetti antiandrogenici e progestinici), con incidenza di effetti collaterali sovrapponibile a quella di eplerenone e inferiore al 2%.

L'uso di questa classe di farmaci, pertanto, appare molto ricco di promesse di efficacia in tutte le classi di scompenso cardiaco, con un profilo di tollerabilità assolutamente accettabile.