- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:27:57

Tollerabilità ed efficacia dell'inibizione aldosteronica con canrenone nello scompenso cardiaco: l'esperienza nel mondo reale di un ambulatorio dedicato

Daniele Nassiacos, Sabina Meloni

U.O. di Cardiologia, Presidio Ospedaliero di Saronno, A.O. "Ospedale di Circolo" di Busto Arsizio, Saronno (VA)

Key words:
ACE-inhibitors; Beta-blockers; Canrenone; Heart failure; Hyperkalemia.

Background. **The aim of this study was to evaluate retrospectively the tolerability, safety and efficacy of antialdosterone therapy in patients with heart failure admitted to our ambulatory from June 1995 to September 2003.**

Methods. **One hundred and fifty-seven consecutive patients (mean age 64 ± 11.6 years) were enrolled in the study; they were in NYHA class I-IV, on ACE-inhibitor or angiotensin receptor blocker therapy, and were treated with canrenone if they were in NYHA class I-IV having experienced a previous cardiac event and did not show asymptomatic left ventricular dysfunction or creatinine levels at baseline ≥ 2.5 mg/dl, hyperkalemia ≥ 5.2 mEq/l, and poor compliance. The mean follow-up was 38.7 ± 21.2 months. Patients were divided into two groups according to either therapy (group 1: 124 patients, 79%, on antialdosterone therapy; group 2: 33 patients, 21%, on no antialdosterone therapy) or ischemic and non-ischemic etiology (group A: 71 patients, 45.2%, and group B: 86 patients, 54.8%, respectively). Serum creatinine and plasma potassium levels, left ventricular ejection fraction, NYHA class, adverse effects, and mortality were evaluated.**

Results. **The mean dose of canrenone was 37 ± 19.9 mg/day. Creatinine levels did not change significantly whereas potassium levels slightly increased in group 1 vs group 2 ($p < 0.01$) and in group A vs group B ($p < 0.01$). Treatment was discontinued by only 12 patients (8.1%) due to hyperkalemia in 8 cases (6.5%), gynecomastia in 2 cases (1.6%), urticaria in 1 case (0.8%), and nausea in 1 case (0.8%). Left ventricular ejection fraction increased in all groups ($p < 0.001$) with the exception of the subgroup B/group 2 (p = NS). The NYHA class improved significantly in group 1 ($p < 0.01$). The total mortality rate was 10.8% (17 cases), of which 10.5% (13 cases) in group 1 and 12.1% (4 cases) in group 2 and due to sudden death in 3 group 1 patients (2.4%) and in 2 group 2 patients (6%).**

Conclusions. **This study shows a good tolerability, safety, and efficacy, and poor adverse effects of canrenone therapy in combination with ACE-inhibitors, angiotensin receptor blockers and beta-blockers in patients with chronic heart failure. Therapy should be monitored by serial clinical and laboratory controls and gradually titrated up to the maximal tolerated dosage.**

(Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 1): 51S-65S)

© 2005 CEPI Srl

Per la corrispondenza:
Dr. Daniele Nassiacos
U.O. di Cardiologia
Presidio Ospedaliero di Saronno
A.O. "Ospedale di Circolo" di Busto Arsizio
Piazza Borella, 1
21047 Saronno (VA)
E-mail: dnassiacos@aobusto.it

Introduzione

La terapia antialdosteronica è entrata con difficoltà nel bagaglio farmaco-terapeutico dei medici che si occupano del trattamento dell'insufficienza cardiaca, nonostante i favorevoli risultati evidenziati nei trial fin qui condotti, su endpoint importanti, quali la riduzione di mortalità totale e ricoveri per scompenso cardiaco[1,2]. Le motivazioni di tale cautela possono essere adducibili a due principali elementi di fondo: da una parte il timore di complicazioni nella gestione di una terapia molto articolata, con il potenziale rischio di effetti collaterali gravi quali la comparsa di una disionia o il peggioramento della funzione renale, e dall'altra parte la consuetudine a riservare questo approccio farmacologico a pazienti che presentino segni e/o sintomi di ritenzione idrica e congestione presumibilmente secondo uno schema più vicino al modello fisiopatologico "emodinamico" dello scompenso, piuttosto che a quello più recente di tipo "neurormonale"[3,4]. In realtà la scelta di questo trattamento è supportata da numerosi studi clinici e sperimentali nei quali è stato ripetutamente documentato il fenomeno dell'"escape", ovvero di un nuovo incremento dell'aldosterone nei pazienti posti in trattamento con ACE-inibitori nello scompenso cardiaco cronico[5], e nel postinfarto miocardico come dimostrato dal lavoro di Borghi et al.[6]. L'ipotesi che gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARB), da soli o in associazione agli ACE-inibitori, siano in grado di bloc-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:27:57

care questo fenomeno non è stata confermata dai risultati dello studio RESOLVD[7], nel quale al termine di 43 settimane di follow-up i bracci di trattamento con enalapril, candesartan, o con i due farmaci in associazione, non erano stati in grado di impedire l'"escape" dell'aldosterone. Inoltre, in numerosi lavori è stato documentato un ruolo cruciale dell'aldosterone nel determinare effetti pro-fibrotici a livello miocardico e vascolare con modificazioni della matrice e incremento di collagene di tipo III, più rigido, a scapito del collagene di tipo I, dotato di maggiore compliance[8-10]. Successivamente Brilla et al.[11] e Weber e Villarreal[12] hanno dimostrato, a livello sperimentale e nell'uomo, il ruolo favorevole degli antagonisti dell'aldosterone nel bloccare e invertire il processo pro-fibrotico, a livello miocardico e vascolare, con dimostrazione di ripristino della funzione endoteliale. Infine, Barr et al.[13], Ramires et al.[14] e Cittadini et al.[15] hanno puntualizzato il ruolo dell'aldosterone nel determinare il rischio aritmico dei pazienti con insufficienza cardiaca, nonché l'azione stabilizzante ed "antiaritmica" degli antagonisti dell'aldosterone. Tuttavia, in un recente lavoro, Juurlink et al.[16] hanno rilanciato le problematiche relative alla sicurezza del trattamento con antialdosteronici, pubblicando i dati relativi ad una vasta analisi epidemiologica svolta in Canada, sul periodo antecedente e successivo alla pubblicazione dello studio RALES, con l'obiettivo di verificare i possibili effetti collaterali dell'impiego dello spironolattone in associazione agli ACE-inibitori. Analizzando le prescrizioni di spironolattone, i ricoveri per iperkaliemia e per scompenso cardiaco, gli autori hanno documentato un incremento di circa 3 volte dei ricoveri per iperkaliemia ed un incremento della mortalità di tali pazienti del 2/1000 nella popolazione studiata. Di contro, a fronte di un trend di riduzione dei ricoveri per scompenso cardiaco, non hanno registrato una significativa riduzione di mortalità per scompenso. Questo articolo, seguito da un commento di Gottlieb[17] sul *British Medical Journal* dello stesso mese, pone alcuni interrogativi interessanti sull'applicabilità reale di una strategia terapeutica così efficace nei trial e poco costosa. Sollecitati da queste osservazioni abbiamo deciso di analizzare retrospettivamente la casistica del nostro Ambulatorio per lo Scompenso Cardiaco, aderente al progetto IN-CHF dell'ANMCO, che comprende attualmente oltre 200 ambulatori in Italia dedicati alla diagnosi e cura dello scompenso[18]. Nella seconda metà degli anni '90 abbiamo iniziato ad impiegare cautamente gli antialdosteronici nei pazienti afferenti al nostro Ambulatorio Scompenso. Tra i farmaci ad azione antialdosteronica utilizziamo prevalentemente il canrenone, antagonista recettoriale diretto dell'aldosterone[19], a differenza dello spironolattone che ne è un precursore. La scelta è stata determinata dall'obiettivo di ridurre al minimo gli effetti collaterali attesi, in particolar modo la ginecomastia[19]. Nel 1999, confortati dalla presentazione dei risultati dello studio RALES, che dimostrava il vantaggio della terapia antialdosteronica in pazienti in classe funzionale avanzata[1], abbiamo esteso il trattamento con antialdosteronici a tutti i pazienti afferenti all'Ambulatorio in classe NYHA II-IV oppure in classe NYHA I al momento della prima visita, ma che avevano presentato in precedenza almeno un episodio di scompenso cardiaco documentato. Abbiamo escluso dal trattamento pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica, con insufficienza renale moderata/severa o iperkaliemia stabile e scarsa compliance. Dopo aver ottimizzato la terapia con ACE-inibitori e betabloccanti il trattamento con canrenone viene titolato alle dosi massime tollerate, in quanto diversi studi hanno dimostrato come l'azione di riduzione del fattore natriuretico atriale, utilizzato come indice indiretto dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA), il recupero di funzione sistolica ventricolare e l'incremento della tolleranza all'esercizio fisico in pazienti con insufficienza cardiaca lieve-moderata, fossero direttamente proporzionali al dosaggio dell'antialdosteronico[20,21]. Per prevenire per quanto possibile l'insorgenza di effetti collaterali, titoliamo gradualmente il canrenone con somministrazioni refratte fino al completamento della titolazione. Il monitoraggio dei pazienti comprende normalmente esami di laboratorio per il controllo di azotemia, creatininemia ed elettroliti plasmatici dopo 1 e 2 settimane, 1, 3 e 6 mesi di terapia e successivamente ogni 6 mesi ad avvenuta stabilizzazione della dose, con controlli più ravvicinati in caso di eventi clinici sfavorevoli o di variazioni significative della terapia concomitante. A tale scopo, l'infermiera dedicata alla gestione dell'Ambulatorio, contatta telefonicamente i pazienti durante la fase di titolazione del farmaco fornendo le indicazioni necessarie o richiamando in ambulatorio i pazienti che non sono in grado di modificare il trattamento solo su consiglio telefonico.

Con la nostra casistica abbiamo voluto analizzare retrospettivamente la reale incidenza di effetti collaterali e l'efficacia della strategia terapeutica fin qui adottata nel nostro Ambulatorio il cui modello gestionale si differenzia da quanto indicato dalle linee guida[22,23] per una maggiore estensione del trattamento con antialdosteronici.

Scopo di questo studio è stato verificare la tollerabilità, la sicurezza e l'efficacia di un trattamento prolungato con un antagonista diretto dell'aldosterone (canrenone) alle dosi massime tollerate, in una popolazione di pazienti con insufficienza cardiaca cronica in classe NYHA II-IV, o in classe NYHA I alla prima visita ambulatoriale, ma con almeno un precedente episodio di scompenso cardiaco in anamnesi, ad eziologia ischemica e non ischemica, in terapia ottimizzata con ACE-inibitori e/o ARB e betabloccanti, afferenti ad un ambulatorio dedicato alla diagnosi e cura dello scompenso cardiaco.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:27:57

Materiali e metodi

Studio retrospettivo su una popolazione consecutiva di pazienti afferenti all'Ambulatorio Scompenso con un follow-up minimo di 6 mesi, appartenenti alle classi NYHA I-IV; ad eziologia ischemica e non ischemica, ed in terapia ottimizzata con ACE-inibitori e/o ARB, betabloccanti, salvo controindicazioni, e diuretici, quando indicati.

Tutti i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi di trattamento: gruppo 1 (pazienti che durante il follow-up sono stati posti in terapia con antialdosteronico) e gruppo 2 (pazienti non trattati con antialdosteronico perché presentavano ai controlli basali insufficienza renale di grado moderato-severo con creatinina stabile ≥ 2.5 mg/dl o con iperkaliemia basale stabile ≥ 5.2 mEq/l, disfunzione ventricolare sinistra asintomatica, o scarsa compliance prevedibile al trattamento).

I pazienti sono stati suddivisi in due ulteriori gruppi in base alla presenza (gruppo A) o meno (gruppo B) di eziologia ischemica della cardiopatia, dedotta dall'anamnesi e/o dall'angiografia coronarica.

In tutti i gruppi di pazienti, e nei relativi sottogruppi derivati dalla combinazione di trattamento ed eziologia, sono stati analizzati i seguenti parametri: creatininemia basale e finale, K^+ plasmatico basale e finale, classe NYHA basale e finale, frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) basale e finale rilevata mediante ecocardiografia bidimensionale, dose di canrenone finale, dose di furosemide finale, morte per tutte le cause, morte per causa cardiovascolare, morte per scompenso, morte improvvisa, morte per altre cause (non cardiovascolare), interruzioni al trattamento per comparsa di effetti collaterali quali iperkaliemia, insufficienza renale, ginecomastia, altro.

Analisi statistica. L'analisi statistica dei dati è stata effettuata da una società indipendente secondo i seguenti metodi: le variabili continue sono state analizzate per mezzo del test t di Student per dati indipendenti e per mezzo dell'analisi della varianza. Le variabili non distribuite in maniera normale sono state invece analizzate mediante il test U di Mann-Whitney per dati indipendenti. Per valutare le frequenze delle tabelle di contingenza è stato effettuato il test esatto di Fisher, nel caso di tabelle 2×2, e il test del χ^2. La variazione di classificazione NYHA (migliorata-invariata-peggiorata) è stata valutata mediante un'analisi multivariata (analisi logistica policotomica) utilizzando quali covariate la classe NYHA basale, il trattamento con canrenone (sì/no) e la presenza o meno di cardiopatia ischemica (sì/no). Questa stessa analisi è stata ripetuta escludendo dall'analisi la covariata classificazione NYHA basale.

La frequenza dei decessi è stata valutata mediante una regressione logistica dicotomica (sì/no) utilizzando quali covariate soltanto il trattamento con canrenone (sì/no) e la presenza o meno di cardiopatia ischemica (sì/no).

Risultati

Centocinquantasette pazienti consecutivi corrispondenti ai criteri di arruolamento, di cui 126 maschi (80.3%) e 31 femmine (19.7%), ed età media all'ultimo follow-up 64 ± 11.6 anni (range 26-83 anni), sono stati seguiti in ambulatorio da giugno 1995 a settembre 2003 con un follow-up medio di 39 ± 21 mesi (range 6-100 mesi). La loro classe NYHA basale era: classe NYHA IV 8 pazienti (5.1%), classe NYHA III 51 pazienti (32.5%), classe NYHA II 86 pazienti (54.8%), classe NYHA I 12 pazienti (12.6%); FEVS basale 35.9 ± 9.2%.

Alla fine del follow-up dei 157 pazienti, 156 erano in trattamento con un ACE-inibitore o un ARB (99.4%), 139 (88.5%) erano in cura con ACE-inibitori, 31 (19.7%) con ARB e 14 (8.9%) erano in terapia combinata ACE-inibitori + ARB. Centonove pazienti (69.4%) erano in terapia con betabloccanti, mentre 114 (72.6%) assumevano furosemide alla dose media di 64.5 ± 105 mg/die (Fig. 1).

In base al trattamento antialdosteronico sono stati così suddivisi: gruppo 1 (124 pazienti, 79%), gruppo 2 (33 pazienti, 21%). Di questi, all'ingresso 4 presentavano valori di creatinina ≥ 2.5 mg/dl, 2 pazienti iperkaliemia (K^+ ≥ 5.2 mEq/l), 5 pazienti disfunzione ventricolare sinistra asintomatica e 22 pazienti scarsa compliance prevedibile all'inserimento del trattamento con un antialdosteronico. Secondo la suddivisione per eziologia, 71 pazienti (45.2%) appartenevano al gruppo A e 86 pazienti (54.8%) al gruppo B. Successivamente sono stati ripartiti nei relativi sottogruppi per eziologia e trattamento: gruppo A/gruppo 1 (56 pazienti, 35.6%);

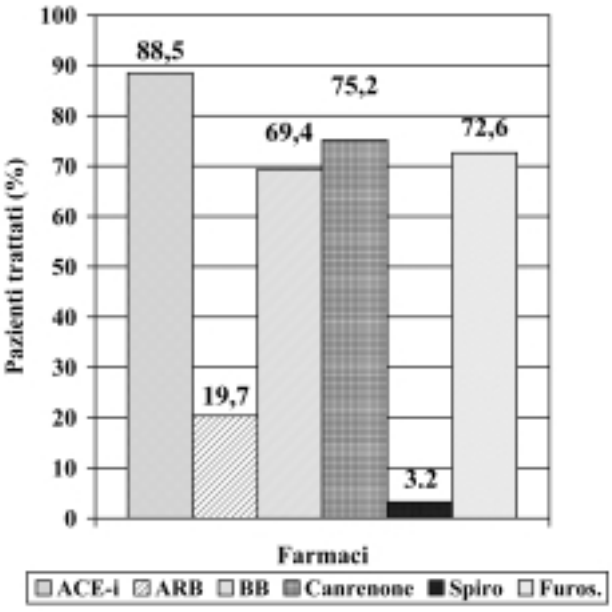

Figura 1. *Trattamenti farmacologici nei 157 pazienti. ACE-i = ACE-inibitori; ARB = antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; BB = betabloccanti; Furos = furosemide; Spiro = spironolattone. N.B. 8.9% in terapia con ACE-i + ARB; 99.4% con ACE o ARB.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:27:57

gruppo A/gruppo 2 (15 pazienti, 9.6%); gruppo B/gruppo 1 (68 pazienti, 43.3%); gruppo B/gruppo 2 (18 pazienti, 11.5%).

Dei 124 pazienti in terapia con antialdosteronico, 119 (96%) sono stati trattati con canrenone, mentre 5 pazienti (4%) erano in trattamento con spironolattone iniziato presso altri centri e non sostituito.

La dose media finale di antialdosteronico nel gruppo 1 è stata di 37 ± 19.9 mg/die (range 12.5-100 mg/die). Le dosi di canrenone non differivano significativamente tra gruppo A/gruppo 1 e gruppo B/gruppo 1 essendo rispettivamente 34.3 ± 17 e 39 ± 22 mg/die (p = NS) (Tab. I).

I valori di creatinina non presentavano variazioni statisticamente significative nella totalità dei pazienti trattati e nei gruppi 1 e 2 sia nel confronto basale vs finale che nel confronto tra i rispettivi gruppi (totale dei pazienti: creatininemia basale 1.3 ± 0.5 mg/dl, finale 1.3 ± 0.6 mg/dl, p = NS; gruppo 1 vs gruppo 2: creatininemia basale 1.3 ± 0.4 vs 1.4 ± 0.7 mg/dl, finale 1.3 ± 0.5 vs 1.4 ± 0.7 mg/dl, p = NS; gruppo A/gruppo 1 vs gruppo A/gruppo 2: basali e finali rispettivamente creatininemia basale 1.4 ± 0.5 vs 1.8 ± 0.9 mg/dl; finale 1.5 ± 0.5 vs 1.7 ± 0.7 mg/dl, p = NS; gruppo B/gruppo 1 vs gruppo B/gruppo 2 basali e finali rispettivamente creatininemia basale 1.2 ± 0.3 vs 1.1 ± 0.4 mg/dl, finale 1.2 ± 0.4 vs 1.2 ± 0.5 mg/dl, p = NS).

Nel gruppo 1, 91 pazienti (73.4%) all'ultimo follow-up risultavano in trattamento con furosemide alla dose media di 56.6 ± 77 mg/die mentre, nel gruppo 2, 23 pazienti (69.7%) assumevano furosemide alla dose media di 95.7 ± 176 mg/die. Nel gruppo 1 si è evidenziato un trend non significativo (p = NS) per l'impiego di dosi inferiori di furosemide.

La variazione della potassiemia (K^+) tra il controllo basale e il termine dell'osservazione per il totale dei pazienti ed i relativi sottogruppi è rappresentato nelle tabelle II-V e nelle figure 2-4, dalle quali risulta che il K^+ basale ha mostrato un lieve, ma significativo incremento sia nei pazienti del gruppo 1 nei confronti dei pazienti del gruppo 2 ($p < 0.01$), che nei pazienti del grup-

Tabella II. Variazione della potassiemia: confronto tra basale e finale per trattamento.

	Delta	IC 95%	p
Gruppo 1	0.197	0.102 - 0.292	0.0001
Gruppo 2	0.086	-0.087 - 0.259	0.3257
Gruppo 1 vs 2	0.111	-0.107 - 0.329	0.3167

IC = intervallo di confidenza.

Tabella III. Variazione della potassiemia: confronto tra basale e finale per eziologia.

	Delta	IC 95%	p
Gruppo A	0.285	0.107 - 0.464	0.0019
Gruppo B	0.082	-0.175 - 0.339	0.5293
Gruppo B vs A	-0.203	-0.414 - 0.007	0.0583

IC = intervallo di confidenza.

Tabella I. Caratteristiche dei pazienti.

	Gruppo 1	Gruppo 2	Totale
N. pazienti	124 (79%)	33 (21%)	157
Età (anni)	64.8 ± 11.2	62.3 ± 12.9	64 ± 11.6
Sesso			
Maschi	99 (79.8%)	27 (81.8%)	126 (80%)
Femmine	25 (20.2%)	6 (18.2%)	31 (20%)
ACE-inibitori	111 (89.5%)	28 (84.8%)	139 (88.5%)
ARB	25 (20.2%)	6 (18.2%)	31 (19.7%)
ACE-inibitori o ARB	124 (100%)	32 (97%)	156 (99.4%)
ACE-inibitori + ARB	12 (9.7%)	2 (6.1%)	14 (8.9%)
Furosemide (n. pazienti)	91 (73.4%)	23 (69.7%)	114 (72.6%)
Dose finale furosemide (mg/die)	56.6 ± 77	95.7 ± 176	64.5 ± 105
Betabloccanti	92 (74.2%)	17 (52%)	109 (69.44%)
Cardiopatia ischemica*	56 (45.2%)	15 (45.5%)	71 (45.2%)
No cardiopatia ischemica*	68 (54.8%)	18 (54.5%)	86 (54.8%)
Creatinina (mg/dl)	1.3 ± 0.4	1.4 ± 0.7	1.3 ± 0.5
Potassio plasmatico (mEq/l)	4.5 ± 0.5	4.5 ± 0.4	4.5 ± 0.5
FEVS basale (%)	33.8 ± 8.7	36 ± 7.6	34.2 ± 8.5
Classe NYHA basale			
I	7 (5.6%)	5 (15.2%)	12 (12.6%)
II	65 (52.2%)	21 (63.6%)	86 (54.8%)
III	44 (35.5%)	7 (21.2%)	51 (32.5%)
IV	8 (6.6%)	0	8 (5.1%)
Follow-up (mesi)	39.1 ± 20.5	37.2 ± 23.1	38.7 ± 21.2

ARB = antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra (misurata mediante ecocardiografia bidimensionale). * la causa di scompenso cardiaco è giudicata sulla base dell'anamnesi, della coronarografia o entrambe.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:27:57

Tabella IV. Variazione della potassiemia (mEq/l) tra basale e finale nei gruppi di studio.

	Gruppo 1		Gruppo 2		Totale	
	Basale	Finale	Basale	Finale	Basale	Finale
Gruppo A	4.497 ± 0.662	4.804 ± 0.536	4.480 ± 0.349	4.687 ± 0.378	4.494 ± 0.607	4.779 ± 0.507
N. pazienti	56		15		71	
Gruppo B	4.479 ± 0.360	4.587 ± 0.403	4.589 ± 0.456	4.575 ± 0.443	4.502 ± 0.382	4.584 ± 0.409
N. pazienti	68		18		86	
Totale	4.488 ± 0.607	4.685 ± 0.507	4.539 ± 0.408	4.626 ± 0.412	4.498 ± 0.495	4.672 ± 0.464
N. pazienti	124		33		157	

Tabella V. Analisi della varianza per la potassiemia: confronti multipli finale vs basale.

	Delta	IC 95%	p
Gruppo 1/gruppo A	0.306	0.159 - 0.454	0.0001
Gruppo 2/gruppo A	0.207	-0.079 - 0.492	0.1544
Gruppo 1/gruppo B	0.107	-0.027 - 0.241	0.1155
Gruppo 2/gruppo B	-0.014	-0.274 - 0.247	0.9162

IC = intervallo di confidenza.

po A vs gruppo B ($p < 0.01$). L'aumento era significativo in particolare tra i pazienti ischemici trattati con canrenone vs i non trattati ($p < 0.01$), mentre nel sottogruppo dei non ischemici la differenza tra canrenone e non trattati non era significativa (p = NS).

Nel gruppo 1, 12 pazienti (8.1%) hanno dovuto sospendere il trattamento per l'insorgenza di effetti collaterali non controllabili con la sola riduzione della dose di farmaco tra questi: 8 casi (6.5%) per iperkaliemia, 2 (1.6%) per insorgenza di ginecomastia di cui 1 era in trattamento con spironolattone, 1 (0.8%) per insorgenza di orticaria e 1 (0.8) per comparsa di disturbi gastroenterici (nausea) (Fig. 5). Complessivamente il 91.9% dei pazienti del gruppo 1 ha potuto proseguire il follow-up in trattamento con l'antialdosteronico.

Le analisi multivariate per la variazione della FEVS tra inizio e fine dell'osservazione nel totale dei pazienti e per i gruppi 1 e 2, e per i relativi sottogruppi in base alla presenza di cardiopatia ischemica o non ischemica, sono evidenziate nelle tabelle VI-IX e nelle figure 6-8, dalle quali si evidenzia un incremento significativo della FEVS al follow-up rispetto al basale in tutti i gruppi salvo nel gruppo A/gruppo 2 (p = NS) con un trend non significativo ma più favorevole in tutti i gruppi di trattamento con canrenone rispetto ai non trattati.

L'analisi multivariata logistica ha considerato quale variabile dipendente la variazione della classe NYHA alla fine del follow-up, secondo tre cut-point rispetto al basale: migliorato (la classe NYHA finale è

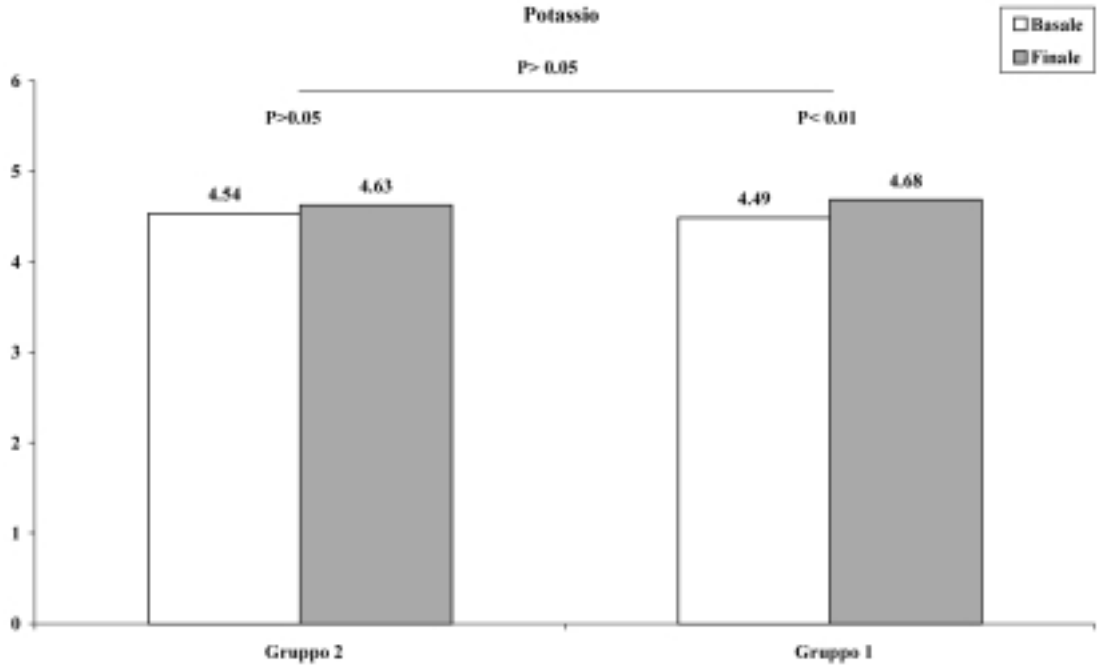

Figura 2. *Variazioni del potassio plasmatico in funzione del trattamento con canrenone: confronto tra basale e finale e tra trattati e non trattati.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:27:57

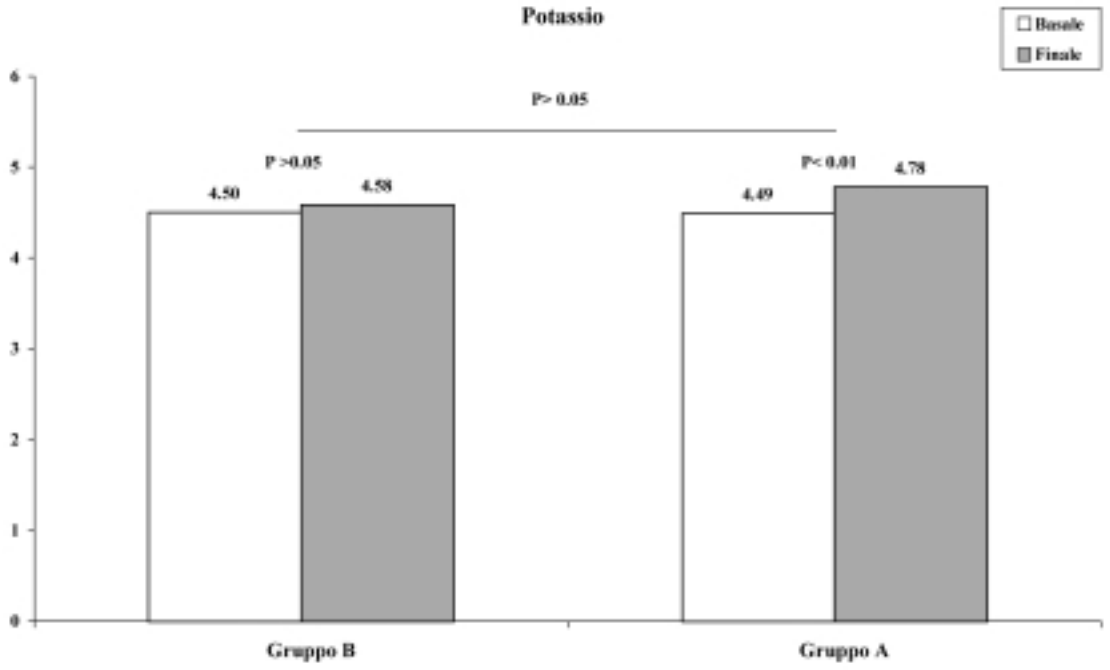

Figura 3. *Variazioni del potassio plasmatico in funzione dell'eziologia ischemica o non ischemica della cardiopatia: confronto tra basale e finale e tra gruppi di eziologia.*

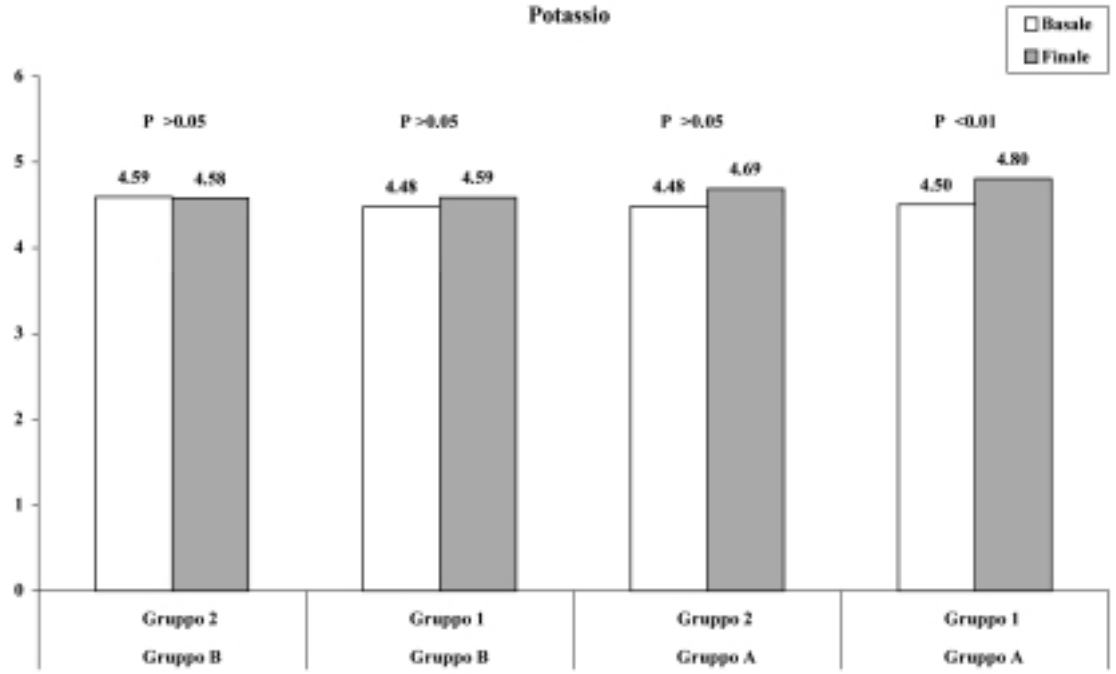

Figura 4. *Variazioni della potassiemia nei sottogruppi tra basale e finale.*

migliore rispetto al basale); invariato (stessa classe NYHA); peggiorato (la classe NYHA è peggiore rispetto al basale).

Classe funzionale NYHA. L'analisi è stata condotta per tutte le classi NYHA, confrontando tra loro i valori basali e finali secondo i gruppi di trattamento (gruppi 1 e 2) e per eziologia (gruppi A e B) (Tab. X, Fig. 9). Da queste si evince come la presenza di cardiopatia ischemica abbia comportato una prognosi significativamente peggiore ($p < 0.0066$) mentre la terapia con antialdosteronico abbia mostrato un trend favorevole anche se non statisticamente significativo in tutti i gruppi di trattamento. Lo stesso tipo di studio è stato effettuato im-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:27:57

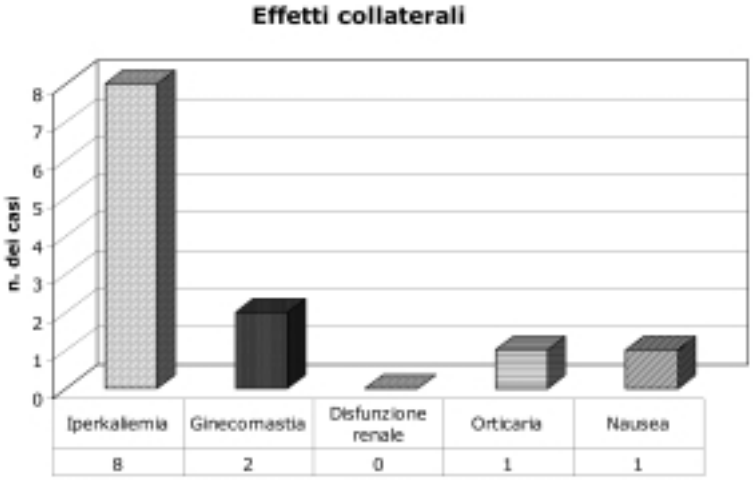

Figura 5. *Effetti collaterali che hanno determinato la sospensione del trattamento con canrenone nei 124 pazienti trattati.*

Tabella VI. Variazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra: confronto tra basale e finale per eziologia.

	Delta	IC 95%	p
Gruppo A	4.5	1.9 - 7.1	0.0008
Gruppo B	8.6	6.2 - 10.9	0.0000
Gruppo B vs A	4.1	0.6 - 7.5	0.0218

IC = intervallo di confidenza.

Tabella VII. Variazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra: confronto tra basale e finale per trattamento.

	Delta	IC 95%	p
Gruppo 1	7.2	5.8 - 8.7	0.0000
Gruppo 2	4.8	1.9 - 7.6	0.0012
Gruppo 1 vs 2	2.5	-0.7 - 5.7	0.1294

IC = intervallo di confidenza.

piegando le covariate canrenone e no canrenone e cardiopatia ischemica sì/no, riducendo così le classi a 12 (Tab. XI). Da questa analisi si evidenzia l'apporto significativamente positivo del trattamento con antialdosteronico ($p < 0.01$) e di quello sfavorevole dovuto invece all'eziologia ischemica ($p < 0.0146$). La figura 10 mostra come il gruppo 1 abbia presentato una probabilità di miglioramento superiore al gruppo 2 sia nel sottogruppo di pazienti con cardiopatia ischemica che nel sottogruppo di pazienti senza cardiopatia ischemica.

Analisi della mortalità. Diciassette (10.8%) dei 157 pazienti sono deceduti nel corso del follow-up, così suddivisi: 13 pazienti (10.5%) nel gruppo 1 e 4 pazienti (12.1%) nel gruppo 2. Tali eventi sono risultati classificati in base alle cause dei decessi: morte cardiovascolare 12 pazienti (7.6%), di cui 8 nel gruppo 1 (6.5%) e 4 nel gruppo 2 (12.1%), ulteriormente suddivisi in scompenso cardiaco 7 pazienti (4.6%) di cui 5 (4%) nel gruppo 1 e 2 (6%) nel gruppo 2; morte improvvisa: 5 pazienti (3.2%) di cui 3 (2.4%) nel gruppo 1 e 2 (6%) nel gruppo 2; morte per altre cause: 5 pazienti (3.2%) di cui 3 (2.4%) nel gruppo 1 e 1 paziente (3%) nel gruppo 2. Vista la scarsa numerosità dei campioni e la disparità dei gruppi si è optato per un'analisi complessiva della mortalità per le covariate di trattamento con canrenone sì/no e cardiopatia ischemica sì/no, dalle quali si dimostra un trend nettamente favorevole nel gruppo 1 per qualsiasi eziologia (ischemica/non ischemica), più favorevole in assenza di ischemia, anche se non statisticamente significativo per i limiti sopra indicati (Tab. XII, Fig. 11).

Tabella VIII. Variazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (%) tra basale e finale nei gruppi di studio.

	Gruppo 1		Gruppo 2		Totale	
	Basale	Finale	Basale	Finale	Basale	Finale
Gruppo A	31.9 ± 7.5	36.8 ± 10.5	33.4 ± 6.3	36.5 ± 5.9	32.2 ± 7.2	36.7 ± 9.7
N. pazienti	56		15		71	
Gruppo B	35.3 ± 9.4	44.5 ± 10.6	38.2 ± 8.1	44.3 ± 11.5	35.9 ± 9.2	44.4 ± 10.7
N. pazienti	68		18		86	
Totale	33.8 ± 7.2	41.0 ± 9.7	36.0 ± 7.6	40.8 ± 10.0	34.2 ± 8.5	40.9 ± 11.0
N. pazienti	124		33		157	

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:27:57

Tabella IX. Analisi della varianza per la frazione di eiezione ventricolare sinistra: confronti multipli finale vs basale.

	Delta	IC 95%	p
Gruppo 1/gruppo A	4.9	2.7 - 7.0	0.00001
Gruppo 2/gruppo A	3.1	-1.3 - 7.6	0.1329
Gruppo 1/gruppo B	9.2	7.3 - 11.2	0.00001
Gruppo 2/gruppo B	6.1	2.1 - 10.1	0.0015

IC = intervallo di confidenza.

Discussione

L'analisi di uno studio retrospettivo di lungo periodo comporta difficoltà legate all'evoluzione dei trattamenti proposti dai trial[24-30], dalle raccomandazioni indicate nelle linee guida[22,23], e dei modelli organizzativi dei singoli Centri, che riflettono *a posteriori* criteri di gestione che di necessità sono dinamici. Presenta, tuttavia, il vantaggio di poter osservare meglio i comportamenti reali, che spesso differiscono da quelli degli studi randomizzati, trattando pazienti che frequentemente sono diversi e con maggiori comorbilità.

La popolazione da noi studiata è confrontabile con quella generale inserita nella rete IN-CHF dell'ANMCO, alla quale afferisce il nostro Ambulatorio, e che da aprile 1995 a marzo 2004 ha raccolto dati per oltre 24 400 pazienti con insufficienza cardiaca cronica[18], formando il più grande database esistente sulla gestione ambulatoriale dello scompenso cardiaco. Rispetto al dato nazionale la nostra casistica non presenta differenze significative per età (64 ± 11 anni l'età media nella nostra casistica vs 65 ± 13 anni nella rete IN-CHF), mentre vi è una lieve prevalenza di soggetti di sesso maschile (80% nel nostro studio vs 72% nella rete IN-CHF) e di pazienti ad eziologia ischemica documentata (45% nei nostri pazienti vs 38.9% nella rete IN-CHF). La classe NYHA iniziale dei nostri pazienti risulta lievemente più compromessa rispetto al dato generale del Network ANMCO, 33% dei pazienti in classe NYHA III-IV vs 28% della rete nazionale, tuttavia in tutti e due i casi vi è una prevalenza di pazienti in classe NYHA II. Complessivamente le caratteristiche basali di queste due popolazioni non differiscono in modo sostanziale. Le differenze più significative emergono confrontando la gestione dei trattamenti farmacologici. Nella nostra casistica, la quasi totalità dei pazienti (99.4%) assume ACE-inibitori o ARB e il 14% è in terapia combinata ACE-inibitori + ARB, dato di particolare rilevanza se confrontato con quello del Network, dove, sommando le percentuali dei pazienti trattati con ACE-inibitori e ARB (76.2 e 8.1% rispettivamente) non si supera l'83.4% dei pazienti in cura con antagonisti del SRAA e lo 0.9% in terapia associativa[14]. Di maggiore rilevanza il fatto che il 69% dei nostri pazienti sia in trattamento con betabloccanti, specie se confrontato con i pazienti trattati con questa classe di farmaci nella rete nazionale (35.5%) lungo tutto il periodo di osservazione. La popolazione da noi studiata mostra quindi una sostanziale aderenza dal punto di vista epidemiologico a quella più generale osservata nel progetto IN-CHF ANMCO e conferma una buona adesione alle indicazioni dei trial clinici sul trattamento con antagonisti recettoriali del SRAA e betabloccanti[2,24-30], e delle linee guida per il trattamento dello scompenso cardiaco[22,23],

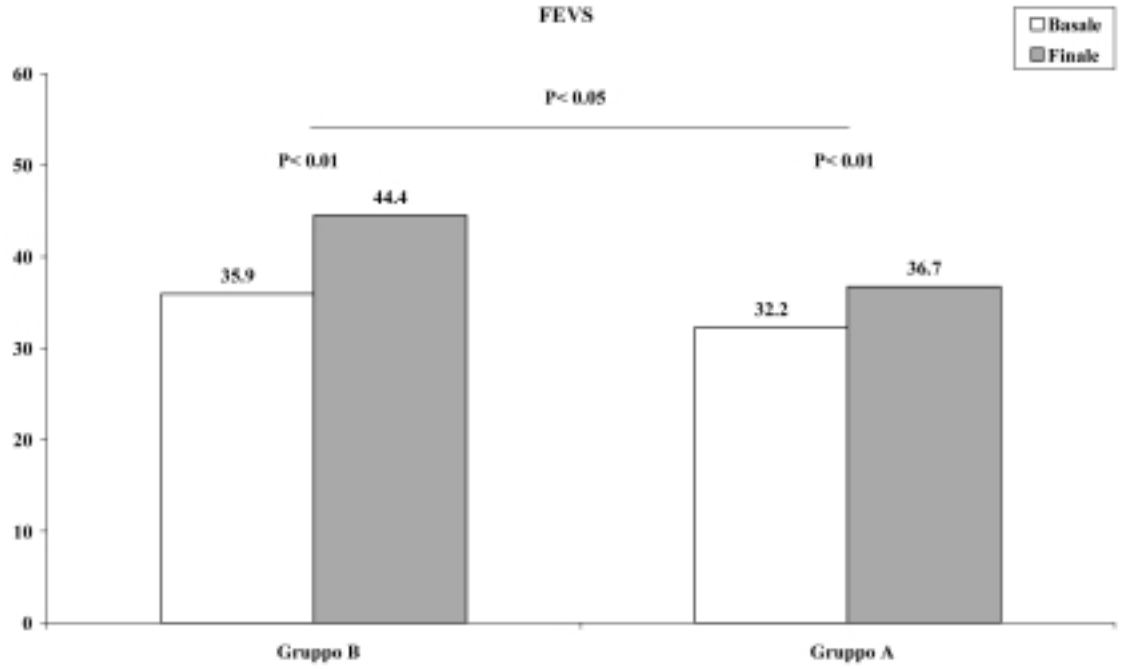

Figura 6. *Confronto per eziologia (ischemica e non ischemica) tra frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) basale e finale e tra eziologie.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:27:57

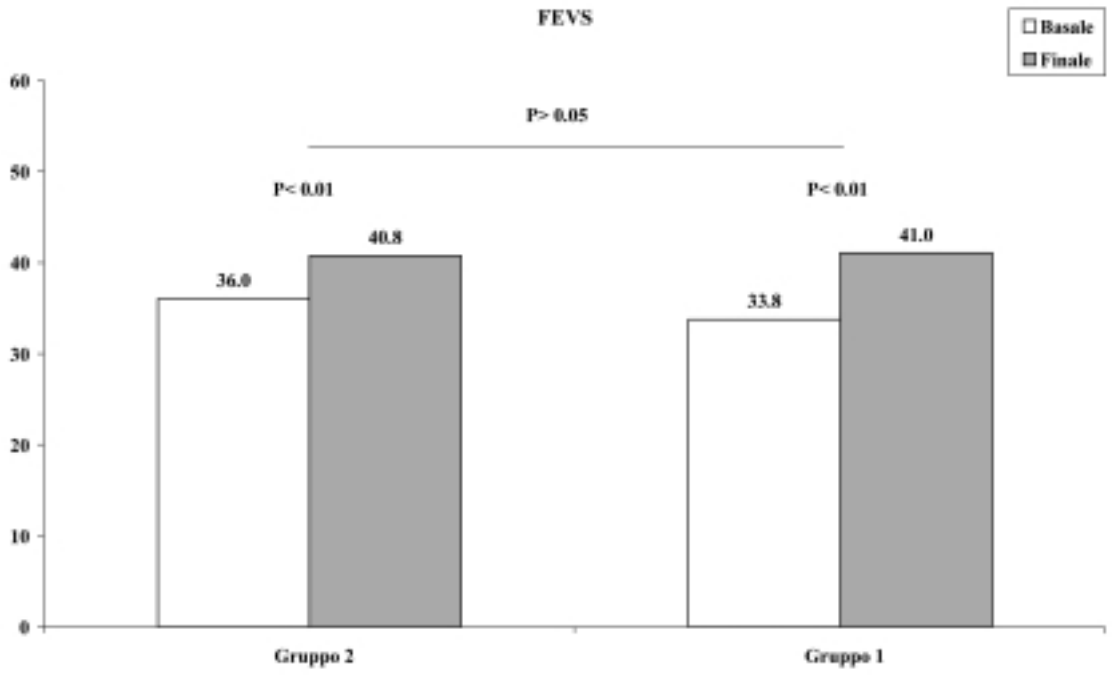

Figura 7. *Variazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) tra basale e finale per gruppi (gruppo 1 e gruppo 2) e tra i due gruppi.*

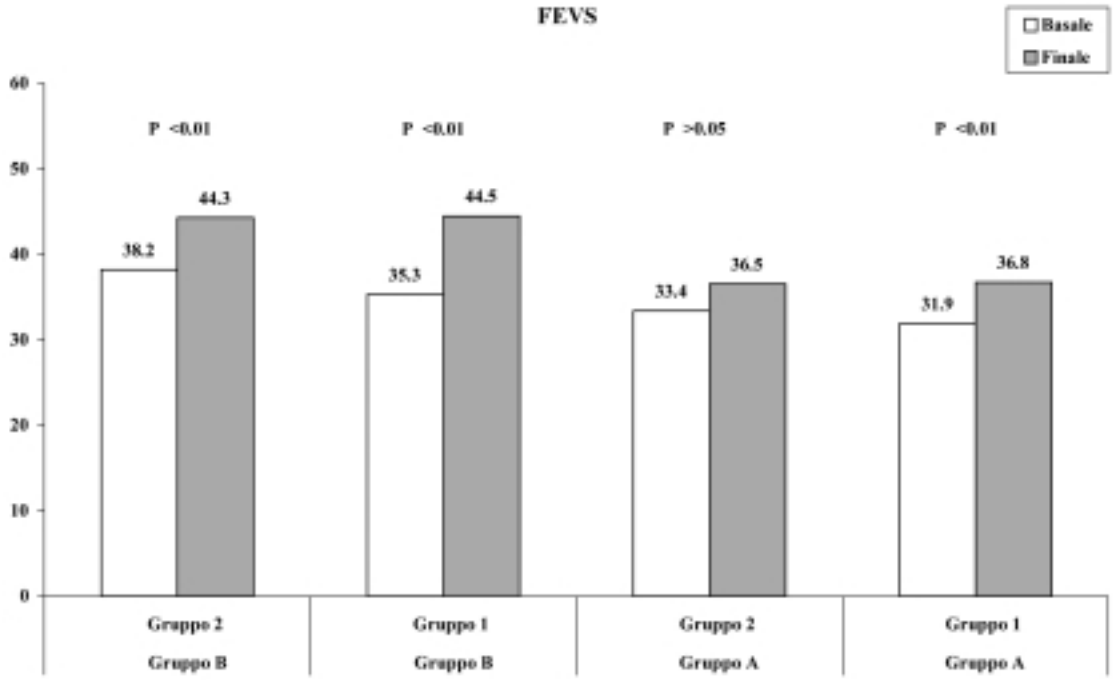

Figura 8. *Confronto della variazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) tra basale e finale per i vari sottogruppi per eziologia/trattamento. Si può osservare che l'unico sottogruppo nel quale non si evidenzi un miglioramento significativo della FEVS è quello dei cardiopatici ischemici non trattati con canrenone.*

dalle quali si discosta solo per un impiego più estensivo della terapia antialdosteronica.

L'obiettivo principale che ci eravamo preposti era quello di verificare la tollerabilità, la sicurezza e l'efficacia del trattamento con antagonisti diretti dell'aldosterone in cronico, in un'ampia fascia di pazienti con insufficienza cardiaca afferenti ad un ambulatorio dedicato. L'analisi dei dati conferma la tollerabilità e la sicurezza del trattamento con antagonisti dell'aldosterone (ed in particolar modo del canrenone) nel trattamento dell'insufficienza cardiaca anche in associazione con ACE-inibitori o ARB. È importante rilevare che nella nostra casistica un'elevata percentuale di pazienti (78%) era in trattamento con antialdosteronico alla do-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:27:57

Tabella X. Variazione della classe funzionale NYHA tra basale vs finale nei gruppi di studio.

	Classe NYHA				Totale
	I	II	III	IV	
Gruppo 1/gruppo A					
Visite					
Basale	4 (7.1%)	29 (51.8%)	18 (32.1%)	5 (8.9%)	56 (100%)
Finale	26 (46.4%)	21 (37.5%)	8 (14.3%)	1 (1.8%)	56 (100%)
Gruppo 2/gruppo A					
Visite					
Basale	1 (6.7%)	11 (73.3%)	3 (20%)	0	15 (100%)
Finale	6 (40%)	6 (40%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	15 (100%)
Gruppo 1/gruppo B					
Visite					
Basale	2 (2.9%)	36 (52.9%)	27 (39.7%)	3 (4.4%)	68 (100%)
Finale	39 (57.4%)	27 (39.7%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	68 (100%)
Gruppo 2/gruppo B					
Visite					
Basale	4 (22.2%)	10 (55.6%)	4 (22.2%)	0	18 (100%)
Finale	13 (72.2%)	4 (22.2%)	0	1 (5.6%)	18 (100%)

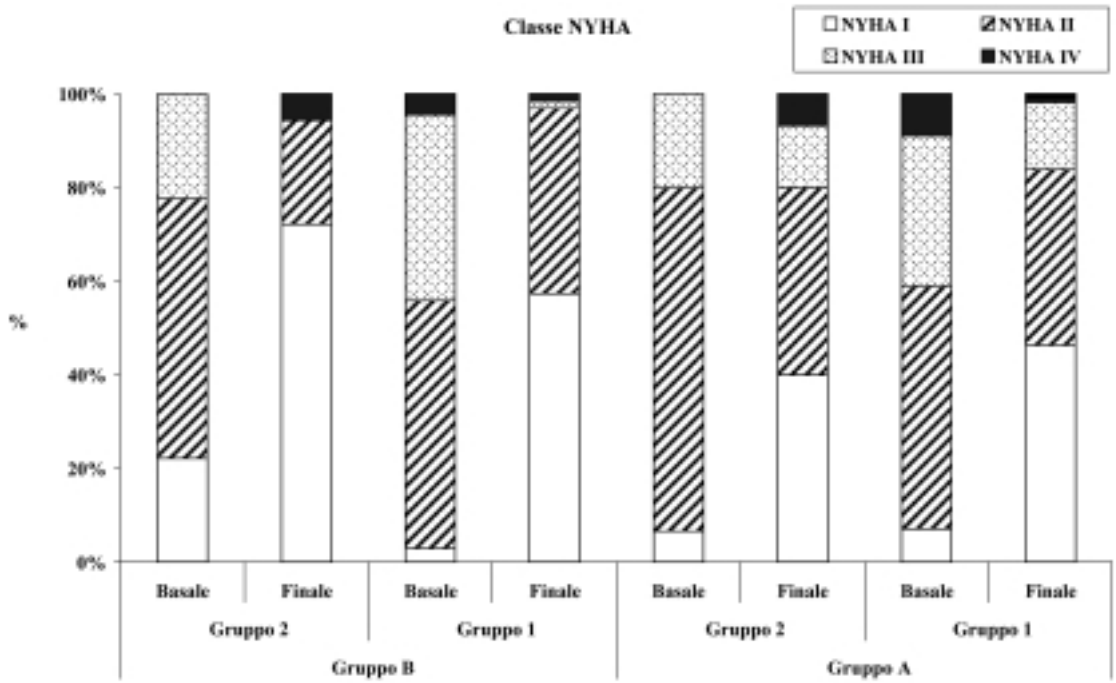

Figura 9. *Variazione della classe funzionale NYHA finale vs basale in funzione dell'eziologia (gruppi A e B) e del trattamento (gruppi 1 e 2).*

se di 37 ± 22 mg/die. Tali dosi sono superiori a quelle di spironolattone impiegate nello studio RALES e rilevate nell'analisi epidemiologica canadese (25 mg/die)[1,16], e paragonabili alle dosi medie di eplerenone, un altro antagonista diretto dell'aldosterone (43 mg/die) impiegate nello studio EPHESUS in pazienti con insufficienza cardiaca postinfartuale[2]. Da rilevare, inoltre, la particolare durata del periodo di osservazione (in media 39 mesi nel gruppo 1) che non ha riscontri analoghi nei due trial randomizzati (24 mesi nello studio RALES[1] e 12 mesi nello studio EPHESUS[2]). Dei 124 pazienti in trattamento con antialdosteronico oltre il 91% ha proseguito il trattamento per tutto il follow-up senza significativi effetti collaterali.

La creatininemia non ha subito variazioni statisticamente significative nel nostro studio al follow-up rispetto ai valori basali nella totalità dei pazienti e nei relativi gruppi e sottogruppi di analisi; questo dato differisce lievemente dai risultati dei principali studi clinici[1,2] dove si era osservato un incremento significativo, anche se di scarso rilievo, della creatininemia. È possibile che nella nostra casistica la maggiore eterogeneità dei pazienti non abbia consentito di individuare fini differenze, che comunque non hanno determinato l'insor-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:27:57

Tabella XI. Variazione della classe funzionale NYHA al follow-up nei gruppi di studio.

Classe NYHA finale	Frequenza	Osservata (%)	Prevista (%)
Gruppo 1/gruppo A			
Migliorata	38	67.9	67.8
Invariata	9	16.1	23.1
Peggiorata	9	16.1	9.1
Gruppo 2/gruppo A			
Migliorata	7	46.7	42.8
Invariata	6	40.0	35.1
Peggiorata	2	13.3	22.1
Gruppo 1/gruppo B			
Migliorata	58	85.3	83.9
Invariata	9	13.2	12.2
Peggiorata	1	1.5	3.9
Gruppo 2/gruppo B			
Migliorata	10	55.6	64.9
Invariata	7	38.9	24.8
Peggiorata	1	5.6	10.3

genza di disfunzione renale durante tutta la durata dell'osservazione.

Come previsto, nella nostra casistica, si è registrato un incremento lieve, ma statisticamente significativo, dei valori di K^+ (da 4.5 ± 0.6 a 4.7 ± 0.5 mEq/l), nei pazienti in trattamento con antialdosteronici rispetto ai valori basali; ma di questi, solo 8 pazienti su 124 (6.5%) hanno dovuto sospendere definitivamente il trattamento, per comparsa di valori di $K^+ > 5.5$ mEq/l; inoltre nessuno di loro è incorso in complicanze gravi quali un peggioramento della funzione renale o eventi aritmici. Il nostro risultato è in accordo con i dati dello studio EPHESUS dove dosi comparabili di antagonista dell'aldosterone, in una popolazione a maggiore rischio, determinavano una severa iperkaliemia solo nel 5% dei casi in 1 anno di follow-up[2]. Questi rilievi differiscono nettamente dai risultati ottenuti da Juurlink et al.[16] che riscontravano, a fronte di un incremento di 5 volte delle prescrizioni di spironolattone (da 34/1000 a 149/1000 pazienti) un aumento di 3 volte le ospedalizzazioni per iperkaliemia severa (da 4/1000 a 11/1000 pazienti) e una mortalità associata dallo 0.3/1000 al 2/1000 dei pazienti. Questa differenza è verosimilmente spiegabile con la mancanza di dati sulle comorbilità, quali un'insufficienza renale preesistente o un'iperkaliemia lieve di base, sull'aderenza alle prescrizioni, o sulle supplementazioni incongrue di K^+ al di fuori delle prescrizioni me-

Tabella XII. Analisi logistica della mortalità totale nei gruppi di studio.

Decesso	Frequenza	Osservata (%)	Prevista (%)
Gruppo 1/gruppo A			
Sì	8	14.3	23.1
No	48	85.7	67.8
Gruppo 2/gruppo A			
Sì	4	26.7	35.1
No	11	73.3	42.8
Gruppo 1/gruppo B			
Sì	5	7.4	12.2
No	63	92.6	83.9
Gruppo 2/gruppo B			
Sì	1	5.6	24.8
No	17	94.4	64.9

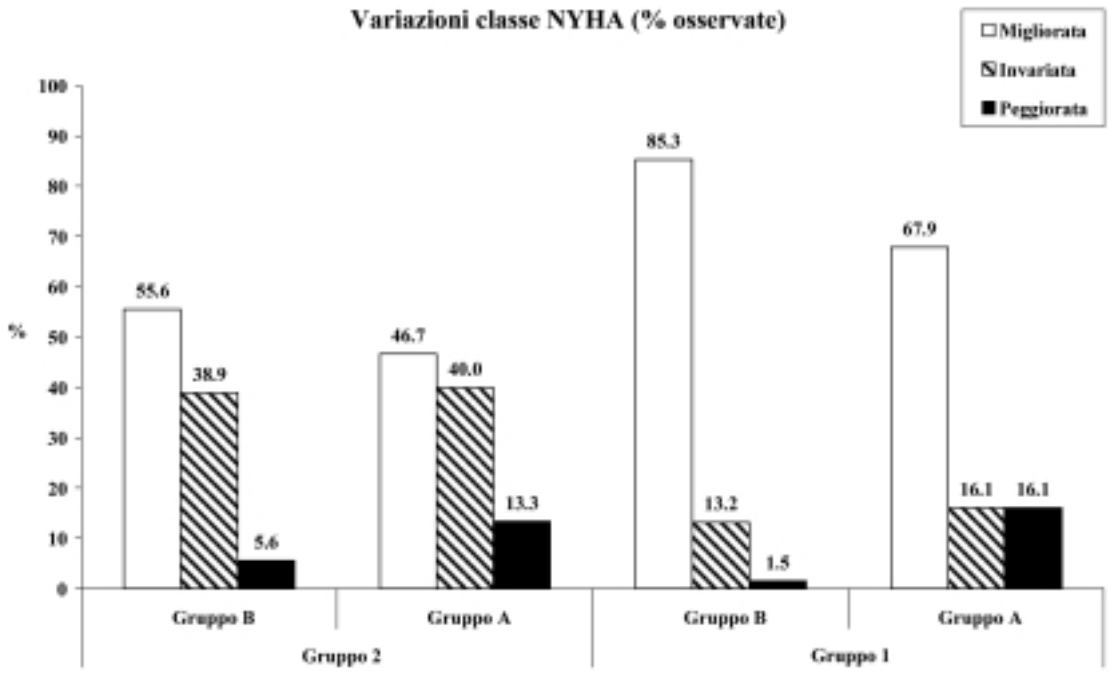

Figura 10. *Variazione complessiva della classe NYHA al follow-up suddivisa in tre variabili: a) migliorata, b) invariata, c) peggiorata, per i pazienti in tutte le classi NYHA, suddivisi per eziologia (gruppi A e B) e per trattamento (gruppi 1 e 2) espresse in percentuale.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:27:57

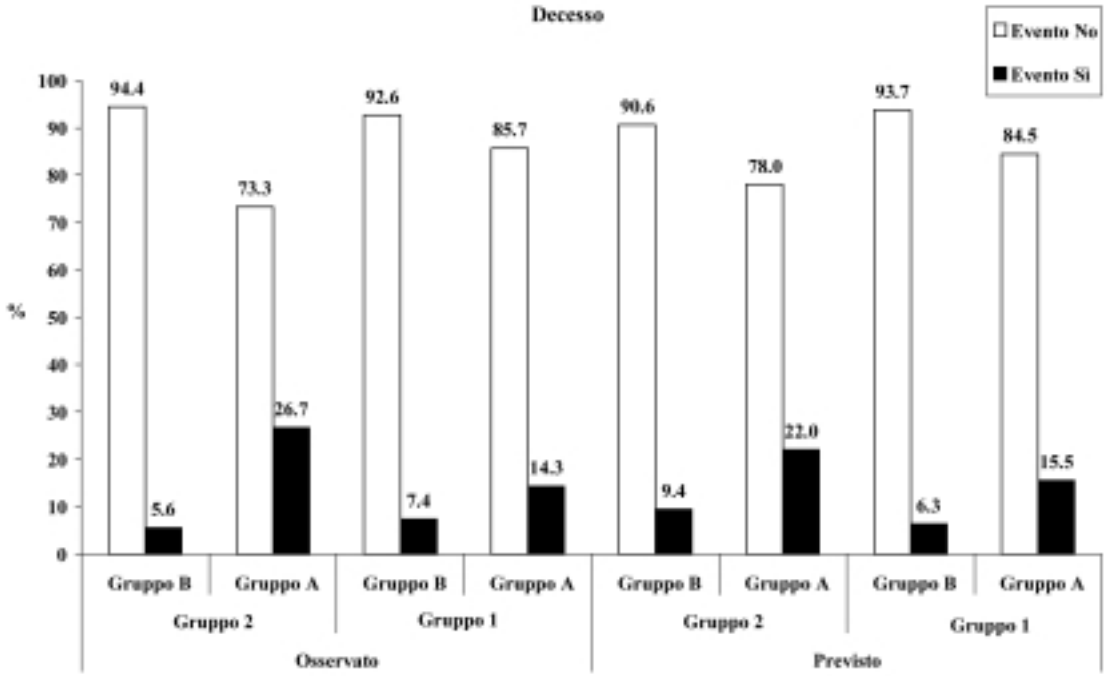

Figura 11. *Analisi logistica della mortalità totale nei diversi sottogruppi (gruppi A e B e gruppi 1 e 2). L'analisi viene svolta su base osservazionale (osservato) e su base probabilistica per campioni più numerosi e maggiormente equilibrati (previsto). Come si può notare la presenza di cardiopatia ischemica comporta un trend meno favorevole che risponde meglio al trattamento con canrenone. Evento sì = decesso.*

diche e sulla regolarità dei controlli, per ammissione degli stessi autori non analizzate nello studio canadese. Di prassi, nel nostro Ambulatorio l'età non è un fattore discriminante la scelta del trattamento antialdosteronico, mentre per noi riveste particolare importanza il controllo della funzione renale, il quadro elettrolitico e il bilancio idrico, in particolar modo nei soggetti anziani, che sono i più esposti a rischio di disidratazione specie nei mesi estivi. Se rapportiamo i nostri risultati ai 39 mesi di osservazione media della nostra ricerca possiamo confermare che l'impiego di semplici regole nel controllo dei pazienti, quali quelle da noi adottate ed esposte inizialmente, già validate nei trial, si possono limitare gli effetti collaterali e ridurre al minimo le sospensioni del trattamento con canrenone per l'insorgenza di disfunzione renale o squilibri elettrolitici pericolosi. Inoltre, solo 2 pazienti (1.6%) hanno evidenziato ginecomastia, e, se escludiamo il paziente in terapia con spironolattone, possiamo confermare che l'impiego di un antagonista specifico recettoriale quale il canrenone si associa più raramente (0.8%) a questa complicanza, che, ricordiamo, nello studio RALES si registrava nel 10% dei casi e determinava l'interruzione del trattamento nell'8.5% dei pazienti[1] pur con dosi inferiori di farmaco. Del tutto sporadici sono stati i restanti effetti collaterali, quali l'orticaria (1 paziente, 0.8%) e i disturbi gastroenterici (1 paziente, 0.8%).

Questi dati assumono una valenza particolare in una popolazione come la nostra in terapia ottimizzata con ACE-inibitori e/o ARB, e betabloccanti, in percentuali più elevate rispetto agli studi osservazionali e molto più aderenti ai trial[1,2,14]. A dimostrazione che l'impiego di una triplice terapia nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica, sia possibile, non solo nei grandi trial, ma anche nella pratica comune di un ambulatorio dedicato, purché si rispetti il principio della gradualità della titolazione, dei controlli ematologici e clinici periodici, e una particolare attenzione ad evitare supplementazioni incongrue di K^+ o episodi di disidratazione che possono far precipitare la funzione renale, ed innescare una pericolosa iperkaliemia. Per questi motivi il merito dello studio di Juurlink et al.[16] è stato quello di riportare al centro dell'attenzione l'importanza di una corretta selezione dei pazienti candidati ad un approccio farmacologico e ad un adeguato controllo periodico dei pazienti.

L'interpretazione dei parametri di efficacia clinici e funzionali derivati dall'analisi dei nostri dati deve essere effettuata in modo più cauto, e non bisogna dimenticare come la disparità dei gruppi e la variabilità della valutazione della FEVS fatta da operatori diversi possano avere introdotto un "bias" non controllabile. Le strategie terapeutiche attuate nella nostra casistica hanno mostrato un miglioramento della funzione ventricolare sinistra sistolica. L'analisi multivariata, tarata per la tipologia dei gruppi studiati e mediata per controbilanciare le disparità numeriche, ha messo in evidenza un incremento significativo della FEVS nei pazienti della casistica nel follow-up, ed in particolar modo nei pazienti trattati con canrenone (Fig. 7). Di particolare interesse il significativo recupero della FEVS nel sottogruppo di pazienti ischemici trattati con canrenone rispetto al sottogruppo non trattato con il farmaco (Fig. 8). Si tratta di un risultato positivo, che si evidenzia come trend in tutte le classi NYHA. Analogo risultato è

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:27:57

stato ottenuto da Hayashi et al.[31], in uno studio randomizzato di breve durata in pazienti con infarto miocardico acuto trattati precocemente con spironolattone. Questi risultati che potrebbero essere conseguenti all'azione antifibrotica esercitata dagli antagonisti dell'aldosterone[31] meritano un approfondimento che potrebbe venire a breve dallo studio Area IN-CHF tuttora in corso a livello nazionale che si propone il compito di verificare, su un ampio campione di popolazione, l'efficacia del canrenone nel controllo del rimodellamento ventricolare[14].

Per quanto riguarda la classe NYHA abbiamo registrato un progressivo miglioramento della classe funzionale durante il follow-up nella casistica totale, ed in particolar modo nel gruppo di pazienti in trattamento con canrenone rispetto ai non trattati. Un contributo aggiuntivo a questo risultato può essere in parte dovuto al maggiore impiego dei farmaci betabloccanti nel gruppo in terapia antialdosteronica. Tuttavia, bisogna ricordare che già lo studio EPHESUS ha chiaramente dimostrato il vantaggio additivo del trattamento con antialdosteronico nell'analisi del sottogruppo in terapia betabloccante[2]. La presenza di cardiopatia ischemica invece, si conferma quale indice predittivo sfavorevole per l'evoluzione dell'insufficienza cardiaca in tutti i pazienti. Anche in questo caso, l'analisi delle covarianze aggiustata per i vari sottogruppi predice un trend più positivo nei pazienti in trattamento con antialdosteronico, dato che, unitamente all'incremento della FEVS, in questa sottopopolazione è in linea con i risultati rilevati in altri studi[2,31,32].

L'analisi della mortalità ha messo in luce un ridotto numero di decessi nella nostra casistica nei 39 mesi di follow-up (17 pazienti in tutto di cui 12 a causa cardiovascolare, 11.7 e 7.6%, rispettivamente), con un trend favorevole anche se non statisticamente significativo, nell'analisi ponderata per le disparità dei gruppi, ed una riduzione marcata della morte improvvisa (2.4 vs 6%, rischio relativo -58%) nel gruppo trattato con canrenone rispetto ai pazienti non trattati. Questo risultato concorda con gli esiti di altri studi che mostrano da una parte l'importanza del rimodellamento ventricolare, della fibrosi e del sodio nella genesi delle aritmie[8,9,32,33] e dall'altra la riduzione della mortalità cardiovascolare ed in particolare della morte improvvisa, nei pazienti in terapia antialdosteronica[1,2,31]. Riproponendo il confronto con i dati della rete IN-CHF, in cui la mortalità totale ad 1 anno era del 16.3%[34], rileviamo una percentuale nettamente inferiore di decessi pur con un follow-up molto più lungo, nei pazienti seguiti nel nostro Ambulatorio (11.3%) a sottolineare che la piena inibizione del SRAA ottenuta con l'aggiunta di canrenone associata ad un esteso impiego della terapia betabloccante dia risultati favorevoli anche in una gestione ambulatoriale dei pazienti, in accordo con i risultati dei trial randomizzati.

Juurlink et al.[16] nel loro studio registravano un trend favorevole, ancorché non significativo, di riduzione delle ospedalizzazioni e della mortalità, peraltro non dettagliata sulle cause dei decessi, nella popolazione analizzata negli anni successivi alla pubblicazione dello studio RALES. A nostro parere, a differenza di quanto esposto nello studio canadese, l'assenza di una significatività statistica non è di per sé un insuccesso, poiché il trend di riduzione delle ospedalizzazioni e della mortalità, è già di per sé un risultato in netta controtendenza con tutti i dati e le previsioni statistiche presentati nei maggiori studi epidemiologici sullo scompenso cardiaco che indicano una crescita sempre progressiva dell'incidenza e prevalenza di ricoveri e mortalità a causa dello scompenso cardiaco[35-37].

In conclusione, crediamo che i dati rilevati debbano essere interpretati come un indice complessivo di sicurezza e di efficacia delle strategie di trattamento impostate, a conferma che l'implementazione di un antagonista diretto dell'aldosterone, quale il canrenone, titolato gradualmente alle dosi massime tollerate, purché monitorata con periodici rilievi clinici e di laboratorio certamente non gravosi, sia sicura ed affidabile, con ridotti effetti collaterali, ben prevedibili e controllabili. I nostri risultati permettono di considerare il trattamento con antialdosteronici in un'ampia classe di pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, ovvero nei pazienti in classe NYHA III-IV per qualsiasi eziologia, già inclusi nelle linee guida ma attualmente sottotrattati negli Ambulatori territoriali, e nei pazienti con infarto miocardico ed insufficienza cardiaca, nei quali è stata ben dimostrata l'efficacia di un trattamento anche precoce con antialdosteronico[31]. Riteniamo infine, che maggiore spazio debba essere dato agli antagonisti dell'aldosterone anche nelle classi funzionali meno compromesse. Nel nostro studio abbiamo evidenziato come anche pazienti in classe NYHA II e I con pregresso scompenso cardiaco, possano essere trattati in sicurezza e con efficacia con una strategia terapeutica mirata ad ottenere una piena inibizione del SRAA associando un antagonista diretto dell'aldosterone quale il canrenone. Tale vantaggio appare sempre più correlato alla prevenzione del rimodellamento ventricolare e alla riduzione degli eventi aritmici maggiori.

Limiti dello studio. Come già esposto uno studio retrospettivo non può evidenziare linee certe di ordine clinico e funzionale, mancando il controllo *a priori* della casistica e non potendo quindi eliminare possibili "bias" di selezione. Tuttavia, oltre a evidenziare la sicurezza ed affidabilità del trattamento con antialdosteronici, questo studio sul campo reale traccia un modello di gestione che potrebbe meritare di essere validato da successivi studi randomizzati e controllati.

Riassunto

Razionale. Allo scopo di verificare la tollerabilità, sicurezza ed efficacia della terapia antialdosteronica in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:27:57

pazienti con scompenso cardiaco, abbiamo studiato retrospettivamente la popolazione afferente al nostro Ambulatorio Scompenso da giugno 1995 a settembre 2003.

Materiali e metodi. Centocinquantasette pazienti consecutivi (età media 64 ± 11.6 anni) in classe NYHA I-IV, in terapia con ACE-inibitori e/o antagonisti recettoriali dell'angiotensina II e betabloccanti, trattati con canrenone se in classe NYHA I-IV con precedente episodio di scompenso, non trattati se presentavano disfunzione ventricolare sinistra asintomatica o creatininemia basale ≥ 2.5 mg/dl, iperkaliemia ≥ 5.2 mEq/l, scarsa compliance. Il follow-up era di 38.7 ± 21.2 mesi. Tutti i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi di trattamento (gruppo 1: 124 pazienti, 79%, trattati con antialdosteronico; gruppo 2: 33 pazienti, 21%, non trattati con antialdosteronico) e in due ulteriori gruppi in base alla presenza o meno di eziologia ischemica (gruppo A: 71 pazienti, 45.2%, e gruppo B: 86 pazienti, 54.8%, rispettivamente). Sono stati monitorati creatininema, potassiemia, frazione di eiezione ventricolare sinistra, classe NYHA, effetti collaterali, mortalità.

Risultati. La dose di media di canrenone è stata di 37 ± 19.9 mg/die. La creatininemia non ha mostrato variazioni significative. La potassiemia è incrementata lievemente nel gruppo 1 vs gruppo 2 ($p < 0.01$) e nel gruppo A vs gruppo B ($p < 0.01$). Il trattamento è stato interrotto solo in 12 pazienti (8.1%) di cui 8 (6.5%) per iperpotassiemia, 2 (1.6%) per ginecomastia, 1 (0.8%) per orticaria e 1 (0.8%) per nausea. La frazione di eiezione ventricolare sinistra è aumentata in tutti i casi ($p < 0.001$) salvo nel sottogruppo B/gruppo 2 (p = NS). La classe NYHA è migliorata significativamente nel gruppo 1 ($p < 0.01$). La mortalità totale è stata di 17 decessi (10.8%), di cui 13 nel gruppo 1 (10.5%) e 4 nel gruppo 2 (12.1%). Tra questi, 12 (7.6%) per morte cardiovascolare, di cui 8 nel gruppo 1 (6.5%) e 4 nel gruppo 2 (12.1%), e in particolare per morte improvvisa 3 (2.4%) nel gruppo 1 e 2 (6%) nel gruppo 2.

Conclusioni. Lo studio evidenzia la tollerabilità, la sicurezza, l'efficacia e la scarsità di effetti collaterali della terapia con canrenone in associazione ad ACE-inibitori, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II e betabloccanti nei pazienti con scompenso cardiaco cronico nel mondo reale, quando effettuata con periodici controlli clinici e di laboratorio e titolata gradualmente fino alle dosi massime tollerate.

Parole chiave: ACE-inibitori; Betabloccanti; Canrenone; Iperkaliemia; Scompenso cardiaco.

Ringraziamenti

Rivolgiamo un sentito ringraziamento per la costante e fattiva collaborazione all'Infermiera Professionale dedicata all'Ambulatorio Scompenso, Sig.ra Mariella Pagani, senza il cui aiuto sarebbe stato difficile mantenere un continuo e rigoroso controllo dei pazienti. Infine, un ringraziamento caloroso al Dr. Benito Chinea e a Ibis Informatica Srl per i ripetuti consigli e il prezioso supporto all'elaborazione statistica dei dati di questo studio.

Bibliografia

1. 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.
2. Pitt B, Remme WJ, Zannad F, 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.
3. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 248-54.
4. Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. Am J Cardiol 1993; 71: 3C-11C.
5. Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschueren LJ, Amery A. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. J Endocrinol 1981; 91: 457-65.
6. Borghi C, Boschi S, Ambrosioni E, Melandri G, Branzi A, Magnani B. Evidence of partial escape of renin-angiotensin-aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction treated with ACE inhibitors. J Clin Pharmacol 1993; 33: 40-5.
7. 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.
8. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. Circulation 1991; 83: 1849-65.
9. 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.
10. Takeda Y, Yoneda T, Demura M, Miyamori I, Mabuchi H. Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy. Endocrinology 2000; 141: 1901-4.
11. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. J Mol Cell Cardiol 1993; 25: 563-75.
12. Weber KT, Villarreal D. Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure. Am J Cardiol 1993; 71: 3A-11A.
13. Barr CS, Lang CC, Hanson J, Arnott M, Kennedy N, Struthers AD. Effect of adding spironolactone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. Am J Cardiol 1995; 76: 1259-65.
14. Ramires FJ, Mansur A, Coehlo O, Maranhao M, Mady C, Ramires JF. Spironolactone and ventricular arrhythmias in patients with heart failure. (abstr) Circulation 1998; 98 (Suppl I): I-300.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:27:57

15. Cittadini A, Monti MG, Isgaard J, et al. Aldosterone receptor blockade improves left ventricular remodeling and increases ventricular fibrillation threshold in experimental heart failure. Cardiovasc Res 2003; 58: 555-64.
16. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. N Engl J Med 2004; 351: 543-51.
17. Gottlieb S. Study warns of danger of combining spironolactone and ACE inhibitors in heart patients. (news) BMJ 2004; 329: 420.
18. Maggioni AP, Gorini M, a nome del Working Group on Heart Failure ANMCO. IN-CHF: Italian Network on outpatients with congestive heart failure. Firenze: Centro Studi ANMCO, 2004.
19. Goodman LS, Limbird LE, Milinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A. Goodman's & Gillman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th edition. New York, NY: McGraw-Hill, 1997: 707-9.
20. The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). Am J Cardiol 1996; 78: 902-7.
21. Cicoira M, Zanolla L, Rossi A, et al. Long-term, dose-dependent effects of spironolactone on left ventricular function and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 304-10.
22. Remme WJ, Swedberg K, on behalf of the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001; 22: 1527-60.
23. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure). J Am Coll Cardiol 2001; 38: 2101-13.
24. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987; 316: 1429-35.
25. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 293-302.
26. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992; 327: 685-91.
27. Pfeffer MA, Brauwald E, Moye 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.
28. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Lancet 1993; 342: 1441-6.
29. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 1349-55.
30. The CIBIS Committee. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
31. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. Circulation 2003; 107: 2559-65.
32. St John Sutton M, Lee D, Rouleau JL, et al. Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. Circulation 2003; 107: 2577-82.
33. MacFayden RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. Cardiovasc Res 1997; 35: 30-4.
34. Gorini M, a nome del Working Group on Heart Failure ANMCO. Fattori predittivi di mortalità ad 1 anno in 3327 pazienti ambulatoriali con scompenso cardiaco. Dati della Rete ANMCO "Software Scompenso Cardiaco". (abstr) G Ital Cardiol 1998; 28 (Suppl 2): 27.
35. O'Connell JB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. J Heart Lung Transplant 1994; 13: S107-S112.
36. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993; 22 (Suppl A): 6A-13A.
37. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. Br Heart J 1994; 72 (Suppl): S3-S9.