

LO SCOMPENSO CARDIACO NEL PAZIENTE CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA: DALL'EPIDEMIOLOGIA ALLA TERAPIA

P. Zamboli¹, L. De Nicola¹, R. Minutolo¹, G. Stanzione¹, V. Bertino¹, R. Sosio¹, A. De Luca¹, M. Crivaro², S. Tassinario², G. Conte¹

¹ Cattedra di Nefrologia, II Università degli Studi, Napoli,

² Medicina Interna, P.O. S.M.d.P. "Incurabili", Napoli

Heart failure in chronic kidney disease: from epidemiology to therapy

Many patients affected by chronic kidney disease (CKD) die before reaching end-stage renal disease because of cardiovascular disease (CVD). Recent guidelines and position statements have therefore defined CKD as a cardiovascular risk equivalent, and patients in all stages of CKD are considered in the highest risk group for development of CVD. Heart failure (HF) is the main cardiovascular complication that occurs in renal patients and its incidence increases proportionally with the reduction of glomerular filtration rate. In fact, pressure and volume overload, that are inherent to the abnormalities of homeostasis typical of CKD, lead to concentric/eccentric left ventricular hypertrophy (LVH). Initially, LVH is adaptive because energy is spared by maintaining stable wall stress. However, in the long term, LVH becomes maladaptive, inducing systolic and/or diastolic dysfunction that, in turn, lead to symptomatic left ventricular failure.

Nowadays, it is well established that several classes of drugs, including renin-angiotensin system antagonists, beta blockers and aldosterone antagonists, improve survival in patients with HF. In fact, all major guidelines on HF recommend such drugs as standard therapy. The problem for nephrologists is that the general approach and recommendations for the management of HF in the general population may not be completely safe in renal patients with HF. This review is conducted with the purpose to provide more information on the efficacy and safety of HF therapy in renal patients. (G Ital Nefrol 2007; 24: 574-83)

KEY WORDS:

Life-saving Drugs,
Chronic Kidney
Disease,
Heart Failure

PAROLE CHIAVE:

Farmaci
salvavita,
Insufficienza
renale cronica,
Scompenso
cardiaco

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Luca De Nicola
Professore Associato di Nefrologia
II Università degli Studi
Via M. Longo, 50
80138 Napoli
e-mail: luca.denicola@unina2.it

MALATTIA CARDIOVASCOLARE (CV) NELL'INSUFFICIENZA RENALE

L'aspettativa di vita del paziente in dialisi è significativamente inferiore rispetto a quella del paziente non nefropatico di pari età e sesso; ciò è principalmente dovuto all'insorgenza della malattia CV, il principale fattore di rischio indipendente di morbilità e mortalità dei pazienti in dialisi (1, 2). La mortalità CV del paziente in dialisi è, infatti, circa 20 volte più elevata rispetto alla popolazione generale e circa 500 volte più elevata se si fa riferimento ai pazienti più giovani (3).

L'elevata prevalenza di malattia CV nei pazienti che iniziano la dialisi suggerisce che la fase pre-dialitica dell'insufficienza renale cronica (IRC) sia uno stato di elevato rischio cardiaco. Importanti fattori di rischio CV sono già operanti sin dalle fasi più precoci della malat-

tia renale cronica e risultano in una elevata porzione di pazienti con alterate condizioni CV al momento di iniziare la dialisi. La malattia renale cronica è stata, pertanto, identificata come un fattore di rischio CV equivalente ed i pazienti in qualsiasi stadio dell'IRC vengono inseriti nel sottogruppo ad alto rischio di sviluppo di malattia CV in quanto l'IRC è associata ad aumentata prevalenza di fattori di rischio CV tradizionali/non-tradizionali e la maggior parte dei fattori di rischio CV sono anche fattori di rischio per la progressione della malattia renale cronica (4, 5).

Le interrelazioni esistenti tra malattia CV e malattia renale cronica, oltre a favorire la vicendevole comparsa delle due malattie (con ognuna delle due che contribuisce alla patogenesi dell'altra), conducono ad un circolo vizioso che genera progressione di entrambe.

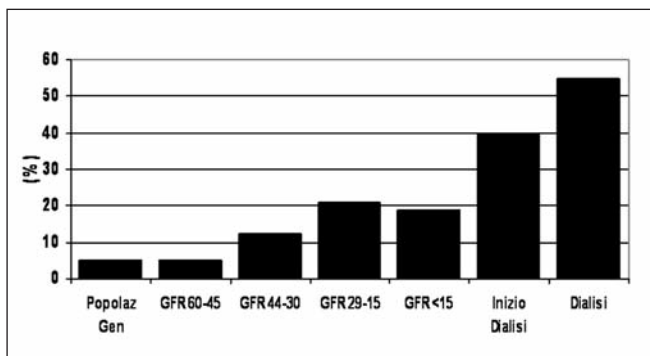


Fig. 1 - Prevalenza dello scompenso cardiaco nell'insufficienza renale.

EPIDEMIOLOGIA DELLO SCOMPENSO CARDIACO NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

Alla fine del secondo millennio, la prevalenza dell'insufficienza cardiaca nei pazienti con IRC non era nota. La mancanza di tale valutazione rifletteva il fatto che lo scompenso cardiaco nella fase pre-dialitica dell'insufficienza renale non era considerato decisivo per la mortalità-morbilità come lo era per l'emodialisi, la dialisi peritoneale e il trapianto renale, per i quali vi era ampia disponibilità di dati.

Negli ultimi 10 anni, l'epidemiologia dello scompenso cardiaco (e della patologia CV più in generale) nell'IRC è diventata uno dei principali *focus* della ricerca nefrologica. Tale novità è correlata alla dimostrazione che la maggior parte dei pazienti con IRC muore prima di raggiungere la fase terminale dell'insufficienza renale (ESRD) probabilmente perché la patologia CV e l'insufficienza renale risultano essere una combinazione letale (6).

Attualmente, abbiamo a disposizione dati di prevalenza dello scompenso cardiaco nell'insufficienza renale (la prevalenza aumenta progressivamente con il ridursi del filtrato glomerulare e raggiunge oltre il 50% nei pazienti in dialisi) (Fig. 1) e dati di prevalenza dell'IRC nell'insufficienza cardiaca. Infatti, lo scompenso cardiaco è una delle principali complicanze CV dell'insufficienza renale, ma, d'altro canto, la malattia renale cronica è molto comune nei pazienti con scompenso cardiaco.

FISIOPATOLOGIA DELLO SCOMPENSO CARDIACO NEL PAZIENTE NEFROPATICO

Le alterazioni emodinamiche tipiche dell'IRC e, in particolar modo il sovraccarico pressorio e di volume, provocano alterazioni strutturali del miocardio (7, 8); il conseguente rimodellamento ventricolare sinistro può condurre all'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) eccen-

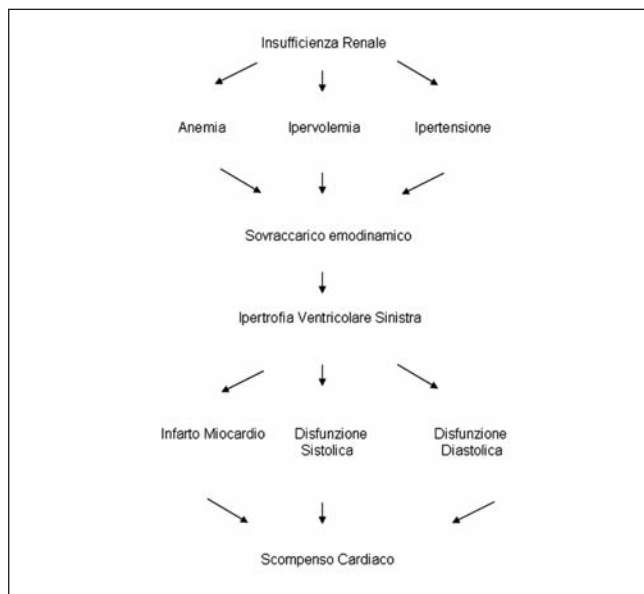


Fig. 2 - Patogenesi dello scompenso cardiaco nell'insufficienza renale cronica.

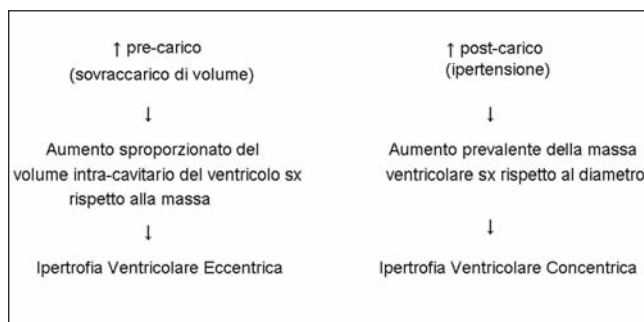


Fig. 3 - Sovraccarico di volume (ipertrofia eccentrica) e sovraccarico di pressione (ipertrofia concentrica).

trica e/o concentrica, e, quindi, alla disfunzione sistolica e/o diastolica, generando, infine, i sintomi clinici dell'insufficienza cardiaca (Fig. 2). Pertanto, perfino la disfunzione renale lieve o moderata può essere un fattore patogenetico per la comparsa e/o la progressione dello scompenso cardiaco.

In particolare, il "sovraccarico pressorio" del ventricolo sinistro risultante dall'ipertensione, dall'aterosclerosi e, occasionalmente, dalla stenosi aortica, provoca IVS **concentrica**, con aumento dello spessore dei miociti e piccole variazioni nel volume del ventricolo sinistro.

Il "sovraccarico di volume" del ventricolo sinistro derivante, invece, dalla ritenzione idro-salina, dall'anemia e dalla fistola artero-venosa nel paziente in dialisi, provoca IVS **eccentrica**, con aumento della lunghezza dei miociti e del volume ventricolare sinistro (Fig. 3). Tale rapporto di causalità tra sovraccarico pressorio e di volume rispettivamente con l'IVS concentrica ed eccentrica rappresenta sicuramente una

esemplificazione di quelli che sono i più complessi meccanismi fisiopatogenetici alla base di tali forme di ipertrofia ventricolare; tuttavia, preferiamo fermarci a questa descrizione sintetica in quanto la fisiopatologia dell'IVS in IRC è stata recentemente trattata da altri Autori sulla stessa rivista (49).

Nelle fasi iniziali, l'IVS è un processo di adattamento per entrambi i tipi di sovraccarico in quanto permette di compensare lo stress di parete ("rimodellamento fisiologico"). Tuttavia, con il passare del tempo, l'IVS diventa un processo maladattativo ("rimodellamento patologico") predisponendo alla disfunzione sistolica e/o diastolica e, di conseguenza, all'insufficienza ventricolare sinistra sintomatica (7).

Bisogna, inoltre, sottolineare che alla base del rimodellamento cardiaco non vi sono soltanto le alterazioni emodinamiche appena descritte, ma un importante ruolo è svolto dalla cosiddetta "attivazione neuro-ormonale". In particolare, la riduzione della gittata cardiaca e la conseguente ipoperfusione tissutale determinano l'attivazione del sistema simpatico, del sistema renina-angiotensina-aldosterone e la secrezione ipotalamica dell'ADH con conseguente ritenzione idro-salina e vasocostrizione. In un primo momento, tali meccanismi di compenso generano, attraverso la legge di *Frank-Starling*, un aumento della gittata cardiaca; nel lungo termine, tuttavia, l'attivazione neuro-ormonale, mediante l'aumento del pre-carico e del post-carico, comporta, da un lato, l'incremento del lavoro cardiaco e, dall'altro, favorisce i processi di rimodellamento cardiaco determinando complessivamente una più rapida progressione della disfunzione cardiaca.

TEST DI VERIFICA

1) La mortalità CV del paziente in dialisi è:

- Inferiore rispetto alla popolazione generale
- 5 volte più elevata rispetto alla popolazione generale
- 500 volte più elevata rispetto alla popolazione generale quando si fa riferimento ai pazienti più giovani
- Uguale a quella in pre-dialisi
- Dipende dalla patologia renale di base.

2) La prevalenza dello scompenso cardiaco negli stadi 3-4 K-DOQI dell'IRC è:

- 12-21%
- 5-10%
- 30-40%
- 40-50%
- sovrapponibile a quella dei pazienti in dialisi.

3) Il sovraccarico pressorio e di volume tipici dell'IRC danno origine rispettivamente a:

- IVS eccentrica ed IVS concentrica
- Scompenso ad alta e bassa gittata
- IVS concentrica ed IVS eccentrica
- Iperperfusione ed Iperperfusione cardiaca
- IVS adattativi e IVS maladattativi.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

TERAPIA DELLO SCOMPENSO CARDIACO NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

Negli ultimi anni, si è assistito ad un'evoluzione dell'approccio terapeutico dello scompenso cardiaco. Innanzitutto, sono cambiati i paradigmi fisiopatologici della malattia in quanto si è passati da una concezione dello scompenso cardiaco come patologia neuro-ormonale ad una concezione di patologia in cui il rimodellamento cardiaco sembra giocare un ruolo centrale. Inoltre, se inizialmente lo scopo della terapia era la sintomatologia della malattia (miglioramento dei sintomi), oggi l'attenzione si è spostata sul miglioramento della sopravvivenza.

Oggi, è, infatti, ben stabilito che alcune classi di farmaci (antagonisti del sistema renina-angiotensina, beta-bloccanti e antagonisti dell'aldosterone), migliorano la sopravvivenza nei pazienti con scompenso cardiaco ("life-saving drugs"). Infatti, le principali Linee Guida sullo scompenso cardiaco raccomandano tali farmaci come terapia standard (9).

Il problema per il Nefrologo è che l'approccio generale e le raccomandazioni per il "management" dello scompenso cardiaco nella popolazione generale possono non essere scevri da rischi nel paziente nefropatico con insufficienza cardiaca. Un altro importante problema è rappresentato dal fatto che i pazienti con insufficienza renale moderata-severa sono sotto-rappresentati o esclusi dai principali *trials* clinici sullo scompenso cardiaco (10). Pertanto, sono disponibili poche evidenze per guidare il clinico nella gestione del paziente con scompenso cardiaco ed IRC.

ACE-INIBITORI (ACE-I)

Gli ACE-inibitori (ACE-i), inibendo la formazione di angiotensina II, riducono sia le resistenze arteriolari

che quelle venose. Tale effetto riduce sia il pre-carico che il post-carico risultando rispettivamente in una riduzione dei sintomi da congestione e in un aumento della gittata cardiaca (11-14). Gli ACE-i sono, inoltre, capaci di prevenire il rimodellamento cardiaco dopo un infarto del miocardio.

Nonostante tali effetti benefici, gli ACE-i inducono in circa il 30% dei casi un aumento della creatinina plasmatica (15, 16). Tale modesto declino del filtrato glomerulare (GFR) si verifica solitamente nella prima settimana di trattamento e, successivamente, la funzione renale tende a rimanere stabile (a meno che non intervengano altri fattori complicanti).

Tale inconveniente si verifica con maggiore probabilità nei pazienti in cui il mantenimento del GFR è maggiormente dipendente dall'angiotensina II, come, ad esempio, nei pazienti in terapia con elevate dosi di diuretici, nei quali vi è una ipovolemia relativa dovuta ad un'eccessiva risposta al diuretico (17). Il meccanismo responsabile della caduta del filtrato ACE-i indotta nello scompenso cardiaco è rappresentato da una riduzione preferenziale della resistenza dell'arteriola efferente con una conseguente caduta della pressione intraglomerulare. Tale reazione avversa può essere minimizzata o prevenuta mediante la combinazione di basse dosi iniziali di ACE-i associate ad una temporanea riduzione della dose di diuretico o alla sua sospensione (18). Tuttavia, aumenti della creatinemia fino al 30% del valore basale possono essere ritenuti accettabili. La comparsa di una vera e propria insufficienza renale acuta può verificarsi nei pazienti portatori di doppia stenosi delle arterie renali, stenosi su rene unico e/o contemporaneo utilizzo di FANS.

Gli ACE-i presentano anche altre azioni renali nello scompenso cardiaco, quali la ridotta escrezione di potassio con conseguente iperkaliemia. Nello scompenso cardiaco, infatti, il mantenimento di un'adeguata escrezione di potassio dipende da un'aumentata secrezione di aldosterone, che potrebbe essere parzialmente ridotta in presenza di una diminuita produzione di angiotensina II ad opera di un ACE-i. Altri fattori che possono favorire l'aumento dei valori di potassiemia in corso di terapia con ACE-i sono l'uso contemporaneo di risparmiatori di potassio, beta-bloccanti e FANS.

Pertanto, la creatinemia e la potassiemia dovrebbero essere sempre controllate nel corso della prima settimana di terapia con ACE-i in quanto, in tale periodo di tempo, potrebbero verificarsi alterazioni dell'emodinamica renale o dell'escrezione di potassio con conseguente aumento della creatinemia e/o della kaliemia (16). Se la terapia iniziale è ben tollerata, il dosaggio può essere poi gradualmente aumentato fino al raggiungimento delle dosi di man-

tenimento, monitorando, comunque, la funzionalità renale e la potassiemia.

La presenza contemporanea di insufficienza renale ed insufficienza cardiaca può incrementare tali effetti avversi renali dovuti all'utilizzo degli ACE-i. Il CONSENSUS (11), un *trial* randomizzato controllato sullo scompenso cardiaco di grado severo, ha fornito un'informazione adeguata sull'efficacia degli ACE-i nei pazienti con insufficienza cardiaca ed insufficienza renale di grado moderato (GFR calcolato di 60-30 mL/min/1.73 m²). Tuttavia, i criteri di inclusione dello studio CONSENSUS escludevano pazienti con livelli di creatinina sierica >3.4 mg/dL. Anche gli studi SOLVD (12, 14, 19) e ATLAS (20, 21) hanno dimostrato che gli ACE-i sono generalmente ben tollerati dai pazienti con insufficienza renale di grado moderato. Pertanto, a tutt'oggi, la sicurezza di tali farmaci nei pazienti con insufficienza renale severa (GFR calcolato <30 mL/min/1.73 m²) resta sconosciuta.

Recentemente, uno studio prospettico di *coorte* (22) ha valutato pazienti con insufficienza cardiaca ed insufficienza renale avanzata (118 pazienti con GFR calcolato ≤30 mL/min/1.73 m²). Gli Autori hanno messo in evidenza che l'utilizzo degli ACE-i è associato ad una comparabile riduzione della mortalità sia nei pazienti con insufficienza renale che in quelli senza, con la differenza che tali farmaci venivano meno frequentemente prescritti nei pazienti nefropatici, probabilmente a causa del timore del più elevato rischio di eventi avversi. Tale studio, inoltre, non riportava gli effetti avversi conseguenti all'utilizzo degli ACE-i, lasciando, pertanto, il dubbio sulla loro sicurezza nell'insufficienza renale di grado avanzato.

La nostra impressione è che finché non verranno effettuati *trials* clinici su pazienti con scompenso cardiaco e concomitante insufficienza renale avanzata che dimostreranno l'efficacia e, soprattutto, la sicurezza della terapia, l'inerzia terapeutica in tali pazienti continuerà a prevalere.

ANTAGONISTI RECETTORIALI DELL'ANGIOTENSINA II (ARA)

Come gli ACE-i, gli ARA svolgono la loro attività nello scompenso cardiaco opponendosi all'iperattività del simpatico e prevenendo il rimodellamento cardiaco dopo un infarto del miocardio.

Più limitato è, però, il ruolo degli ARA nella terapia dello scompenso cardiaco, in quanto essi trovano indicazione prevalentemente nei pazienti scompensati intolleranti agli ACE-i.

Gli ARA hanno dimostrato di essere efficaci quanto gli ACE-i se messi direttamente a confronto con essi. In particolare, il *trial* ELITE (23) ha messo in evidenza un

beneficio in termini di mortalità a favore del losartan rispetto al captopril, ma il successivo e più ampio ELITE II (24) non ha confermato tale risultato, non trovando differenze significative tra i due farmaci. Anche lo studio VALIANT (25) ha mostrato una riduzione della mortalità per il valsartan comparabile con quella del captopril.

Meno certezze vi sono sull'uso degli ARA in associazione con gli ACE-i. Il VALIANT ha dato rilievo all'assoluta assenza di benefici derivante dall'associazione di un ACE-i con il valsartan; il contemporaneo utilizzo dei due farmaci, infatti, non produceva miglioramento della sopravvivenza ma solo aumento degli effetti collaterali. Analogamente, il ValHeFT (26), che ha valutato il valsartan in pazienti con scompenso cardiaco già trattati con ACE-i, non ha evidenziato differenze in termini di mortalità tra il gruppo che praticava l'associazione ed il gruppo placebo, ma l'aggiunta del valsartan ad un ACE-i riduceva il rischio di ospedalizzazione. Solo nel CHARM-Added (27) l'aggiunta del candesartan ad un ACE-i determinava una riduzione del rischio di morte per eventi CV o il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco del 15%. Inoltre, poiché l'attività di *pattern* enzimatici alternativi all'enzima di conversione può bypassare l'effetto degli ACE-i, la terapia combinata con gli ARA potrebbe essere utile per meglio contrapporsi all'iperattività dell'angiotensina II.

Gli ARA sono, invece, di grande utilità quando vengono utilizzati nei pazienti scompensati intolleranti agli ACE-i. Il CHARM-Alternative (28) ha, infatti, dimostrato che i pazienti intolleranti agli ACE-i, soprattutto a causa della tosse, traevano beneficio dalla terapia con candesartan, a tal punto che tale farmaco poteva essere considerato una valida alternativa agli ACE-i. Anche lo studio VALIANT ha concluso che il valsartan rappresenta una adeguata alternativa al trattamento con ACE-i garantendo un'efficacia sovrapponibile. Infine, lo stesso ValHeFT ha messo in evidenza che il valsartan riduce la mortalità tra i pazienti che non assumono ACE-i (29).

Per quanto riguarda l'impiego degli ARA nei pazienti con insufficienza renale, i loro benefici sono risultati evidenti indipendentemente dal GFR basale sebbene i pazienti con una più marcata riduzione del GFR abbiano presentato una maggiore tendenza alla discontinuazione della terapia (30, 31). Inoltre, i pazienti che andavano incontro ad iperkaliemia o caduta del GFR in corso di terapia con ACE-i, avevano maggiore probabilità di sviluppare le stesse complicanze con un ARA (32).

TEST DI VERIFICA

4) I farmaci salvavita dello scompenso cardiaco sono:

- ACE-inibitori, Nitroderivati, Digitale
- ACE-inibitori, ARA, Nitroderivati
- Diuretici dell'ansa, beta-bloccanti, Anti-aldosteronici
- Beta-bloccanti, ACE-inibitori, Nitroderivati
- Antagonisti SRA, beta-bloccanti, Antialdosteronici.

5) L'aumento della creatinina plasmatica indotto dagli ACE-inibitori può essere prevenuto mediante:

- Sospensione degli altri farmaci che agiscono sul SRA
- Evitando l'*up-titration* del dosaggio dell'ACE-inibitore
- La dieta ipoproteica
- Basse dosi iniziali di ACE-inibitore più temporanea riduzione/sospensione del diuretico
- Sospensione della digitale.

6) Gli ARA nello scompenso cardiaco hanno dimostrato:

- Di essere meno efficaci degli ACE-inibitori
- Di essere efficaci solo in associazione con gli ACE-inibitori
- Di essere efficaci quanto gli ACE-inibitori
- Maggiore incidenza di effetti collaterali rispetto agli ACE-inibitori
- Elevata efficacia nel ridurre la sintomatologia da congestione.

BETA-BLOCCANTI

L'utilizzo dei beta-bloccanti nei pazienti con scompenso cardiaco cronico è giustificato dal fatto che tali pazienti presentano una marcata attivazione simpatica che nel lungo periodo si rende responsabile di numerosi fenomeni avversi (morte delle miocellule, aumentato consumo di ossigeno, facilitazione dei fenomeni ischemici, autopotenziamento tra RAS e sistema simpatico, facilitazione delle aritmie, ecc.). I beta-bloccanti agiscono principalmente inibendo tali effetti avversi dovuti all'attivazione cronica del sistema simpatico, e tale azione terapeutica, permette di controbilanciare anche il loro ben conosciuto effetto inotropo negativo.

Numerosi ed importanti *trials* hanno dimostrato che i beta-bloccanti possono ridurre la morbilità e la mortalità in pazienti affetti da scompenso cardiaco moderato-severo (33-35) e tale miglioramento della sopravvivenza sembra essere additivo a quello indotto dagli ACE-i. Tale evidenza, però, deriva soltanto da studi

condotti sulla popolazione generale, mentre non vi sono studi randomizzati-controllati in pazienti con insufficienza renale. Tuttavia, l'insufficienza renale è stata indicata come uno stato di aumentata attivazione del sistema simpatico; pertanto, i benefici derivanti dai beta-bloccanti dovrebbero essere perfino maggiori nei pazienti nefropatici rispetto ai pazienti non nefropatici. In aggiunta, vi è evidenza che la terapia con i beta-bloccanti riduce la morbilità e la mortalità nei pazienti in dialisi (36). Pertanto, si può desumere che gli effetti benefici dei beta-bloccanti nella popolazione generale e in dialisi possano essere estesi anche ai pazienti con insufficienza renale cronica. Tuttavia, soltanto *trials* specificamente disegnati per tale tipologia di pazienti permetteranno di capire se tale generalizzazione è corretta o meno.

Gli studi attualmente disponibili sulla popolazione generale comprendono, comunque, una sostanziale quota di pazienti affetti da insufficienza renale almeno moderata. Il *trial* MERIT-HF (35), infatti, non citava tra i criteri di esclusione l'insufficienza renale; i *trials* CIBIS II (34), Australia/New Zeland, *Heart Failure Research Group* (37) e *COPERNICUS* (38), escludevano pazienti con livelli di creatinemia superiori a 2.8 mg/dL fino a 3.4 mg/dL. L'U.S., *Carvedilol Study Group trial* (33) escludeva i pazienti con "malattia renale clinicamente importante". Nessuno dei grandi *trials* clinici sui beta-bloccanti riportava analisi di sottogruppi in base alla funzione renale. Solo il CIBIS II ha riportato un'analisi retrospettiva degli *outcomes* in accordo alla funzione renale basale (40); tale analisi ha messo in evidenza che i benefici derivanti dal bisoprololo sono preservati nei pazienti con GFR calcolato <60 mL/min/1.73 m² e perfino in quelli con un GFR <30 mL/min/1.73 m². Inoltre, due studi, uno osservazionale (39) e un altro prospettico di *coorte* (22), hanno evidenziato una riduzione della mortalità in pazienti con insufficienza renale paragonabile a quella dei pazienti non nefropatici.

Per quanto riguarda i potenziali effetti collaterali renali dei beta-bloccanti (riduzione del GFR e conseguente aumento della creatinemia), non vi è una spiegazione fisiopatologica in base alla quale essi dovrebbero differire nei pazienti con e senza insufficienza renale. La gittata cardiaca e, di conseguenza il flusso ematico renale, dovrebbero inizialmente diminuire dopo l'inizio della terapia con beta-bloccanti. Con il passar del tempo, tuttavia, aumentando la frazione di eiezione, il flusso ematico renale addirittura risulta più elevato rispetto al valore basale (41, 42). Va comunque segnalato che la riduzione del GFR è stata riportata in pochi casi nei *trials* clinici (34, 37, 38).

Tra i beta-bloccanti maggiormente utilizzati nella terapia dello scompenso cardiaco (carvedilolo, metoprololo e bisoprololo), il metoprololo e il carvedilolo dovrebbero essere preferiti nell'insufficienza renale a

causa della loro *clearance* prevalentemente epatica. A tal proposito, lo studio di Metra (41) ha dimostrato che, nelle stesse condizioni di beta-blocco, un beta-bloccante non-selettivo (carvedilolo) produce un maggiore aumento della frazione di eiezione e una maggiore riduzione dei volumi ventricolari rispetto a un beta-bloccante selettivo (metoprololo). Tale evidenza clinica ha rappresentato la base teorica per un altro studio sulla mortalità in pazienti con scompenso cardiaco in classe II e III NYHA (43). Quest'ultimo *trial* ha mostrato un beneficio in termini di riduzione della mortalità da parte del carvedilolo rispetto al metoprololo.

In conclusione, le evidenze cliniche mostrano che i beta-bloccanti possono e debbono essere utilizzati nei pazienti con scompenso cardiaco e IRC, seppur adottando le dovute precauzioni. È utile ricordare che i benefici ottenibili con i beta-bloccanti sono solitamente dose-dipendenti. Pertanto, l'invito è alla titolazione al massimo dosaggio tollerato dal paziente senza accontentarsi delle dosi minime.

Nonostante gli evidenti benefici, vi è, tuttavia, un marcato sottoutilizzo dei beta-bloccanti nei pazienti con insufficienza renale. Nello studio TABLE sulla gestione del rischio CV nell'insufficienza renale cronica da parte di specialisti Nefrologi (44), ad esempio, meno del 20% dei pazienti veniva trattato con un beta-bloccante.

ANTAGONISTI RECETTORIALI DELL'ALDOSTERONE

Il razionale d'uso degli antagonisti recettoriali dell'aldosterone nella terapia dello scompenso cardiaco, risiede nel fatto che l'aldosterone partecipa in maniera attiva al rimodellamento cardiaco favorendo i fenomeni di fibrosi miocardica. L'inibizione recettoriale dell'aldosterone si è rivelata efficace in termini di riduzione significativa del rimodellamento cardiaco e mortalità. Inoltre, tali farmaci si sono dimostrati capaci di ridurre il rischio di morte improvvisa nei pazienti affetti da scompenso cardiaco.

L'utilizzo dello spironolattone (un antagonista recettoriale dell'aldosterone) in pazienti con scompenso cardiaco severo (classe NYHA III o IV e FE media del 25%) nello studio RALES (45), riduceva del 30% il rischio di morte da ogni causa e riduceva il rischio di ospedalizzazione per cause cardiache. Successivamente alla pubblicazione di questo studio, è stato osservato in Canada un netto incremento della prescrizione dello spironolattone a cui è conseguito un altrettanto netto incremento degli effetti collaterali, in particolar modo dell'iperpotassiemia (che pur si era verificava raramente nel corso del *trial*) (46). In tale studio, è stata valutata la prescrizione dello spironolattone e le ospedalizzazioni dovute ad iperkaliemia dal-

l'anno 1994 all'anno 2001 nella regione dell'Ontario. La frequenza con cui lo spironolattone veniva prescritto ai pazienti con scompenso cardiaco saliva significativamente dopo la pubblicazione del RALES nel 1999 (da 30 prescrizioni per 1000 pazienti nel 1999 a 149 prescrizioni per 1000 pazienti nel 2001). Nello stesso intervallo di tempo, si verificava tra questi pazienti anche un significativo incremento delle ospedalizzazioni per iperpotesiemia (da 4 a 11 per 1000 pazienti) e delle morti ospedaliere dovute ad iperkaliemia (da 0.7 a 2 per 1000 pazienti).

Le possibili spiegazioni per la differente insorgenza di iperkaliemia tra il RALES e lo studio osservazionale Canadese sono principalmente due:

- 1) i pazienti arruolati nei *trials* non corrispondono necessariamente alla realtà della pratica clinica; nel RALES venivano esclusi pazienti con valori di creatinemia >2.5 mg/dL e il valore mediano della creatinina in basale era di 1.2 mg/dL, mentre è tutt'altro che raro nella pratica clinica che il paziente con scompenso cardiaco severo, presenti anche un'insufficienza renale di grado medio-avanzato;
- 2) esistono vari fattori che aumentano il rischio di iperkaliemia nei pazienti trattati con spironolattone (diabete mellito, IRC, elevati livelli basali di potassiemia, concomitante utilizzo di antagonisti del SRA e beta-bloccanti, FANS, ecc.) che richiedono un attento monitoraggio dei valori di potassiemia, sia quando si inizia la terapia, sia quando si procede ad aumentarne il dosaggio. Sfortunatamente, ciò viene messo in atto molto raramente. In una *review* di 840 pazienti con scompenso cardiaco a cui veniva prescritto lo spironolattone, una valutazione basale della potassiemia e della creatinemia veniva effettuata in quasi tutti i pazienti, ma solo in un terzo di essi veniva effettuato un *follow-up* di tali valori ematochimici nei 3 mesi successivi (47).

L'efficacia degli antagonisti dell'aldosterone nei pazienti con scompenso cardiaco è stata successivamente confermata dallo studio EPHEMUS mediante la somministrazione di eplerenone in pazienti con un recente infarto del miocardio, frazione di eiezione (FE) $<40\%$ ed evidenza clinica di insufficienza cardiaca (48). La somministrazione di eplerenone in tali pazienti provocava una riduzione della mortalità interamente dovuta a una riduzione delle morti da cause CV. Anche in questo caso venivano esclusi pazienti con valori di creatinemia >2.5 mg/dL; venivano, inoltre, esclusi pazienti con valori di potassiemia >5 mEq/L.

Il dato nuovo scaturito dall'EPHEMUS rispetto al RALES (oltre alla diversa tipologia di pazienti arruolati), è che l'antagonismo dell'aldosterone conferisce un beneficio aggiuntivo nei pazienti già trattati con beta-bloccanti. Infatti, la maggior parte dei pazienti arruo-

lati nell'EPHEMUS praticava terapia con antagonisti del SRA (ACE-i o ARA nell'87% dei pazienti) e beta-bloccanti (75% dei pazienti), mentre un limite del RALES era rappresentato proprio dal fatto che solo il 10% dei pazienti trattati assumeva beta-bloccanti. Anche nello studio EPHEMUS, come nel RALES, l'incidenza dell'iperpotassiemia non era particolarmente rilevante e l'incidenza dell'iperkaliemia severa (>6 mEq/L) era significativamente ma di poco superiore rispetto al gruppo placebo (5.5% vs 3.9%).

Sulla base dei risultati di questi due *trials*, ma anche sulla base dell'insegnamento dello studio Canadese, le Linee Guida dell'ACC/AHA sulla gestione dello scompenso cardiaco cronico (9) consigliano l'utilizzo di un antagonista recettoriale dell'aldosterone in pazienti selezionati con sintomi moderati-severi di insufficienza cardiaca e ridotta FE, e che possano essere attentamente monitorati per quel che riguarda la funzione renale e i valori di potassiemia. Nel testo originale di tali Linee Guida viene sottolineato che i valori di creatinemia basale dovrebbero essere ≤ 2.5 mg/dL per gli uomini e 2.0 mg/dL per le donne e la potassiemia basale dovrebbe essere <5.0 mEq/L. Le stesse limitazioni vengono riportate per i pazienti con un recente episodio di IMA.

In conclusione, sebbene non comune, una iperpotesiemia mortale può verificarsi nel caso di combinazione di inibizione dell'aldosterone (spironolattone/eplerenone), ridotta secrezione di aldosterone (ACE-i) e con valori progressivamente ridotti di funzionalità renale. I pazienti anziani con insufficienza renale sono quelli a più alto rischio. Da ciò deriva l'utilizzo di tale tipologia di farmaci solo in pazienti con IRC di grado lieve-moderato e sottoposti ad un attento monitoraggio dei valori della potassiemia e una oculata scelta della terapia di accompagnamento (favorendo ad esempio l'associazione con il diuretico dell'ansa nel paziente con sintomi da congestione).

TEST DI VERIFICA

7) I beta-bloccanti che dovrebbero essere preferiti per motivi di farmacocinetica nei pazienti affetti da IRC sono:

- a. Atenololo e Pindololo
- b. Carvedilolo e Sotalolo
- c. Metoprololo e Atenololo
- d. Propranololo e Bisoprololo
- e. Carvedilolo e Metoprololo.

8) Dopo la pubblicazione dello studio RALES si è assistito a:

- a. Aumentata prescrizione dello spironolattone associata ad aumentata incidenza di iperkaliemia

- b. Ridotta prescrizione dello spironolattone dovuta all'elevata incidenza di iperkaliemia
- c. Aumentata prescrizione di eplerenone per i minori effetti collaterali
- d. Ridotta prescrizione di beta-bloccanti
- e. Aumento dell'utilizzo della digitale.

9) L'utilizzo degli antagonisti dell'aldosterone nei pazienti scompensati affetti da IRC dovrebbe essere evitato se:

- a. L'IRC è di grado medio-avanzato
- b. Non è possibile monitorare la creatinemia e la potassiemia
- c. Se vi è già iperkaliemia
- d. Tutte le precedenti
- e. Nessuna delle precedenti.

CONCLUSIONI

Numerosi *trials* randomizzati controllati hanno dimostrato il miglioramento della sopravvivenza nei pazienti affetti da scompenso cardiaco trattati con antagonisti del SRA, beta-bloccanti e antialdosteronici ("*life-saving drugs*"). Lo scompenso cardiaco rappresenta una delle principali complicanze CV dell'IRC, ma poco si sa sull'utilizzo dei farmaci salvavita nei pazienti scompensati affetti da IRC; infatti, tale tipologia di pazienti, soprattutto quelli con IRC di grado medio-avanzato, sono stati esclusi dai principali *trials* sullo scompenso cardiaco. I dati presenti in letteratura permettono di affermare che l'utilizzo degli ACE-i è sicuro ed efficace solo nei pazienti affetti da IRC di grado moderato (GFR 60-30 mL/min/1.73 m²). La comparsa di iperpotesiemia ed il peggioramento della funzione renale in tale tipologia di pazienti può essere prevenuta o minimizzata combinando basse dosi iniziali di ACE-i, temporanea riduzione/sospensione del diuretico ed attento monitoraggio dei valori di potassiemia e creatinemia. Se la terapia iniziale è ben tollerata, il dosaggio dell'ACE-i può essere poi gradualmente aumentato fino al raggiungimento delle dosi di mantenimento (*up-titration*).

L'utilizzo degli ARA nello scompenso cardiaco sembra essere indicato soprattutto per i pazienti intolleranti agli ACE-i a causa della tosse ed è caratterizzato, in quanto a possibili effetti collaterali, dalle stesse problematiche viste per gli ACE-i (riduzione del GFR ed iperpotesiemia). L'associazione ACE-i più ARA non ha mostrato effetti positivi ma solo aumento delle reazioni avverse.

I beta-bloccanti nel paziente scompensato affetto da IRC dovrebbero avere la stessa, se non superiore, efficacia e sicurezza rispetto alla popolazione generale, anche se, in realtà, non sono disponibili dati che supportano tale affermazione. Tuttavia, la dimostrazione che i beta-bloccanti riducono la mortalità nei pazienti scompensati in dialisi, suggerisce il loro impiego in IRC. Pertanto, le evidenze cliniche sono a favore dell'utilizzo dei beta-bloccanti nel paziente nefropatico-scompensato seppure con le dovute precauzioni.

A causa dell'elevato rischio di iperkaliemia mortale, l'utilizzo degli antialdosteronici nell'IRC di grado medio-avanzato deve essere proscritto, soprattutto nei pazienti con elevati livelli basali di potassiemia e concomitante utilizzo di antagonisti del SRA e beta-bloccanti. Le stesse Linee Guida ACC/AHA sulla gestione terapeutica dello scompenso cardiaco consigliano l'utilizzo di tali farmaci solo in pazienti selezionati che possano essere attentamente monitorati per i valori di potassiemia.

RIASSUNTO

La maggior parte dei pazienti affetti da IRC muore prima di raggiungere la fase terminale dell'insufficienza renale a causa di eventi CV. Le recenti Linee Guida hanno, pertanto, definito la malattia renale cronica come un fattore di rischio CV equivalente ed i pazienti in qualsiasi stadio dell'IRC vengono inseriti nel gruppo a più alto rischio di sviluppo di malattia CV. Lo scompenso cardiaco rappresenta la principale complicanza CV che si verifica nel paziente nefropatico e la sua incidenza aumenta con il ridursi del filtrato glomerulare. Infatti, il sovraccarico pressorio e di volume, che sono alterazioni dell'omeostasi tipiche dell'IRC, provocano la comparsa di IVS concentrica/eccentrica. Nelle fasi iniziali, l'IVS è un processo di adattamento per entrambi i tipi di sovraccarico in quanto permette di compensare lo stress di parete. Tuttavia, con il passare del tempo, l'IVS diventa un processo maladattativo predisponendo alla disfunzione sistolica e/o diastolica e, di conseguenza, all'insufficienza ventricolare sinistra sintomatica. Attualmente, è stato ampiamente dimostrato che alcune classi di farmaci (antagonisti del sistema renina-angiotensina, beta-bloccanti e antagonisti dell'aldosterone) migliorano la sopravvivenza nei pazienti affetti da scompenso cardiaco. Tali farmaci vengono, infatti, indicati come terapia standard per lo scompenso cardiaco dalle principali Linee Guida Internazionali. Il problema per il Nefrologo è che l'approccio generale allo scompenso cardiaco utilizzato nella popolazione generale può non essere completamente scevro da rischi nel paziente nefropatico.

BIBLIOGRAFIA

1. US Renal Data System. USRDS 2004 Annual Data Report, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD: 2004.
2. Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J, et al. Mortality and hospitalization in hemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 108-20.
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S112-9.
4. Sarnak MJ, Levey AS, Scoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
5. Menon V, Gui A, Sarnak MJ. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 1413-8.
6. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
7. London GM, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Ren Replace Ther* 1997; 4: 194-211.
8. Schrier RW. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality. Marker or pathogenetic factor? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1-8.
9. ACC/AHA Guideline Update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult-Summary article. *Circulation* 2005; 112: 1825-52.
10. Coca SG, Krumholz HM, Garg AX, Parikh CR. Underrepresentation of renal disease in randomized controlled trials of cardiovascular disease. *JAMA* 2006; 296: 1377-84.
11. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavia Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
12. 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.
13. The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988; 259: 539.
14. 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.
15. Packer M, Lee WH, Yushak M, Medina N. Comparison of captopril and enalapril in patients with severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1986; 315: 847.
16. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] trial). *Am J Cardiol* 1992; 70: 479.
17. Rose BD, Colucci WS. Renal Effects of ACE-Inhibitors in Heart Failure. Up to Date 2006®.
18. Packer M, Lee WH, Medina N, et al. Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1987; 106: 346.
19. Knight EL, Glynn RJ, McIntyre KM, Mogun H, Avorn J. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am Heart J* 1999; 138: 849-55.
20. Massie BM, Armstrong PW, Cleland JG, et al. Tolerant of high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure: results from the ATLAS trial. *The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival. Arch Intern Med* 2001; 161: 165-71.
21. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312-8.
22. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Prognostic and Therapeutic Implications from a Prospective Cohort Study. *Circulation* 2004; 109: 1004-9.
23. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
24. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
25. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
26. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
27. Mc Murray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
28. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-6.
29. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1414-21.
30. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
31. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal Function as a Predictor of Outcome in a Broad 32).
32. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballerman BJ, Wilcox CS. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 1985-91.
33. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
34. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9.
35. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001.
36. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al. Carvedilol increases

- two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (9): 1438-44.
37. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australian/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349:375-80.
 38. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8 (COPERNICUS).
 39. Shlipak MG, Browner WS, Noguchi H, Massie B, Frances CD, McClellan M. Comparison of the effects of angiotensin converting-enzyme inhibitors and beta blockers on survival in elderly patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction. *Am J Med* 2001; 110: 425-33.
 40. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II Trial: Effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3:469-79.
 41. Metra M, Giubbini R, Nodari S, Boldi E, Modena MG, Dei Cas L. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000; 102: 546-51.
 42. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1225-31.
 43. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): Randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
 44. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Zoccali C, et al. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: Reality and opportunities. *Kidney Int* 2006; 69: 538-45.
 45. Pitt B, Zannad F, Remme W, Cody R et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17 (RALES).
 46. Juurlink D, 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.
 47. Shah KB, Rao K, Sawyer R, Gottlieb SS. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 845.
 48. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction (EPHESUS). *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
 49. Paoletti E, Cannella G. L'ipertrofia ventricolare sinistra nella malattia renale cronica. *G Ital Nefrol* 2006; 23: 560-8.