

Paziente scompensato con comorbidità: approfondimento su scompenso e ipertensione

Un simposio tenutosi a Milano, nell'ambito del 49° Convegno Cardiologia Milano, affronta una problematica centrale nella terapia di questi pazienti: il ruolo degli antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi (MRA).

INTRODUZIONE

ALESSANDRO BOCCANELLI

Direttore Dipartimento per le Malattie dell'Apparato Cardiocircolatorio, Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata-Britannico, Roma

Lo scompenso cardiaco (SC) rappresenta un problema sanitario tra i più rilevanti nei paesi industrializzati, con elevato impatto socio-economico. In Italia, l'incidenza dello scompenso cardiaco è pari allo 0,2-0,3% (circa 170.000 nuovi casi all'anno) con una prevalenza dell'1% (circa 600.000 soggetti).

Il progressivo invecchiamento della popolazione e una più alta sopravvivenza a patologie acute come l'infarto del miocardio, insieme a terapie farmacologiche sempre più mirate, hanno conferito all'insufficienza cardiaca i caratteri di una malattia cronica. Da un punto di vista economico lo scompenso cardiaco è responsabile di circa 500 ricoveri al giorno per una spesa del sistema sanitario nazionale pari a oltre 600 milioni di euro.

Da un punto di vista clinico, *lo scompenso cardiaco è una sindrome clinica complessa* che può risultare da qualunque disordine strutturale o funzionale in grado di alterare le capacità di rilassamento e/o di contrattilità dei ventricoli e quindi pone non poche difficoltà di gestione al cardiologo.

Poiché entrambe le forme di SC (diastolica e sistolica) possono alterare la capacità funzionale e la qualità di vita dei pazienti affetti, il trattamento è finalizzato a migliorare il quadro sintomatico, a prevenire la progressione della disfunzione cardiaca, a ritardare la comparsa dei sintomi e a ridurre la mortalità, ma anche a migliorare la qualità della vita dei soggetti affetti dalla sindro-

me. Gli obiettivi terapeutici consistono nel contrastare il rimodellamento cardiaco, l'attivazione neuroendocrina e delle citochine, la ritenzione dei fluidi e l'insorgenza di una disfunzione renale. L'approccio terapeutico diventa più complesso quando sono presenti delle comorbidità che richiedono strategie terapeutiche specifiche. Le comorbidità che possono interessare il paziente scompensato sono molteplici, tra cui, di particolare rilevanza, sono la BPCO, il diabete, l'insufficienza renale e l'ipertensione. È, in particolare, interessante approfondire l'interazione tra scompenso cardiaco e ipertensione arteriosa. Alla luce delle acquisizioni fisiopatologiche, il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) gioca un ruolo chiave nello sviluppo dell'ipertensione arteriosa e nelle modificazioni strutturali associate allo scompenso cardiaco, facendo assumere all'aldosterone, l'effettore finale del RAAS, un ruolo di primaria importanza.

Infatti, nel paziente scompensato, l'aldosterone è il principale responsabile dell'insorgenza della fibrosi che si manifesta a diversi livelli: cardiaco, vasale, renale. Un ruolo centrale nella terapia di questi pazienti è svolto dai farmaci attivi sul RAAS, come ACE-inibitori, sartani e inibitori recettoriali dell'aldosterone (MRA). Questi ultimi sono meno conosciuti rispetto agli altri due attori attivi sul RAAS. Gli MRA sono stati lungamente relegati al ruolo di diuretici risparmiatori di potassio. In realtà è ben altra la dignità di queste molecole, che infatti sono raccomandate anche dalle ultime linee guida ESC sulla terapia dello scompenso cardiaco. Il razionale per il loro impiego è l'effetto antifibrotico e antirimodellamento che hanno dimostrato sia a livello cardiaco/vasale sia renale. Pertanto, è importante approfondire l'azione di questi farmaci sul paziente scompensato e anche iperteso.

RIMODELLAMENTO VASCOLARE

LUCIANO DE BIASE

Professore Associato di Cardiologia, Università di Roma La Sapienza, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea

FISIOPATOLOGIA DEL RIMODELLAMENTO

Il rimodellamento vascolare occupa un ruolo centrale nella fisiopatologia dello SC. Le modifiche geometriche, tissutali e biochimiche ad esso correlate possono avere diversi meccanismi fisiopatologici di base. L'ipertensione occupa un ruolo di primo piano nell'insorgenza del rimodellamento vascolare. Per anni, la comparsa di rimodellamento è stata associata a un fenomeno puramente fisico, cioè alla risposta a un carico emodinamico. In questo senso, il rimodellamento è visto come ipertrofia che si sviluppa per contrastare una forza opponente. Le scoperte di ordine biochimico hanno spostato l'attenzione sul ruolo svolto dalla stimolazione neuroendocrina e adrenergica, mettendo così in secondo piano la componente fisica. Dopo anni di ricerca si è giunti ad un riequilibrio della concezione della fisiopatologia del rimodellamento, considerando tutte e due le componenti. In entrambi i casi, gli stimoli prodotti hanno meccanismi comuni e, talvolta, si potenziano a vicenda. Per esempio, gli stimoli pressori esercitano degli effetti a livello cellulare che implicano sia un'attivazione genica sia la modifica di processi biochimici endocellulari. Questo determina, alla fine, una serie di conseguenze che evolvono nella formazione di fibrosi.

RUOLO DELL'ALDOSTERONE

Nell'analisi della fisiopatologia e dell'eventuale terapia di un danno cardiovascolare, la ricerca ha evidenziato il ruolo chiave dell'aldosterone. L'aldosterone viene prodotto in risposta a un elevato numero di stimoli connessi all'insorgenza del danno cardiovascolare.

L'aldosterone può avere sia effetti strutturali sia metabolico-funzionali. Tra quelli strutturali sono noti la fibrosi cardiaca, l'ipertrofia, la fibrosi vascolare e la glomerulosclerosi.

Gli effetti metabolici sono correlati al metabolismo del glucosio, mentre quelli funzionali si collegano strettamente con l'attivazione dell'infiammazione e la vasocostrizione che sono anch'esse parte dei meccanismi di sviluppo del rimodellamento (Fig. 1).

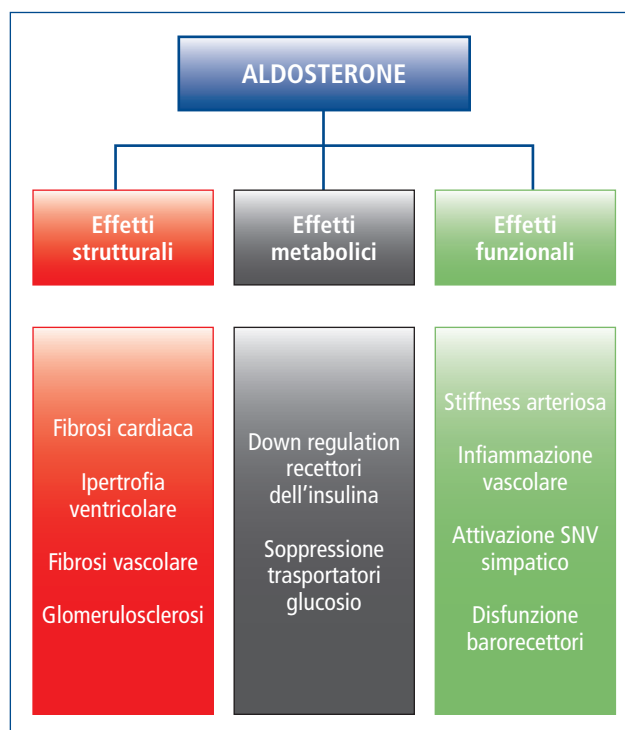


Fig. 1. Effetti dell'aldosterone.

Molto più recentemente, sono emerse nuove evidenze sull'attività dell'aldosterone. L'aldosterone interviene nella gestione delle metallo-proteasi, influisce anche sulla produzione dei radicali liberi dell'ossigeno, considerati tra i principali elementi a monte del danno cellulare vascolare, e aumenta la trascrizione dell'mRNA per il collagene di tipo 1 e di tipo 3 nei fibroblasti. Tutti questi aspetti sono in relazione al rimodellamento vascolare.

Le ultime ricerche hanno permesso di comprendere come in presenza di un danno, i recettori per l'aldosterone vengano espressi non soltanto sulle cellule endoteliali, ma anche su quelle muscolari lisce, il che sottolinea ulteriormente il ruolo dell'ormone nella genesi della fibrosi vascolare.

Infatti, nel paziente scompensato che è anche iperteso, i livelli di aldosterone sono particolarmente elevati e la rigidità vasale derivante dalla fibrosi vascolare può compromettere l'evoluzione della patologia. Da quanto detto, emerge un forte razionale d'impiego di un MRA.

Esistono diverse evidenze pre-cliniche che l'MRA permetta una significativa riduzione dell'ispessimento dell'intima e quindi una riduzione del rimodellamento vascolare.

DANNO RENALE E MICROALBUMINURIA

GIUSEPPE DEROSA

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica,
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia

EPIDEMIOLOGIA

Nel paziente con scompenso cardiaco, la presenza di comorbilità è in grado di modificare sensibilmente la prognosi. In particolare, nel caso dell'ipertensione arteriosa, comorbilità che si riscontra fino nel 75% dei pazienti scompensati, il peggioramento della funzione renale è un fattore predittivo di ospedalizzazione e di mortalità.

In circa il 30% di questi pazienti, nel momento del ricovero, è spesso presente danno renale e, durante l'ospedalizzazione, si osserva un peggioramento della funzionalità del rene. In generale, una microalbuminuria o una macroalbuminuria si manifestano nel 30-40% dei soggetti con scompenso cardiaco. In particolare, la microalbuminuria è riconosciuta come marker prognostico indipendente nello scompenso cardiaco. Nello studio Chart 2, anche, la microalbuminuria subclinica (rapporto albumina/creatinina < 10,2 mg/g), fenomeno presente in un quarto dei pazienti, ha dimostrato di avere un valore prognostico simile a quello della microalbuminuria e della macroalbuminuria.

ASPETTI RENALI DELLO SCOMPENSO CARDIACO

L'attivazione del RAAS che si osserva nello scompenso cardiaco determina ritenzione di sodio e acqua, con resistenza renale vascolare. Dall'analisi dei dati del database Adhere, relativo a 118,465 pazienti, è stato dimostrato che, nel paziente scompensato, il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone diminuisce la mortalità e preserva la funzione renale. Se ne deduce che l'aldosterone ha un ruolo importante nella progressione dello scompenso. Nello specifico, sul rene, l'aldosterone è responsabile della ritenzione di sodio e acqua, della deplezione di magnesio e potassio, della glomerulosclerosi, della fibrosi tubulo-interstiziale, dell'apoptosi dei podociti e, in ultima analisi, della proteinuria.

Per questo nella terapia dello SC, le linee guida raccomandano l'impiego dell'MRA fin dalle prime fasi, tenendo sotto controllo il filtrato glomerulare (che deve essere > 30 ml/min) e i livelli di potassio plasmatico (< 5 mmol/l¹). Il moni-

toraggio della creatinina e del potassio plasmatici vanno condotti in un periodo compreso tra 72 ore e una settimana, dopodiché si procede a titolazione. I controlli vanno poi eseguiti mensilmente, per i primi 3 mesi e quindi dopo ogni 3-4 mesi.

In letteratura è stato ampiamente dimostrato che, nel paziente con scompenso cardiaco in classe NYHA II-IV, l'aggiunta dell'MRA ad Ace-inibitori o sartani più beta-bloccanti, riduce significativamente le ospedalizzazioni e la mortalità generale migliorando la funzione ventricolare e la sintomatologia del paziente. Da un punto di vista clinico, tali benefici vanno necessariamente mantenuti anche nel paziente con comorbilità, sia essa ipertensione o ipertensione aggravata da una riduzione della funzione renale.

Da un'analisi dei grandi studi sullo SC (RALES, EPHESUS ed EMPHASIS-HF) è emerso che la variazione dei valori di creatinina registrata tra i pazienti in terapia con un MRA era trascurabile in valore assoluto. Inoltre, nello studio EMPHASIS, tale variazione, se confrontata con quella dei pazienti del gruppo placebo, non raggiunge la significatività.

Questi dati depongono a favore di un più ampio impiego degli MRA nella terapia dello scompenso, in particolare quando sono presenti delle comorbilità come l'ipertensione che peggiorano la prognosi del paziente (Fig. 2).

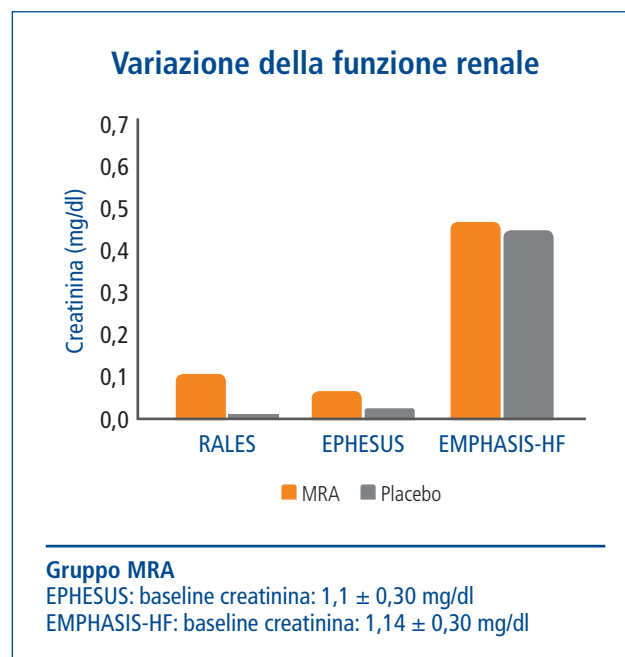


Fig. 2. MRA e scompenso cardiaco. Funzione renale.

Ci sono altri dati specifici sull'aspetto renale del paziente scompensato e iperteso. Un'analisi condotta su dati dello studio AREA IN CHF di Boccanelli, relativi a 467 pazienti con scompenso cardiaco di cui circa la metà ipertesi, si evince che canrenone non altera in alcun modo l'assetto renale di questi pazienti. In particolare, la funzione renale e la progressione dell'ESRD nel gruppo canrenone sono sovrapponibili al placebo.

Inoltre, sempre nello studio AREA in CHF, nel gruppo dei pazienti trattati con canrenone, la mortalità cardiaca o l'ospedalizzazione per cause cardiovascolari si sono ridotte rispetto a placebo e il tasso di interruzione dovuto a iperkaliemia non si discosta da quello del gruppo placebo. Questo significa che, con un attento monitoraggio, il risultato finale ottenibile grazie all'aggiunta dell'MRA, è un miglioramento complessivo della prognosi del paziente. A conferma di ciò, in letteratura, sono riportati diversi studi in cui l'aggiunta dell'MRA nella terapia del paziente scompensato e iperteso ha un effetto protettivo a livello renale.

Tab. I. Studio AREA IN-CHF (467 pazienti) (da Boccanelli et al., 2009², mod).

	Canrenone	Placebo	p
Pressione sistolica (mmHg)	127,8 ± 16,5	128,6 ± 17,6	0,59
Ipertensione (%)	46,3	43,8	0,63
Pazienti con eventi clinici			
Peggioramento HF (n)	6	17	0,02
Renali (n)	1	0	ns
Progressione ESRD (n)	0	0	ns
Morte cardiaca o ricovero ospedaliero per cause cardiache (n)	17/216	34/225	0,02
Terapie			
ACE-I (%)	86,7	72,7	< 0,01
ARB (%)	12,2	26,8	< 0,01
Beta-bloccante (%)	80,9	77,8	0,47

CONCLUSIONI

- La prevalenza dello scompenso cardiaco in Italia è di 600.000 soggetti, di cui 170.000 nuovi casi all'anno.
- Nel paziente scompensato, la presenza di comorbilità, in particolare l'ipertensione, può modificare sensibilmente la prognosi.
- L'aldosterone è responsabile di molteplici effetti che provocano rimodellamento cardiaco e danno renale.
- Il razionale per l'impiego degli MRA nel paziente scompensato e iperteso è l'azione antifibrotica che contrasta il rimodellamento cardiaco, vasale e renale.
- Nello studio AREA IN-CHF (467 pazienti scompensati, di cui circa il 50% ipertesi), canrenone, in aggiunta alla terapia standard dello SC, ha migliorato la prognosi dei pazienti senza alterarne l'assetto renale.
- Nei grandi studi sullo SC, i pazienti in trattamento con MRA, hanno fatto registrare una variazione della creatinina, tra inizio e fine studio, trascurabile in termini assoluti, confermando l'elevato profilo di tollerabilità renale degli MRA.

BIBLIOGRAFIA

¹ Butler J, Ezekowitz JA, Collins SP, et al. *Update on aldosterone antagonists use in heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. Heart Failure Society of America Guidelines Committee.* J Cardiac Fail 2012;18:265-81.

² Boccanelli A, Mureddu GF, Cacciatore G, et al. *Anti-remodelling effect of canrenone in patients with mild chronic heart failure (AREA IN-CHF study): final results.* Eur J Heart Fail 2009;11:68-76.