

Rassegne

Aggiornamenti in tema di terapia dello scompenso cardiaco

Gianfranco Sinagra, Andrea Perkan, Antonella Cherubini, Luca Salvatore, Andrea Di Lenarda

Struttura Complessa di Cardiologia, Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti", Trieste

Key words:
Heart failure;
Therapy; Trial.

During the last years, the results of several trials on heart failure treatment were published or presented at international meetings. The new perspectives concern drug therapy and non-pharmacological strategies, such as cardioverter-defibrillators, biventricular resynchronization and implantable assist devices.

Trials on beta-blockers extended the indication to patients with advanced heart failure, but the choice of the "best" beta-blocker to use remains an unsolved issue. Moreover, the concomitant use of ACE-inhibitors and angiotensin II receptor antagonists is a recent acquisition. However, the Val-HeFT results underscored that the add-on hypothesis of a more complete inhibition obtained with the combination of multiple agents was not confirmed in patients already taking ACE-inhibitors and beta-blockers. Regarding the new neurohormonal modulators (omapatrilat, etanercept, endothelin receptor blockers, arginine-vasopressin antagonists), more data are needed before using them in clinical practice.

After the publication of the MADIT-II results, the cardioverter-defibrillator implantation will probably spread in patients with previous myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent sudden death, but the cost-effectiveness ratio is still to be clarified.

In the advanced or end-stage heart failure, when the improvement of quality of life represents the main target of therapy, ventricular resynchronization and implantable assist devices may play a role in clinical settings. Before considering them like a real therapeutic option, final results from ongoing investigations should be awaited.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (7): 691-697)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto l'11 aprile 2002;
accettato il 16 aprile
2002.

Per la corrispondenza:

Dr. Gianfranco Sinagra

Struttura Complessa
di Cardiologia
Azienda Ospedaliera
"Ospedali Riuniti"
Piazza Ospedale, 1
34100 Trieste
E-mail: gianfranco.
sinagra@
aots.sanita.fvg.it

Negli ultimi anni, la terapia farmacologica dello scompenso cardiaco si è evoluta rapidamente permettendo una significativa riduzione in termini di mortalità e di morbidità. Inoltre si è aggiunta la possibilità di una strategia terapeutica non farmacologica, riguardante non solo i defibrillatori impiantabili ma anche l'elettrostimolazione biventricolare, i supporti meccanici al circolo e le tecniche chirurgiche avanzate, alternative al trapianto cardiaco.

Su tali argomenti nell'ultimo anno numerosi studi sono stati pubblicati su riviste internazionali, mentre per altri sono attualmente disponibili solo i dati presentati oralmente o sinteticamente pubblicati sulla rete. Questa rassegna si pone l'obiettivo di sintetizzare i principali aspetti innovativi.

Betabloccanti

I dati pubblicati negli anni scorsi hanno consolidato l'indicazione al trattamento con farmaci betabloccanti nei pazienti affetti da scompenso cardiaco con disfunzio-

ne ventricolare sinistra, in fase di stabilità emodinamica¹⁻³. Per alcuni sottogruppi di pazienti (in particolare per la classe funzionale avanzata o la severa disfunzione ventricolare sinistra) esistevano però margini di incertezza sulla tollerabilità e sull'efficacia di tale trattamento.

I trial pubblicati nel corso dell'ultimo anno hanno esplorato in gran parte questo complesso campo di ricerca.

Studio COPERNICUS⁴. *Disegno.* Prospettico, randomizzato e controllato con placebo in doppio cieco. Il trattamento attivo prevedeva la somministrazione di carvedilolo a dosi crescenti (da 6.25 a 50 mg/die).

Popolazione. 2289 pazienti affetti da cardiomiopatia ischemica o non ischemica; classe NYHA III-IV in terapia convenzionale ottimizzata; frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) \leq 25%.

Endpoint. Mortalità totale, mortalità e ospedalizzazioni per qualunque causa.

Risultati. Lo studio è stato interrotto precocemente per il raggiungimento della significatività statistica in favore del braccio trattato con carvedilolo (dose media raggiunta 37 mg/die). È stata segnalata una riduzione del 35% della mortalità totale (mortalità cumulativa 18.5 vs 11.4%, $p = 0.0014$). Il carvedilolo ha permesso inoltre una riduzione del 24% dell'endpoint combinato mortalità e ospedalizzazione ($p < 0.001$). L'effetto del farmaco è stato simile in tutti i sottogruppi analizzati, stratificati per età, sesso, disfunzione ventricolare sinistra, storia clinica e localizzazione geografica del centro sperimentatore (centri statunitensi vs non statunitensi).

Studio CAPRICORN⁵. *Disegno.* Prospettico, randomizzato e controllato con placebo in doppio cieco. Il trattamento attivo prevedeva la somministrazione di carvedilolo a dosi crescenti (da 6.25 a 50 mg/die).

Popolazione. 1959 pazienti affetti da recente infarto miocardico (tra 3 e 21 giorni prima dell'arruolamento), con scompenso cardiaco in fase acuta e disfunzione ventricolare sinistra (FEVS $\leq 40\%$), in terapia con ACE-inibitori.

Endpoint. Mortalità totale, mortalità e ospedalizzazioni cardiovascolari.

Risultati. Nel braccio trattato attivamente si è osservata una riduzione della mortalità totale (12 vs 15%, $p = 0.031$), mentre l'endpoint combinato non ha raggiunto la significatività statistica (35 vs 37%, $p = 0.30$). È stata segnalata inoltre una riduzione significativa di mortalità totale e infarto miocardico non fatale ($p = 0.002$).

Sottoanalisi dello studio MERIT-HF⁶. *Disegno.* Prospettico, randomizzato e controllato con placebo in doppio cieco; il trattamento attivo prevedeva la somministrazione di metoprololo a rilascio controllato a dosi crescenti (12.5-200 mg/die in monosomministrazione).

Popolazione. 795 pazienti, con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV e FEVS $< 25\%$ in terapia convenzionale.

Endpoint. Mortalità totale, morte improvvisa e morte per scompenso cardiaco progressivo.

Risultati. Il trattamento con metoprololo ha ridotto significativamente tutti gli endpoint analizzati (mortalità totale 45 vs 72%, $p = 0.0086$, riduzione del rischio 39%; morte improvvisa 22 vs 39%, $p = 0.024$, riduzione del rischio 45%; mortalità per scompenso 13 vs 28%, $p = 0.015$, riduzione del rischio 55%). Il farmaco attivo era inoltre tollerato meglio del placebo ($p = 0.027$).

BEST Trial⁷. *Disegno.* Prospettico, randomizzato e controllato con placebo in doppio cieco; il trattamento

attivo prevedeva la somministrazione di bucindololo a dosi crescenti da 3 a 100 mg bid.

Popolazione. 2708 pazienti affetti da cardiomiopatia primitiva o secondaria (ischemica, ipertensiva, valvolare, esotossica) con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV e FEVS $\leq 35\%$.

Endpoint. Mortalità totale, mortalità cardiovascolare, ospedalizzazioni.

Risultati. La mortalità totale era stata ridotta dal trattamento attivo (30 vs 33%) senza raggiungere la significatività statistica ($p = 0.13$). Il bucindololo ha ridotto la mortalità cardiovascolare, con significatività ai limiti ($p = 0.04$).

Gli studi presentati (con l'eccezione del BEST Trial) hanno pertanto consolidato l'indicazione al trattamento con betabloccanti anche nei pazienti con scompenso cardiaco in fase avanzata, dimostrandone l'elevata efficacia ed i margini di sicurezza quando somministrati a pazienti opportunamente selezionati e rigorosamente seguiti⁸.

Alcuni aspetti vanno ancora sottolineati, come il rispetto della fase di "up-titration" del farmaco (comune a tutti gli studi); l'assenza di dati riguardanti i pazienti in fase di instabilità emodinamica; gli interrogativi sul tipo di farmaco impiegato (β_1 selettivo o non selettivo) lasciati aperti dai risultati del BEST⁷. Per tale quesito potrà essere contributivo l'esito dello studio COMET⁹. Questo trial (341 centri in 15 paesi europei), ancora in corso, ha randomizzato 3029 pazienti, affetti da scompenso cardiaco in classe NYHA II-IV con disfunzione ventricolare sinistra (FEVS $\leq 35\%$) di varia eziologia, al trattamento a dosi crescenti con carvedilolo (3.125-25 mg bid) o metoprololo (6.25-50 mg bid). In considerazione del numero di eventi inferiore a quello atteso, lo Steering Committee ha esteso di 1 anno il follow-up che si concluderà il 15 novembre 2002.

Per quanto riguarda le problematiche ancora aperte, una sottoanalisi del MOCHA trial ha considerato l'interazione tra carvedilolo e acido acetilsalicilico¹⁰. Lo studio retrospettivo è stato condotto su 293 pazienti, 231 dei quali randomizzati al trattamento con carvedilolo (12.5-50 mg/die). Sebbene i meccanismi non siano tuttora chiari (interazione sul metabolismo delle prostaglandine? delle bradichinine?), i pazienti in trattamento con 325 mg/die di acido acetilsalicilico rispondevano meno efficacemente al carvedilolo in termini di incremento della FEVS durante il follow-up. Tale dato è stato confermato all'analisi multivariata, che sembrerebbe escludere interazioni di altri fattori (eziologia dello scompenso, ecc.). Lo studio sottolinea la necessità di ulteriori approfondimenti sul problema, già posto in passato per gli ACE-inibitori¹¹, ma non esclude affatto il mantenimento dell'efficacia delle due terapie associate in termini di mortalità e morbilità.

Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II

Rappresentano una classe di farmaci recentemente testata nei pazienti con scompenso cardiaco¹². L'indicazione consolidata riguarda il loro impiego come alternativa agli ACE-inibitori o in associazione a tali farmaci in coloro che non tollerano i betabloccanti. Più recentemente sono stati condotti studi mirati a verificare gli effetti dell'associazione di tale classe di farmaci con il trattamento convenzionale per lo scompenso cardiaco.

Studio Val-HeFT¹³. *Disegno.* Prospettico, randomizzato e controllato con placebo in doppio cieco; il trattamento attivo prevedeva l'impiego di valsartan a dosi crescenti (40-160 mg bid) in associazione alla terapia convenzionale per lo scompenso cardiaco.

Popolazione. 5010 pazienti in classe NYHA II-IV e disfunzione ventricolare sinistra di varia eziologia (FEVS < 40%); inoltre i pazienti sono stati stratificati in base al concomitante impiego della terapia betabloccante (35%), ma non degli ACE-inibitori (93%).

Endpoint. Mortalità totale, mortalità e morbilità totale.

Risultati. Non vi era una differenza sostanziale tra gruppo valsartan vs placebo nei confronti della mortalità totale (rispettivamente 19.7 vs 19.4%, $p = 0.80$); un vantaggio significativo nell'endpoint combinato mortalità e morbilità totale è stato raggiunto dal gruppo trattato attivamente (28.8 vs 32.1%, $p = 0.009$). È stato segnalato un significativo effetto sfavorevole del valsartan in associazione a betabloccanti e ACE-inibitori sulla mortalità ($n = 226$ pazienti, $p = 0.009$).

Un blocco a più livelli dell'asse renina-angiotensina-aldosterone rappresenta attualmente un'importante risorsa terapeutica. Peraltro, va sottolineato come i dati dello studio Val-HeFT sulla concomitante terapia betabloccante suggeriscano l'esistenza di un limite alle possibilità di un antagonismo neuroormonale "completo", particolarmente nei pazienti trattati secondo strategie di "massimizzazione" della posologia di ACE-inibitori e betabloccanti.

Non sono ancora noti i risultati dello studio CHARM¹⁴, randomizzato e controllato sull'efficacia del candesartan in associazione agli ACE-inibitori o in alternativa a essi, in pazienti in classe NYHA II-IV, stratificati per FEVS inferiore o superiore al 40%.

Altri modulatori neuroormonali

RITZ-1 Trial¹⁵. *Disegno.* Randomizzato e controllato in doppio cieco con placebo; il farmaco di studio era il tezosentan (antagonista recettoriale non selettivo dell'endotelina), somministrato per via parenterale (25 mg nella prima ora, 50 mg/ora per 1-3 giorni).

Popolazione. 669 pazienti sintomatici per dispnea a riposo o da minimo sforzo, ricoverati per scompenso cardiaco in fase acuta; criterio di esclusione era la necessità di monitoraggio emodinamico.

Endpoint. Riduzione dei sintomi, peggioramento dello scompenso cardiaco o morte.

Risultati. Non è stata osservata una riduzione significativa della dispnea associata allo scompenso cardiaco acuto; vi era inoltre una maggior incidenza di ipotensione nei pazienti trattati attivamente; non sono state segnalate differenze in termini di mortalità a 6 mesi tra i due gruppi dello studio (59 decessi nel gruppo placebo vs 56 decessi nel gruppo tezosentan).

RITZ-2 Trial¹⁶. *Disegno.* Randomizzato e controllato in doppio cieco tra somministrazione e.v. di tezosentan (50-100 mg/ora) e placebo.

Popolazione. 184 pazienti con scompenso cardiaco acuto con necessità di terapia parenterale, indice cardiaco < 2.5 l/min/m² e pressione di incuneamento capillare > 15 mmHg.

Endpoint. Il trattamento con tezosentan a 50 o 100 mg/ora determinava un incremento significativo dell'indice cardiaco e una riduzione della pressione capillare polmonare ($p < 0.0001$); simile era il comportamento dei sintomi (punteggio di dispnea, $p = 0.048$); un trend favorevole al farmaco attivo era segnalato per peggioramento dello scompenso cardiaco o morte a 30 giorni ($p = 0.06$). Tuttavia il tezosentan determinava una maggiore incidenza di effetti collaterali (ipotensione). Il dosaggio inferiore del farmaco presentava un miglior profilo di sicurezza ed efficacia.

ENCOR Trial¹⁶. *Disegno.* Randomizzato e controllato con placebo; il farmaco di studio era l'eransentan (antagonista recettoriale non selettivo dell'endotelina), somministrato *per os* in quattro dosi differenti.

Popolazione. 419 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II-III.

Risultati. Il farmaco attivo risultava associato più frequentemente a peggioramento dello scompenso cardiaco con sospensione del trattamento per eventi avversi (rispettivamente 21.2 vs 8.3%); vi era inoltre un trend verso un peggioramento della mortalità.

ENABLE Trial (Packer M. 2002, dati non pubblicati, www.theheart.org). *Disegno.* Randomizzato e controllato versus placebo; i risultati dello studio derivano dall'associazione di due studi (ENABLE 1 e 2) condotti rispettivamente in Europa e Australia il primo e negli Stati Uniti il secondo. L'antagonista recettoriale per l'endotelina bosentan veniva somministrato per via orale alla dose di 125 mg bid.

Popolazione. 1613 pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa ischemica o non ischemica, con scompenso cardiaco in classe NYHA IIIb-IV in terapia medica ottimizzata con diuretici, ACE-inibitori e betabloccanti; FEVS media 25%.

Endpoint. Mortalità e riospedalizzazioni per scompenso cardiaco, mortalità totale.

Risultati. Non vi era differenza statisticamente significativa nell'endpoint combinato (312 eventi in bosentan vs 321 in placebo, $p = 0.897$); considerando solamente la mortalità totale vi era un trend a favore del farmaco attivo (160 vs 173 decessi, $p = 0.545$). Va inoltre segnalato un incrementato del rischio di ricovero per scompenso cardiaco, con necessità di incrementare la dose di diuretici durante il primo anno dalla randomizzazione nei pazienti che assumevano il bosentan.

I risultati dei trial sugli antagonisti recettoriali dell'endotelina evidenziano ancora una volta come i bassi dosaggi di tali farmaci presentino una migliore efficacia con una riduzione degli effetti collaterali. Va comunque sottolineato che i dati attualmente a nostra disposizione non consentono di considerare questa classe di farmaci come una valida integrazione al trattamento medico dei pazienti con scompenso cardiaco cronico in fase avanzata.

OVERTURE (Packer M. 2002, dati non pubblicati, www.theheart.org). **Disegno.** Randomizzato e controllato; precedeva il trattamento con omapatrilat (antagonista dell'ACE e dell'endopeptidasi) 40 mg/die in monosomministrazione vs enalapril 20 mg/die.

Popolazione. 5770 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II-IV, FEVS < 30% in terapia medica ottimizzata (50% dei pazienti in terapia betabloccante) ed almeno un ricovero per scompenso negli ultimi 12 mesi.

Endpoint. Mortalità e riospedalizzazioni per scompenso cardiaco, mortalità totale.

Risultati. Sia l'obiettivo combinato (omapatrilat 914 vs 973 eventi, $p = 0.187$) che la mortalità totale (omapatrilat 477 vs 509 decessi, $p = 0.339$) evidenziavano un trend non significativo a favore del farmaco sperimentale nei confronti dell'enalapril. La significatività statistica veniva raggiunta per l'endpoint combinato di mortalità cardiovascolare e ospedalizzazioni cardiovascolari (omapatrilat 1178 vs 1275 eventi, $p = 0.024$). Il farmaco di studio determinava inoltre una minore incidenza di insufficienza renale e di angioedema, ma un aumento di ipotensione arteriosa. A tal proposito è stato segnalato un beneficio più evidente per l'omapatrilat nei pazienti con pressione arteriosa sistolica > 140 mmHg all'arruolamento; tale beneficio si riduceva in

pazienti con pressione arteriosa più bassa, fino ad annullarsi in coloro che presentavano una pressione arteriosa sistolica < 110 mmHg. A conferma di tali dati sono attese ulteriori sottoanalisi.

Nel capitolo delle nuove opzioni farmacologiche di modulazione neurormonale, è opportuno ricordare sia l'esperienza sull'etanercept, antagonista del fattore di necrosi tumorale, che i recenti dati sul conivaptan, antagonista dei recettori V_{1A}/V_2 per l'arginina-vasopressina.

Per quanto riguarda il primo, è stato interrotto lo studio RENEWAL (derivato dall'associazione dello studio europeo RECOVER e di quello statunitense RENAISSANCE), in cui l'etanercept era confrontato con placebo¹⁶. L'interruzione dello studio, che ha previsto l'arruolamento di 1500 pazienti, è stata motivata da un'analisi *ad interim* che sembrava escludere la possibilità statistica di dimostrare un vantaggio significativo del farmaco sperimentale. Tale risultato pone il problema della rilevanza terapeutica e dei limiti di un antagonismo selettivo ed esclusivo delle citochine in generale, e del fattore di necrosi tumorale in particolare, nello scompenso cardiaco¹⁶. È comunque opportuno attendere la pubblicazione dello studio, anche rispetto all'incidenza di effetti avversi del farmaco, che potrebbero aver pregiudicato la prosecuzione della sperimentazione.

Per quanto riguarda il conivaptan, è di recente pubblicazione uno studio condotto su 142 pazienti in classe NYHA III-IV per cardiopatia di varia eziologia con disfunzione sistolica, trattati con singola dose e.v. di conivaptan (10, 20 o 40 mg) versus placebo, in aggiunta alla terapia standard per lo scompenso cardiaco¹⁷. Il trattamento attivo determinava in acuto una significativa riduzione delle pressioni di riempimento (pressione capillare e atriale destra) e un incremento della diuresi, senza significativa natriuresi. Non si modificavano sostanzialmente altri parametri emodinamici (l'indice cardiaco, le resistenze periferiche o sistemiche), la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. Tali dati confermano il ruolo dell'arginina-vasopressina nell'attivazione neurormonale dello scompenso cardiaco e sono di stimolo per nuovi studi, tesi a valutare l'impatto terapeutico del conivaptan in somministrazione orale cronica nei pazienti con scompenso cardiaco.

Terapia non farmacologica

I dati pubblicati negli ultimi anni hanno dato impulso sempre maggiore al ruolo della terapia non farmacologica dello scompenso cardiaco. Le più recenti ricerche riguardano l'estensione nell'impiego del defibrillatore impiantabile, i device di assistenza alla circolazione, l'utilizzo della resincronizzazione ventricolare mediante stimolazione biventricolare e le tecniche chirurgiche alternative al trapianto cardiaco.

MADIT-II Trial¹⁸. *Disegno.* Randomizzato con rapporto 3:2 rispettivamente a impianto profilattico di defibrillatore o terapia convenzionale.

Popolazione. 1232 pazienti con pregresso infarto miocardico (> 30 giorni) e FEVS \leq 30%; non era richiesta l'inducibilità di aritmie ventricolari maggiori mediante studio elettrofisiologico.

Endpoint. Mortalità totale.

Risultati. Il gruppo di pazienti trattato con defibrillatore ha presentato una riduzione significativa della mortalità totale rispetto ai pazienti trattati convenzionalmente (14.2 vs 19.8%, $p = 0.016$; riduzione del rischio di morte 31%). La differenza in sopravvivenza iniziava a manifestarsi dopo circa 9 mesi dall'impianto del device.

Tale studio sottolinea come il principale fattore prognostico di morte (totale e improvvisa) nei pazienti con pregresso infarto miocardico sia la disfunzione ventricolare sinistra. Una marcata riduzione della frazione di eiezione renderebbe virtualmente superflua un'ulteriore stratificazione mediante parametri aritmici (tachicardia ventricolare non sostenuta, inducibilità allo studio elettrofisiologico, potenziali tardivi, variabilità intervallo R-R, ecc.). I risultati dello studio MADIT-II potrebbero rappresentare quindi un'ulteriore espansione delle indicazioni all'uso profilattico del defibrillatore rispetto ai risultati dei precedenti trial^{19,20} e propongono nuove necessità in termini di costi sanitari. La conferma a tali dati potrebbe venire dallo studio SCD-HEFT²¹, che ha previsto l'arruolamento di 2500 pazienti con scompenso cardiaco ad eziologia ischemica o non ischemica in classe NYHA II-III, randomizzati a uno dei tre seguenti gruppi: terapia convenzionale per lo scompenso cardiaco, terapia convenzionale + amiodarone, terapia convenzionale + defibrillatore automatico impiantabile. L'endpoint primario dello studio è rappresentato dalla mortalità totale a un follow-up minimo di 2.5 anni.

Studio REMATCH²². *Disegno.* Randomizzato al trattamento con device impiantabile di assistenza alla circolazione (HeartMate) vs terapia medica ottimizzata.

Popolazione di studio. 129 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA IV non eleggibili al trapianto cardiaco (FEVS media $17 \pm 5\%$).

Endpoint. Mortalità totale.

Risultati. L'impianto del device ha determinato una riduzione del rischio di morte del 48% (mortalità a 1 anno 52 vs 25%, $p = 0.002$; mortalità a 2 anni 23 vs 8%, $p = 0.09$). Ad una recente analisi presentata alla sessione 2002 dell'American College of Cardiology si è evidenziato che l'intero beneficio del device era a carico dei pazienti in terapia con inotropi e.v. (Stevenson L.W.

2002, dati non pubblicati, www.theheart.org) (sopravvivenza a 1 anno nel sottogruppo 49 vs 22%). Il gruppo con impianto del device presentava una più elevata incidenza di eventi avversi (rispettivamente 6.45 vs 2.75 eventi/paziente/anno), rappresentati principalmente da infezioni, sanguinamenti e problemi tecnici legati al device, che determinavano la necessità di reintervento.

Nonostante i limiti dell'esperienza REMATCH, recentemente la Food and Drug Administration ha approvato un impiego limitato dell'HeartMate nella pratica clinica. Le limitazioni imposte dall'organizzazione statunitense riguardano i criteri di selezione dei pazienti, il loro consenso informato e il tipo di esperienza richiesta alle équipes cardiocirurgiche. È stata inoltre segnalata la necessità di ulteriori dati a lungo termine sui pazienti arruolati nel REMATCH e della creazione di un registro sui pazienti impiantati dopo la commercializzazione dell'HeartMate.

CONTAK CDE Trial²³. *Disegno.* Randomizzato; lo studio valutava l'efficacia della resincronizzazione in pazienti con indicazioni al defibrillatore impiantabile.

Popolazione. 581 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II-IV o FEVS < 35%, QRS \geq 120 ms e ritmo sinusale.

Endpoint. Tolleranza allo sforzo.

Risultati. Non è stato osservato un incremento significativo al "6-minute walking test" dei pazienti con stimolazione biventriolare; un trend favorevole si è avuto nell'analisi del test cardiorespiratorio sul consumo di picco di ossigeno.

InSync ICD Trial (Young J.B. 2002, dati non pubblicati, www.theheart.org). *Disegno.* Randomizzato e controllato in doppio cieco; lo studio valutava l'efficacia della resincronizzazione in pazienti con indicazioni al defibrillatore impiantabile; dopo l'impianto la funzione di stimolazione biventriolare veniva attivata o meno in cieco.

Popolazione. 362 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV o FEVS \leq 35%, QRS \geq 130 ms, diametro telediastolico ventricolare sinistro \geq 55 mm; i pazienti erano in terapia medica ottimizzata con ACE-inibitori e betabloccanti.

Endpoint. Qualità di vita, tolleranza allo sforzo e classe NYHA.

Risultati. Nel gruppo randomizzato alla resincronizzazione biventriolare si è osservato un significativo miglioramento della qualità di vita ($p = 0.0098$), mentre non è stato osservato un incremento significativo dei ri-

sultati al “6-minute walking test” ($p = 0.4$); la tolleranza allo sforzo migliorava significativamente in termini di consumo di ossigeno al test cardiorespiratorio, eseguito in un sottogruppo di pazienti; è stata segnalata una riduzione significativa della classe NYHA nel gruppo trattato. Inoltre si è osservata una riduzione significativa ($p = 0.04$) dei diametri ventricolari all’ecocardiogramma.

MIRACLE Trial¹⁶. *Disegno.* Randomizzato; lo studio prevedeva l’impianto di stimolatore biventricolare con attivazione o non attivazione del device.

Popolazione. 266 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II-IV, FEVS $\leq 35\%$, QRS ≥ 130 ms e diametro telediastolico ventricolare sinistro > 55 mm. I pazienti erano trattati con terapia medica ottimizzata da almeno 1 mese (ACE-inibitori $> 80\%$; betabloccanti 50%).

Endpoint. Qualità di vita, classe NYHA e capacità di esercizio a 6 mesi.

Risultati. La resincronizzazione ventricolare determinava miglioramento del test Minnesota per la qualità di vita (> 19 punti, $p = 0.013$); incremento della tolleranza allo sforzo (> 39 m al “6-minute walking test”, $p = 0.033$; > 1 ml/min/kg VO_2 max, $p = 0.056$); incremento della FEVS (> 6 punti percentuali, $p < 0.01$). Lo studio non era disegnato per valutare la mortalità e la morbilità.

Sebbene negli ultimi anni molto sia stato appreso sui vantaggi della resincronizzazione ventricolare, i risultati dei trial non consentono di giungere a conclusioni univoche sull’impatto clinico di tale trattamento. Alcune delle informazioni tuttora carenti riguardano l’identificazione, su base clinica ed elettrofisiologica, dei potenziali “responders” e della forma ottimale di stimolazione biventricolare o ventricolare sinistra multisito. Indicazioni più precise potranno derivare dai trial tuttora in corso, alcuni dei quali disegnati per la raccolta di dati sulla mortalità e morbilità (CARE-HF e COMPANION)²⁴.

In sintesi, prosegue l’impegno della ricerca clinica in termini di approccio neuroormonale alla terapia dello scompenso cardiaco.

I dati di inibizione “selettiva” hanno evidenziato i limiti di tale approccio e inducono a preferire strategie “integrate” di modulazione dei sistemi neuroormonali, dei quali è necessario conoscere più approfonditamente le diverse interrelazioni. Attualmente è pertanto opportuno promuovere un più adeguato ed estensivo impiego clinico delle strategie già validate e disponibili.

Il capitolo della terapia dello scompenso cardiaco da disfunzione diastolica prevalente rimane aperto e beneficerà dell’apporto di importanti sperimentazioni tuttora in corso (studio SENIORS sul nebivololo e CHARM-FEVS $> 40\%$ sul candesartan) unito ad un’adeguata caratterizzazione eziologica.

Il problema della morte improvvisa continua a necessitare di solidi criteri di stratificazione prognostica e di selezione appropriata dei pazienti, ma ha ricevuto un fondamentale ed efficace contributo dall’introduzione del defibrillatore automatico.

Quando la “contingenza clinica” del malessere del paziente è l’elemento dominante (e la qualità di vita l’obiettivo terapeutico fondamentale), la stimolazione biventricolare o i dispositivi di supporto alla circolazione possono guadagnare uno spazio, con aspetti tuttora insoluti sulla selezione dei pazienti e accreditamento per operatori e istituzioni.

Riassunto

Nell’ultimo anno sono stati resi noti alla comunità scientifica i risultati di numerosi trial riguardanti il trattamento dello scompenso cardiaco. Alle novità sul trattamento farmacologico si sono aggiunti dati sul ruolo dei defibrillatori impiantabili, sulla resincronizzazione ventricolare e sui supporti impiantabili del circolo.

Per quanto riguarda i betabloccanti, gli studi recenti hanno per lo più consolidato l’indicazione al trattamento anche nei pazienti con scompenso cardiaco in fase avanzata, dimostrandone l’elevata efficacia ed i margini di sicurezza, mentre restano ancora aperti i quesiti riguardanti il “migliore” farmaco betabloccante per lo scompenso cardiaco. Un blocco a più livelli dell’asse renina-angiotensina, mediante il trattamento combinato con ACE-inibitori e antagonisti recettoriali dell’angiotensina II, rappresenta attualmente un’importante risorsa terapeutica, sebbene i dati dello studio Val-HeFT suggeriscano l’esistenza di un limite alle possibilità di un antagonismo neuroormonale “completo” nei pazienti in trattamento con betabloccanti. I risultati dei trial su nuovi farmaci di modulazione neuroormonale (omapatrilat, etanercept, antagonisti dell’endotelina e dei recettori per l’arginina-vasopressina) indicano la necessità di ulteriori dati e analisi prima di considerarli “nuove armi” farmacologiche di ampio utilizzo nella pratica clinica.

È probabile che l’impatto del trial MADIT-II allargherà il campo di impiego dei defibrillatori impiantabili nel sottogruppo di pazienti con disfunzione ventricolare sinistra a eziologia postinfartuale per la prevenzione della morte improvvisa, imponendo nuove scelte di programmazione ed economia sanitaria. Nei pazienti con scompenso cardiaco in classe funzionale avanzata o in fase terminale (ad elevata mortalità nel breve termine), in cui la qualità di vita rappresenta un obiettivo terapeutico fondamentale, l’impiego rispettivamente della resincronizzazione ventricolare o dei supporti impiantabili al circolo possono essere un valido aiuto, sebbene siano necessari in merito ulteriori approfondimenti.

Parole chiave: Scompenso cardiaco; Terapia; Trial.

Bibliografia

1. 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: 1349-55.
2. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
3. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
4. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
5. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
6. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A, et al, for the MERIT-HF Study Group. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 932-8.
7. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1659-67.
8. Braunwald E. Expanding indications for beta-blockers in heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1711-2.
9. Poole-Wilson PA, Cleland JGF, Di Lenarda A, et al. Rationale and design of the Carvedilol or Metoprolol European Trial in patients with chronic heart failure; COMET. *Eur J Heart Fail* 2002, in press.
10. Lindenfeld J, Robertson AD, Lowers BD, Bristow M, for the MOCHA (Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment) Investigators. Aspirin impairs reverse myocardial remodeling in patients with heart failure treated with beta-blockers. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1950-6.
11. Leor J, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, et al. Aspirin and mortality in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a cohort study of 11 575 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1920-5.
12. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
13. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
14. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, et al. Candesartan in heart failure - assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. Charm-Programme Investigators. *J Card Fail* 1999; 5: 276-82.
15. Coletta AP, Cleland JGF. Clinical trials update: highlights of the Scientific Session of the XXIII Congress of the European Society of Cardiology - WARIS II, ESCAMI, PAFAC, RITZ-1 and TIME. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 747-50.
16. Louis A, Cleland JGF, Crabbe S, et al. Clinical trial update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, 2001. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 381-8.
17. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, et al. Acute hemodynamic effect of conivaptan, a dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2417-23.
18. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
19. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigator. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
20. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomised study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1300-8.
21. Klein H, Auricchio A, Reek S, Geller C. New primary prevention trials of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: SCD-HEFT and MADIT-II. *Am J Cardiol* 1999; 83: D91-D97.
22. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al, for the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-43.
23. Ferguson JJ III. Meeting Highlights. Highlights of the XXIII Congress of the European Society of Cardiology. *Circulation* 2001; 104: E111-E116.
24. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 194-201.