- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:18:32

Lo studio HEAAL

Massimo Volpe[1], Stefano Taddei[2]

[1]Cattedra e Struttura Complessa di Cardiologia, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Sapienza Università, Roma, e IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS), [2]Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Pisa

(G Ital Cardiol 2010; 11 (9): 625-629)

Background. Gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB) si sono rivelati efficaci nel trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco, ma la correlazione tra dosaggio ed outcome clinico non è stata ancora oggetto di studio. Sono stati confrontati gli effetti di losartan ad alte vs basse dosi sull'outcome clinico in pazienti con scompenso cardiaco.

Metodi. Questo studio in doppio cieco, condotto in 255 centri di 30 paesi, ha arruolato 3846 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II-IV, frazione di eiezione ventricolare sinistra ≤40% ed intolleranza agli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), randomizzati a losartan 150 mg/die (n = 1927) o 50 mg/die (n = 1919). L'assegnazione è stata effettuata mediante randomizzazione *a blocchi*, stratificata per centro e per presenza/assenza di terapia betabloccante. Tanto i pazienti quanto i ricercatori non erano a conoscenza del gruppo di assegnazione. L'endpoint primario era rappresentato dal decesso o dal ricovero per scompenso cardiaco. L'analisi è stata di tipo *intention-to-treat*.

Risultati. Sei pazienti in ciascun gruppo sono stati esclusi a causa della scarsa qualità dei dati. Con un follow-up mediano di 4.7 anni per gruppo (IQR 3.7-5.5 per losartan 150 mg; 3.4-5.5 per losartan 50 mg), 828 (43%) pazienti randomizzati alla dose di 150 mg di losartan vs 889 (46%) pazienti del gruppo trattato alla dose di 50 mg sono deceduti o sono stati ricoverati per scompenso cardiaco (hazard ratio [HR] 0.90, IC 95% 0.82-0.99; p = 0.027). Considerando separatamente le due componenti dell'endpoint primario, 635 pazienti del gruppo 150 mg vs 665 pazienti del gruppo 50 mg sono deceduti (HR 0.94, IC 95% 0.84-1.04; p = 0.24), mentre 450 vs 503 pazienti sono stati ricoverati per scompenso cardiaco (HR 0.87, IC 95% 0.76-0.98; p = 0.025). Danno renale (454 vs 317), ipotensione (203 vs 145) ed iperkaliemia (195 vs 131) sono stati più frequenti nei pazienti randomizzati a losartan 150 mg, senza tuttavia comportare una maggiore interruzione del trattamento in questo gruppo.

Conclusioni. Nei pazienti con scompenso cardiaco, ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra ed intolleranza agli ACE-inibitori, losartan alla dose di 150 mg/die ha determinato una riduzione dell'incidenza di morte e ricovero per scompenso cardiaco, rispetto a losartan 50 mg/die. Questi risultati evidenziano l'importanza di un incremento del dosaggio degli ARB per ottenere un beneficio clinico. [Lancet 2009; 374: 1840-8]

© 2010 AIM Publishing Srl

Massimo Volpe è un investigatore dello studio HEAAL ed ha fatto parte di diversi comitati scientifici per lo sviluppo clinico di losartan (Merck & Co., Merck Sharp & Dohme, Italia).

Per la corrispondenza:

Prof. Massimo Volpe

Cattedra e Struttura Complessa di Cardiologia
II Facoltà di Medicina e Chirurgia
Sapienza Università
A.O. Sant'Andrea
Via di Grottarossa, 1035-1039
00189 Roma
E-mail: massimo.volpe@uniroma1.it

Prof. Stefano Taddei

Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi
Via Roma, 67
56126 Pisa
E-mail: s.taddei@int.med.unipi.it

Il punto di vista di Massimo Volpe

Il sistema renina-angiotensina (RAS) esercita un ruolo di grande importanza nello sviluppo e nella progressione di numerose patologie cardiovascolari e renali. In particolare, in condizioni patologiche caratterizzate da una spiccata attivazione del RAS, come ad esempio lo scompenso cardiaco congestizio, il ruolo fisiopatologico di questo sistema può assumere una rilevanza ancora maggiore[1]. In tali circostanze, possono essere, infatti, necessari interventi farmacologici energici, al fine di modulare o antagonizzare gli effetti deleteri legati all'eccessiva attivazione del RAS. Tali interventi terapeutici sono spesso basati sull'impiego di diversi principi attivi in grado di interagire con il RAS a diversi livelli della cascata enzimatico-proteica, tra cui farmaci betabloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARB) o antialdosteronici, spesso in combinazione tra di loro[2,3].

Nell'ambito di queste strategie terapeutiche basate sull'interazione con il RAS, lo sviluppo clinico iniziale degli ARB, condotto soprattutto nell'ambito dell'ipertensione arteriosa, ha portato a selezionare dosaggi fondamentalmente basati sull'azione antipertensiva di questa classe di farmaci. Questi dosaggi, ad esempio 25-50 mg di losartan, erano in realtà poco coerenti con quelli dimostratisi efficaci nelle sperimentazioni pre-cliniche e particolarmente negli studi *in vitro*, che dimostravano come in realtà fossero necessarie dosi 2-4 volte maggiori per ottenere il blocco dei recettori di tipo AT1 dell'angiotensina II, come ad esempio osservato testando *in vitro* il blocco della vasocostrizione indotta dall'angiotensina II o utilizzando altri preparati sperimentali[4]. Ciò indusse sin dalla fine degli anni '90 diversi ricercatori ad ipotizzare che, nelle condizioni in cui è presente una cospicua attivazione del RAS, fosse molto probabilmente necessario ricorrere a dosi più elevate di ARB, al fine di ottenere benefici clinici evidenti[5-7].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:18:32

Nonostante tali ipotesi, è interessante notare come nei primi studi clinici di intervento, anche in pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio, sono stati utilizzati dosaggi bassi o molto bassi di ARB, soprattutto con il losartan. Ad esempio, negli studi ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly) I e II[8,9], il losartan veniva titolato a dosaggi di 25-50 mg. Nello studio OPTIMAAL (Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan)[10], la dose iniziale poteva essere 12.5 mg con il raggiungimento di una dose di 50 mg ed una dose media raggiunta di 45 mg. Di contro, l'ipotesi che dosaggi più alti di ARB potessero condurre a risultati clinici maggiormente favorevoli è stata supportata da successivi studi clinici condotti nello scompenso cardiaco, ad esempio nello studio Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial)[11] con valsartan titolato fino a 160 mg 2 volte al dì, o nello studio CHARM (Candesartan Cilexitil in Heart failure: Assessment of Reduction in Morbidity and Mortality)[12] con candesartan titolato fino a 32 mg/die. In particolare, la dose di farmaco impiegata nello studio CHARM[12] rappresenta una dose di gran lunga superiore a quella usata con lo stesso farmaco nei primi studi condotti nell'ipertensione arteriosa, come ad esempio lo studio SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly)[13], in cui è stata impiegata una dose di candesartan di 4-8 mg/die. Ancor più, quando con lo stesso losartan sono state impiegate dosi più alte, ossia fino a 100 mg, sia pur in diversi contesti clinici, come nello studio LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension)[14] o nello studio RENAAL (Reduction in End-points in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan)[15], i risultati sono stati decisamente positivi. Peraltro, l'educata ipotesi che fossero necessarie dosi più elevate di ARB, soprattutto nell'impiego terapeutico per il trattamento dell'insufficienza cardiaca e del rimodellamento ventricolare sinistro postinfartuale, restava sino ad oggi basata esclusivamente su considerazioni indirette legate al confronto dei risultati ottenuti con dosaggi diversi, in condizioni cliniche e con tipologie di pazienti diverse[16,17].

Lo studio HEAAL (Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan)[18] risponde in modo diretto e soddisfacente a questo quesito, confrontando con una modalità di approccio piuttosto rara nella medicina moderna un farmaco con se stesso a dosaggio più alto. In tale studio, infatti, l'osservazione che in pazienti in classe funzionale NYHA II-IV con frazione di eiezione del ventricolo sinistro ≤40% ed in trattamento farmacologico ottimale per la patologia di base (più del 70% in trattamento con betabloccanti, quasi l'80% in trattamento con diuretici e quasi il 40% in trattamento con antialdosteronici, in aggiunta al trattamento con losartan a diverso dosaggio) si possa ottenere un beneficio significativo, caratterizzato da una riduzione del 10% dell'obiettivo composito primario (mortalità ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco) utilizzando una dose più alta e mai sinora presa in considerazione dell'ARB losartan (150 mg) appare di grande interesse per la pratica clinica. Ciò anche in considerazione del fatto che, malgrado il dosaggio più alto di losartan abbia determinato un maggior numero di effetti collaterali, questi non abbiano, in realtà, determinato un numero significativamente maggiore di sospensioni del trattamento legate al dosaggio del farmaco in oggetto.

Analizzando in maggiore dettaglio i benefici derivati dall'impiego della dose più alta in termini di incidenza dell'obiettivo primario composito e delle sue componenti (riduzione pari a -8% della mortalità cardiovascolare, riduzione pari a -12% della mortalità cardiovascolare e del ricovero per scompenso cardiaco), così come degli altri obiettivi secondari previsti dal protocollo di studio e del miglioramento osservato nella classe funzionale NYHA, si possono trarre due considerazioni sostanzialmente positive ed utili per la pratica clinica.

La prima considerazione riguarda il fatto che, in linea generale, in tutti i confronti effettuati nello studio HEAAL i dati sono favorevoli alla dose più elevata rispetto a quella convenzionale di losartan. La seconda considerazione riguarda il fatto che il dosaggio più alto può comportare decisamente un miglioramento della qualità di vita del paziente affetto da scompenso cardiaco, oltre che una riduzione delle conseguenze sfavorevoli più frequenti sia per l'individuo che per la società, la famiglia, il sistema sanitario nazionale, ossia i costi e gli effetti psicologici e sociali legati alle ospedalizzazioni ripetute per scompenso cardiaco.

Anche se appare evidente da questo studio clinico come la soluzione dei problemi legati alla presenza dello scompenso cardiaco sia ancora lontana (lo dimostrano, per quello che vale, il numero dei soggetti da trattare per evitare un evento, pari a circa 30 per anno ed un rischio residuo di eventi cardiovascolari che resta comunque elevato), è a mio avviso altrettanto evidente che in futuro sia nelle linee guida, sia nella pratica clinica e sia nella progettazione di altri studi clinici sullo scompenso cardiaco, non basterà indicare l'impiego di un farmaco in grado di antagonizzare il RAS, ma sarà necessario dimostrare che è stato raccomandato anche l'uso della massima dose consentita e tollerata del farmaco attivo su tale sistema. Questo aspetto, tutt'altro che secondario, della terapia farmacologica dello scompenso cardiaco, oltre che dai risultati dello studio HEAAL è sostenuto da quanto osservato negli studi Val-HeFT[11] e CHARM[12] ed, in parte, anche nello studio ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival)[19], ma viene ancora oggi tenuto in scarsa considerazione da parte del cardiologo clinico, nelle versioni più recenti delle linee guida internazionali e negli studi clinici sullo scompenso cardiaco tuttora in corso (ad es., studi clinici che valuteranno l'efficacia dell'aggiunta di un altro farmaco attivo sul RAS, ossia l'inibitore diretto della renina aliskiren).

Infine, l'oramai prossima "genericazione" di losartan nel nostro paese offre una ragione aggiuntiva per non "temere" l'impiego clinico di un ARB, anche ad alte dosi, nel trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco. Sino ad oggi, il problema del costo maggiore degli ARB rispetto agli ACE-inibitori è stato, infatti, più volte utilizzato come argomento decisionale di fondamentale importanza per preferire l'impiego degli ACE-inibitori nella gestione cardiovascolare dei pazienti a rischio cardiovascolare[20]. L'unica vera cautela nell'impiego degli elevati dosaggi degli ARB rimane, a mio avviso, lo stretto monitoraggio della funzione renale e dell'iperpotassiemia, soprattutto nei pazienti che ricevono una terapia concomitante con betabloccanti ed antialdosteronici. In ogni caso, l'impiego delle dosi più elevate degli ARB appare meno gravato dal rischio di comparsa di effetti avversi o indesiderati di quan-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:18:32

to non sia stato osservato con la terapia di associazione di ACE-inibitori ed ARB[20].

Il numero relativamente basso di eventi cardiovascolari fatali (5.4% in circa 5 anni di periodo di osservazione nel gruppo di pazienti in trattamento con losartan 150 mg) introduce probabilmente un elemento addizionale per non rischiare in questi pazienti l'associazione con gli ACE-inibitori, che potrebbe aggiungere poco dal punto di vista del beneficio e molto dal punto di vista del rischio, specialmente nei pazienti con scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica ed in presenza di malattia aterosclerotica.

Bibliografia

1. Condorelli M, Trimarco B, Volpe M. The pathophysiology of heart failure. Ann Ital Med Int 1991; 6 (4 Pt 2): 440-1.
2. Volpe M, Tocci G. Therapeutic implications of recent megatrials in hypertension: in favor of new drugs. J Nephrol 2007; 20 (Suppl 12): S12-S18.
3. Volpe M, Tocci G, Pagannone E. Fewer mega-trials and more clinically oriented studies in hypertension research? The case of blocking the renin-angiotensin-aldosterone system. J Am Soc Nephrol 2006; 17 (4 Suppl 2): S36-S43.
4. Volpe M, Musumeci B, De Paolis P, Savoia C, Morganti A. Angiotensin II AT2 receptor subtype: an uprising frontier in cardiovascular disease? J Hypertens 2003; 21: 1429-43.
5. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. Pharmacol Rev 1993; 45: 205-51.
6. de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. Pharmacol Rev 2000; 52: 415-72.
7. Stoll M, Steckelings UM, Paul M, Bottari SP, Metzger R, Unger T. The angiotensin AT2-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. J Clin Invest 1995; 95: 651-7.
8. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). Lancet 1997; 349: 747-52.
9. 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 Survival Study ELITE II. Lancet 2000; 355: 1582-7.
10. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet 2002; 360: 752-60.
11. Cohn JN, Tognoni G; 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.
12. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003; 362: 759-66.
13. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al; SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003; 21: 875-86.
14. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
15. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861-9.
16. Volpe M, Tocci G, Savoia C. Angiotensin II receptor blockers and coronary artery disease: "presumed innocents". Eur Heart J 2006; 27: 1506-8.
17. Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: deeds and misdeeds. J Hypertens 2005; 23: 2113-8.
18. Konstam MA, Neaton J, Dickstein K, et al; HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. Lancet 2009; 374: 1840-8.
19. Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) study. Int J Clin Pract Suppl 1999; 100: 24.
20. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547-59.

Il punto di vista di Stefano Taddei

Lo studio HEAAL (Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan)[1] affronta un problema importante nella pratica clinica quotidiana e cioè quale sia il dosaggio ottimale di una determinata terapia. Nella pratica clinica infatti si assiste troppo spesso ad un impiego di farmaci a dosi non adeguate rispetto a quelle dimostrate essere efficaci. Tipico esempio è l'inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) ramipril, per il quale lo studio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)[2] ha dimostrato un'efficacia significativa in pazienti ad alto rischio cardiovascolare alla posologia di 10 mg, una posologia solo da poco utilizzata nella pratica clinica quotidiana.

Più recentemente anche per i farmaci AT1-antagonisti abbiamo assistito a una chiara tendenza ad aumentare le dosi da utilizzare nell'impiego clinico, con un incremento di ben 4 volte dei dosaggi disponibili in commercio (ad es., valsartan: da 80 a 320 mg/die; candesartan: da 8 a 32 mg/die). Questa modificazione di atteggiamento terapeutico trova il suo razionale nella necessità di ottenere un blocco più efficace dei sistemi renina-angiotensina (RAS) tissutali, che sono quelli responsabili delle alterazioni funzionali e strutturali che caratterizzano i pazienti con patologie cardiovascolari, soprattutto a livello cardiaco e renale. L'estremizzazione di questo concetto ha portato a ipotizzare che il doppio blocco del RAS, che può essere ottenuto con l'associazione di un ACE-inibitore e un AT1-antagonista, potesse offrire un beneficio aggiuntivo rispetto ai singoli componenti. Tuttavia questo approccio sembra essere naufragato sulla base dei risultati dello studio ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial)[3] che ha dimostrato come, in pazienti con rischio cardiovascolare elevato o molto elevato, l'associazione di ramipril alla dose di 10 mg/die e di telmisartan alla dose di 80 mg/die non ha prodotto un beneficio aggiuntivo sulla prevenzione degli eventi cardiovascolari rispetto al trattamento con il solo ramipril. Oltre a una mancanza di efficacia, l'associazione ha determinato anche una maggior incidenza di effetti collaterali e soprattutto una preoccupante maggiore nefrotossicità.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:18:32

Sulla base di queste considerazioni, i risultati dello studio HEAAL aggiungono un altro tassello per definire, se possibile, il concetto di blocco ottimale del RAS. Lo studio HEAAL dimostra infatti che in pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II-IV e una frazione di eiezione del ventricolo sinistro ≤40% la somministrazione di losartan alla dose di 150 mg/die è più efficace rispetto alla dose di 50 mg/die nel ridurre l'endpoint combinato di mortalità totale e ospedalizzazione per scompenso[1].

Ovviamente il messaggio clinico è importante, anche se è necessario fare numerose puntualizzazioni. Il principale problema è sempre quello di "traslare" i risultati di uno studio clinico controllato alla pratica clinica quotidiana, problematica che sta diventando sempre più attuale soprattutto di fronte a risultati di studi, come ad esempio l'ONTARGET, che contraddicono importanti evidenze fisiopatologiche ottenute in studi mirati su singoli endpoint clinici[4]. A questo proposito esiste un'importante letteratura che dimostra come il doppio blocco del RAS abbia un effetto di nefroprotezione, in quanto ad esempio determina una maggior riduzione della proteinuria rispetto ai singoli componenti[5]. Quando però il ramipril e il termisartan sono stati somministrati in modo "indiscriminato" in una popolazione ad alto rischio cardiovascolare (appunto nello studio ONTARGET) abbiamo riscontrato non solo un'assenza di efficacia ma addirittura un aumento di nefrotossicità. Tuttavia, nonostante questi risultati negativi, nella pratica clinica si continua ad utilizzare il doppio blocco del RAS per cercare una nefroprotezione ottimale.

Per quanto riguarda lo studio HEAAL il concetto è contrario. Infatti, se si dovessero applicare "alla lettera" i risultati di questo studio, si dovrebbe aumentare la posologia di losartan in tutti i pazienti scompensati che assumono questo farmaco. Nuovamente è però necessario sottolineare che i risultati degli studi clinici controllati sono ottenuti non in una popolazione generale, ma in gruppi di pazienti selezionati, con caratteristiche cliniche ben definite e soprattutto seguiti per tutta la durata dello studio con un'attenzione maggiore rispetto a quella riservata ai pazienti nella pratica clinica quotidiana. Da questo ne consegue che per poter applicare i risultati di uno studio ai nostri pazienti bisogna essere perfettamente coscienti di quelli che sono i limiti dello studio stesso.

Innanzitutto è necessario premettere che i risultati dello studio HEAAL sono stati ottenuti in pazienti che non assumevano ACE-inibitore perché intolleranti a questa classe di farmaci. Tuttavia nella pratica clinica molti pazienti con scompenso cardiaco assumono sia ACE-inibitore che AT1-antagonista, sulla base dei risultati degli studi Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial)[6] e CHARM-Added (Candesartan Cilexitil in Heart failure: Assessment of Reduction in Morbidity and Mortality)[7]. In questo caso non sarebbe assolutamente indicato aumentare la posologia del losartan a 150 mg, in quanto non abbiamo idea di quali siano gli effetti di questa dose di AT1-antagonista in pazienti che assumono già un ACE-inibitore.

Una volta stabilito che l'*upgrade* della dose debba essere limitato ai pazienti in trattamento con il solo AT1-antagonista, è tuttavia fondamentale porre il problema che questo tipo di titolazione debba essere valutata in modo specifico in ogni singolo paziente valutando altre caratteristiche cliniche.

Se andiamo infatti ad esaminare i risultati dello studio HEAAL vediamo che il gruppo di pazienti trattati con losartan 150 mg ha mostrato una maggiore incidenza di effetti collaterali importanti quali il peggioramento della funzione renale (454 vs 317), l'ipotensione (203 vs 145) e l'iperpotassiemia (195 vs 131)[1]. Questa maggiore incidenza di effetti collaterali non ha determinato la necessità di dover interrompere il trattamento, ma sicuramente non è neppure indicativa di una maneggevolezza di impiego dell'alto dosaggio. Di fatto, questa maggiore incidenza di effetti collaterali è strettamente dipendente dall'efficacia del blocco del RAS in pazienti fragili quali i pazienti con scompenso cardiaco. Il peggioramento della funzione renale può essere correlato alla presenza di una malattia ischemica renale, patologia insidiosa e molto spesso smascherata proprio da un blocco severo del RAS. Inoltre l'ipotensione stessa, anch'essa determinata dal maggior blocco del RAS, può determinare un peggioramento della funzione renale per una riduzione della pressione di perfusione glomerulare.

Infine, anche la possibilità di osservare una maggiore incidenza di iperpotassiemia deve indurre estrema attenzione in quanto questa situazione clinica è estremamente pericolosa soprattutto in quei pazienti che assumono anche digitale.

Pertanto, il maggiore limite dello studio HEAAL è proprio nell'applicazione clinica dei suoi risultati. Certamente è importante il concetto dell'efficacia della dose elevata di losartan, ma sicuramente se questa indicazione fosse utilizzata in modo non controllato si assisterebbe sicuramente a tutta una serie di effetti avversi che renderebbero questa misura terapeutica non efficace nella popolazione generale. Purtroppo troppo spesso si trovano pazienti scompensati che assumono betabloccanti, bloccanti del RAS e antialdosteronici, ma non monitorizzano con la frequenza necessaria parametri quali la creatininemia e la potessiemia con il conseguente rischio di effetti collaterali maggiori.

Un altro limite dello studio HEAAL è rappresentato anche dalla scelta delle posologie. Mentre la scelta del dosaggio di 50 mg è razionale sia sulla base dello studio ELITE II (Evaluation of Losartan in the Elderly)[8] che sulla base dell'impiego clinico della molecola (la dose di 50 mg è infatti quella di maggior impiego), non si capisce perché non sia stato preso in considerazione il paragone con la dose di 100 mg, quella per intendersi utilizzata negli studi più importanti quali il LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension)[9] e il RENAAL (Reduction in End-points in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan)[10]. Ovviamente da un punto di vista fisiopatologico è di sicuro interesse il confronto tra 50 e 150 mg di losartan, ma è possibile che gli effetti favorevoli potessero essere già presenti con la dose di 100 mg e magari associati a una minor incidenza di effetti collaterali. Oltretutto il dosaggio di 100 mg è disponibile nella pratica clinica mentre il dosaggio di 150 mg deve essere ottenuto con una duplice somministrazione e purtroppo sono ben note le problematiche che derivano dall'utilizzo di politerapie complesse, soprattutto nel paziente anziano.

Pertanto lo studio HEAAL dimostra come esistano margini per migliorare ulteriormente la terapia dei pazienti con scompenso cardiaco e una particolare attenzione va

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:18:32

posta al dosaggio dei farmaci. L'utilizzo dei farmaci AT1-antagonisti rappresenta una valida scelta, anche se è doverosa un'estrema cautela nel loro utilizzo. La necessità di sottolineare un atteggiamento prudente non è eccessiva, in quanto è in contraddizione con l'estrema maneggevolezza di questi farmaci nel trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa nei quali gli AT1-antagonisti trovano un impiego preferenziale proprio per l'elevata tollerabilità. Al contrario il fragile equilibrio emodinamico e renale dei pazienti con scompenso cardiaco rende necessaria un'estrema attenzione nell'introdurre una terapia con un farmaco che blocca il RAS. Se da una parte ogni paziente scompensato dovrebbe ricevere un ACE-inibitore o un AT1-antagonista, per quanto riguarda invece la titolazione verso alti dosaggi oppure verso la combinazione di entrambe le classi è necessario operare con cautela e sicuramente valutare con attenzione la situazione clinica di ogni singolo paziente.

In conclusione lo studio HEAAL fornisce un concetto interessante e cioè l'utilità di poter aumentare il dosaggio di losartan in pazienti con scompenso cardiaco. Quello che non è sottolineato a sufficienza è che questo tipo di evidenza non può essere trasferito in modo acritico alla pratica clinica quotidiana ma deve essere considerato un'indicazione da perseguire quando possibile e soprattutto con estrema cautela.

Bibliografia

1. Konstam MA, Neaton J, Dickstein K, et al; HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. Lancet 2009; 374: 1840-8.
2. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
3. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547-59.
4. Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? J Hypertens 2005; 23: 1113-20.
5. Russo D, Pisani A, Balletta MM, et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 1999; 33: 851-6.
6. Krum H, Carson P, Farsang C, et al. Effect of valsartan added to background ACE inhibitor therapy in patients with heart failure: results from Val-HeFT. Eur J Heart Fail 2004; 6: 937-45.
7. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003; 362: 767-71.
8. Konstam MA, Neaton JD, Poole-Wilson PA, et al; ELITE II Investigators. Comparison of losartan and captopril on heart failure-related outcomes and symptoms from the Losartan Heart Failure Survival Study (ELITE II). Am Heart J 2005; 150: 123-31.
9. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
10. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861-9.