

# Lo studio AREA IN-CHF (Antiremodeling Effect of Aldosterone Receptors Blockade with Canrenone in Mild Chronic Heart Failure): razionale e disegno

Giuseppe Cacciatore, Alessandro Boccanelli, Gian Francesco Mureddu, Aldo Pietro Maggioni\*, Roberto Latini\*\*, Serge Masson\*\*, Giovanni de Simone\*\*\*, a nome degli Investigatori dell'AREA IN-CHF (vedi Appendice)

U.O.C. di Cardiologia, Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma, \*Centro Studi ANMCO, Firenze, \*\*Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano, \*\*\*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi "Federico II", Napoli

**Key words:**  
Aldosterone receptor antagonist; Canrenone; Heart failure; Remodeling.

The RALES study has shown that spironolactone reduces the risk of morbidity and mortality both from progressive heart failure and sudden death in patients with NYHA class III or IV heart failure. This favorable effect was clearly independent of a diuretic effect. EPHEsus extended these results to eplerenone in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and signs of heart failure. Antialdosterone drugs may be effective because they oppose the effects of aldosterone to sodium retention, loss of magnesium and potassium, sympathetic activation, baroreceptor function and vascular compliance. Antialdosterone treatment may also antagonize the effect of aldosterone in promoting cardiac fibrosis. In a RALES substudy baseline serum PIIINP, a marker of extracellular matrix turnover, showed an independent negative correlation with survival and chronic heart failure hospitalizations in the placebo group. Therefore it seems interesting to evaluate the effect of canrenone, an aldosterone receptor blocker, on the progression of left ventricular dysfunction in patients with mild heart failure assuming standard therapy.

(Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 1): 66S-74S)

© 2005 CEPI Srl

Per la corrispondenza:  
Dr. Giuseppe Cacciatore  
U.O.C. di Cardiologia  
Azienda Ospedaliera  
San Giovanni-Addolorata  
Via dell'Amba Aradam, 9  
00184 Roma  
E-mail:  
gcacciatore@iol.it

## Introduzione

Il ruolo centrale dell'aldosterone nella patogenesi dello scompenso cardiaco è ben noto da molti anni: l'aldosteronemia in pazienti con scompenso può raggiungere valori 20 volte più alti rispetto a quelli dei soggetti normali a causa dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e della ridotta clearance epatica dell'ormone.

Nonostante ciò, da quando gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) sono stati introdotti nella terapia dello scompenso cardiaco, l'importanza clinica dell'aldosterone è stata trascurata poiché si è ritenuto che gli ACE-inibitori fossero in grado di sopprimere la produzione di aldosterone bloccando a monte il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Al contrario è ben dimostrato che in risposta alla terapia con ACE-inibitori, dopo un'iniziale caduta, i livelli plasmatici di aldosterone aumentano nuovamente, ritornando in alcuni pazienti ai livelli basali<sup>1</sup>. Inoltre lo studio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study)<sup>2</sup> ha dimostrato

che la somministrazione di un antialdosteronico determina una riduzione della mortalità del 30% in pazienti con insufficienza cardiaca grave, mentre lo studio EPHEsus (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study)<sup>3</sup> ha esteso tali risultati a pazienti con insufficienza cardiaca postinfartuale di grado meno severo. In particolare l'uso dei bloccanti recettoriali dell'aldosterone sembra associarsi a una riduzione significativa della morte improvvisa. Il profilo di sicurezza emerso per questa classe di farmaci, nei due studi citati, sembra essere più che accettabile.

I risultati di questi due grandi trial sollevano il problema se gli antagonisti recettoriali dell'aldosterone siano in grado di produrre gli stessi effetti benefici in pazienti con insufficienza cardiaca lieve. Lo studio AREA IN-CHF (Antiremodeling Effect of Aldosterone Receptors Blockade with Canrenone in Mild Chronic Heart Failure) è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, per gruppi paralleli, che mette a confronto il canrenone, un antago-

nista recettoriale dell'aldosterone e metabolita attivo dello spironolattone, vs placebo, avente come obiettivo primario la valutazione del rimodellamento ventricolare sinistro attraverso la determinazione ecocardiografica delle variazioni del volume telediastolico.

## Razionale

Il modello fisiopatologico attuale dello scompenso cardiaco suggerisce che tale condizione evolve da un'iniziale alterazione della funzione di pompa del ventricolo sinistro in un complesso disordine neuroormonale<sup>4</sup>, in cui la progressione della malattia è il risultato dell'azione combinata di numerosi fattori biologici che esercitano effetti tossici sul cuore e sulla circolazione<sup>5-9</sup>.

È stato ampiamente dimostrato che interventi terapeutici volti alla correzione della condizione di bassa portata possono determinare benefici puramente sintomatici, senza però avere alcun effetto sulla progressione della malattia e sulla mortalità<sup>10,11</sup>. Al contrario il trattamento con farmaci in grado di antagonizzare gli effetti dell'attivazione neuroendocrina, come gli ACE-inibitori<sup>12,13</sup>, gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II<sup>14</sup>, i betabloccanti<sup>15</sup> e gli antialdosteronici<sup>2,3</sup>, determina una significativa riduzione della morbilità e della mortalità in pazienti con insufficienza cardiaca. Inoltre sia gli ACE-inibitori<sup>16-20</sup> che i betabloccanti<sup>21,22</sup> rallentano ed in certa misura determinano un "reverse remodeling", che rappresenta l'aspetto morfologico e funzionale della progressione della malattia cardiovascolare.

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone contribuisce allo sviluppo e alla progressione dello scompenso cardiaco sia attraverso effetti sul riassorbimento idrosalino, sia attraverso meccanismi diretti sul miocardio. In colture cellulari, l'angiotensina II aumenta la sintesi del DNA nei fibroblasti del miocardio e nei miociti<sup>23</sup>. L'angiotensina II stimola inoltre la secrezione di aldosterone che è il più potente ormone mineralcorticoide. L'aldosterone viene sintetizzato a livello cardiaco, in particolare nell'ipertensione<sup>24</sup>, dopo infarto miocardico<sup>25</sup> o scompenso cardiaco<sup>26</sup>. Recettori mineralcorticoidi sono stati dimostrati anche nel cuore umano<sup>27</sup> ed è possibile che l'aldosterone intracardiaco controlli gli scambi ionici che regolano la contrattilità e l'eccitabilità dei miociti<sup>28</sup>.

L'aldosterone viene prodotto localmente dai miofibroblasti e può raggiungere nel miocardio concentrazioni fino a più di 17 volte maggiori rispetto al plasma<sup>29</sup>. L'aldosterone inoltre gioca altri importanti ruoli nella fisiopatologia dello scompenso cardiaco: inibizione del reuptake cardiaco della noradrenalina<sup>30</sup>, disfunzione endoteliale<sup>31</sup>, riduzione della compliance vascolare<sup>32</sup>, stimolazione dell'apoptosi dei cardiomiociti<sup>33</sup> ed inibizione della fibrinolisi aumentando i livelli degli inibitori degli attivatori del plasminogeno<sup>34</sup>.

Lo studio CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study)<sup>35</sup> ha dimostrato una

correlazione positiva tra alte concentrazioni di aldosterone e mortalità, indipendentemente dalle condizioni emodinamiche iniziali. Il miglioramento della prognosi associato alla somministrazione di enalapril si accompagnava ad una riduzione dei livelli plasmatici di aldosterone, angiotensina II e renina<sup>36</sup>. Sia lo studio SAVE (Survival and Ventricular Enlargement)<sup>37</sup> che il SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction)<sup>38</sup> hanno confermato l'aumento dell'aldosteronemia nei pazienti con scompenso cardiaco. Anche in presenza di alte dosi di ACE-inibitori, la concentrazione plasmatica dell'aldosterone aumenta sia in pazienti con insufficienza cardiaca sia in pazienti con ipertensione arteriosa, nonostante l'efficacia di questi farmaci nel determinare l'ACE-inibizione come dimostrato dagli alti livelli dell'attività reninica plasmatica.

I motivi di questo aumento dell'aldosteronemia, nonostante un'efficace ACE-inibizione, non sono chiari, ma molto probabilmente è un fenomeno di "escape" dagli ACE-inibitori, dovuto ad attivazione di una via secondaria di produzione dell'aldosterone mediata dall'ormone adrenocorticotropo, poiché anche l'aggiunta di un antagonista recettoriale dell'angiotensina non ha soppresso totalmente la produzione di aldosterone nello studio RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction)<sup>39</sup>, in cui è stata messa in evidenza, a 17 settimane, una riduzione dell'aldosteronemia nei pazienti che assumevano sia enalapril che candesartan, ed un ritorno ai livelli basali a 43 settimane nonostante dosaggi massimali di entrambi i farmaci. Nello studio Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial)<sup>40</sup>, al contrario, il valsartan a dose piena associato ad ACE-inibitori ha ridotto la concentrazione plasmatica di aldosterone a 2 anni. Infine all'aumento dell'aldosteronemia possono contribuire vie alternative: l'enzima chimasi può generare angiotensina II dall'angiotensina I attraverso un via non ACE<sup>41</sup>.

Lo studio RALES ha dimostrato che l'antialdosteronico, in pazienti in classe funzionale NYHA III-IV, riduce il rischio di morbilità e mortalità sia per scompenso progressivo sia per morte improvvisa<sup>2</sup>. Inoltre la sua somministrazione è ben tollerata e sicura anche in pazienti che assumono ACE-inibitori. Benché non siano noti i meccanismi degli effetti benefici osservati, la riduzione di mortalità e morbilità sono stati sicuramente indipendenti dall'effetto diuretico. I farmaci antagonisti dei recettori dell'aldosterone possono essere efficaci poiché si oppongono agli effetti dell'aldosterone sulla ritenzione di sodio, sulla perdita di potassio e magnesio, sull'attivazione simpatica, sulla funzione barocettoriale e sulla compliance vascolare.

Inoltre ai bassi dosaggi impiegati negli studi RALES ed EPHEMUS, il trattamento antialdosteronico può contrastare l'effetto profibrotico esercitato dall'aldosterone.

Il turnover della matrice extracellulare è un processo essenziale nel rimodellamento cardiaco della cardiopatia ipertensiva, della cardiomiopatia dilatativa e dopo

infarto miocardico. In un sottostudio dello studio RALES i valori basali del peptide sierico aminoterminale del procollagene di tipo III (PIIINP), marker di turnover della matrice extracellulare, hanno dimostrato una correlazione negativa indipendente con la sopravvivenza e con le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco nel gruppo placebo<sup>42</sup>. A 6 mesi i marker del turnover della matrice extracellulare hanno mostrato una significativa riduzione nel gruppo dei pazienti trattati con antialdosteronico, mentre sono rimasti invariati nel gruppo placebo. Recentemente è stato dimostrato che il PIIINP ha un ruolo prognostico indipendente e incrementale rispetto a variabili cliniche ed emodinamiche in pazienti con insufficienza cardiaca cronica<sup>43</sup>. La fibrosi perivascolare ed interstiziale indotta dall'aldosterone determina una riduzione della funzione sistolica e diastolica, aumentando la rigidità del miocardio, generando disomogeneità di conduzione intramiocardica, ponendo le basi per potenziali aritmie da rientro. L'aldosterone inoltre può aumentare la vulnerabilità ad aritmie mediante inibizione del reuptake miocardico della noradrenalina, alterazione della sensibilità barocettoriale, aumento dell'attività del sistema simpatico ed inibizione del traffico parasimpatico<sup>44,45</sup>. L'inibizione della fibrosi miocardica mediante blocco dei recettori dell'aldosterone può essere particolarmente utile negli stadi precoci della malattia, riducendo il processo di rimodellamento e prevenendo lo sviluppo della comparsa di insufficienza cardiaca manifesta.

Sembra perciò interessante valutare l'effetto di un antagonista recettoriale dell'aldosterone sulla progressione della disfunzione ventricolare sinistra in pazienti con insufficienza cardiaca lieve già in terapia standard, mediante lo studio di variazioni dei marker di malattia preclinica, utilizzati come endpoint surrogati<sup>46</sup>.

Il farmaco studiato è il canrenone, principale metabolita attivo dello spironolattone e quindi privo di "first-pass effect", dotato di un'emivita di 16.5 ore<sup>47</sup>.

## Metodi, disegno dello studio e popolazione

Obiettivo primario dello studio AREA IN-CHF è valutare le variazioni del volume ecocardiografico del ventricolo sinistro in telediastole, determinate dal trattamento con canrenone in un periodo di 12 mesi in pazienti con insufficienza cardiaca di grado lieve, già in terapia farmacologica standard (digossina, ACE-inibitori e betabloccanti). Obiettivi secondari sono le variazioni del volume telesistolico del ventricolo sinistro, della frazione di eiezione, del pattern di riempimento diastolico, della classe NYHA, della mortalità cardiaca, delle ospedalizzazioni per cause cardiache e dell'associazione di mortalità cardiaca ed ospedalizzazione per cause cardiache.

AREA IN-CHF è uno studio multicentrico, randomizzato, per gruppi paralleli, di confronto del canrenone, somministrato per via orale al dosaggio iniziale di

25 mg, vs placebo, in pazienti in classe NYHA II già in trattamento farmacologico standard. Il dosaggio del farmaco in studio viene incrementato a 50 mg dopo il primo mese, se la potassiemia e la creatininemia sono  $\leq 5$  mmol/l e  $\leq 2.5$  mg/dl, rispettivamente. Visite di follow-up ed esami di laboratorio vengono eseguite ogni mese per i primi 3 mesi ed ogni 3 mesi fino al termine dello studio per 1 anno di follow-up. Vengono eseguiti tre esami ecocardiografici: alla visita di randomizzazione, a 6 mesi e al termine. Alla visita basale viene eseguita la determinazione dell'aldosteronemia, mentre il peptide natriuretico di tipo B (BNP) ed il PIIINP vengono misurati alla visita basale ed a 6 mesi. La popolazione in studio è rappresentata da 500 pazienti, di età compresa tra 18 e 80 anni, in classe NYHA II che rispondono ai seguenti criteri di inclusione:

- diagnosi accertata di scompenso cardiaco in classe NYHA II;
- frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 45\%$  misurata entro 6 mesi dall'arruolamento;
- terapia farmacologica standard dell'insufficienza cardiaca stabile (se i pazienti assumono betabloccanti, tale terapia deve essere stata intrapresa almeno 3 mesi prima dell'arruolamento);
- consenso informato (ottenuto prima di ogni procedura dello studio).

I criteri di esclusione sono i seguenti:

- età  $< 18$  e  $> 80$  anni;
- creatininemia  $> 2.5$  mg/dl;
- potassiemia  $> 5$  mmol/l;
- cardiopatia valvolare suscettibile di correzione chirurgica;
- cardiopatia congenita;
- angina instabile, infarto miocardico e/o procedura di rivascolarizzazione nei 3 mesi precedenti l'arruolamento;
- terapia con inotropi per via endovenosa nei 3 mesi precedenti l'arruolamento;
- storia di fibrillazione o tachicardia ventricolare trattate con manovre di rianimazione, a meno che occorse entro le prime 24 ore di un infarto miocardico o il paziente sia stato sottoposto ad impianto di defibrillatore automatico;
- epatite cronica attiva o cirrosi;
- neoplasia maligna o altra malattia non cardiaca con rischio di vita;
- storia di ipersensibilità al farmaco in studio;
- donne in gravidanza o in allattamento ed in età fertile (a meno che siano protette da un accettato metodo contraccettivo);
- storia di abuso di alcool o di droghe psicoattive;
- mancanza di collaborazione;
- ogni condizione diversa dallo scompenso cardiaco che non consenta una partecipazione ottimale allo studio;
- partecipazione ad altri trial randomizzati negli ultimi 3 mesi;
- trattamento con sali di litio, diuretici risparmiatori di

potassio, antagonisti del fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  e farmaci sperimentali.

I pazienti vengono randomizzati centralmente per via telefonica in un rapporto 1:1 secondo una lista di randomizzazione computerizzata.

Il dosaggio del farmaco in studio è di 25 mg alla randomizzazione (mezza compressa 1 volta/die) e viene aumentata a 50 mg (1 compressa 1 volta/die) dopo il primo mese se la potassiemia rimane  $\leq 5$  mmol/l e non compaiono segni di deterioramento della funzione renale (creatininemia  $> 2.5$  mg/dl o un aumento della creatininemia  $> 1$  mg/dl).

Durante il follow-up, in presenza di potassiemia  $> 5$  mmol/l e/o creatininemia  $> 2.5$  mg/dl verranno modificati i dosaggi dei farmaci concomitanti. Se tale misura non è sufficiente, il dosaggio del farmaco in studio va ridotto a 25 mg 1 volta/die. I soggetti in cui si procede a tale riduzione di dosaggio devono essere sottoposti ad una visita supplementare entro 2 settimane per verificare l'efficacia della variazione della terapia.

Il farmaco dello studio va sospeso ed il paziente trattato in maniera convenzionale se si verifica una delle seguenti condizioni:

- iperpotassiemia ( $> 5.5$  mmol/l) e/o creatininemia  $\geq 3$  mg/dl, o un aumento della creatininemia  $> 1$  mg/dl;
- il paziente presenta un evento clinico avverso, un'alterazione dei dati di laboratorio, una malattia intercorrente o qualsiasi altra condizione medica che indichi allo sperimentatore che continuare la partecipazione allo studio non è nell'interesse del paziente;
- decisione volontaria del paziente di interrompere lo studio;
- "unblinding" del farmaco dello studio.

I pazienti che interrompono la partecipazione allo studio vengono sottoposti alle visite programmate fino al termine dello studio stesso.

Prima dell'arruolamento nello studio sono raccomandati e/o concessi i seguenti farmaci per il trattamento dello scompenso cardiaco:

- ACE-inibitori o antagonisti recettoriali dell'angiotensina II;
- betabloccanti: tale terapia deve essere stata intrapresa da almeno 3 mesi. Se il paziente non assume betabloccanti, è eleggibile per lo studio solo se lo sperimentatore ha deciso che il paziente non potrà cominciare tale terapia nei successivi 12 mesi;
- aspirina, diuretici, digossina, nitroderivati, farmaci antiaritmici, anticoagulanti orali. Non sono raccomandati supplementi orali di potassio.

Il sangue per la valutazione bioumorale (BNP, aldosterone, PIIINP) viene prelevato al mattino, a digiuno, dopo 30 min di riposo in posizione supina del paziente. Il campione viene congelato a  $-80^{\circ}\text{C}$  ed inviato periodicamente all'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano per la misurazione dei neuroormoni<sup>40,48,49</sup>. Gli esami ematochimici vengono eseguiti localmente presso i laboratori dei centri partecipanti.

**Esame ecocardiografico.** Un esame ecocardiografico completo verrà eseguito in tutti i pazienti alla randomizzazione, a 6 mesi e ad 1 anno (visita finale) e registrato in semioscurità, con il paziente in parziale decubito laterale sinistro, secondo le raccomandazioni dell'American Society of Echocardiography<sup>50</sup>. Gli ecocardiogrammi così ottenuti, saranno registrati su videocassette S-VHS o su supporto digitale. Ogni esame ecocardiografico, che consentirà la valutazione dei volumi, della geometria e della funzione ventricolare sinistra sistolica e diastolica, dovrà essere registrato secondo la seguente sequenza di proiezioni:

1) valutazione dei volumi e della funzione del ventricolo sinistro:

- parasternale asse lungo;
- parasternale asse corto;
- apicale 4, 2 camere e 5 camere con aorta;

2) valutazione della funzione di pompa:

- apicale 2 camere o 5 camere con aorta;

3) valutazione Doppler della funzione diastolica:

- apicale 4 camere: a) Doppler pulsato, con il volume campione posizionato a livello dell'apice dei lembi mitralici e successivamente all'interno dell'anulus valvolare mitralico per registrare il profilo di velocità del flusso transmitralico; b) Doppler pulsato, con il volume campione situato nel tetto dell'atrio sinistro in posizione parasettale, a livello della vena polmonare superiore destra (1 o 2 cm all'interno del vaso guidato dal color flow mapping);
- apicale 5 camere: Doppler pulsato, con il volume campione posizionato tra il tratto di efflusso del ventricolo sinistro ed il lembo anteriore mitralico, verrà registrato il tempo di rilasciamento isovolumetrico.

**Procedure di valutazione del Core Lab ecocardiografico.** Tutti gli esami ecocardiografici registrati su videocassette S-VHS saranno letti da due osservatori indipendenti in cieco rispetto ai dati clinici e al trattamento, presso la U.O.C. di Cardiologia dell'Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata di Roma, l'European Imaging Laboratory in Roma o presso il Laboratorio di Ecocardiografia del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università degli Studi "Federico II" di Napoli. I cicli cardiaci rappresentativi verranno selezionati, trasformati in formato digitale e salvati su compact disc. Le misure verranno eseguite off-line utilizzando calibri elettronici su una workstation digitale (MediMatic Echo, Intelligent Images, Genova, Italia). I risultati saranno espressi come media di tre cicli cardiaci in ritmo sinusale o da 5 a 10 cicli cardiaci in fibrillazione atriale. Le misure lineari delle dimensioni delle camere cardiache saranno ottenute dalle immagini bidimensionali o monodimensionali utilizzando il metodo del bordo endocardico ("leading edge to leading edge"). Gli spessori del setto interventricolare e della parete posteriore del ventricolo sinistro saranno misurati in telediastole al piede dell'onda R dell'ECG in monodimensionale ovvero, in bidimensiona-

le, a livello del massimo diametro della camera ventricolare sinistra nella proiezione parasternale asse lungo. Per il computo dei volumi in bidimensionale dalle proiezioni apicali, la telediastole sarà definita come il frame con la maggior area cavitaria e la telesistole, quella con la minore area cavitaria del ventricolo sinistro rispettivamente. Le misure verranno effettuate mediante planimetria manuale del bordo endocardico con i muscoli papillari ed i trombi intracavitari (se presenti), inclusi nell'area cavitaria. I volumi ventricolari verranno quindi calcolati utilizzando il metodo area-lunghezza e il metodo di Simpson modificato a partire dalle aree planimetriche ottenute in due piani ortogonali, per includere eventuali anomalie della geometria segmentaria del ventricolo sinistro. La frazione di eiezione sarà calcolata come percento del rapporto volume telediastolico - volume telesistolico/volume telediastolico.

La riproducibilità delle misure dei volumi cardiaci è stata precedentemente stabilita su 25 pazienti con scompenso cardiaco ricoverati presso la Divisione di Cardiologia dell'Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata di Roma. Il coefficiente di variazione era pari al 5.2% per il volume telediastolico e del 5.5% per il volume telesistolico. La riproducibilità tra lettori dei centri di Roma e di Napoli e la variabilità intra ed inter-osservatore dei lettori, è stata precedentemente riportata<sup>51,52</sup>.

Saranno acquisiti i seguenti dati:

- volumi del ventricolo sinistro (telediastolico, telesistolico) in bidimensionale 4 e 2 camere (area-lunghezza e metodo di Simpson);
- frazione di eiezione ventricolare sinistra (area-lunghezza e metodo di Simpson);
- massa ventricolare sinistra<sup>53</sup>;
- spessore relativo di parete calcolato come lo spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro diviso il raggio del ventricolo sinistro in telediastole<sup>54</sup>;
- eiezione del ventricolo sinistro: integrale velocità/tempo del tratto di efflusso del ventricolo sinistro e del flusso transaortico;
- flusso transmitralico: velocità di picco del flusso di riempimento precoce del ventricolo sinistro (E); velocità di picco del flusso di riempimento tardivo del ventricolo sinistro (A); l'integrale velocità/tempo di E ed A; tempo di decelerazione della velocità di flusso E; durata del flusso di velocità A; il rapporto delle velocità di flusso E/A;
- tempo di rilasciamento isovolumetrico (ottenuto come l'intervallo tra il click di chiusura della valvola mitrale e il click di apertura della valvola aortica). In tutti i pazienti, inoltre, verrà utilizzato il segnale Doppler continuo, posizionato tra il tratto di efflusso del ventricolo sinistro ed il lembo anteriore mitralico, per identificare il tempo di rilasciamento isovolumetrico come l'intervallo di tempo tra la fine del flusso aortico e l'inizio di quello mitralico;
- velocità di picco del flusso di riempimento sistolico delle vene polmonari; velocità di picco del flusso di

riempimento diastolico delle vene polmonari; velocità di picco del flusso retrogrado di contrazione atriale delle vene polmonari.

**Parametri di efficacia e di sicurezza.** La variabile principale di efficacia è rappresentata dalle variazioni del volume diastolico del ventricolo sinistro, mentre quelle secondarie sono le variazioni della frazione di eiezione, del volume sistolico del ventricolo sinistro, del pattern diastolico di riempimento, dei marker del turnover del collagene, della mortalità cardiaca, dell'ospedalizzazione per cause cardiache e dell'associazione della mortalità cardiaca e delle ospedalizzazioni per cause cardiache. I parametri di sicurezza sono l'incidenza degli eventi avversi e delle alterazioni dei dati di laboratorio durante il periodo di trattamento e fino a 2 settimane dopo il termine dello studio.

Gli eventi avversi seri (definiti come eventi fatali o che mettono a repentaglio la sopravvivenza, che richiedono o prolungano l'ospedalizzazione, che determinano disabilità significativa o permanente, che siano significativi dal punto di vista medico, che possano richiedere un intervento medico o chirurgico) devono essere riferiti al centro coordinatore dello studio entro 24 ore dal momento in cui lo sperimentatore ne è venuto a conoscenza. Un evento avverso può essere una malattia intercorrente o anche un dato di laboratorio anormale. Lo sperimentatore deve cercare di spiegare ciascun evento avverso e la sua relazione con il trattamento: probabile (esiste una relazione temporale tra la somministrazione del farmaco e l'evento avverso, ed una condizione alternativa, ad esempio una malattia intercorrente non fornisce una spiegazione sufficiente); possibile (esiste una relazione temporale tra la somministrazione del farmaco e l'evento avverso, ed una spiegazione alternativa è probabile); non correlato (non vi è relazione temporale tra la somministrazione del farmaco e l'evento avverso e altri farmaci, interventi terapeutici o condizioni sottostanti forniscono sufficienti spiegazioni per l'evento avverso); non accertabile (quando le informazioni disponibili non consentono di stabilire una relazione causale).

Tutti i pazienti per i quali viene registrato un evento avverso, associato o meno all'uso del farmaco in studio, devono essere monitorati fino alla scomparsa della sintomatologia o fino al ritorno alla norma dei dati di laboratorio, o finché non sia stata ottenuta una spiegazione soddisfacente delle variazioni osservate o fino al decesso del paziente, nel qual caso dovrebbe essere disponibile un referto anatomico-patologico completo.

**Analisi statistica.** Lo studio è stato progettato per valutare se il trattamento con canrenone in pazienti con scompenso cardiaco lieve determini un "reverse remodeling" ventricolare o consenta di ripristinare la geometria fisiologica del ventricolo sinistro. Si è stimato che l'arruolamento di 250 pazienti per il gruppo di trattamento avrebbe consentito di rilevare, con una poten-

za  $\geq 90\%$  e un livello di significatività statistica di 0.05, una variazione relativa del 10% del volume telediastolico. Il valore medio pretrattamento considerato per l'analisi, basato sulla lettura centralizzata di 100 ecocardiogrammi eseguiti in pazienti che presentavano i criteri di inclusione nello studio era  $246 \pm 82$  ml.

L'ipotesi primaria dello studio è la superiorità del canrenone rispetto al placebo nel modulare il rimodellamento ventricolare sinistro, e la variabile primaria di efficacia è la variazione del volume telediastolico dopo 1 anno di trattamento o al momento della sospensione permanente del farmaco in studio. Il test statistico utilizzato è l'analisi della varianza per misure ripetute per valutare le differenze nelle misure ecocardiografiche fra gruppi di trattamento, le variazioni nel tempo ed eventuali interazioni fra gruppo e tempo.

La tollerabilità del trattamento in studio verrà valutata attraverso l'analisi degli eventi avversi verificatisi durante il periodo di trattamento.

La raccolta e l'analisi statistica dei dati viene svolta dal Centro Studi ANMCO.

**Considerazioni etiche e legali.** La conduzione etica dello studio è regolata dai principi della "good clinical practice" in accordo con la Dichiarazione di Helsinki (ultima revisione di Somerset, 1996). Dopo l'approvazione del Comitato Etico da parte del Centro del Chairman dello studio, il protocollo deve essere approvato dai Comitati Etici dei Centri partecipanti allo studio. Prima di essere ammesso allo studio il paziente deve firmare il consenso informato sulla base delle informazioni relative alla natura, scopo e possibili conseguenze dello studio spiegate in maniera esauriente e comprensibile da parte del medico sperimentatore.

I pazienti inoltre verranno informati che tutti i dati verranno conservati in maniera strettamente confidenziale.

## Discussione

L'endpoint principale dello studio, rappresentato da parametri morfo-funzionali indicativi di "reverse remodeling", generalmente considerato come endpoint surrogato, può essere visto come altamente credibile. Vi sono infatti prove sempre più convincenti che il rimodellamento ventricolare sinistro è associato a prognosi sfavorevole e che ogni intervento terapeutico che contrasta tale evento fisiopatologico determina benefici in termini di miglioramento della sopravvivenza<sup>55</sup>. Uno studio condotto su pazienti con ipertensione arteriosa ha dimostrato che nei soggetti con iperaldosteronismo la massa ventricolare sinistra era maggiore ( $53.7$  vs  $45.5$  g/m<sup>2</sup>) rispetto a quella dei soggetti con normali livelli di aldosteronemia; vi erano inoltre modificazioni della tessitura del miocardio suggestive di aumentata deposizione di collagene<sup>56</sup>.

Lo studio Framingham ha dimostrato in 2820 soggetti privi di infarto miocardico e di insufficienza car-

diaca una relazione positiva fra concentrazione circolante di aldosterone e spessore delle pareti del ventricolo sinistro nelle donne, ma non negli uomini<sup>57</sup>.

In uno studio coinvolgente 46 pazienti con primo infarto miocardico, in trattamento con ACE-inibitori e randomizzati a placebo o a canrenoato di potassio, il collagene di tipo III era espresso in maniera significativamente maggiore nel gruppo placebo. A 6 e 12 mesi il volume ventricolare sinistro era minore nel gruppo trattato con antagonista recettoriale dell'aldosterone<sup>58</sup>. In un gruppo di 37 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II-III e disfunzione sistolica (frazione di eiezione  $< 45\%$ ) ad eziologia non ischemica, randomizzati a placebo e a spironolattone, il trattamento con quest'ultimo farmaco per 4 mesi ha determinato riduzione del volume e della massa ventricolare sinistra parallelamente al miglioramento dei valori plasmatici del BNP, suggerendo pertanto che l'aldosterone endogeno ha un importante ruolo nel processo di rimodellamento<sup>59</sup>. Gli stessi autori hanno successivamente dimostrato simili effetti favorevoli sul processo di rimodellamento in 134 pazienti con primo episodio di infarto miocardico anteriore, tutti in trattamento con ACE-inibitori, randomizzati a trattamento con placebo e spironolattone subito dopo l'infarto: in particolare in questi ultimi è stato messo in evidenza un miglioramento della frazione di eiezione e una diminuzione sia dei valori plasmatici del PIIINP che dell'estrazione cardiaca di aldosterone, a dimostrazione della riduzione del processo fibrotico<sup>60</sup>. Centosei pazienti con scompenso cardiaco cronico, in trattamento standard, sono stati randomizzati a placebo e spironolattone: in questi ultimi è stato osservato un miglioramento dei volumi ventricolari, della frazione di eiezione e della capacità funzionale<sup>61</sup>. Risultati analoghi in termini di riduzione del rimodellamento e della disfunzione ventricolare sinistra sono stati ottenuti in cani con insufficienza cardiaca, trattati con eplerenone<sup>62</sup>. Recentemente autori giapponesi hanno studiato l'effetto dello spironolattone non solo sul rimodellamento ventricolare sinistro, ma anche sull'attività nervosa simpatica, valutata mediante rapporto di captazione miocardica e mediastinica di <sup>123</sup>iodio-meta-iodiobenzilguanidina, analogo della norepinefrina, in 30 pazienti con cardiomiopia dilatativa. Nei pazienti trattati con spironolattone è stata dimostrata una riduzione dei volumi ventricolari nonché un miglioramento della frazione di eiezione e dell'attività nervosa simpatica<sup>63</sup>. Tutti gli studi disponibili, pertanto, sembrano concordare su effetti favorevoli degli antagonisti recettoriali dell'aldosterone, nei confronti del rimodellamento ventricolare sinistro. In una metanalisi di 41 studi relativi agli effetti sul rimodellamento e sopravvivenza esercitati da varie classi di farmaci, gli ACE-inibitori ed i betablocanti, i cui effetti favorevoli sulla sopravvivenza sono ben noti, hanno determinato una riduzione media dei volumi o delle dimensioni del ventricolo sinistro del 9-10% rispetto al placebo<sup>64</sup>. È possibile ritenere che una

delle spiegazioni della riduzione di mortalità dimostrata sia nello studio RALES sia nello studio EPHEUS risiede proprio nei fenomeni di riduzione del rimodellamento e nel rallentamento della progressione della disfunzione ventricolare sinistra indotta dagli antagonisti recettoriali dell'aldosterone. Rispetto agli studi disponibili in letteratura, generalmente di piccole dimensioni ed eseguiti in singoli centri, l'AREA IN-CHF si propone di studiare questo fenomeno in un'ampia popolazione di pazienti, seguiti in oltre 40 centri italiani. Le risposte che ci attendiamo sono anche sulle modificazioni della funzione diastolica, sui parametri neuroormonali, sugli eventi cardiovascolari e sulla tollerabilità del canrenone in pazienti con scompenso cardiaco lieve, già trattati con ACE-inibitori e beta-bloccanti. Recentemente sono comparsi in letteratura dati relativi a studi di popolazioni di pazienti con scompenso cardiaco trattati con antagonisti recettoriali dell'aldosterone, indicativi di aumento di prescrizione di tali farmaci dopo la pubblicazione dello studio RALES, con parallelo incremento di ospedalizzazione e mortalità per iperkaliemia<sup>65</sup>. Lo studio dopo la presentazione alla comunità cardiologica nazionale e l'approvazione da parte dei comitati etici locali ha avuto inizio nel 2002 e ad ottobre 2004 sono stati arruolati in oltre 40 centri più di 400 pazienti, per cui si prevede che entro pochi mesi verrà raggiunto l'obiettivo dei 500 pazienti arruolati. Il protocollo ecocardiografico è stato più volte ampiamente illustrato negli investigator meeting periodici ed è stato realizzato un CD-ROM ecocardiografico dimostrativo. Tutto ciò ha determinato un progressivo miglioramento della qualità delle registrazioni ecocardiografiche che arrivano al Core Lab per la lettura centralizzata.

In conclusione, riteniamo che lo studio AREA IN-CHF potrà rispondere al quesito se in pazienti con scompenso cardiaco di grado lieve, il canrenone può essere utilizzato con sicurezza ed efficacia, al pari degli ACE-inibitori, dei sartani e dei betabloccanti.

## Riassunto

Lo studio RALES ha dimostrato che lo spironolattone riduce la morbilità e la mortalità sia per progressione dello scompenso sia improvvisa, in pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III o IV. Tali risultati favorevoli erano chiaramente indipendenti da un effetto diuretico. Il recente studio EPHEUS con eplerenone ha esteso tali dati favorevoli a pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco postinfartuale. L'efficacia degli antialdosteronici può essere dovuta all'antagonismo da essi esercitato su alcuni effetti svolti dall'aldosterone: ritenzione di sodio, perdita di magnesio e potassio, attivazione simpatica, funzione barocettoriale e compliance vascolare. Gli antagonisti recettoriali dell'aldosterone inoltre antagonizzano l'effetto profibrotico dell'aldosterone stesso. In

un sottoprogetto dello studio RALES i valori basali del PIIINP sierico, marker del turnover della matrice extracellulare, hanno mostrato una correlazione negativa indipendente con la sopravvivenza e con le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco nel gruppo placebo. Sembra perciò interessante valutare l'effetto del canrenone, un antagonista recettoriale dell'aldosterone, sulla progressione della disfunzione ventricolare sinistra in pazienti con scompenso cardiaco di grado lieve, in terapia standard.

*Parole chiave:* Antagonista recettoriale dell'aldosterone; Canrenone; Rimodellamento; Scompenso cardiaco.

## Appendice

### *Steering Committee*

Alessandro Boccanelli (Chairman), Giuseppe Cacciatore, Antonello Gavazzi, Andrea Di Lenarda, Maurizio Porcu, Franco Clementza, Giovanni de Simone, Gian Francesco Mureddu

### *Executive Committee*

Alessandro Boccanelli, Aldo Pietro Maggioni, Massimo Vanasia

### *Trial Management e Segreteria*

Marco Gorini, Laura Sarti, Verusca Canu

### *Statistica*

Donata Lucci, Lucio Gonzini

### *Echo Core Lab*

Gian Francesco Mureddu

### *Interim Analysis Board*

Alfredo Zuppiroli, Gian Luigi Nicolosi, Scott Solomon

### *Attività di Monitoraggio*

Martina Ceseri, Ilaria Cangioli, Iacopo Cangioli, Francesca Bianchini, Chiara Serio, Arianna Tafi, Marco Gianfriddo, Vittoriana Canu

## Bibliografia

1. 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.
2. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
3. Pitt B, Remme WJ, 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.
4. 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.
5. Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, Simon A, Cohn JN. Activity of the sympathetic nervous system and renin-an-

- giotensin system assessed by plasma hormone levels and their relationship to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1659-66.
6. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, Capers Q, Kelley R. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992; 85: 504-9.
  7. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fellet HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-41.
  8. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW, Levine TB, Cohn JN. Increased plasma arginine vasopressin in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 1385-90.
  9. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991; 69: 1185-95.
  10. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.
  11. Massie BM. 15 years of heart-failure trials: what have we learned? *Lancet* 1998; 352 (Suppl 1): 29-33.
  12. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
  13. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
  14. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Overall Trial. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
  15. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1350-5.
  16. Sharpe N, Murphy J, Smith H, Hannan S. Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet* 1988; 1: 255-9.
  17. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al, on behalf of the SAVE Investigators. 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: 669-77.
  18. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation* 1992; 86: 431-8.
  19. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, et al. Effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. SOLVD Investigators. *Circulation* 1993; 88 (Part 1): 2277-83.
  20. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
  21. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, MacMahon S, Sharpe N. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1060-6.
  22. Lowes BD, Gill EA, Abraham W, et al. Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometry and mitral regurgitation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1201-5.
  23. Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, Weber KT. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts. Response to angiotensin II and aldosterone. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 809-20.
  24. Yamamoto N, Yasue H, Mizuno Y, et al. Aldosterone is produced from ventricles in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 958-62.
  25. Silvestre JS, Heymes C, Oubenaissa A, et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role of cardiac fibrosis. *Circulation* 1999; 99: 2694-701.
  26. Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, et al. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation* 2001; 103: 72-7.
  27. Lombes M, Alfaidy N, Eugene E, Lessana A, Farman N, Bonvalet JP. Prerequisite for cardiac aldosterone action: mineralocorticoid receptors and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart. *Circulation* 1995; 92: 175-82.
  28. Bonvalet JP, Alfaidy N, Farman N, Lombes M. Aldosterone intracellular receptors in human heart. *Eur Heart J* 1995; 16: 92-7.
  29. Sun Y, Cleutjens JP, Diaz-Arias AA, Weber KT. Cardiac angiotensin converting enzyme and myocardial fibrosis in the rat. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1423-32.
  30. Barr CS, Lang CC, Hanson J, Arnott M, Kennedy N, Struthers AD. Effects of adding spironolactone to an ACE inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1259-65.
  31. 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.
  32. Duprez DA, De Buyzere ML, Rietzchel ER, et al. Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. *Eur Heart J* 1998; 19: 1371-6.
  33. 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.
  34. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GA, Litchfield WR, Vaughan DE. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998; 32: 965-71.
  35. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990; 82: 1730-6.
  36. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Snappin S. Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure (follow-up of the CONSENSUS trial). CONSENSUS Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1990; 66: 40D-44D.
  37. Vaughan D, Iamas G, Pfeffer M. Role of left ventricular dysfunction in selective neurohumoral activation in the recovery phase of anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 529-32.
  38. Benedict C, Johnstone D, Weiner D, et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of left ventricular dysfunction: a report from the registry of SOLVD. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1410-20.
  39. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left

- Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056-64.
40. Cohn JN, Anand IS, Latini R, Masson S, Chiang YT, Glazer R, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Sustained reduction of aldosterone in response to the angiotensin receptor blocker valsartan in patients with chronic heart failure. Results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 2003; 108: 1306-9.
  41. Urata H, Nishimura H, Ganten D. Mechanisms of angiotensin II formation in humans. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl N): 79-85.
  42. Zannad F, Alla F, Douset 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: insights from the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *RALES Investigators. Circulation* 2000; 102: 2700-6.
  43. Ciccoira M, Rossi A, Bonapace S, et al. Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 403-11.
  44. Yee KM, Struthers AD. Aldosterone blunts the baroreflex response in man. *Clin Sci* 1998; 95: 709-17.
  45. McFadyen RJ, 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.
  46. Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation* 1993; 88: 1444-55.
  47. Ochs HR, Greenblatt DJ, Bodem G, et al. Spironolactone. *Am Heart J* 1978; 96: 389-95.
  48. Latini R, Masson S, Anand I, et al. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure. The Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2002; 106: 2454-8.
  49. Risteli J, Niemi S, Trivedi P, Maentausta O, Mowat AP, Risteli L. Rapid equilibrium radioimmunoassay for the aminoterminal propeptide of human type III procollagen. *Clin Chem* 1988; 34: 715-8.
  50. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
  51. de Simone G, Muiesan ML, Ganau A, et al. Reliability and limitations of echocardiographic measurements of left ventricular mass for risk stratification and follow-up in single patients: the RES trial. Working Group on Heart and Hypertension of the Italian Society of Hypertension. Reliability of M-Mode Echocardiographic Studies. *J Hypertens* 1999; 17 (Part 2): 1955-63.
  52. Mureddu GF, Celentano A, Pasanisi F, et al. Pulmonary venous flow and mitral inflow velocity pattern in uncomplicated obesity: evidence for late diastolic dysfunction. *Ital Heart J* 2000; 1: 194-9.
  53. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 56: 613-8.
  54. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550-8.
  55. Konstam M, Udelson JE, Anand IS, Cohn JN. Ventricular remodeling in heart failure: a credible surrogate endpoint. *J Card Fail* 2003; 9: 350-3.
  56. Rossi GP, Di Bello V, Ganzaroli C, et al. Excess aldosterone is associated with alterations in myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 23-7.
  57. Vasan RS, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Relations of serum aldosterone to cardiac structure: gender-related differences in the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 43: 957-62.
  58. Modena MG, Aveta P, Menozzi A, et al. Aldosterone inhibition limits collagen synthesis and progressive left ventricular enlargement after anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 141: 41-6.
  59. 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: 1228-33.
  60. 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.
  61. Ciccoira M, Zanolla L, Rossi A, et al. Long-term, dose-dependent effects of spironolactone on left ventricular function and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 304-10.
  62. Suzuki G, Morita H, Mishima T, et al. Effects of long-term monotherapy with eplerenone, a novel aldosterone blocker, on progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Circulation* 2002; 106: 2967-72.
  63. Kasama S, Toyama T, Kumakura H, et al. Effect of spironolactone on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 574-81.
  64. Antonopoulos GV, Lau J, Konstam MA, Udelson JE. Are drug-induced changes in left ventricular ejection fraction or volumes adequate surrogates for long-term natural history outcomes in heart failure? (abstr) *Circulation* 1999; 100: I-296.
  65. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-51.