- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.32.230 Mon, 29 Apr 2024, 06:30:00

Il blocco farmacologico dell'attivazione neurormonale

Pierfranco Terrosu

Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile SS. Annunziata, Sassari

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-7): 43S-48S)

© 2008 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Pierfranco Terrosu

Divisione di Cardiologia
Ospedale Civile
SS. Annunziata
Via Enrico De Nicola, 14
07100 Sassari
E-mail:
pterrosu@hotmail.com

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina nell'infarto miocardico acuto

L'infarto miocardico acuto induce un'attivazione neuroendocrina di breve durata ma particolarmente intensa, con un picco plasmatico di angiotensina II intorno alla terza giornata. Su questa base il concetto di inibizione precoce del sistema renina-angiotensina appare razionale e giustificato. Tuttavia la situazione è più complessa e meno facilmente prevedibile: 1) angiotensina II e aldosterone sono sintetizzati localmente dalle cellule miocardiche in risposta all'insulto infartuale: per tale motivo le concentrazioni plasmatiche non sono uno specchio fedele dell'azione ormonale tissutale e non consentono di prevedere quale sarà l'efficacia del trattamento; 2) nelle condizioni di danno cellulare, come l'infarto acuto, la densità relativa dei recettori AT1 e AT2 si sposta a favore degli AT2 per un fenomeno di "up-regulation". Il risultato è che una "overexpression" degli AT2 può modificare gli effetti finali dell'angiotensina II ed in particolare può essere elemento critico nei processi di riparazione-crescita cellulare del postinfarto; 3) il concetto terapeutico di favorire la "guarigione della ferita" infartuale (generazione di collagene e ipertrofia) differisce sostanzialmente dalla terapia del "rimodellamento" (prevenzione di fibrosi e ipertrofia). Poiché "guarigione della ferita" e "rimodellamento" sono strettamente legati, ma temporalmente successivi, sarebbero auspicabili terapie differenziate. In particolare un'eccessiva inibizione del sistema renina-angiotensina in fase acuta potrebbe teoricamente rallentare la maturazione della cicatrice. A questo proposito appare rilevante l'osservazione che i recettori AT2 sarebbero importanti per la deposizione di collagene e la cicatrizzazione dell'infarto, tanto che nell'animale da esperimento la delezione genetica degli AT2 si associa alla rottura del cuore[1]. Fatte queste premesse è comunque indiscutibile il fatto che gli interventi che bloccano l'attivazione neurormonale migliorano la prognosi dell'infarto. È interessante la conferma recente che esiste una relazione tra i livelli di angiotensina II al momento del ricovero e la prognosi a distanza[2] (mentre peptide natriuretico cerebrale e noradrenalina non sono predittivi)[2]. Con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) sono stati condotti due tipi fondamentali di ricerche randomizzate.

Intervento non selettivo precoce (<24-36 h) (ISIS-4, GISSI-3, CCS1, CONSENSUS-2, SMILE)

In questa popolazione non selezionata e a relativo basso rischio il beneficio aggiuntivo degli ACE-inibitori è stato modesto:

- la mortalità a 4-6 settimane si è ridotta da 7.6% a 7.1% (metanalisi su 100 000 pazienti)[3];
- il vantaggio più significativo è stato osservato per i sottogruppi a più alto rischio (storia di infarto precedente, infarto anteriore e/o insufficienza cardiaca);
- è stato rilevato un eccesso di ipotensione in fase iperacuta (12% con enalapril vs 3% con placebo nel CONSENSUS-2);
- la maggioranza degli effetti positivi è risultata confinata alla prima settimana (200 vite salvate nei primi 7 giorni su un totale di 239)[3].

Nel complesso questi dati hanno lasciato diversi interrogativi non risolti: 1) nei sottogruppi a basso rischio, come l'infarto inferiore, l'ACE-inibitore non ha effetti statistici rilevanti; 2) nei diabetici è documentato soltanto un trend positivo; 3) può

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.32.230 Mon, 29 Apr 2024, 06:30:00

essere discussa la necessità di terapia a lungo termine (soprattutto nel basso rischio), tenuto conto che l'efficacia degli ACE-inibitori è prevalente nella prima settimana; 4) sorprendentemente l'approccio non selettivo non ha ridotto reinfarto o ictus (un risultato che va confrontato con i trial della cardiopatia ischemica stabile, come l'EUROPA); 5) un eccesso di ipotensione nelle prime ore dell'infarto con sopraslivellamento del tratto ST può peggiorare la prognosi (così come segnalato con l'enalaprilat nel CONSENSUS-2). Questa osservazione suggerisce che l'inibizione del sistema renina-angiotensina debba essere graduale e progressiva.

Intervento selettivo tardivo (SAVE, TRACE, AIRE)
In fase postacuta (3-15 giorni) sono stati selezionati pazienti ad alto rischio con frazione di eiezione <35-40% e/o insufficienza cardiaca. Come atteso, in questi sottogruppi il vantaggio degli ACE-inibitori è stato più evidente[4]:
• mortalità ridotta dal 29.1% al 23.4% nella metanalisi a 2-3 anni;
• reinfarto ridotto dal 13.2% al 10.8%;
• riospedalizzazione per insufficienza cardiaca diminuita dal 15.5% all'11.9%.

Nel complesso si tratta di risultati convincenti. Resta da discutere se l'utilità dell'ACE-inibitore sia limitata a questi sottogruppi ad alto rischio, piuttosto che alla popolazione non selezionata generale.

Antagonisti recettoriali dell'angiotensina nell'infarto miocardico acuto

Le ricerche con gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB) nell'infarto miocardico sono state disegnate secondo due modalità:
- confronto "testa a testa" tra ACE-inibitori e ARB;
- strategia "additiva" in cui è stato valutato il vantaggio incrementale degli ARB "on-top" della terapia con ACE-inibitori.

L'OPTIMAAL[5] ha confrontato losartan e captopril nell'infarto miocardico ad alto rischio. Dopo 2.7 anni di follow-up non vi era differenza statistica nella mortalità totale (18.2% losartan vs 16.4% captopril), mentre la morte cardiovascolare era significativamente inferiore con il captopril (losartan = 420, captopril = 363) (p = 0.032). I risultati dell'OPTIMAAL suggeriscono che un bloccante degli AT1 può essere meno efficace di un ACE-inibitore nella disfunzione postinfartuale del ventricolo sinistro. Tuttavia, la dose "target" di losartan (50 mg/die) appariva lontana da quella ottimale e verosimilmente non era comparabile in termini di potenza e di efficacia a quella del captopril. Il VALIANT[6] ha confrontato valsartan, captopril e comboterapia nell'infarto miocardico acuto complicato da insufficienza cardiaca e/o disfunzione ventricolare sinistra. L'analisi statistica confermava che il valsartan non era meno efficace del captopril (p = 0.004 per la non inferiorità). La comboterapia valsartan-captopril aumentava gli effetti collaterali, soprattutto in termini di ipotensione e iperpotassiemia, senza aumentare la sopravvivenza. Tuttavia una analisi *post-hoc* dimostrava che l'associazione dei due farmaci riduceva in maniera significativa i ricoveri per reinfarto o scompenso cardiaco (p = 0.005 vs solo captopril e p <0.05 vs solo valsartan)[6]. In sostanza, a differenza di quanto accaduto con l'OPTIMAAL, il VALIANT dimostrava che il valsartan è efficace quanto il captopril nei pazienti con disfunzione postinfartuale del ventricolo sinistro. Resta da analizzare quali possano essere i meccanismi che giustificano l'effetto positivo degli ARB: essenzialmente entrano in discussione l'azione sul rimodellamento ventricolare e sulla prevenzione di nuovi eventi coronarici.

Prevenzione del rimodellamento ventricolare sinistro
Molteplici lavori sperimentali suggeriscono che ACE-inibitori ed ARB possano attenuare il rimodellamento postinfartuale. Oishi et al.[7] hanno dimostrato nell'animale con infarto miocardico che il valsartan inibisce l'ipertrofia dei miociti cardiaci, la dilatazione ventricolare sinistra e la congestione polmonare. Questi vantaggi vengono perduti in assenza dei recettori AT2, a suggerire che gli effetti del sartano in questo contesto sono largamente mediati, più che dal blocco selettivo AT1, dalla concomitante stimolazione degli AT2[7]. In aggiunta, l'importanza dei recettori AT2 è stata confermata in modelli sperimentali "knock-out" per il recettore AT2. Nei topi che non erano in grado di avere una risposta corretta in senso profibrotico e ipertrofico, la rottura di cuore era decisamente più frequente[1]: questa osservazione suggerisce un effetto protettivo degli AT2 nella formazione della cicatrice connettivale. Durante il periodo immediatamente postacuto gli ARB possono essere potenzialmente pericolosi a causa dell'ipotensione o di altre cause[8]. In effetti esperienze precedenti con enalapril endovena avevano suggerito che una terapia aggressiva precoce potesse aumentare la mortalità[9]. Tuttavia i dati del VALIANT dimostrano che il valsartan può essere utilizzato fin dalla prima giornata dell'infarto con un buon profilo di sicurezza[6] (anche se appare ragionevole titolare progressivamente il dosaggio). A supporto di questa tesi sta una recente osservazione di Thai et al.[10], in cui il pretrattamento con candesartan attenua la produzione di matrice connettivale, inibendo la sintesi di microtubulina e modulando il citoscheletro. Interessante appare la capacità del valsartan di impedire l'espressione di periostina[11], proteina della matrice extracellulare che gioca un ruolo rilevante nel rimodellamento: l'angiotensina II e lo "stretch" meccanico stimolano la periostina sia nei fibroblasti che nei miociti, inibendo le interazioni intercellulari e favorendo il rimodellamento[11]. Dal punto di vista clinico i dati più convincenti sulle proprietà antirimodellamento dei sartani derivano dagli studi ecocardiografici dell'OPTIMAAL[12] e del VALIANT[13].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.32.230 Mon, 29 Apr 2024, 06:30:00

Prevenzione delle recidive ischemiche nel postinfarto
Negli ultimi anni è stata sollevata qualche perplessità sulla capacità degli ARB di prevenire gli eventi cardiovascolari. La preoccupazione nasceva soprattutto dalla metanalisi di Strauss e Hall[14], che sottolineavano come l'incidenza dell'infarto miocardico tendesse ad aumentare con gli ARB, risultato ancor più grave se si tiene conto della dimostrata efficacia degli ACE-inibitori in questo ambito. La plausibilità biologica di questa tesi sarebbe legata fondamentalmente ad una inibizione AT2-dipendente della proliferazione delle cellule muscolari lisce, fenomeno che può ridurre la consistenza meccanica della placca e renderla più vulnerabile[15]. In realtà le metanalisi successive non hanno confermato un aumento del rischio con gli ARB[16], tanto che le stesse linee guida europee e americane hanno recepito l'indicazione nel postinfarto, almeno in caso di intolleranza o in alternativa agli ACE-inibitori. Attualmente abbiamo dati in favore di un effetto antiaterosclerotico degli ARB. L'associazione valsartan-eplerenone attenua lo stress ossidativo e l'infiammazione della placca e previene la lesione aterosclerotica[17]. Il valsartan riduce significativamente l'iperplasia intimale dopo una lesione carotidea sperimentale ("balloon injury")[18]. Inoltre è stato segnalato in 76 pazienti con infarto acuto, studiati con ecografia intracoronarica, che l'associazione sartano-captopril riduce la progressione della placca e il rimodellamento coronarico rispetto al solo ACE-inibitore[19]. In clinica il dato più importante ci viene dal follow-up del VALIANT, dove non ci sono differenze significative tra valsartan o captopril nell'incidenza di reinfarto fatale e non fatale[20]. Ancor più di recente una conferma indiretta dell'azione protettiva degli ARB ci viene dallo studio Jikei Heart[21]. Lo studio ha analizzato in 3081 pazienti giapponesi già in terapia per ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, coronaropatia o una combinazione di queste, gli effetti terapeutici di valsartan aggiunto al trattamento già somministrato. L'aggiunta di valsartan ha prodotto una riduzione dell'endpoint primario del 39% (morbilità e mortalità cardiovascolare) e una riduzione dell'endpoint secondario (rischio di insorgenza di ictus) del 40%, rispetto al gruppo di controllo. Non è chiaro perché, a fronte di una riduzione dell'angina del 65%, non vi è stata una prevenzione dell'infarto miocardico.

Il Jikei Heart Study ha dimostrato anche effetti benefici di valsartan in termini di protezione cerebrovascolare, che non possono essere spiegati soltanto con l'effetto della riduzione pressoria.

Gli antialdosteronici nell'infarto miocardico acuto

I dati più recenti suggeriscono che l'eccesso di aldosterone sia strettamente connesso a diverse patologie cardiovascolari, tra cui la malattia coronarica e l'ictus. Diversi lavori dimostrano che l'infusione di aldosterone può provocare acutamente una ridotta perfusione coronarica[22], attraverso una vasocostrizione da disfunzione endoteliale. A questo si aggiunga che l'aldosterone favorisce a livello vascolare l'espressione dei recettori per le LDL ossidate (LOX-1)[23] e stimola il fattore nucleare κB[24] e varie citochine pro-infiammatorie. Nel complesso la disfunzione endoteliale e l'effetto pro-flogistico, uniti alle proprietà mitogeniche, rappresentano la base per il rimodellamento vascolare e per l'aterosclerosi. Non solo, ma l'infiammazione e l'attivazione delle metalloproteinasi suggeriscono che l'aldosterone possa giocare un ruolo nell'instabilità e nella rottura di placca[25]. I dati recenti di Beygui et al.[26] indicano con assoluta evidenza che, nei casi con aldosteronemia elevata, si ha nei primi 30 giorni un incremento importante di mortalità ed eventi aritmici. L'osservazione è essenziale, se si tiene conto che l'aldosterone può teoricamente modulare negativamente la prognosi attraverso diversi meccanismi: 1) una vasocostrizione coronarica acuta (per attivazione dell'endotelio) con ridotta perfusione miocardica; 2) maggiore instabilità di placca, a causa della disfunzione endoteliale e dell'infiammazione coronarica; 3) maggiore instabilità elettrica non solo legata alla perdita di potassio, ma anche alla fibrosi cardiaca e alla disorganizzazione della diffusione intramiocardica dello stimolo; 4) facilitazione del rimodellamento ventricolare sinistro e quindi dello scompenso cardiaco. In accordo con questi presupposti i primi grandi studi nello scompenso cardiaco (RALES)[27] e nell'insufficienza ventricolare sinistra postinfartuale (EPHESUS)[28] davano sicuri vantaggi del blocco dell'aldosterone con spironolattone o eplerenone in aggiunta alla terapia ottimale con ACE-inibitori e/o sartani. Tuttavia le esperienze cliniche sono molto limitate. In sintesi: 1) gli alti livelli di aldosterone in fase acuta sono associati ad un chiaro incremento di mortalità ed eventi aritmici a 30 giorni; 2) nell'infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST con disfunzione ventricolare sinistra e insufficienza cardiaca l'eplerenone migliora la prognosi, "on top" della terapia tradizionale (studio EPHESUS); 3) una recente analisi dello studio EPHESUS indica che la terapia "precoce" con eplerenone (a 3-7 giorni dall'infarto) riduce la mortalità totale dal 16.3% al 12.8% e la morte improvvisa dal 6.8% al 4.4%[29]. Al contrario la terapia "tardiva" (>7 giorni) non dà nessun beneficio rispetto al placebo[29]. Su queste basi, allo stato attuale, gli antialdosteronici sono indicati nell'infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST con disfunzione ventricolare sinistra e insufficienza cardiaca. La terapia dovrebbe iniziare nella prima settimana, ma mancano dati nei primi 3 giorni (quando teoricamente il vantaggio potrebbe essere ottimale).

I betabloccanti nell'infarto miocardico acuto

Il ruolo dei betabloccanti nell'infarto acuto fa parte di una prassi consolidata, ufficialmente riconosciuta dalle

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.32.230 Mon, 29 Apr 2024, 06:30:00

linee guida internazionali. Sorprendentemente le evidenze cliniche sono fortemente datate e, nella maggior parte dei casi, risalgono all'era pre-trombolitica. Dai primi studi apparve evidente un vantaggio dei betabloccanti in termini di mortalità (-25% nella metanalisi del 1985)[30], prevalentemente legato alla prevenzione delle aritmie fatali e della rottura di cuore[31]. Incerto, invece, era l'effetto sul reinfarto e sostanzialmente nullo quello sull'area infartuale[32]. Tuttavia le casistiche pre-trombolisi erano a basso rischio e non davano indicazioni attendibili per i casi più critici, quali quelli con insufficienza cardiaca (che pure, secondo alcune osservazioni retrospettive, parevano trarre il massimo vantaggio da questo tipo di terapia[32]). Inoltre dopo l'introduzione di terapie quali l'aspirina, gli ACE-inibitori e la stessa trombolisi la comunità scientifica aveva posto in discussione il valore aggiunto dei betabloccanti "on top" delle migliori strategie possibili. Tuttavia, nel SAVE[33] e nell'AIRE[34] i betabloccanti garantirono una riduzione addizionale della mortalità indipendentemente dall'uso di ACE-inibitori. Negli anni successivi gli studi dell'era trombolitica, per quanto numericamente più limitati, confermarono una significativa riduzione della mortalità precoce e tardiva (-23% nella nuova metanalisi del 1999[35]). Più di recente anche l'ipotetico "conflitto" tra betabloccanti e insufficienza cardiaca fu risolto dal CAPRICORN[36], studio che prevedeva l'aggiunta del carvedilolo alla terapia standard nei casi di disfunzione postinfartuale del ventricolo sinistro (frazione di eiezione <40%) con o senza sintomi di scompenso. Mortalità e reinfarto risultarono significativamente ridotti dal carvedilolo[36], nonostante i pazienti fossero già trattati con ACE-inibitore, aspirina (85%) e terapia riperfusiva (45%). Al contrario, l'indicazione al betabloccante endovena, pur recepita nella pratica clinica come una raccomandazione "forte", è incredibilmente povera di supporti scientifici adeguati. Storicamente il lavoro che aveva dimostrato una ridotta mortalità con il betabloccante in acuto era l'ISIS-1[32], dove peraltro non si usava la fibrinolisi e si segnalava un'aumentata necessità di inotropi nelle prime 24 h. Al contrario in era trombolitica le ricerche con betabloccante endovena segnalavano una riduzione di recidiva ischemica, ma nessun effetto sulla sopravvivenza[37,38] o addirittura una aumento di mortalità[39]. Negli ultimi anni alcuni chiarimenti sono giunti dal COMMIT[40], trial imponente che ha confrontato metoprololo contro placebo in 45 852 pazienti con sospetto di infarto miocardico acuto entro 24 h dai sintomi. Erano inclusi nello studio i pazienti con insufficienza cardiaca moderata (classe Killip II e III), tradizionalmente esclusi nei trial precedenti. I risultati sono stati sovrapponibili per quanto riguarda l'endpoint primario composito di morte, reinfarto e arresto cardiaco (9.4% metoprololo vs 9.9% placebo). Tuttavia su 1000 casi trattati c'è stato con il metoprololo un risparmio significativo di 5 reinfarti ($p < 0.001$) e di 5 fibrillazioni ventricolari ($p < 0.001$), controbilanciato da un eccesso di 11 casi di shock cardiogeno ($p < 0.00001$). In particolare è stata osservata una netta divaricazione dei risultati in base alla fase temporale della malattia, con un bilancio netto negativo del metoprololo in fase precoce (giornate 0-1) per eccesso di shock cardiogeno ed un bilancio favorevole postacuto grazie alla riduzione del reinfarto e della fibrillazione ventricolare. L'analisi complessiva di efficacia e sicurezza insieme ha mostrato che il trattamento con metoprololo ha un forte gradiente di risultato in relazione alle condizioni cliniche basali del paziente e al suo rischio potenziale di sviluppare uno shock (calcolato con lo "shock risk index"): questo si traduce in un incremento assoluto di 43.7 eventi/1000 nel gruppo ad alto rischio di shock, in confronto ad un aumento di soli 2.3 eventi/1000 nel medio rischio e ad una riduzione di 5.1 eventi/1000 nel gruppo a basso rischio. Gli autori concludono che i betabloccanti sono indicati attualmente nell'infarto acuto, ma è prudente iniziare il trattamento con dosi progressivamente crescenti e/o solo quando le condizioni emodinamiche sono stabilizzate. In linea generale il COMMIT va a colmare il vuoto e le incertezze lasciate dagli studi precedenti, troppo limitati nella potenza statistica ed in gran parte ancorati a esperienze pre-trombolisi che non possono essere automaticamente trasferite alla nostra realtà attuale. Le conclusioni dello studio non sono totalmente nuove e definiscono meglio alcune "sensazioni" già presenti nella letteratura: 1) criticità del betabloccante endovena nei pazienti emodinamicamente più compromessi; 2) significativo vantaggio della terapia orale a breve-medio termine in aggiunta alle possibilità farmacologiche attuali, specie nella prevenzione degli eventi cardiaci (e segnatamente del reinfarto). Meritano però un ulteriore approfondimento alcuni temi controversi: il valore del betabloccante in acuto, l'indicazione nell'insufficienza cardiaca infartuale, l'utilizzo dei betabloccanti nell'angioplastica primaria (condizione esclusa nel COMMIT, ma che potrebbe rappresentare una indicazione preferenziale al betabloccante per la protezione del miocardio riperfuso).

Bibliografia

1. Ichihara S, Senbonmatsu T, Price E Jr, Ichiki T, Gaffney FA, Inagami T. Targeted deletion of angiotensin II type 2 receptor caused cardiac rupture after acute myocardial infarction. Circulation 2002; 106: 2244-9.
2. Tachibana E, Nagao K, Tani S, et al. Circulation levels of angiotensin II for patients in hyper acute phase of ST elevation myocardial infarction (STEMI) [abstract]. Eur Heart J 2007; 28 (Suppl): 567.
3. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. Circulation 1998; 97: 2202-12.
4. Flather M, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from indi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.32.230 Mon, 29 Apr 2024, 06:30:00

vidual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet 2000; 355: 1575-81.
5. Dickstein K, Kjekshus J, for the 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 randomized trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet 2002; 360: 752-60.
6. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349: 1893-906.
7. Oishi Y, Ozono R, Yoshizumi M, Akishita M, Horiuchi M, Oshima T. AT2 receptor mediates the cardioprotective effects of AT1 receptor antagonist in post-myocardial infarction remodeling. Life Sci 2006; 80: 82-8.
8. Pourdjabbar A, Parker TG, Nguyen QT, et al. Effects of pre-, peri-, and postmyocardial infarction treatment with losartan in rats: effect of dose on survival, ventricular arrhythmias, function, and remodeling. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288: H1997-H2005.
9. Swedberg K, Held P, Kiekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). N Engl J Med 1992; 327: 678-84.
10. Thai H, Castellano L, Juneman E, et al. Pretreatment with angiotensin receptor blockade prevents left ventricular dysfunction and blunts left ventricular remodeling associated with acute myocardial infarction. Circulation 2006; 114: 1933-9.
11. Iekushi, K, Taniyama, Y, Azuma, J, et al. Novel mechanisms of valsartan on the treatment of acute myocardial infarction through inhibition of the antiadhesion molecule periostin. Hypertension 2007; 49: 1409-14.
12. Moller JE, Dahlstrom U, Gotzsche O, et al, for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on left ventricular systolic and diastolic function after acute myocardial infarction: results of the Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL) echocardiographic substudy. Am Heart J 2004; 147: 494-501.
13. Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, et al. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. Circulation 2005; 111: 3411-9.
14. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. Circulation 2006; 114: 838-54.
15. Kim MP, Zhou M, Wahl LM. Angiotensin II increases human monocyte matrix metalloproteinase-1 through the AT2 receptor and prostaglandin E2: implications for atherosclerotic plaque rupture. J Leukoc Biol 2005; 78: 195-201.
16. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Reboldi GP. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? Eur Heart J 2005; 26: 2381-6.
17. Suzuki J, Iwai M, Mogi M, et al. Eplerenone with valsartan effectively reduces atherosclerotic lesion by attenuation of oxidative stress and inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26: 917-21.
18. Barker TA, Massett MP, Korshunov VA, Mohan AM, Kennedy AJ, Berk BC. Angiotensin II type 2 receptor expression after vascular injury: differing effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade. Hypertension 2006; 48: 942-9.
19. Yano H, Hibi K, Kimura K, et al. Effects of angiotensin-II receptor blockers on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an intravascular ultrasound (IVUS) study [abstract]. J Am Coll Cardiol 2006; 47 (Suppl A): 215A.
20. McMurray J, Solomon S, Pieper K, et al. The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). J Am Coll Cardiol 2006; 47: 726-33.
21. Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M, et al, for the Jikei Heart Study Group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. Lancet 2007; 369: 1431-9.
22. Schmidt BM, Georgens AC, Martin N, et al. Interaction of rapid nongenomic cardiovascular aldosterone effects with the adrenergic system. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 761-7.
23. Kobayashi N, Honda T, Hara K, et al. Eplerenone shows renoprotective effects by reducing LOX-1-mediated adhesion molecule expression and PKCepsilon-MAP kinase-p90RSK pathway activation [abstract]. Hypertension 2003; 42: 446.
24. Luft FC. Mechanisms and cardiovascular damage in hypertension. Hypertension 2001; 37 (2 Pt 2): 594-8.
25. 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.
26. Beygui F, Collet JP, Benoliel JJ, et al. High plasma aldosterone levels on admission are associated with death in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction. Circulation 2006; 114: 2604-10.
27. 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.
28. Pitt B, Remme W, 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.
29. Zannad F, Adamopoulos C, Fay R, Ahmed A, Filippatos G, Pitt B. How early should eplerenone be initiated in acute myocardial infarction complicated by heart failure? An analysis of early vs late initiation in the EPHESUS trial [abstract]. Eur Heart J 2007; 28 (Suppl): 52.
30. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis 1985; 27: 335-71.
31. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Mechanisms for the early mortality reduction produced by beta-blockade started early in acute myocardial infarction: ISIS-1. Lancet 1988; 1: 921-3.
32. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. Lancet 1986; 2: 57-66.
33. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 669-77.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.32.230 Mon, 29 Apr 2024, 06:30:00

34. 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.
35. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999; 318: 1730-7.
36. 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.
37. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. Circulation 1991; 83: 422-37.
38. Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T, et al. Short-term effects of early intravenous treatment with a beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardiac agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 407-16.
39. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 634-40.
40. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al, for the COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1622-32.