

I livelli plasmatici dell'angiotensina II predicono la risposta alla terapia nei pazienti con scompenso cardiaco

L'attivazione neuro-ormonale ha un ruolo fondamentale nella patogenesi e nella progressione dello scompenso cardiaco cronico. Scopo di questo studio è stato quello di valutare il ruolo dei neuro-ormoni nel predire la risposta dei pazienti alla terapia medica ottimizzata. In pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS) <40%, che non assumevano Ace-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, né beta-bloccanti, i livelli plasmatici basali di angiotensina II sono risultati significativamente correlati con le variazioni della FEVS valutata dopo due anni dall'ottimizzazione della terapia medica.

Angiotensin II plasma levels predict the response to medical therapy in heart failure patients

Summary

Neurohormonal activation plays a key role in both the pathogenesis and progression of chronic heart failure (CHF). Aim of this study was to evaluate the role of neurohormones plasma levels in predicting the response to CHF optimal medical therapy. In patients with CHF and left ventricular ejection fraction (LVEF) <40%, who were not taking ACE-inhibitors, angiotensin II (ATII) receptor blockers, neither beta-blockers, the baseline angiotensin II plasma levels were significantly correlated with LVEF changes after optimal medical therapy at two-years follow up.

De Tommasi E, Guida P, Iacoviello M, et al. Angiotensin II plasma levels predict the response to medical therapy in heart failure patients. *Trends Med* 2004; 4(4):357-361.

© 2004 Pharma Project Group srl

Elisabetta De Tommasi¹, Pietro Guida¹, Massimo Iacoviello¹, Cinzia Forleo¹, MD, Roberta Romito², Claudio Ceconi³, Roberto Ferrari⁴, Paolo Rizzon¹, Maria Vittoria Pitzalis¹

¹Istituto di Cardiologia, Innovative Technologies for Signal Detection and Processing Center, Università di Bari

²Cardiologia, Fondazione "Salvatore Maugeri", IRCCS Cassano

³Fondazione "Salvatore Maugeri", Clinica del Lavoro e della Riabilitazione, IRCCS, Cardiovascular Pathophysiology Research Center, Gussago, Brescia.

⁴Università di Ferrara, Cardiology and Intensive Cardiology Care Unit, Ospedale "S. Anna", Ferrara.

Key words:

**heart failure
angiotensin II
medical therapy**

Ricevuto il 16-4-2004

Accettato il 7-6-2004

✉ **Maria Vittoria Pitzalis**

Istituto di Cardiologia, Università di Bari

Piazza Giulio Cesare 11

70124 Bari

Tel. 080-5478631 Fax. 080-5478796

E-mail mariavittoria.pitzalis@cardio.uniba.it

Introduzione

Lo scompenso cardiaco è una sindrome che colpisce un numero elevato di pazienti che è destinato a crescere ulteriormente nei prossimi anni. Nonostante la mortalità e la morbilità ad esso associate siano alte, un miglioramento della prognosi di tali pazienti è stato registrato grazie ai progressi compiuti per la cura e la gestione di tale patologia. In particolare notevoli benefici sono stati ottenuti utilizzando ACE-inibitori, beta-bloccanti, antagonisti del recettore dell'angiotensina II ed anti-aldosteronici¹⁻⁴.

Infatti, tale associazione terapeutica ha la capacità di ridurre gli effetti negativi dell'attivazione neuro-ormonale e quindi la progressione dello scompenso cardiaco. L'iperattività del sistema simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone, inizialmente in grado di compensare la disfunzione miocardica, nel tempo la aggravano, inducendo la progressione della malattia⁵.

Infatti i pazienti che presentano più elevati livelli di neuro-ormoni, quali catecolamine, angiotensina II, aldosterone, peptide natriuretico cerebrale,

sono caratterizzati da una prognosi peggiore⁶⁻⁸. Questi dati suggeriscono che la risposta alla terapia possa essere diversa in pazienti con diversi gradi di attivazione neuro-ormonale; tuttavia limitato è il numero dei dati disponibili⁹⁻¹².

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare se l'assetto neuro-ormonale basale dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico possa predire la risposta alla terapia medica ottimizzata.

Materiali e metodi

Abbiamo valutato 37 pazienti consecutivi, affetti da scompenso cardiaco cronico, con disfunzione sistolica ventricolare sinistra, evidenziata da frazione di eiezione, valutata all'esame ecocardiografico, <40%, in classe funzionale NYHA II-III, che non avessero mai assunto o che non fossero in trattamento da almeno un mese prima dell'arruolamento con ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II e beta-bloccanti. Tutti i pazienti dovevano essere in condizioni cliniche stabili, almeno da un mese rispetto alla valutazione basale. La stabilità clinica veniva valutata come assenza di variazione del peso corporeo o di incremento della terapia diuretica nelle 4 settimane precedenti l'arruolamento. Tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato scritto.

Prima di iniziare la terapia anti-neuro-ormonale, i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica con determinazione della classe funzionale NYHA, ad esame ecocardiografico ed a prelievo di sangue venoso per valutare i livelli plasmatici di neuro-ormoni quali l'angiotensina II (ATII), la noradrenalina (NA), l'aldosterone (Aldo), il peptide natriuretico cerebrale (BNP).

Il prelievo è stato eseguito dopo 30 minuti di riposo in posizione supina in ambiente tranquillo e confortevole. La valutazione dei livelli plasmatici dell'ATII e dell'Aldo è stata eseguita mediante metodo radio-immunologico; la valutazione dei livelli plasmatici di BNP mediante metodo immunoradiometrico. La concentrazione plasmatica della NA è stata determinata mediante cromatografia liquida ad alta pressione.

Dopo la valutazione basale i pazienti hanno ricevuto in maniera sequenziale Ace-inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II e successivamente i beta-bloccanti iniziando da bassi dosaggi e raggiungendo le massime dosi tollerate secondo le Linee Guida della terapia dello scompenso cardiaco¹³.

I pazienti in classe NYHA III hanno poi ricevuto anche spironolattone.

Dopo due anni di terapia medica ottimizzata tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica ed ecocardiografica.

Analisi statistica

Le variabili continue sono state presentate come media \pm deviazione standard. Le variabili qualitative sono state presentate in tabelle di frequenza. I confronti tra valutazioni basali e valutazioni dopo l'ottimizzazione della terapia medica sono stati effettuati con test t di Student per campioni appaiati. Le correlazioni tra i livelli neuro-ormonali in condizioni basali ed il cambiamento della frazione di eiezione dopo l'ottimizzazione della terapia sono state valutate mediante coefficiente di correlazione lineare di Pearson. I confronti tra gruppi, in base al terzo terzile di angiotensina, sono stati effettuati mediante test t di Student per campioni indipendenti. Test non parametrici sono stati utilizzati quando opportuno. Tutte le analisi sono state eseguite con Statistica 5.0 for Windows StatSoft Inc. Una $p < 0.05$ è stata considerata significativa.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche della popolazione esaminata.

	N = 37
Sesso (Maschile/Femmile)	26/11
Età (anni)	60 \pm 10
Frazione di eiezione (%)	31 \pm 6
Classe funzionale NYHA	
II	25
III	12
Eziologia (n)	
Ischemica	12
Ipertensiva	15
Dilatativa	10
Tattamento all'arruolamento (%)	
Ca-antagonisti	27
Diuretici	68
Digitale	68
Antiaggreganti	65
Anticoagulanti	11
Statine	19
Nitrati	46
Antidiabetici	16

Tabella 2. Assetto neuro-ormonale basale.

N=37	
Angiotensina II (pg/ml)	13.0 ± 6.6
Noradrenalina (pg/ml)	266.6 ± 122.2
Aldosterone (pg/ml)	165.6 ± 116.8
BNP (pg/ml)	33.1 ± 46.0

Risultati

Sono stati arruolati 37 pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica, con età media di 60 ± 10 anni, con FE media di 31 ± 6 %, 25 pazienti in classe funzionale NYHA II, 12 in classe III, in condizioni cliniche stabili.

La maggior parte dei pazienti (29), alla prima valutazione assumeva una terapia non ottimizzata per lo scompenso cardiaco, gli altri 8 pazienti non assumevano alcuna terapia (tabella 1).

In tabella 2 sono riportate le concentrazioni plasmatiche dei neuro-ormoni dei pazienti in condizioni basali.

I pazienti assumevano al momento della valutazione finale i seguenti farmaci: ace-inibitori o antagonisti dell'ATII (100%); beta-bloccanti (100%), diuretici (53%), antialdosteronici (23%), digitale (30%).

La durata media dell'assunzione dei farmaci è stata 24 ± 6 mesi per ace-inibitore o antagonista dell'ATII, 23 ± 4 mesi per beta-bloccante.

Alla valutazione finale i pazienti hanno presentato un significativo miglioramento della capacità funzionale valutato come variazione della classe NYHA (da 2.4 ± 0.5 a 2.1 ± 0.6 , $\Delta = -0.2 \pm 0.76$, $p = 0.037$) ed un significativo incremento della frazione di eiezione (da 31 ± 6 a 33 ± 8 %, $\Delta = 3 \pm 5$, $p = 0.004$).

Tra i neuro-ormoni considerati in condizioni basali solo i livelli plasmatici dell'ATII erano significativamente correlati con il cambiamento della frazione di eiezione dopo l'ottimizzazione della terapia medica (figura 1).

Al fine di quantificare tale fenomeno abbiamo diviso l'intera popolazione in due gruppi in base al terzo terzile dei livelli plasmatici dell'ATII: un primo gruppo comprendeva 25 pazienti con concentrazione plasmatica di ATII ≤ 13 pg/ml; un secondo gruppo era costituito da 12 pazienti con concentrazione di ATII > 13 pg/ml. I due gruppi non differivano per le caratteristiche cliniche (tabella 3). I pazienti con più bassa concentrazione plasmatica di ATII non modificavano significativamente la frazione di eiezione (da 31 ± 6 a 33 ± 8 %, $\Delta = 1 \pm 5$, $p < 0.19$); mentre i pazienti con concentrazione plasmatica di ATII > 13 pg/ml presenta-

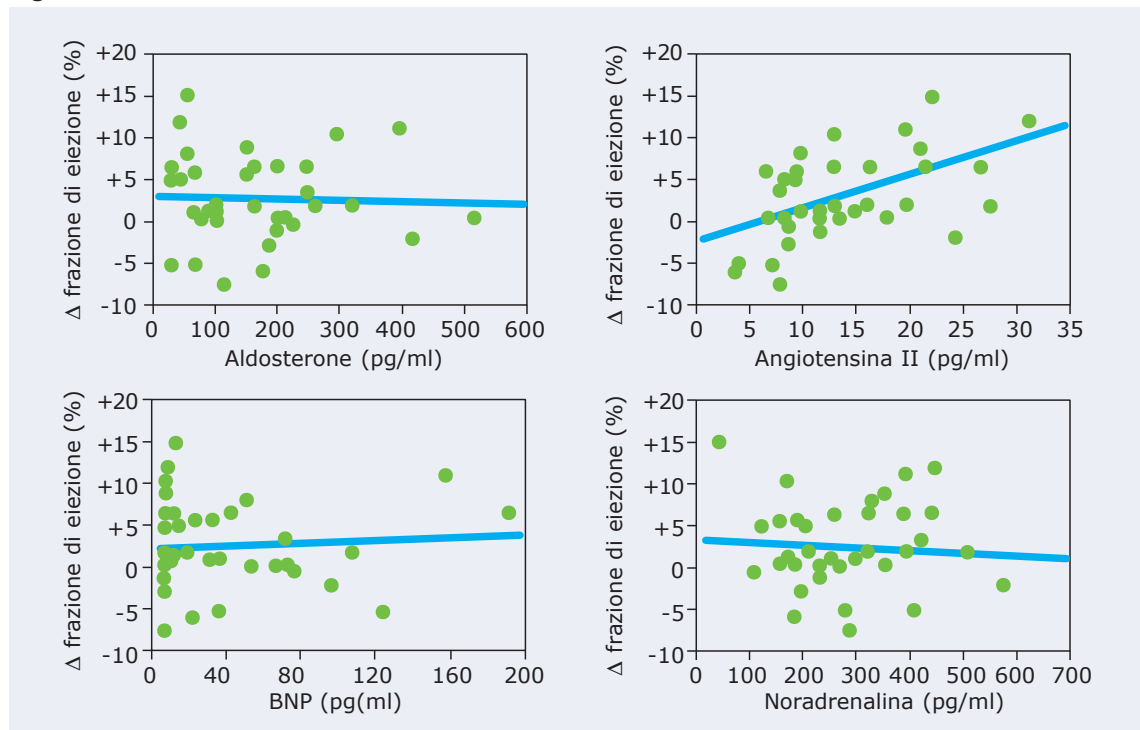
Figura 1. Correlazioni tra i neuro-ormoni in condizioni basali e la variazione della frazione di eiezione.

Tabella 3. Caratteristiche cliniche della popolazione in base al terzo terzile di angiotensina II.

	ATII (≤ 13 pg/ml) N=25	ATII (> 13 pg/ml) N=12	p
Sesso (Maschile/Femminile)	17/8	9/3	NS
Età (anni)	60 \pm 10	59 \pm 12	NS
Frazione di eiezione (%)	31 \pm 6	29 \pm 7	NS
Classe funzionale NYHA			NS
II	16	8	
III	9	4	
Eziologia (n)			NS
Ischemica	10	2	
Ipertensiva	8	7	
Dilatativa	7	3	
Trattamento all'arruolamento (%)			
Ca-antagonisti	32	17	NS
Diuretici	64	75	NS
Digitale	72	58	NS
Nitrati	52	33	NS

vano un significativo incremento della frazione di eiezione (da 29 ± 7 a $35 \pm 8\%$, $\Delta = 5 \pm 5$, $p < 0.004$, figura 2).

Discussione

Questo è il primo studio che dimostra come nei pazienti con scompenso cardiaco i livelli plasmatici di angiotensina II valutati prima dell'inizio della terapia anti-neuroormonale siano correlati con il beneficio del trattamento medico ottimale. In particolare, alti valori basali di ATII caratterizzano i

pazienti che presentano un significativo miglioramento della loro funzione ventricolare sinistra, come conseguenza della somministrazione di ace-inibitori e/o antagonisti dei recettori dell'angiotensina II e beta-bloccanti.

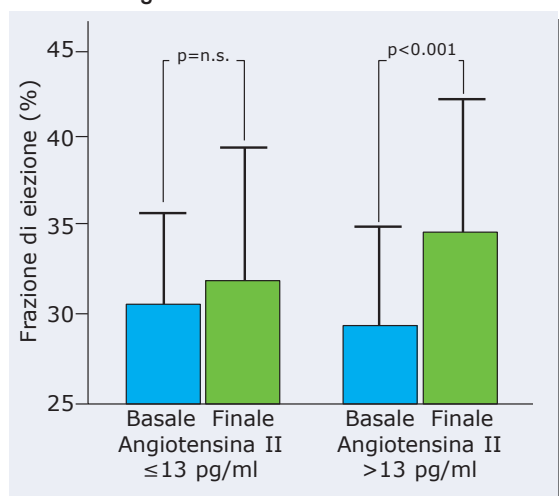
Il beneficio in termini di morbilità e di mortalità della terapia con ACE-inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, beta-bloccanti ed anti-aldosteronici nei pazienti con scompenso cardiaco è ormai ampiamente dimostrato. Tuttavia non tutti i pazienti presentano lo stesso grado di miglioramento clinico ed emodinamico.

Elevati livelli plasmatici di neuro-ormoni, oltre ad essere un parametro prognostico⁶⁻⁸, potrebbero identificare i pazienti con scompenso cardiaco che beneficiano maggiormente della terapia.

In un precedente lavoro Swedberg *et al.* dimostrano che l'enalapril era in grado di ridurre la mortalità in pazienti con insufficienza cardiaca, in classe funzionale NYHA IV, con valori più alti di catecolamine, angiotensina II, aldosterone, e peptide natriuretico atriale⁹. Nello studio SAVE, l'attività reninica plasmatica era in grado di predire una aumentata efficacia del captopril nel ridurre la mortalità ad un anno¹⁰.

In maniera simile, i risultati dello studio V-HeFT II hanno mostrato che l'enalapril riduce la mortalità in pazienti con elevati livelli di catecolamine e renina plasmatica¹¹. Un recente studio ha evidenziato che il carvedilolo riduce la mortalità e la morbilità dei pazienti con scompenso cardiaco, che in terapia con diuretici ed ACE-inibitori, ab-

Figura 2. Confronto della frazione di eiezione al momento dell'arruolamento e dopo l'ottimizzazione della terapia medica in relazione al terzo terzile di angiotensina II.



biano livelli più alti di pro-Brain Natriuretic Peptide (pro-BNP) e di adrenomedullina¹².

Nella popolazione da noi studiata sono stati valutati i livelli plasmatici di noradrenalina, angiotensina II, aldosterone e BNP, in pazienti affetti da insufficienza cardiaca, caratterizzata da una disfunzione sistolica, in condizioni cliniche stabili, che non erano in terapia con ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'Angiotensina II, betabloccanti, anti-aldosteronici. Dei neuroormoni considerati solo l'Angiotensina II pretrattamento si correla con la risposta alla terapia. In particolare i pazienti con livelli di Angiotensina II > 13 pg/ml presentavano un significativo incremento della frazione di eiezione dopo circa 2 anni di terapia medica ottimizzata.

Il diverso grado di attivazione del sistema renina-angiotensina potrebbe essere spiegato ipotizzando che l'entità dell'attivazione neuro-ormonale

può essere modulata in base al background genetico¹⁴. Pertanto pazienti con elevati livelli plasmatici di Angiotensina II sono caratterizzati da un profilo neuro-ormonale associato ad una peggiore prognosi e di conseguenza è più facile evidenziare in essi un miglioramento clinico ed emodinamico determinato dall'aggiunta di farmaci neuro-ormonali alla terapia medica. Tuttavia il numero esiguo di pazienti potrebbe rappresentare un limite dello studio.

In conclusione, in pazienti con scompenso cardiaco i livelli plasmatici basali di angiotensina II predicono la risposta, in termini di funzione sistolica del ventricolo sinistro, alla terapia medica ottimizzata, ovvero i pazienti con più alti livelli di angiotensina II prima dell'inizio della terapia anti-neuro-ormonale presentano un significativo incremento della frazione di eiezione. **TiM**

Bibliografia

1. **MERIT Circulation 1999.** Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-2007.
2. **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.
3. **Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators.** A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667-1675.
4. **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; 341:709-717.
5. **Mann DL.** Mechanisms and models in heart failure. A combinatorial approach. *Circulation* 1999; 100:999-1008.
6. **Roig E, Perez-Villa F, Morales M, et al.** Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21:53-57.
7. **Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al.** Attenuation of Compensation of Endogenous Cardiac Natriuretic Peptide System in Chronic Heart Failure. Prognostic Role of Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration in Patients With Chronic Symptomatic Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 1997; 96:509-516.
8. **Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al.** Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-823.
9. **Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, et al.** Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82:1730-1736.
10. **Rouleau J-L, Packer M, Moyè L, et al.** Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 583-591.
11. **Francis GS, Cohn JN, Johnson G, et al.** Plasma norepinephrine, plasma renin activity and congestive heart failure: relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. *Circulation* 1993; 87 (suppl VI):VI40-VI48.
12. **Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al.** Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99:786-792.
13. **Remme WJ, Swedberg K;** 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; 22:1527-1560.
14. **Mc Namara DM, Holubkov R, Janosko K, et al.** Pharmacogenetic interactions between beta-blocker therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2001; 103:1644-1648.

Alberio M.G.	249	Forleo C.	357	Notarbartolo A.	157
Amato S.	157	Foti C.	57	Noto D.	157
Antonaci S.	57	Frasheri A.	157	Pace A.	157
Agozzino F.	151, 349	Galasso R.	79	Panerai A.E.	1
Arciello A.	60	Galozzi R.	249	Papa A.	89
Autieri G.	249	Gandolfi L.	27	Passàli D.	127
Averna M.R.	157	Gasbarrini G.B.	89	Pelosi G.	151, 349
Barbagallo C.M.	157	Gilardi S.	249	Pernice V.	157
Beltrame M.B.	239	Gionchetti P.	165	Petrosillo N.	285
Broso G.P.	63	Giorgino R.	11	Picca M.	151, 349
Brandimarte G.	331	Girardini D.	63	Pieri D.	157
Buscarini L.	305	Gridelli C.	285	Pinto V.	157
Cacciapuoti F.	60, 139	Grillo A.	89	Pitzalis M.V.	357
Cafarelli L.	341	Guarnieri V.	341	Pozzi E.	249
Camarda C.	157	Guaschino S.	221	Prezioso D.	79
Campieri M.	165	Guida P.	357	Ratti C.	183
Castiglioni B.	39	Guidi L.	89	Rizzello F.	165
Cecconi C.	357	Iacoviello M.	357	Rizzo M.	157
Cemin C.	63	Iapicca G.	79	Rizzon P.	357
Centrella D.	249	Imperadore F.	63	Roberto I.	89
Chimenti S.	191	Legnani D.	101	Roggia A.	249
Chiozza M.L.	207	Lotti T.	79	Romito R.	357
Chiurlia E.	183	Malvestiti G.M.	249	Rossi L.	183
Conte P.	341	Manfredi E.	60	Rossi R.	183
De Seta F.	221	Marziali M.	67	Rubino A.	157
De Tommasi E.	357	Mauro G.F.	351	Semeraro S.	89
De Vitis I.	89	Melis G.	295	Simone B.	57
Dei Cas L.	229	Menozzi M.	183	Tallarico D.	67
Di Martino M.	79	Mercadante S.	19	Tellini U.	239
Dominici M.	341	Minoli L.	39	Tursi A.	331
Esposito M.	191	Modena M.G.	183	Urgesi R.	89
Fedeli G.	89	Mondillo S.	113, 173, 317	Vella F.S.	57
Ferrari R.	357	Morgia G.	271	Vergara G.	63
Ferraro M.	351	Morselli C.	165	Zacà V.	113, 173, 317
Ferro A.	63	Musuraca G.	63		

Acidi grassi omega-3	229	Fistola	89
Agenti anti-TNF- α	89	<i>H. pylori</i>	165
Analgesia	1	Ictus	173, 229
Androgeni	271	Infarto miocardico acuto	139, 317
Anello vaginale	295	Infezioni fungine profonde	39
Angiotensina II	151, 357	Infezioni nosocomiali	101
Aspergillosi	39	Infliximab	89
Arteriopatia periferica	113	Iperattività vescicale	207
Aterosclerosi	11, 113, 229, 317	Ipertensione	151
Attacco ischemico transitorio	173	Ipertrofia prostatica benigna	79
Bemiparina	67	Iperuricemia	351
Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome	57	<i>Lactobacillus</i>	165
Buprenorfina	1	LHRH analoghi	271
Calcio coronarico	183	LUTS	79
Cancro polmonare	60	Malattia cerebrovascolare	173, 229
Candidosi cutanee	39, 221	Malattia coronarica	317
Carcinoma		Malattia di Ménière	127
epatocellulare	305	Malattia diverticolare	331
polmonare non a piccole cellule	285	Malattia vascolare	113
prostatico	271	e diabete mellito	11
Cellule staminali	341	Mesalazina	331
Chemioterapia	285	Morbo di Crohn	89
<i>Claudicatio intermittens</i>	113	Nervo surale	249
Colon irritabile	27, 165	Oppiacei	1, 19, 341
Contraccezione	295	Placca	11, 229
Dermatite atopica	191	Polmonite nosocomiale	101
Diabete mellito	11	Pouchite	165
Diarrea	165	Probiotici	165, 331
Differenziazione cellulare	341	Prostatectomia radicale	249
Disfunzioni sessuali	79	Radicali dell'ossigeno	351
Disfunzioni tiroidee	239	Rimodellamento ventricolare	139
Dispositivi intrauterini	295	Scompenso cardiaco	351, 357
Dolore cronico	1, 19	Sindrome coronarica	67
Enuresi notturna	207	Sindrome di Turner	349
Eparine a basso peso molecolare	67	Sindromi poliuriche	207
Farmaci		Sistemi transdermici	1
anticonvulsivanti	19	contraccettivi	295
antidepressivi	19, 27	Statine	157, 229
antifungini	221	Terapia antibiotica	331
antinfiammatori	19	Terapia genetica	341
antispasmodici	27	Terapia ormonale	271
immunosoppressori	191	Tramadolo	341

Vasculopatie periferiche	113	Vertigine	127
Vena giugulare		Vulvovaginite micotica	221
trombizzazione	60	Xantino-ossidasi	351

