- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:17:19

L'inibizione dell'aldosterone nell'ipertensione arteriosa

Achille Venco, Anna Maria Grandi

Dipartimento di Medicina Clinica, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

Key words:
Aldosterone; Aldosterone antagonists; Canrenone; Diastolic function; Eplerenone; Hypertension; Myocardial hypertrophy; Spironolactone.

The interest in the therapeutic potential of aldosterone antagonists in essential hypertension comes from the recently discovered nonclassical pathways of aldosterone actions, above all the presence of extra-adrenal aldosterone production and the discovery of aldosterone proinflammatory and profibrotic actions. The review begins with the discussion of experimental studies on animals, demonstrating the role of aldosterone in cardiovascular remodeling and the effects of aldosterone blockade on hypertensive target organ damage. Then recent clinical studies are presented, that confirm in humans the deleterious role of aldosterone, in particular in the development of myocardial hypertrophy, cardiovascular fibrosis and arterial stiffness. Finally the results of clinical studies on essential hypertensive patients are discussed, evaluating the efficacy of aldosterone antagonists in lowering blood pressure, but, more important, in protecting against target organ damage.

(Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 1): 34S-42S)

© 2005 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Prof.ssa Anna Maria Grandi

Dipartimento di Medicina Clinica Università degli Studi dell'Insubria Viale Borri, 57 21100 Varese E-mail: amgrandi@libero.it

Simpson e Tait[1] 50 anni fa svilupparono una metodica ad alta sensibilità per l'attività mineralcorticoide, permettendo di individuare l'aldosterone. Per molto tempo si è ritenuto che l'aldosterone fosse prodotto soltanto nelle ghiandole surrenaliche, in risposta a stimoli quali angiotensina II, concentrazione di potassio, ormone adrenocorticotropo[2], e agisse sulle cellule renali epiteliali nel tubulo distale e nel dotto collettore, favorendo il riassorbimento del sodio e l'escrezione di potassio, influenzando quindi il volume ematico. Di conseguenza, gli antagonisti dell'aldosterone in passato sono stati utilizzati essenzialmente come diuretici risparmiatori di potassio, in differenti condizioni cliniche, con un uso antipertensivo limitato al trattamento dell'iperaldosteronismo primario. Recenti studi hanno tuttavia messo in evidenza come l'aldosterone svolga un numero assai più ampio di azioni, che sono il risultato di attività non epiteliali a livello cardiaco, vascolare e renale: tali attività hanno a che fare soprattutto con l'induzione di processi infiammatori, la sintesi di collagene e lo sviluppo di fibrosi interstiziale. Di conseguenza è ora evidente che l'aldosterone, a causa della grande varietà dei suoi effetti, ha un ruolo di primo piano nei processi fisiopatologici responsabili delle disfunzioni renali e cardiovascolari[3-5]. La maggiore conoscenza degli effetti dell'aldosterone sta portando ad un notevole ampliamento dell'area di impiego terapeutico degli antagonisti dell'aldosterone.

Nel corso dell'articolo verranno appunto affrontati due argomenti principali: 1) il ruolo dell'aldosterone nella fisiopatologia del danno d'organo in corso di ipertensione arteriosa; 2) il ruolo degli antagonisti dell'aldosterone nel trattamento dell'ipertensione essenziale.

Sintesi extrasurrenalica dell'aldosterone

Negli anni '90 studi sperimentali hanno dimostrato che l'aldosterone viene sintetizzato anche in numerose sedi extrasurrenaliche e agisce su altri tessuti, oltre alle cellule epiteliali renali. Infatti l'aldosterone può essere prodotto da cellule endoteliali, cellule della muscolatura liscia vasale e, localmente, nel cervello, nel miocardio e nelle pareti arteriose[6-10]. La sintesi locale dell'aldosterone è controllata dagli stessi stimoli che ne regolano la produzione surrenalica[8,9]. Sono stati inoltre individuati recettori citoplasmatici per l'aldosterone non solo nelle cellule epiteliali del rene, del colon, delle ghiandole salivari e sudoripare, ma anche nel cervello, nei cardiomiociti, nei fibroblasti e nelle cellule muscolari lisce vasali[11-14].

Effetti proinfiammatori e profibrotici dell'aldosterone

Studi sperimentali. La prima dimostrazione dell'azione profibrotica dell'aldosterone

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:17:19

si ebbe nel 1946, quando Selye[15] osservò nei ratti che la somministrazione di desossicorticosterone acetato (un prodotto intermedio della biosintesi dell'aldosterone, dotato di attività mineralcorticoide) induceva lo sviluppo di una sindrome caratterizzata dalla formazione di granulomi perivascolari a livello del circolo coronarico, renale e sistemico, con conseguente sviluppo di ipertensione arteriosa, necrosi miocardica e fibrosi. Studi successivi confermarono che i mineralcorticoidi provocavano infiammazione e fibrosi nei modelli animali, ma queste osservazioni furono dimenticate per quasi 40 anni. Nei primi anni '90, l'attenzione verso questi effetti "non tradizionali" dell'aldosterone aumentò in seguito alla realizzazione di studi sperimentali che dimostrarono il ruolo centrale svolto dall'ormone nello sviluppo di infiammazione e fibrosi a carico del miocardio e delle pareti vasali, ruolo indipendente dall'azione sulla pressione arteriosa. Weber e Brilla[16] osservarono nei ratti che la somministrazione cronica di aldosterone, associata ad una dieta ricca di sale, provocava lo sviluppo di ipertensione arteriosa e di fibrosi cardiaca, caratterizzata da accumulo di collagene in sede interstiziale e, in minore quantità, perivascolare; al contrario, ratti sottoposti ad una uguale somministrazione di aldosterone, ma con un'alimentazione a basso contenuto di sale, non mostravano né incremento pressorio, né aumento della fibrosi cardiaca[16]. Il diverso risultato era legato esclusivamente alla quantità di sale somministrata, e non al differente andamento dei valori pressori, come dimostrato da studi successivi. In particolare, Brilla et al.[17] valutarono tre modelli di ipertensione sperimentale nei ratti: ischemia renale unilaterale, iperaldosteronismo primario (infusione di aldosterone), bendaggio aortico sottorenale. Gli autori rilevarono che l'incremento della fibrosi miocardica si realizzava in ugual misura sia nel ventricolo sinistro ipertrofico, sottoposto a sovraccarico pressorio, sia nel ventricolo destro normoteso e non ipertrofico nei ratti con ipertensione arteriosa indotta da ischemia renale unilaterale o da iperaldosteronismo, mentre la fibrosi miocardica non si sviluppava in nessuno dei due ventricoli nei ratti con ipertensione arteriosa causata da bendaggio aortico sottorenale. Mentre i valori pressori e l'entità dell'ipertrofia miocardica erano sovrapponibili nei tre modelli sperimentali, erano invece diversi i profili ormonali: nell'ipertensione renovascolare aumentavano i livelli plasmatici sia dell'angiotensina II sia dell'aldosterone, mentre nell'iperaldosteronismo aumentava solo l'aldosterone e nel bendaggio aortico sottorenale le concentrazioni di entrambe le sostanze non aumentavano[17]. Di conseguenza l'incremento della pressione era responsabile dello sviluppo dell'ipertrofia ventricolare sinistra, mentre la fibrosi miocardica era determinata principalmente dall'aumento dei livelli di aldosterone, indipendentemente dalla pressione arteriosa e dalla concentrazione di angiotensina II[17]. Inoltre veniva messo in evidenza che la fibrosi cardiaca in risposta all'eccesso di aldosterone si sviluppava indipendentemente dall'ipertrofia miocardica, in quanto il grado di fibrosi era simile in entrambi i ventricoli, mentre l'ipertrofia cardiaca si era sviluppata solo nel ventricolo sinistro sottoposto al sovraccarico pressorio. Un successivo studio[18] ha approfondito la valutazione del legame tra ipertensione arteriosa e fibrosi interstiziale cardiaca provocata dall'aldosterone: gli autori hanno confrontato due gruppi di ratti, uno sottoposto ad infusione periferica di aldosterone e l'altro ad infusione periferica di aldosterone e contemporanea infusione intracerebroventricolare di RU-28318, antagonista selettivo dei recettori centrali per l'aldosterone. In questo secondo gruppo l'effetto proipertensivo dell'infusione di aldosterone era completamente inibito dalla somministrazione di RU-28318, ma l'entità e la distribuzione della fibrosi miocardica erano identiche a quelle riscontrate nell'altro gruppo che aveva sviluppato ipertensione per l'effetto non antagonizzato dell'aldosterone. Questi risultati hanno confermato che l'azione profibrotica dell'aldosterone non dipende dall'aumento della pressione arteriosa ed è collegata piuttosto ad un'azione locale e diretta dell'aldosterone sul cuore, non inibita dal RU-28318[18].

In ratti trattati con aldosterone e dieta ad elevato contenuto di sale, la somministrazione di enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)-inibitore o di bloccante dei recettori per l'angiotensina II (ARB) riduce l'entità dell'incremento pressorio, ma non previene l'incremento nella fibrosi cardiaca, confermando che questo è un effetto diretto dell'aldosterone, indipendente da renina e angiotensina II; nello stesso modello, il blocco dei recettori dei mineralcorticoidi riduce in misura modesta la pressione arteriosa e l'ipertrofia cardiaca, ma inibisce completamente l'incremento del collagene interstiziale in entrambi i ventricoli[19]. Altri studi sperimentali hanno confermato che il blocco dei recettori dei mineralcorticoidi previene lo sviluppo di fibrosi aortica e miocardica sia nell'ipertensione essenziale, sia nelle forme secondarie[20]. Studi sperimentali hanno dimostrato in ratti normotesi vecchi, in ratti con ipertensione nefrovascolare, con iperaldosteronismo primario (infusione di aldosterone) o con ipertensione spontanea, che l'antagonista dell'aldosterone previene lo sviluppo della fibrosi miocardica e, in misura minore, quella a carico delle pareti arteriose, migliorando la distensibilità parietale, anche se non normalizza la pressione arteriosa e non previene lo sviluppo di ipertrofia miocardica[21,22]. Particolarmente interessante dal punto di vista clinico è la dimostrazione sperimentale che l'inibizione dell'aldosterone non solo previene lo sviluppo, ma può anche indurre la regressione della fibrosi interstiziale miocardica già presente[23].

Simili risultati sperimentali sono stati ottenuti valutando il danno vascolare renale. L'inibizione dei recettori per l'aldosterone ha portato ad una diminuzione della sclerosi glomerulare e del danno vascolare sia in ratti spontaneamente ipertesi[24], sia in modelli di danno

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:17:19

renale renina-dipendente[25], in assenza di variazioni della pressione arteriosa.

I meccanismi fisiopatologici alla base dell'azione proinfiammatoria e profibrotica dell'aldosterone non sono ancora completamente chiariti. Sembra che l'entità dell'assunzione di sodio sia un prerequisito essenziale nei modelli animali di fibrosi cardiovascolare provocata dall'aldosterone[10,16,18]. Quest'ultimo inibisce il rilascio di ossido nitrico[26], amplifica la risposta tissutale all'angiotensina II[27,28] e aumenta la capacità di legame dei recettori AT_1 nelle cellule muscolari lisce vasali[29]. È stato inoltre dimostrato che nel cuore di ratto l'aldosterone aumenta e lo spironolattone diminuisce la densità dei recettori AT_1[30].

L'ipotesi che l'aldosterone, agendo sui recettori cardiovascolari per i mineralcorticoidi, possa aumentare direttamente la produzione di collagene da parte dei fibroblasti[31] è stata smentita da studi sperimentali su colture di fibroblasti che hanno mostrato la mancanza di un effetto diretto dell'aldosterone sulla sintesi di collagene[32,33]. Studi più recenti indicano un differente meccanismo fisiopatologico per la fibrosi cardiovascolare provocata dall'aldosterone: il primo stadio sembra essere l'induzione di uno stress ossidativo che conduce ad un fenotipo proinfiammatorio/fibrogenico che coinvolge lo spazio perivascolare delle arterie coronarie intramurali e il miocardio di entrambi i ventricoli, con la conseguente attivazione dei fibroblasti e lo sviluppo di fibrosi perivascolare e interstiziale[34-36]. È stato dimostrato che nei ratti il trattamento con aldosterone associato ad elevate dosi di sale provoca uno stress ossidativo con reazione infiammatoria vascolare e perivascolare, caratterizzata dall'infiltrazione di monociti e macrofagi e dall'aumentata espressione di molecole di adesione, chemochine e citochine[34-37]. L'infiammazione può anche interessare vasi renali e cerebrali, portando nel tempo alla fibrosi, e può essere inibita dalla somministrazione contemporanea di antagonisti dell'aldosterone[38-42]. Inoltre l'aldosterone interviene a mediare alcuni effetti vascolari dell'angiotensina II, in parte attraverso un aumento dello stress ossidativo[42], e interagisce con l'angiotensina II anche incrementando l'espressione dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1[43], che favorisce lo sviluppo di fibrosi, inibendo la produzione di plasmina e diminuendo la secrezione e l'attivazione di metalloproteasi[44].

In conclusione, gli studi sperimentali hanno dimostrato in modo convincente che l'aldosterone esercita effetti proinfiammatori e profibrotici su cuore, vasi e reni. Questi effetti, indipendenti dall'angiotensina II e dai valori pressori, possono essere prevenuti o ridotti mediante il blocco dei recettori per i mineralcorticoidi.

Studi clinici. Passando dagli studi sperimentali a quelli clinici, l'iperaldosteronismo primario costituisce la condizione ideale da esaminare per confermare nell'uomo il ruolo dell'aldosterone nello sviluppo del danno cardiovascolare e renale, dimostrando inoltre che tale ruolo è svolto indipendentemente dai valori pressori e dagli altri componenti del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA). Confrontati con pazienti affetti da ipertensione essenziale, i soggetti con iperaldosteronismo primario, a parità di età, sesso ed entità dell'ipertensione, mostrano una maggiore ipertrofia miocardica e una più grave compromissione della funzione diastolica del ventricolo sinistro[45,46]. È opportuno sottolineare che nello studio di Rossi et al.[45] la concentrazione plasmatica di aldosterone correlava direttamente con lo spessore del setto e della parete ventricolare ed era correlata inversamente con i parametri di funzione diastolica ventricolare sinistra. In confronto a pazienti con ipertensione essenziale, nei soggetti con iperaldosteronismo primario sono state riscontrate inoltre una più alta incidenza di albuminuria[47] e di ischemia cerebrale[48,49] e una maggiore disfunzione endoteliale, predittiva di successivi eventi vascolari[50,51]. Nell'ipertensione essenziale, così come nello scompenso cardiaco, si è dimostrato che i livelli plasmatici di aldosterone sono inversamente correlati con la compliance arteriosa[52,53]. Alterazioni patologiche della morfologia del ventricolo sinistro (rimodellamento e ipertrofia concentrica) si associano a più alti livelli di aldosterone nei pazienti con ipertensione essenziale[54,55]. Un recente studio[56], oltre a confermare l'"inappropriato" innalzamento dell'aldosterone plasmatico rispetto ad una bassa attività reninica plasmatica negli afroamericani ipertesi, ha rilevato una correlazione diretta dei livelli di aldosterone sia con la pressione arteriosa, sia con la massa cardiaca nel sottogruppo di afroamericani obesi ipertesi. Inoltre Fagard et al.[57], valutando le caratteristiche morfo-funzionali del ventricolo sinistro in pazienti con ipertensione essenziale, hanno evidenziato una significativa associazione tra alti livelli plasmatici di aldosterone e compromissione della funzione diastolica, un risultato questo bene in accordo con gli studi sperimentali che hanno dimostrato l'azione profibrotica dell'aldosterone.

A confermare ulteriormente la tossicità cardiovascolare dell'aldosterone concorre anche la dimostrazione dell'effetto protettivo dello spironolattone, che migliora la vasodilatazione endotelio-dipendente e incrementa la bioattività dell'ossido nitrico in pazienti con scompenso cardiaco congestizio[58]; anche in questo studio la pressione arteriosa non si modificava durante assunzione di antagonista dell'aldosterone, dimostrando ancora una volta che gli effetti sistemici non erano di per sé responsabili del miglioramento della disfunzione endoteliale.

L'importanza clinica degli effetti dell'aldosterone aumenta se si considera che durante l'inibizione cronica del SRAA con ACE-inibitori o ARB, i livelli dell'aldosterone, dopo un'iniziale diminuzione, possono ritornare rapidamente a valori uguali o superiori a quelli pre-trattamento. Questo fenomeno, noto come "aldosterone escape"[59,60], è stato descritto per la prima volta in soggetti ipertesi[61]. Non sono state rilevate dif-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:17:19

ferenze significative tra pazienti con e senza "aldosterone escape" per quanto riguarda esami di laboratorio, caratteristiche cliniche o dosaggio degli ACE-inibitori; inoltre, anche in presenza di questo fenomeno il controllo dei valori pressori può essere soddisfacente[61,62]. Nella genesi dell'escape dell'aldosterone sono probabilmente coinvolti diversi meccanismi, tra i quali un'insufficiente inibizione dell'attività dell'ACE, la sintesi di angiotensina II attraverso vie alternative all'ACE, l'azione dell'angiotensina II sui recettori AT_2[60,63]. Qualunque siano i meccanismi, l'escape dell'aldosterone può ridurre gli effetti protettivi degli ACE-inibitori e degli ARB, come dimostrato, per esempio, in uno studio su pazienti ipertesi essenziali trattati con ACE-inibitore per 40 settimane: la pressione arteriosa era diminuita significativamente in tutti i pazienti, mentre l'ipertrofia miocardica risultava regredita solo nel gruppo senza "aldosterone escape"[62]. Un recente studio sperimentale su ratti spontaneamente ipertesi, oltre a confermare che l'escape dell'aldosterone si verifica anche durante trattamenti a lungo termine con ARB, verosimilmente attraverso un meccanismo AT_2-dipendente, ha dimostrato che la contemporanea somministrazione di spironolattone a bassa concentrazione aumenta l'effetto cardioprotettivo della terapia con ARB, senza indurre nessun ulteriore incremento dell'effetto antipertensivo[63].

Antagonisti non selettivi e selettivi dell'aldosterone: dallo spironolattone all'eplerenone

Considerando i bloccanti dei recettori per l'aldosterone, dobbiamo distinguere tra bloccanti non selettivi, come lo spironolattone, e l'eplerenone, un bloccante selettivo di recente introdotto negli Stati Uniti e ancora non disponibile in Italia. Nonostante i suoi positivi effetti terapeutici, l'uso dello spironolattone in pazienti con ipertensione arteriosa o scompenso cardiaco congestizio è stato limitato dagli effetti collaterali indotti in uomini (impotenza e ginecomastia) e donne (disturbi mestruali). Questi effetti negativi sono dovuti al legame dello spironolattone e dei prodotti intermedi del suo metabolismo con i recettori androgeni e progestinici. Il canrenone, un farmaco disponibile in Italia e in Francia, è il principale metabolita attivo dello spironolattone, quindi non determina la formazione di prodotti intermedi con effetti antiandrogeni e progestinici e si associa perciò ad un'incidenza molto bassa di effetti collaterali[64]. Recentemente la Food and Drug Administration ha approvato per il trattamento dell'ipertensione un antagonista selettivo dell'aldosterone, l'eplerenone. Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'eplerenone ha un'affinità per i recettori dell'aldosterone da 10 a 20 volte inferiore rispetto allo spironolattone[65], ma studi nell'uomo indicano che il farmaco ha un'efficacia pari al 50-75% dell'efficacia dello spironolattone[66]. L'eplerenone ha un'affinità di legame per i recettori androgeni e progestinici da 100 a 1000 volte inferiore rispetto all'affinità dello spironolattone. L'eplerenone ha un tempo di dimezzamento compreso tra 4 e 6 ore, mentre lo spironolattone viene convertito in metaboliti attivi, tra i quali il canrenone, i cui tempi di dimezzamento vanno da 17 a 22 ore.

Come era prevedibile, l'incidenza di effetti collaterali legati all'attivazione progestinica e androgenica è più bassa durante il trattamento con eplerenone che con spironolattone. In studi controllati di durata ≥ 6 mesi, ginecomastia e/o mastodinia sono insorte nell'1.6% dei maschi[67], mentre durante terapia con spironolattone la percentuale è stata del 6.9% nei pazienti con ipertensione essenziale[68].

Il principale effetto collaterale dell'eplerenone, così come degli antagonisti non selettivi dell'aldosterone, è un aumento dose-dipendente della concentrazione plasmatica di potassio. L'iperkaliemia insorge più frequentemente ed è di maggiore entità nei soggetti con insufficienza renale, diabete mellito e microalbuminuria. Con l'eplerenone l'incidenza di iperkaliemia (potassio > 5.5 mmol/l) è stata del 2.6, 5.6 e 10.4% in pazienti con clearance della creatinina basale rispettivamente > 100 ml/min, compresa tra 70 e 100 ml/min e < 70 ml/min[67]. Nei pazienti con diabete mellito tipo 2 e microalbuminuria la frequenza dell'iperpotassiemia è stata del 33% nei soggetti trattati con l'eplerenone e del 38% nei soggetti trattati con eplerenone ed enalapril[69].

Antagonisti dell'aldosterone nell'ipertensione essenziale

Studi clinici sull'efficacia antipertensiva. Nell'ambito della terapia antipertensiva, l'uso degli antagonisti dell'aldosterone trova la sua consolidata indicazione nell'iperaldosteronismo primitivo, condizione che si ritiene attualmente responsabile di almeno il 10% dei casi di ipertensione arteriosa essenziale[70]. Sono ormai disponibili molti dati circa l'efficacia e la tollerabilità dell'eplerenone nei pazienti con ipertensione essenziale. L'effetto antipertensivo dipende dal dosaggio, che varia da 50 a 400 mg/die (quest'ultimo dosaggio equivale a 100 mg/die di spironolattone). Qualunque sia la dose/die, l'effetto antipertensivo è maggiore se il farmaco viene assunto in due somministrazioni invece che in monosomministrazione[66]. Considerando tutti gli studi pubblicati, né l'età né il sesso influiscono sull'efficacia antipertensiva dell'eplerenone[67], mentre, come era prevedibile, il farmaco è più efficacie degli ARB nell'ipertensione a renina bassa[71]. Nei soggetti anziani con ipertensione sistolica, l'eplerenone, confrontato con l'amlodipina, mostra un'efficacia simile sia nel ridurre i valori pressori, sia nel migliorare la compliance arteriosa, mentre risulta più efficace nel ridurre l'albuminuria[72]. L'eplerenone ha un'efficacia antipertensiva simile a quella dell'enalapril[73]. L'aggiunta di eplerenone (da 50 a 100 mg/die) in pazienti già in terapia con ACE-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:17:19

inibitori o ARB determina un'ulteriore modesta riduzione dei valori di pressione sistolica in entrambi i gruppi e di pressione diastolica solo nel gruppo trattato con ARB[74].

In realtà il ricorso agli antagonisti dell'aldosterone nel trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale difficilmente può essere motivato solo dalla loro azione antipertensiva. Infatti sono disponibili molte altre classi di farmaci antipertensivi, con un'ampia gamma di dosaggi e di possibili associazioni, sufficienti a controllare efficacemente la pressione arteriosa nella maggior parte dei pazienti. Inoltre la combinazione degli antagonisti selettivi o non selettivi dell'aldosterone con altri inibitori del SRAA ha un effetto molto limitato in termini di ulteriore riduzione pressoria.

Studi clinici degli effetti sui danni d'organo. La protezione dal danno d'organo nei pazienti ipertesi è diventata sempre più importante. Le differenti classi di farmaci, a parità di effetto antipertensivo, hanno efficacia diversa nei confronti dei danni d'organo e quindi anche in termini di riduzione di morbilità e mortalità. Proprio l'efficacia nella protezione contro il danno d'organo rappresenta la principale ragione del crescente interesse per gli antagonisti dell'aldosterone come strumento nel trattamento dell'ipertensione. Il rimodellamento cardiaco nell'ipertensione essenziale è caratterizzato da ipertrofia dei cardiomiociti, come meccanismo di adattamento al sovraccarico cronico di pressione, e da aumento della fibrosi cardiaca, causato principalmente dall'attivazione del SRAA[75-77]. L'aumento del contenuto di collagene miocardico gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo della disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, sia riducendo la velocità di rilasciamento attivo, sia aumentando la rigidità di parete del ventricolo: la disfunzione diastolica è la prima alterazione funzionale che si sviluppa nella cardiopatia ipertensiva, mentre la disfunzione sistolica compare solo più tardivamente[78,79]. L'ipertrofia del ventricolo sinistro comporta di per se stessa, indipendentemente dai valori pressori, un significativo aumento del rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti ipertesi[80]. Di conseguenza, la regressione dell'ipertrofia costituisce ormai un importante obiettivo della terapia antipertensiva. Molti studi clinici hanno dimostrato in modo convincente che un efficace controllo dei valori pressori mantenuto per un lungo periodo di tempo è in grado di determinare la riduzione della massa miocardica, qualunque sia la terapia impiegata, tuttavia alcune classi di farmaci, in particolare gli ACE-inibitori e gli ARB, si sono rivelate più efficaci di altre sia nel ridurre l'ipertrofia miocardica, sia nel migliorare la funzione diastolica[81-85]. Questi effetti, in parte indipendenti dalla riduzione della pressione, sono dovuti all'azione diretta degli ACE-inibitori e degli ARB sul miocardio[84-86], a ulteriore conferma dell'importante ruolo che l'attivazione del SRAA gioca nello sviluppo della cardiopatia ipertensiva. Come già ricordato, l'efficacia degli ACE-inibitori e degli ARB nel ridurre l'attività del SRAA è limitata dal fenomeno dell'escape dell'aldosterone. Queste considerazioni, unite ai risultati sperimentali discussi in precedenza, costituiscono la base razionale per valutare il potenziale effetto protettivo dei bloccanti dell'aldosterone nei pazienti ipertesi essenziali.

Probabilmente il primo studio clinico che ha affrontato tale argomento è quello realizzato da Sato et al.[87] nel 1999: 18 pazienti con ipertensione essenziale sono stati divisi in due gruppi, uno trattato con enalapril e uno trattato con enalapril + spironolattone a basso dosaggio (25 mg/die) per 9 mesi. Entrambi i trattamenti inducevano una riduzione pressoria di entità sovrapponibile, ma la regressione dell'ipertrofia miocardica era significativamente maggiore nel gruppo trattato con enalapril e spironolattone. Allo scopo di chiarire il possibile meccanismo d'azione dello spironolattone, gli stessi autori, in un successivo studio[88], hanno valutato le modificazioni della concentrazione plasmatica del peptide procollagene amino-terminale di tipo III (PIIINP), un marker della sintesi del collagene, in due gruppi di ipertesi, uno trattato con ACE-inibitore e uno con ACE-inibitore + spironolattone per 6 mesi. La pressione arteriosa diminuiva in modo significativo in entrambi i gruppi, mentre i livelli plasmatici di PIIINP diminuivano solo nel gruppo trattato con ACE-inibitore + spironolattone; la riduzione era maggiore nei pazienti con concentrazioni basali più elevate e correlava in modo significativo con la variazione della massa miocardica[88]. Questi risultati suggeriscono che nei pazienti con ipertensione essenziale lo spironolattone sia in grado di limitare il turnover del collagene, rappresentando quindi un importante strumento di protezione dal danno cardiaco. Uno studio successivo[89] con un periodo di follow-up più lungo ha confermato questi risultati: negli ipertesi essenziali con ipertrofia miocardica, dopo 15 mesi di trattamento con ACE-inibitore oppure con ACE-inibitore più spironolattone a basso dosaggio, la riduzione della pressione arteriosa era di analoga entità nei due gruppi, mentre la riduzione dell'ipertrofia miocardica, significativa in entrambi i gruppi, era maggiore nel gruppo trattato con spironolattone. Anche in questo studio la concentrazione plasmatica di PIIINP non subiva variazioni nei pazienti trattati solo con ACE-inibitore, mentre diminuiva in maniera significativa nel gruppo trattato con ACE-inibitore e spironolattone, con una significativa correlazione tra le variazioni della massa miocardica e le variazioni dei livelli di PIIINP[89]. Nello stesso studio, Sato et al.[89] valutavano anche la funzione diastolica del ventricolo sinistro, utilizzando parametri derivati dallo studio Doppler del flusso transmitralico: i parametri diastolici miglioravano in misura analoga nei due gruppi di trattamento. Un risultato diverso è emerso da uno studio di Grandi et al.[90] che hanno valutato la funzione diastolica del ventricolo sinistro non soltanto sulla base di indici derivati dall'analisi Doppler, ma utilizzando anche parametri diastolici ot-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:17:19

tenuti dall'elaborazione computerizzata dell'ecocardiogramma M-mode del ventricolo sinistro. Questi parametri[91], meno utilizzati rispetto agli indici derivati dall'analisi Doppler del flusso transmitralico, sono più specifici nel distinguere tra funzione diastolica normale e compromessa in presenza di ipertrofia miocardica e sono molto meno influenzati dall'età e dalla frequenza cardiaca rispetto agli indici Doppler[92]. Allo scopo di valutare l'effetto del trattamento con antialdosteronico a bassa dose sulla disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, gli autori hanno realizzato uno studio prospettico, controllato e randomizzato su pazienti con ipertensione essenziale mai trattata e disfunzione diastolica del ventricolo sinistro. I pazienti sono stati sottoposti a terapia con ACE-inibitori, associando se necessario un calcioantagonista, per ottenere una stabile riduzione della pressione arteriosa (< 140/90 mmHg) per almeno 6 mesi; successivamente metà dei pazienti è stata randomizzata ad aggiungere alla terapia in corso 50 mg/die di canrenone, per un secondo periodo di 6 mesi. Alla fine della prima fase dello studio si era rilevata una significativa riduzione della pressione arteriosa e dell'ipertrofia miocardica, associata ad un incremento degli indici di funzione diastolica. Dopo il secondo periodo di 6 mesi, mentre la pressione arteriosa non si era modificata e la massa miocardica era andata incontro ad un'ulteriore riduzione di entità sovrapponibile nei due gruppi, la funzione diastolica era migliorata in modo significativamente maggiore nel gruppo trattato anche con canrenone. Tale miglioramento, che non poteva essere spiegato da un differente andamento dei valori pressori o dell'ipertrofia miocardica, è stato collegato ad un'azione diretta del farmaco sul miocardio. Considerando i risultati degli studi clinici e sperimentali già citati, si può ipotizzare che il canrenone, inibendo l'azione profibrotica dell'aldosterone, porti ad un relativo incremento della degradazione del collagene, con una riduzione netta del contenuto di collagene del miocardio e un conseguente miglioramento della funzione diastolica.

L'efficacia del blocco dell'aldosterone nella protezione contro il danno d'organo è documentata anche da studi realizzati con l'eplerenone, in particolare in due condizioni: pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra[93] e pazienti diabetici-ipertesi con microalbuminuria[69]. Nel primo lavoro, pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra sono stati arruolati in uno studio randomizzato, in doppio cieco, della durata di 9 mesi, mirato a confrontare l'efficacia e la tollerabilità di tre trattamenti: eplerenone, enalapril, associazione eplerenone ed enalapril (studio 4E-LVH)[93]. Il trattamento con eplerenone è risultato efficace quanto quello con enalapril nel ridurre l'ipertrofia miocardica, mentre la combinazione di eplerenone ed enalapril ha indotto una regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra significativamente maggiore rispetto al solo eplerenone e superiore anche rispetto al solo enalapril, anche se in questo secondo caso la differenza non raggiungeva la significatività statistica. La combinazione eplerenone/enalapril è risultata anche significativamente più efficace del solo eplerenone o del solo enalapril nel ridurre l'escrezione urinaria di albumina, ad indicare il carattere additivo dell'azione nefroprotettiva degli antagonisti dell'aldosterone e degli ACE-inibitori. Un risultato analogo è emerso anche dallo studio realizzato con modalità sovrapponibili al 4E-LVH, ma condotto in pazienti ipertesi con diabete mellito tipo 2 e microalbuminuria (studio 4E-DM)[69]: anche in questo gruppo il blocco dei recettori per l'aldosterone è risultato efficace quanto l'ACE-inibitore nel ridurre l'albuminuria, mentre la terapia combinata ha prodotto una riduzione della microalbuminuria significativamente maggiore rispetto a ciascuna delle due monoterapie. Va sottolineato che in ciascuno dei tre gruppi di trattamento l'effetto antiproteinurico era indipendente dall'entità del calo pressorio, ad indicare un'azione nefroprotettiva diretta di entrambe le classi di farmaci.

Alcuni altri aspetti di questi studi clinici meritano di essere presi in considerazione. Prima di tutto è opportuno evidenziare che tutti i pazienti ipertesi arruolati avevano livelli plasmatici di renina e di aldosterone nella norma, per cui gli antagonisti dell'aldosterone risultano utili non solo nell'iperaldosteronismo primario o nell'ipertensione a renina bassa, ma in generale nei pazienti ipertesi, indipendentemente dal profilo della renina. In secondo luogo, negli studi di Sato et al.[87-89] e Grandi et al.[90] l'effetto protettivo aggiuntivo del blocco dell'aldosterone è stato ottenuto con bassi dosaggi degli antagonisti dell'aldosterone, assai inferiori rispetto al consueto dosaggio utilizzato per ottenere un effetto diuretico. Infine la combinazione di ACE-inibitori con basse dosi di antagonisti dell'aldosterone non ha indotto variazioni clinicamente rilevanti dei livelli plasmatici di potassio.

Conclusioni

Studi clinici e sperimentali hanno fornito prove convincenti del fatto che l'aldosterone svolge un ruolo fondamentale nella fisiopatologia del danno d'organo nell'ipertensione arteriosa. Un'ampia serie di dati mostra che gli antagonisti dell'aldosterone sono in grado non solo di prevenire lo sviluppo dei danni cardiovascolari, ma anche di far regredire, almeno parzialmente, alterazioni morfo-funzionali già presenti. Di conseguenza questi farmaci possono essere degli strumenti preziosi nel trattamento dei pazienti ipertesi, non solo e non tanto per controllare i valori pressori, ma soprattutto per proteggere gli organi bersaglio. Studi su grandi numeri di pazienti e con lunghi periodi di follow-up, sono necessari per verificare l'efficacia a lungo termine degli antagonisti dell'aldosterone nell'ipertensione essenziale, soprattutto il loro impatto sulla morbilità cardiovascolare (incidenza di scompenso cardiaco, insufficienza renale, ecc.) e sulla mortalità. Appare comunque già

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:17:19

ragionevole utilizzare tali farmaci nei pazienti con ipertensione essenziale, anche con un profilo renina-aldosterone normale, come terapia di associazione, almeno per i soggetti che presentano ipertrofia miocardica e disfunzione diastolica, o microalbuminuria. L'effetto protettivo può essere ottenuto con bassi dosaggi di antagonisti dell'aldosterone e ha carattere additivo rispetto a quello indotto da altri farmaci che agiscono sul SRAA.

Riassunto

Il rinnovato interesse per il ruolo terapeutico degli antagonisti dell'aldosterone nell'ipertensione arteriosa essenziale trae origine dalla recente scoperta di meccanismi d'azione "non tradizionali" dell'aldosterone, in particolare dalla dimostrazione che l'aldosterone è prodotto in sedi extrasurrenaliche ed ha azione profibrotica e proinfiammatoria. L'articolo prende dapprima in esame gli studi sperimentali su modelli animali, che hanno messo in evidenza il ruolo dell'aldosterone nel rimodellamento cardiovascolare e gli effetti del blocco dell'aldosterone sui danni d'organo nell'ipertensione. Sono quindi presentati recenti studi clinici che confermano anche nell'uomo gli effetti dell'aldosterone in particolare sullo sviluppo dell'ipertrofia miocardica e della fibrosi cardiovascolare. Infine vengono discussi i risultati di alcuni studi in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale, studi che hanno valutato l'efficacia degli antagonisti dell'aldosterone sia nel ridurre i valori pressori, sia soprattutto, nella protezione contro il danno d'organo.

Parole chiave: Aldosterone; Antagonisti dell'aldosterone; Canrenone; Eplerenone; Funzione diastolica; Ipertensione arteriosa; Ipertrofia miocardica; Spironolattone.

Bibliografia

1. Simpson SA, Tait JF. Physicochemical methods of detection of a previously unidentified adrenal hormone. Mem Soc Endocrinol 1953; 2: 9-24.
2. Espiner E, Nichols M. The renin-angiotensin system. London: Gower Medical Publishing, 2002: 22.1-33.24.
3. Doggrell SA, Brown L. The spironolactone renaissance. Exp Opin Invest Drugs 2001; 10: 943-54.
4. Sica DA. Aldosterone receptor blockade: a therapy resurrected. Heart Dis 2003; 5: 85-8.
5. Williams JS, Williams GH. 50th Anniversary of aldosterone. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2364-72.
6. Hatakeyama H, Miyamori I, Fujita T, Takeda Y, Takeda R, Yamamoto H. Vascular aldosterone. Biosynthesis and a link to angiotensin II-induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells. J Biol Chem 1994; 269: 24316-20.
7. Takeda Y, Miyamori I, Yoneda T, et al. Regulation of aldosterone synthase in human vascular endothelial cells by angiotensin II and adrenocorticotropin. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2797-800.
8. Gomez-Sanchez CE, Zhou MY, Cozza EN, Morita H, Foucking MF, Gomez-Sanchez EP. Aldosterone biosynthesis in the rat brain. Endocrinology 1997; 138: 3369-73.
9. Silvestre JS, Robert V, Heymes C, et al. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat: physiological regulation. J Biol Chem 1998; 273: 4883-91.
10. Takeda Y, Yoneda T, Demura M, Furukawa K, Miyamori I, Mabuchi H. Effects of high sodium intake on cardiovascular aldosterone synthesis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. J Hypertens 2001; 19: 635-9.
11. Patel PD, Sherman TJ, Goldman DJ, Watson SJ. Molecular cloning of a mineralocorticoid (type 1) receptor complementary DNA, from rat hippocampus. Mol Endocrinol 1989; 3: 1877-85.
12. Lombes M, Alfaidy N, Eugene E, Lessana A, Barman N, Bonvalet JP. Prerequisite for cardiac aldosterone action. Mineralocorticoid receptor and 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart. Circulation 1995; 92: 175-82.
13. Funder JW, Pearce PT, Smith R, Campbell J. Vascular type I aldosterone binding sites are physiological mineralocorticoid receptors. Endocrinology 1989; 125: 2224-6.
14. Takeda Y, Miyamori I, Inaba S, et al. Vascular aldosterone in genetically hypertensive rats. Hypertension 1997; 29: 45-8.
15. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. J Clin Endocrinol 1946; 6: 117-230.
16. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. Circulation 1991; 83: 1849-65.
17. Brilla CG, Pick R, Tan LP, Janicki JS, Weber KT. Remodeling of the rat right and left ventricle in experimental hypertension. Circ Res 1990; 67: 1355-64.
18. Young M, Head G, Funder J. Determinants of cardiac fibrosis in experimental hypermineralocorticoid states. Am J Physiol 1995; 269: E657-E662.
19. Young MJ, Funder JW. The renin-angiotensin-aldosterone system in experimental mineralocorticoid-salt-induced cardiac fibrosis. Am J Physiol 1996; 271: E883-E888.
20. Delcayre C, Silvestre JS, Garnier A, et al. Cardiac aldosterone production and ventricular remodeling. Kidney Int 2000; 57: 1346-51.
21. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension. Am J Cardiol 1993; 71: 12A-16A.
22. Lacolley P, Safar ME, Lucet B, Ledudal K, Labat C, Benetos A. Prevention of aortic and cardiac fibrosis by spironolactone in old normotensive rats. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 662-7.
23. Nicoletti A, Heudes D, Hinglais N, et al. Left ventricular fibrosis in renovascular hypertensive rats. Effect of losartan and spironolactone. Hypertension 1995; 26: 101-11.
24. Rocha R, Chander PN, Khanna K, Zuckerman A, Stier CT Jr. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. Hypertension 1998; 31: 451-8.
25. Brown NJ, Nakamura S, Ma LJ, et al. Aldosterone modulates plasminogen activator inhibitor-1 and glomerulosclerosis in vivo. Kidney Int 2000; 58: 1219-27.
26. Ikeda U, Kanbe T, Nakayama Y, Kawahara Y, Yokoyama M, Shimada K. Aldosterone inhibits nitric oxide synthesis in rat vascular smooth muscle cells induced by interleukin-1β. Eur J Pharmacol 1995; 290: 69-73.
27. Ullian ME, Schelling JR, Linas SL. Aldosterone enhances angiotensin II receptor binding and inositol phosphate responses. Hypertension 1992; 20: 67-73.
28. Sun Y, Ratajska A, Zhou G, Weber KT. Angiotensin con-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:17:19

verting enzyme and myocardial fibrosis in the rat receiving angiotensin II or aldosterore. J Lab Clin Med 1993; 122: 395-403.
29. Ullian ME, Walsh LG, Morinelli TA. Potentiation of angiotensin II action by corticosteroids in vascular tissue. Cardiovasc Res 1996; 32: 266-73.
30. Robert V, Heymes C, Silvestre JS, Sabri A, Swynghedaw B, Delcayre C. Angiotensin AT_1 receptor subtype as a cardiac target of aldosterone: role in aldosterone-salt-induced fibrosis. Hypertension 1999; 33: 981-6.
31. Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, Weber KT. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. J Mol Cell Cardiol 1994; 26: 809-20.
32. Fullerton MJ, Funder JW. Aldosterone and cardiac fibrosis: in vitro studies. Cardiovasc Res 1994; 28: 1863-7.
33. Kohler E, Bertschin S, Woodtli T, Resink T, Erne P. Does aldosterone-induced cardiac fibrosis involve direct effects on cardiac fibroblasts? J Vasc Res 1996; 33: 315-26.
34. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. Am J Physiol 2002; 283: H1802-H1810.
35. Sun Y, Zhang J, Lu L, Chen SS, Quinn MT, Weber KT. Aldosterone-induced inflammation in the rat heart. Role of oxidative stress. Am J Pathol 2002; 161: 1773-81.
36. Gerling IC, Sun Y, Ahokas RA, et al. Aldosteronism: an immunostimulatory state precedes proinflammatory/fibrogenic cardiac phenotype. Am J Physiol 2003; 285: H813-H821.
37. Brown NJ, Vaughan DE, Fogo AB. Aldosterone and PAI-1: implications for renal injury. J Nephrol 2002; 15: 230-5.
38. Rocha R, Stier CT Jr, Kifor I, et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. Endocrinology 2000; 141: 3871-8.
39. Yalcin AU, Dincer M, Aslan V, Gulbas Z. Effect of spironolactone on impaired fibrinolysis of hypertensive patients. Kidney Blood Press Res 2002; 25: 260-4.
40. Rocha R, Martin-Berger CL, Yang P, Scherrer R, Delyani J, McMahon E. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart. Endocrinology 2002; 143: 4828-36.
41. Feria I, Pichardo I, Juarez P, et al. Therapeutic benefit of spironolactone in experimental chronic cyclosporine A nephrotoxicity. Kidney Int 2003; 63: 43-52.
42. Virdis A, Neves MF, Amiri F, Viel E, Touyz RM, Schiffrin EL. Spironolactone improves angiotensin-induced vascular changes and oxidative stress. Hypertension 2002; 40: 504-10.
43. Brown NJ, Kim KS, Chen YQ, et al. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 336-44.
44. Loskutoff DJ, Quigley JP. PAI-1, fibrosis and the elusive provisional fibrin matrix. J Clin Invest 2000; 106: 1441-3.
45. Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, et al. Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. Circulation 1997; 95: 1471-8.
46. Napoli C, DiGregorio F, Leccese M, et al. Evidence of exercise-induced myocardial ischemia in patients with primary aldosteronism: the Cross-sectional Primary Aldosteronism and Heart Italian Multicenter Study. J Invest Med 1999; 47: 212-21.
47. Halimi JM, Mimram A. Albuminuria in untreated patients with primary aldosteronism or essential hypertension. J Hypertens 1995; 13: 1801-2.
48. Takeda R, Matsubara T, Miyamori I, Hatakeyama H, Morise T, for the Research Committee of Disorders of Adrenal Hormones in Japan. Vascular complications in patients with aldosterone producing adenoma in Japan: comparative study with essential hypertension. J Endocrinol Invest 1995; 18: 370-3.
49. Nishimura M, Uzu T, Fuji T, et al. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. Am J Kidney Dis 1999; 33: 261-6.
50. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzefl T. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Circulation 2001; 104: 2673-8.
51. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. Hypertension 1993; 21: 929-33.
52. Blacher J, Amah G, Girerd X, et al. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. Am J Hypertens 1997; 10: 1326-34.
53. Duprez DA, DeBuyzere ML, Rietzschel ER, et al. Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. Eur Heart J 1998; 19: 1371-6.
54. Muscholl MW, Schunkert H, Muders F, et al. Neurohumoral activity and left ventricular geometry in patients with essential hypertension. Am Heart J 1998; 135: 58-66.
55. Duprez DA, Bauwens FR, Buyzere ML, et al. Influence of arterial pressure and aldosterone in left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension. Am J Cardiol 1993; 71: 17A-20A.
56. El-Gharbawy AH, Nadig VS, Kotchen JM, et al. Arterial pressure, left ventricular mass and aldosterone in essential hypertension. Hypertension 2001; 37: 845-50.
57. Fagard RH, Lijnen PJ, Petrov VV. Opposite associations of circulating aldosterone and atrial natriuretic peptide with left ventricular diastolic function in essential hypertension. J Hum Hypertens 1998; 12: 195-202.
58. Farquharson CA, Struthers AD. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. Circulation 2000; 101: 594-7.
59. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. Circulation 1999; 100: 1056-64.
60. Sato A, Saruta T. Aldosterone breakthrough during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. Am J Hypertens 2003; 16: 781-8.
61. Lijnen PM, Staessen J, Fagard R, Amery A. Increase in plasma aldosterone during prolonged captopril treatment. Am J Cardiol 1982; 49: 1561-3.
62. Sato A, Saruta T. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. J Int Med Res 2001; 29: 13-21.
63. Naruse M, Tanabe A, Sato A, et al. Aldosterone breakthrough during angiotensin II receptor antagonist therapy in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Hypertension 2002; 40: 28-33.
64. Mantero F, Lucarelli G. Aldosterone antagonists in hypertension and heart failure. Ann Endocrinol 2000; 61: 52-60.
65. de Gasparo M, Joss U, Ramjoue HP, et al. Three new epoxyspironolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. J Pharmacol Exp Ther 1987; 240: 650-6.
66. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. Am J Hypertens 2002; 15: 709-16.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:17:19

67. Brown NJ. Eplerenone: cardiovascular protection. Circulation 2003; 107: 2512-8.
68. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. Am J Cardiol 1987; 60: 820-5.
69. Epstein M, Buckalew V, Martinez F, et al. Antiproteinuric efficacy of eplerenone, enalapril and eplerenone/enalapril combination in diabetic hypertensives with microalbuminuria. (abstr) Am J Hypertens 2002; 15: 24A.
70. Young WF Jr. Primary aldosteronism - changing concepts in diagnosis and treatment. Endocrinology 2003; 144: 2208-13.
71. Flack J, Oparil S, Pratt JH, et al. Efficacy and tolerability of eplerenone and losartan in hypertensive black patients and white patients. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1148-55.
72. White WB, Duprez D, St Hillaire R, et al. Effects of selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. Hypertension 2003; 41: 1021-6.
73. Burgess E, Niegowksa J, Tan KW, et al. Antihypertensive effects of eplerenone and enalapril in patients with essential hypertension. (abstr) Am J Hypertens 2002; 15: OR-51.
74. Krum H, Nolly H, Workman D, et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. Hypertension 2002; 40: 117-23.
75. Diez J, Laviades C, Mayor G, Gil MJ, Monreal I. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension: relation to cardiac alterations. Circulation 1995; 91: 1450-6.
76. Laviades C, Varo N, Fernandez J, et al. Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type I in essential hypertension. Circulation 1998; 98: 535-40.
77. Weber KT. Fibrosis and hypertensive heart disease. Curr Opin Cardiol 2000; 15: 264-72.
78. Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension: role of interstitial fibrosis and medial thickening of intramyocardial coronary arteries. Circ Res 1991; 69: 107-15.
79. Fouad FM, Slominski M, Tarazi RC. Left ventricular diastolic function in hypertension: relation to left ventricular mass and systolic function. J Am Coll Cardiol 1984; 3: 1500-6.
80. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JM. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann Intern Med 1991; 114: 345-52.
81. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. JAMA 1996; 275: 1507-13.
82. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. Am J Med 2003; 115: 41-6.
83. Grandi AM, Venco A, Bertolini A, et al. Left ventricular function after reversal of myocardial hypertrophy in systemic hypertension and response to acute increase of afterload by cold pressor test. Am J Cardiol 1992; 69: 1439-41.
84. Grandi AM, Bignotti M, Gaudio G, Zanzi P, Guasti L, Venco A. Ambulatory blood pressure and left ventricular changes during antihypertensive treatment: perindopril versus isradipine. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26: 737-41.
85. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. Circulation 2000; 102: 1388-93.
86. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 1004-10.
87. Sato A, Suzuki Y, Saruta T. Effects of spironolactone and angiotensin-converting enzyme inhibitor on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. Hypertens Res 1999; 22: 17-22.
88. Sato A, Takane H, Saruta T. High serum level of procollagen type III amino-terminal peptide contributes to the efficacy of spironolactone and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on left ventricular hypertrophy in essential hypertensive patients. Hypertens Res 2001; 24: 99-104.
89. Sato A, Hayashi M, Saruta T. Relative long-term effects of spironolactone in conjunction with an angiotensin-converting enzyme inhibitor on left ventricular mass and diastolic function in patients with essential hypertension. Hypertens Res 2002; 25: 837-42.
90. Grandi AM, Imperiale D, Santillo R, et al. Aldosterone antagonist improves diastolic function in essential hypertension. Hypertension 2002; 40: 647-52.
91. Upton MT, Gibson DG. The study of left ventricular function from digitized echocardiograms. Prog Cardiovasc Dis 1978; 20: 359-84.
92. Lee CH, Hogan JC, Gibson DG. Diastolic disease in left ventricular hypertrophy: comparison of M-mode and Doppler echocardiography for the assessment of rapid ventricular filling. Br Heart J 1991; 65: 194-200.
93. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of eplerenone, enalapril and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. The 4E-Left Ventricular Hypertrophy Study. Circulation 2003; 108: 1831-8.