

# Rassegne

## Il ruolo dell'inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina nella prevenzione cardiovascolare: oltre venti anni, ma non li dimostra

Claudio Borghi, Eugenio Cosentino, Davide De Sanctis

Dipartimento di Medicina Clinica e Biotecnologia Applicata "D. Campanacci", Università degli Studi, Bologna

**Key words:**  
ACE-inhibitors;  
Enalapril; Heart failure;  
Ischemic heart disease.

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are widely used for the treatment of cardiovascular disease since they improve blood pressure control in patients with hypertension and prolong survival in patients with acute myocardial infarction, asymptomatic left ventricular dysfunction and congestive heart failure. Most of the information about the therapeutic role of ACE-inhibitors has been achieved during the last 20 years since the publication of some pivotal trials mostly involving the use of ACE-inhibitors like captopril and enalapril. In particular the treatment with enalapril has considerably improved the clinical outcome of patients with either mild-to-moderate (SOLVD studies) or severe (CONSENSUS trial) congestive heart failure. The benefit of ACE-inhibitors in patients with congestive heart failure has also involved a remarkable reduction in the rate of hospitalization, thus contributing to improve the pharmaco-economic approach to the disease. Most of the beneficial effect of ACE-inhibitors in clinical practice is dependent on their capacity of inhibiting the renin-angiotensin system, although some recent trials have supported a primary role for such drugs (in particular enalapril) in the prevention of atrial fibrillation. After more than 25 years from their discovery, ACE-inhibitors must be again considered among the first-line treatment in many patients with cardiovascular disease.

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (12): 769-779)

© 2005 CEPI Srl

Ricevuto il 24 novembre 2005; accettato il 25 novembre 2005.

Per la corrispondenza:

Prof. Claudio Borghi

U.O. di Medicina Interna  
Policlinico  
S. Orsola-Malpighi  
Via Massarenti, 9  
40138 Bologna  
E-mail:  
claudio.borghi@unibo.it

### Introduzione

Nello stendere il consuntivo finale della sua attività come direttore del prestigioso National Institute of Health (NIH), Claude Lenfant<sup>1</sup> ha tracciato una rapida revisione dell'impatto che la politica sanitaria dei vari governi americani ha avuto sulla sopravvivenza della popolazione nel periodo compreso tra il 1970 ed il 2000. Da tale disamina della realtà emerge, in maniera inequivocabile, come nel periodo in esame la vita media dei cittadini americani si sia incrementata di oltre 6 anni dei quali oltre 4.5 sono conseguenti ad un miglioramento nell'approccio preventivo e terapeutico alle malattie cardiovascolari. Poiché lo stesso periodo di tempo ha strettamente coinciso con lo sviluppo e la diffusione dell'impiego di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) in una percentuale sempre più elevata di pazienti a rischio cardiovascolare o affetti da patologia conclamata, appare innegabile che una quota consistente di tale miglioramento di

natura socio-demografica possa essere ragionevolmente attribuito all'impatto favorevole di tale classe di farmaci nei confronti dei fattori di rischio cardiovascolare e dei determinanti clinici che contribuiscono alla mortalità e morbilità nello stesso ambito. Poiché nel nostro paese, analogamente a quanto avviene negli Stati Uniti, le malattie cardiovascolari rappresentano l'innegabile prima causa di morte appare chiaro, anche in assenza di una analisi specifica come quella proposta dall'NIH, che anche in Italia sia possibile presumere un sostanziale impatto dei farmaci ACE-inibitori nei confronti delle malattie cardiovascolari e, conseguentemente, nei confronti della salute pubblica intesa in senso più ampio. Infatti gli ACE-inibitori rappresentano oggi la classe di farmaci più impiegata nella maggior parte dei paesi industrializzati per il trattamento delle malattie cardiovascolari e tale spazio preponderante deriva inequivocabilmente dalle innumerevoli dimostrazioni di efficacia di tale classe di farmaci dovuta al loro specifico meccanismo d'a-

zione basato sul blocco dell'ACE (Fig. 1) che permette agli ACE-inibitori di interferire direttamente o indirettamente con molti dei meccanismi coinvolti nello sviluppo e nella progressione delle malattie cardiovascolari e delle loro più temute complicanze.

In particolare il blocco dell'ACE determina una marcata riduzione dei livelli circolanti e tissutali di angiotensina II che si associa ad un incremento altrettanto rilevante della disponibilità di bradichinine e delle altre chinine correlate che consegue al blocco dello stesso enzima a cui è devoluta non solo la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, ma anche la degradazione della bradichinina nei suoi metaboliti inattivi<sup>2</sup> (Fig. 1). Tale combinazione di eventi si traduce in una riduzione della disponibilità di sostanze vasocostrittrici e pro-aterogene (angiotensina II, endotelina, ecc.) ed un incremento dei livelli di mediatori vasodilatatori ed antiaterogeni (bradichinina, prostaciclina, ecc.) che sinergisticamente contribuiscono al beneficio ad ampio spettro degli ACE-inibitori nei confronti di determinanti del rischio di natura emodinamica (ad esempio elevata pressione arteriosa, aumentato tono vascolare, ecc.) e strutturale (ad esempio proliferazione tissutale e vascolare). Inoltre, il blocco dell'ACE si traduce in una riduzione significativa dell'attività del sistema nervoso simpatico<sup>3</sup> che giustifica l'assenza di modificazioni significative della frequenza cardiaca nei pazienti trattati con ACE-inibitori e che al tempo stesso sostiene largamente l'efficacia in tutte quelle condizioni cliniche nelle quali l'esagerata attività del sistema nervoso simpatico può giocare un ruolo deleterio e prognosticamente favorevole, come avviene nei pazienti con ipertensione arteriosa e, soprattutto, insufficienza cardiaca.

Complessivamente, quindi, la potenzialità di impiego in clinica degli ACE-inibitori e la loro capacità di agire ad ampio spettro in senso preventivo e terapeutico nell'ambito delle malattie cardiovascolari trae il proprio razionale dall'interazione tra il ruolo di fattore di rischio del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA) e la capacità di limitarne l'impatto patologico che è propria dei farmaci che lo inibiscono.

### Gli ACE-inibitori nella pratica clinica

Ad oggi gli ACE-inibitori rappresentano certamente la classe di farmaci dotata del più elevato numero di indicazioni cliniche maggiori in ambito di prevenzione e terapia cardiovascolare ed esse risultano fortemente correlate con le esigenze della pratica clinica di ogni giorno (Tab. I).

**Iperensione arteriosa.** L'impiego di ACE-inibitori è risultato largamente efficace nel trattamento dell'iperensione arteriosa<sup>4</sup> dove ha determinato una riduzione significativa dell'incidenza di eventi coronarici e cerebrovascolari che si estende ad includere nel beneficio anche i pazienti nei quali l'iperensione si associa ad un elevato profilo di rischio cardiovascolare quali, ad esempio, i soggetti diabetici<sup>5</sup>. In termini strettamente comparativi, gli ACE-inibitori risultano altrettanto efficaci quanto le altre classi di farmaci di prima scelta per il trattamento dell'iperensione arteriosa, mentre una recente meta-regressione dedicata all'argomento<sup>6</sup> attribuisce a tale classe di farmaci la probabile potenzialità di agire nei confronti della prevenzione della cardiopatia ischemica secondo modalità di beneficio che ecce-



Figura 1. Schema riassuntivo del funzionamento del sistema renina-angiotensina-aldosterone. ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ADH = ormone antidiuretico; VIP = peptide intestinale vasoattivo.

**Tabella I.** Indicazioni cliniche all'impiego degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

Ipertensione arteriosa
Insufficienza cardiaca
Disfunzione ventricolare asintomatica
Infarto miocardico acuto
Nefropatia non diabetica con e senza proteinuria
Diabete mellito (nefropatia, proteinuria, ipertensione)
Elevato profilo di rischio cardiovascolare

dono significativamente quelle attese sulla base della riduzione della pressione arteriosa. Più recentemente l'efficacia clinica degli ACE-inibitori è stata allargata al trattamento di pazienti con elevato profilo di rischio cardiovascolare ed in particolare i risultati dello studio HOPE<sup>7</sup> e della sua estensione alla popolazione diabetica complicata (MICRO-HOPE)<sup>8</sup> hanno dimostrato come il blocco dell'enzima di conversione si traduca in un miglioramento della prognosi clinica coronarica e cerebrovascolare in una popolazione di pazienti con larga prevalenza di cardiopatia ischemica cronica (80% dei soggetti) e nella quale l'ipertensione arteriosa era presente solo nel 50% dei casi. È interessante notare come negli studi in oggetto l'efficacia del trattamento ACE-inibitore sembri eccedere largamente quella attesa sulla base della riduzione della pressione arteriosa e tale osservazione ha fatto ipotizzare per gli ACE-inibitori un ruolo preventivo che si estenderebbe al di là della loro capacità di controllare i valori di pressione arteriosa. Tale ipotesi, che è ancora soggetta ad alcuni aspetti di critica sostanziale, coinvolgerebbe in maniera più diretta la capacità degli ACE-inibitori di bloccare gli effetti deleteri dell'attivazione del sistema RAA secondo una logica di intervento solo parzialmente conseguente al miglioramento del profilo emodinamico.

#### **Infarto miocardico e cardiopatia ischemica cronica.**

Il ruolo essenziale dell'attivazione del sistema RAA, nei pazienti con infarto miocardico acuto, ha rappresentato la base razionale per giustificare il successo dell'intervento con ACE-inibitori in tale condizione clinica nella quale il blocco dell'enzima di conversione è oggi considerato da tutte le linee guida una strategia insostituibile in ragione dell'elevato numero di evidenze cliniche<sup>9</sup>. In particolare la somministrazione di ACE-inibitori durante la fase acuta dell'infarto miocardico si è tradotta in un miglioramento della prognosi clinica, sia quando si consideri il loro impiego nella popolazione non selezionata di pazienti con infarto miocardico, sia quando si consideri il ruolo del blocco dell'ACE in alcune popolazioni specifiche di pazienti quali coloro che non sono sottoposti a riperfusione farmacologica (studio SMILE)<sup>10</sup> e quelli nei quali la presenza di infarto miocardico acuto si complica con evidenze cliniche o strumentali di insufficienza cardiaca o disfunzione ventricolare sinistra (studi AIRE e TRACE)<sup>9</sup>. Come intuitibile, l'efficacia clinica degli ACE-inibitori risulta

largamente proporzionale al profilo di rischio di base dei soggetti sottoposti a trattamento con valori del numero di soggetti da trattare per prevenire un evento cardiovascolare maggiore che varia da 20 ad oltre 100 a seconda che si consideri l'efficacia della terapia rispettivamente solo nei pazienti con quadro clinico complicato da disfunzione ventricolare sinistra o in tutti coloro che si presentano con una diagnosi di necrosi miocardica acuta. Più recentemente i risultati di un paio di studi clinici controllati hanno tentato di estendere il ruolo degli ACE-inibitori a tutti i pazienti con cardiopatia ischemica cronica derivando tuttavia risultati non univoci e, per taluni aspetti, assai discutibili. In particolare lo studio EUROPA<sup>11</sup> ha dimostrato come il trattamento ACE-inibitore (perindopril) si traduca in una riduzione dell'incidenza di una eterogenea combinazione di eventi clinici in una popolazione di pazienti con cardiopatia ischemica prevalentemente postinfartuale (> 60%) in presenza di una riduzione significativa della pressione arteriosa sistolo-diastolica (-5/-2 mmHg) a favore dell'ACE-inibitore ed in assenza di una quantificazione di base della funzione ventricolare sinistra. Per contro i risultati dello studio PEACE<sup>12</sup>, condotto su una popolazione nosograficamente comparabile ma caratterizzata da una funzione ventricolare sinistra conservata (frazione di eiezione > 40%), non ha dimostrato alcun beneficio tangibile del trattamento ACE-inibitore confermando come la valutazione dell'efficacia di impiego degli ACE-inibitori in presenza di cardiopatia ischemica cronica possa dipendere da fattori che condizionano l'efficacia del trattamento farmacologico, mentre appare assai improbabile sostenere il ruolo essenziale di presunte proprietà specifiche di determinate molecole nell'ambito di una classe di farmaci peraltro assai eterogenea quali gli ACE-inibitori.

**Disfunzione ventricolare asintomatica.** Lo stretto rapporto tra funzione ventricolare sinistra e ACE-inibitori e la grande efficacia di tali farmaci nei pazienti che si presentano con una condizione clinica caratterizzata da disfunzione contrattile del ventricolo sinistro rappresentano uno degli aspetti di maggiore rilevanza clinica nell'ampio panorama di impiego dei farmaci che inibiscono l'ACE. Il ruolo determinante degli ACE-inibitori in questa condizione è estesamente ribadito dalle linee guida europee<sup>13</sup> ed americane<sup>14</sup> che sanciscono in maniera inequivocabile come *tutti* i pazienti che presentano una riduzione della funzione sistolica del ventricolo sinistro, sintomatica o asintomatica, dovrebbero ricevere un trattamento con un ACE-inibitore come elemento insostituibile del cocktail di farmaci raccomandati ai fini della prognosi clinica. La raccomandazione coinvolge naturalmente sia i pazienti nei quali le alterazioni della funzione ventricolare sinistra si associano ad un quadro clinico conclamato di insufficienza cardiaca, sia coloro nei quali le modificazioni del profilo emodinamico non si associano ad evidenze palesi di malattia. Per quanto concerne i pazienti con disfunzio-

ne ventricolare asintomatica, un'ampia metanalisi sull'argomento e pubblicata alcuni anni or sono da Flather et al.<sup>15</sup> ha dimostrato come in tale importante popolazione di soggetti l'impiego di ACE-inibitori si traduca in una riduzione significativa dell'incidenza dei maggiori eventi cardiovascolari, ivi incluse la morte e l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco (Fig. 2). L'effetto sembra essere largamente indipendente dal tipo di ACE-inibitore impiegato anche se in questo ambito due studi clinici e due farmaci hanno contribuito a produrre il numero maggiore di dati di efficacia e cioè lo studio SAVE (captopril)<sup>16</sup> e lo studio SOLVD-Prevenzione (enalapril)<sup>17</sup>. Il primo è stato condotto su un'ampia popolazione di pazienti con disfunzione ventricolare post-infartuale asintomatica definita dalla presenza di un valore di frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 40% e rilevato in un periodo compreso tra 3 e 10 giorni da un infarto miocardico acuto. Lo studio ha dimostrato come una strategia di intervento, basata sull'impiego di una dose di 150 mg/die di captopril, si traduca in una riduzione significativa della mortalità e dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, nonché della progressione verso forme conclamate di scompenso cardiaco che risulta di grande rilevanza clinica in una logica di prevenzione cardiovascolare ad ampio spettro. In particolare l'efficacia clinica del trattamento ACE-inibitore nei pazienti dello studio SAVE risulta chiaramente evidente anche in presenza di una persistente occlusione dell'arteria tributaria dell'area infartuale<sup>16</sup> suggerendo la possibilità che l'effetto degli ACE-inibitori, nei confronti dell'enzima di conversione localizzato a livello tissutale, possa svolgere un ruolo non secondario nel recupero della funzione contrattile del miocardio infartuato. Tale caratteristica appare una peculiarità assoluta degli ACE-inibitori la cui capacità di agire nei confronti dei meccanismi responsabili della

disfunzione contrattile e della sua progressione rappresenta uno degli elementi che ne hanno decretato il successo terapeutico nel corso degli ultimi 20 anni. Il secondo rilevante studio che ha dimostrato l'efficacia clinica degli ACE-inibitori ed in particolare dell'enalapril nei pazienti con disfunzione ventricolare asintomatica è lo studio SOLVD-Prevenzione, che rappresenta uno dei due grandi tronconi di un'ampia ricerca denominata appunto Studies of Left Ventricular Dysfunction e finalizzata a valutare l'impatto terapeutico e preventivo dell'enalapril nei pazienti con alterata funzione ventricolare sinistra associata o meno ad evidenze cliniche conseguenti. Lo studio SOLVD-Prevenzione è stato condotto per valutare l'efficacia del trattamento con una dose di enalapril di 10-20 mg/die su una popolazione di 4228 pazienti con un valore di frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 35% nei quali la diagnosi di cardiopatia ischemica o pregresso infarto miocardico era prevalente (> 80%) anche se l'intervallo di tempo tra l'evento infartuale acuto e l'inclusione dello studio (in media oltre 10 mesi) era largamente diverso da quella dello studio SAVE. Dopo un periodo di osservazione di 37.4 mesi il trattamento con enalapril ha determinato una riduzione dell'8% (p = 0.30) della mortalità totale associata ad una riduzione del 12% (p = 0.12) di quella per cause cardiovascolari che, pur non raggiungendo la significatività statistica, risultavano largamente in linea con i risultati di efficacia osservati nell'ambito dello studio SAVE dal quale i pazienti dello studio SOLVD differiscono per un minore profilo di rischio globale in ragione di una maggiore stabilità clinica. Trattandosi tuttavia di una popolazione asintomatica, uno degli scopi essenziali dello studio SOLVD-Prevenzione era quello di verificare quale fosse la capacità dell'enalapril di interferire con la progressione della disfunzione ventricolare verso la forma sintoma-

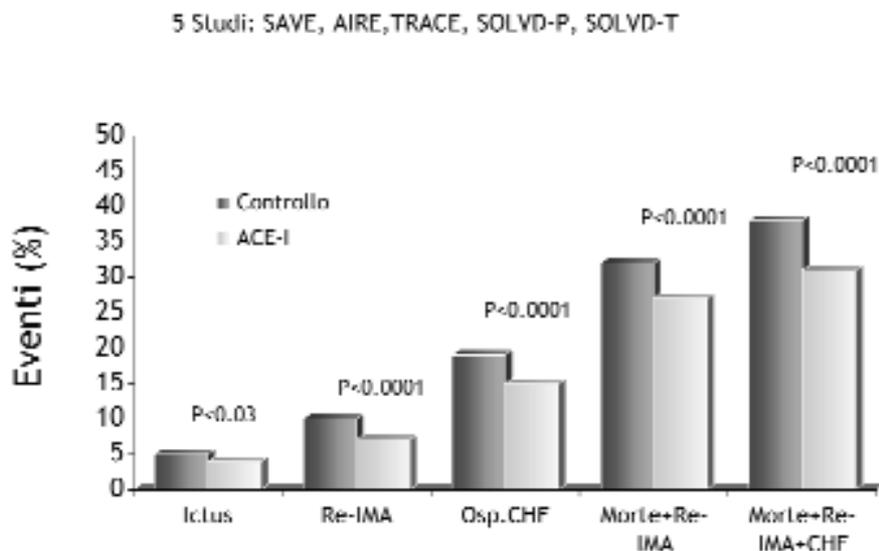


Figura 2. Effetto del trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra. CHF = scompenso cardiaco congestizio; IMA = infarto miocardico acuto; Osp = ospedalizzazione. Da Flather et al.<sup>15</sup>, modificata.

tica di insufficienza cardiaca. In questo ambito i risultati sono stati assolutamente favorevoli ed il trattamento con enalapril si è associato ad una riduzione significativa sia della percentuale di pazienti che sviluppa insufficienza cardiaca conclamata (-37%,  $p < 0.001$ ) che dell'incidenza combinata di morte e sviluppo di insufficienza cardiaca (-29%,  $p < 0.001$ ) nonché dell'incidenza combinata di morte ed ospedalizzazione per la stessa causa (-20%,  $p < 0.001$ ) (Fig. 3). Inoltre la mortalità osservata nei pazienti che hanno sviluppato insufficienza cardiaca è risultata 4.6 volte superiore dopo aggiustamento per fattori confondenti rispetto a quella dei soggetti non ospedalizzati, confermando come l'ospedalizzazione debba essere sempre considerata come una condizione cui consegue un elevato rischio di morte nei pazienti con disfunzione ventricolare. Quest'ultimo aspetto risulta estremamente rilevante in termini farmaco-economici in quanto, secondo stime attendibili, circa l'80% dell'impegno economico che coinvolge i pazienti con scompenso cardiaco è dedicato a fronteggiare le spese di ospedalizzazione<sup>18</sup> suggerendo come l'intervento con enalapril possa avere un impatto sulla storia naturale dei pazienti con disfunzione ventricolare che non coinvolge solo ed esclusivamente la prognosi clinica. L'efficacia di enalapril nei pazienti oggetto dello studio SOLVD-Prevenzione è stata confermata in diversi sottogruppi di pazienti anche se l'impatto dell'intervento è risultato sistematicamente maggiore in presenza di più ridotti livelli di compromissione della funzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione < 32%). Un aspetto interessante dello studio SOLVD-Prevenzione è rappresentato dall'osservazione che il beneficio marginale del trattamento con enalapril in termini di mortalità totale è risultato largamente amplificato dal prolungamento dell'osservazione clinica nella medesima popolazione di pazienti<sup>19</sup>. In particolare i risultati di un follow-up protratto nella popolazione dello studio, per un periodo totale di 12 anni dal momento della randomizzazione, hanno dimostrato una riduzione significativa della mortalità totale (-14%,  $p$

< 0.001) e cardiovascolare (-16%,  $p < 0.0008$ ) con un'amplificazione del beneficio clinico a favore di enalapril che si rende evidente dopo il termine della fase randomizzata dello studio (Fig. 4) e si amplifica ulteriormente durante il periodo di osservazione fino al dodicesimo anno con un prolungamento della sopravvivenza di 9.2 mesi ( $p < 0.05$ ). Inoltre, restringendo l'analisi dei dati ai soli decessi per cause cardiache, si è osservato un prolungato beneficio del trattamento con enalapril durante tutto il periodo di follow-up (-15%,  $p < 0.003$ ). Tale effetto a distanza dell'ACE-inibitore, che era stato precedentemente dimostrato anche nei pazienti infartuati degli studi SMILE<sup>10</sup> e AIREX<sup>20</sup> caratterizzati da un più elevato profilo di rischio di eventi, suggerisce in primo luogo come la probabilità di evidenziare una differenza tra i trattamenti in studio (ACE-inibitore vs placebo) sia dipendente dalla durata del follow-up in rapporto al profilo di rischio di base. I dati suggeriscono inoltre la capacità di enalapril di indurre una serie di modificazioni strutturali nella fase di trattamento attivo la cui ricaduta clinica può proiettarsi a distanza oltre tale fase, quando il beneficio dipende me-

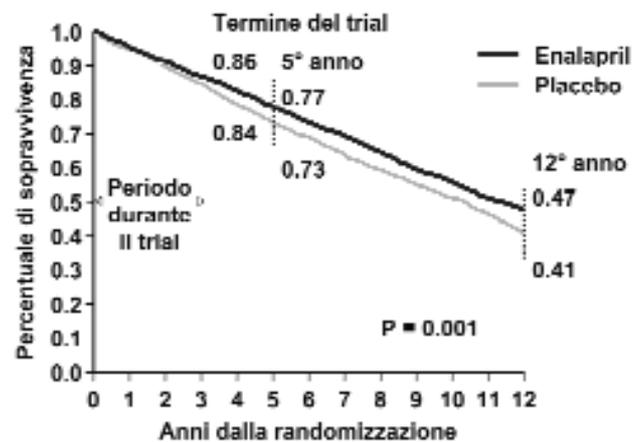


Figura 4. Sopravvivenza cumulativa a 12 anni nello studio SOLVD-Prevenzione. Da Jong et al.<sup>19</sup>, modificata.

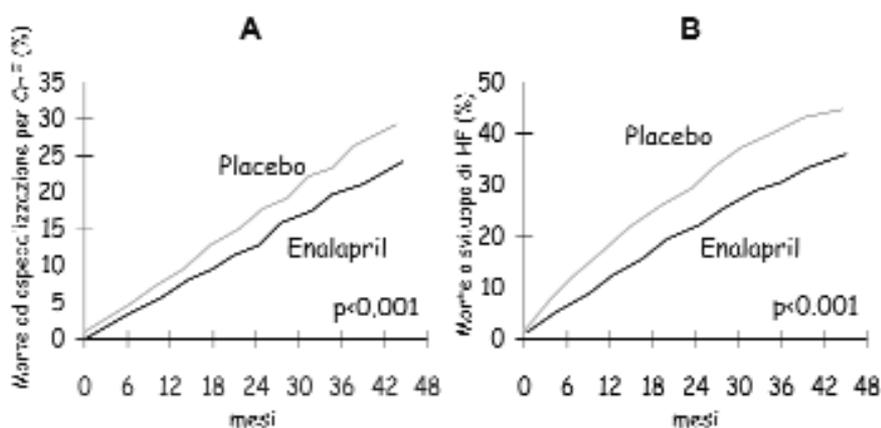


Figura 3. Incidenza di (A) mortalità ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco congestizio (CHF) e (B) morte per scompenso cardiaco (HF) nei pazienti dello studio SOLVD-Prevenzione. Da SOLVD Investigators<sup>17</sup>, modificata.

no strettamente dalla risposta emodinamica e risulta più influenzato dalla correzione a lungo termine delle alterazioni funzionali.

Il vantaggio della somministrazione di un ACE-inibitore nei pazienti con riduzione asintomatica della funzione ventricolare sinistra non è limitato alla prevenzione dello scompenso cardiaco e della mortalità ad esso correlata, ma si estende ad includere anche la prevenzione della recidiva di nuovi episodi infartuali. Una valutazione cumulativa dei risultati dello studio SAVE e SOLVD<sup>16</sup> ha infatti dimostrato come la somministrazione di captopril o enalapril nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra si traduca in una riduzione significativa dell'incidenza di reinfarto o della comparsa di angina instabile che suggerisce la possibilità che il trattamento ACE-inibitore possa svolgere un effetto antischemico, la cui dimostrazione risulta tuttavia ancora oggi un compito assai difficile<sup>21</sup>. Più semplice è invece ipotizzare la possibilità che la minore incidenza di complicanze coronariche possa essere conseguente alla capacità degli ACE-inibitori di migliorare il controllo pressorio e la funzione ventricolare sinistra senza tuttavia escludere che possano essere in gioco anche l'indubbia capacità di tali farmaci di interferire in maniera determinante con la progressione della malattia aterosclerotica ed i meccanismi responsabili delle complicanze vasculo-trombotiche<sup>22</sup>.

Complessivamente la lettura combinata dei dati degli studi SOLVD-Prevenzione e SAVE suggerisce un ruolo essenziale per gli ACE-inibitori nel trattamento dei pazienti con ridotta funzione ventricolare sinistra anche in assenza di sintomi di insufficienza cardiaca. Pertanto, l'insieme delle informazioni in merito, che emerge dalle raccomandazioni inserite nelle linee guida sin dalla metà degli anni '90, impone una valutazione della funzione ventricolare sinistra in tutti i pazienti con cardiopatia ischemica o a rischio di scompenso cardiaco. In quest'ottica appare singolare la scelta dello studio EUROPA<sup>11</sup> di non considerare alcun parametro di funzione ventricolare sinistra nella procedura di attribuzione del trattamento con ACE-inibitore o placebo non potendo quindi escludere che il beneficio clinico osservato nel corso dello studio fosse attribuibile all'effetto prevalente dell'ACE-inibitore nella sottopopolazione di pazienti con cardiopatia ischemica e disfunzione ventricolare sinistra. Tale interpretazione trova una parziale conferma nei risultati dello studio PEACE<sup>12</sup> nel corso del quale l'impiego di trandolapril in pazienti con cardiopatia ischemica e conservata funzione ventricolare sinistra risulta privo di alcun effetto clinico rilevabile. Complessivamente esistono pertanto una serie di evidenze che suggeriscono un ruolo significativo per gli ACE-inibitori nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra con o senza malattia coronarica, mentre l'impiego di tale classe di farmaci nei pazienti con diagnosi "generica" di cardiopatia ischemica cronica, ma con funzionalità ventricolare preservata, dovrebbe essere rivisto alla luce di una analisi più accurata delle ca-

ratteristiche dei pazienti e dei risultati degli studi escludendo le ipotesi circa il ruolo prevalente, esclusivo o miracolistico di una o dell'altra molecola di ACE-inibitore.

**Insufficienza cardiaca.** L'effetto degli ACE-inibitori nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra risulta più evidente in presenza di un quadro clinico conclamato di insufficienza cardiaca. L'efficacia degli ACE-inibitori nel trattamento dell'insufficienza cardiaca è chiaramente definita dai risultati della metanalisi di Garg e Yusuf<sup>23</sup> che ha dimostrato come, sulla base della revisione dei dati di oltre 30 studi clinici, l'impiego di ACE-inibitori si associ ad una riduzione significativa della mortalità e dell'incidenza combinata di mortalità ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco che rappresentano le complicanze più evidenti di una condizione clinica oggi in continua crescita. In particolare i dati della metanalisi in oggetto non evidenziano differenze in termini di riduzione del rischio relativo tra le diverse molecole di ACE-inibitori impiegate per il trattamento dello scompenso cardiaco anche se il numero di pazienti sottoposti a trattamento con ciascun farmaco risulta nettamente diverso e significativamente maggiore per quanto riguarda l'enalapril il cui ruolo nel trattamento di tale patologia appare, per le motivazioni sopra indicate, necessariamente prevalente. In particolare l'enalapril rappresenta il farmaco il cui impiego ha permesso, oltre 20 anni or sono, la prima storica dimostrazione dell'importanza dell'ACE-inibizione nel trattamento dello scompenso cardiaco. In pratica lo studio CONSENSUS è stato la prima esperienza di intervento farmacologico nello scompenso cardiaco che ha dimostrato l'importanza prevalente della modulazione neuroormonale rispetto alle strategie di intervento basate sull'impiego di farmaci finalizzati alla correzione del profilo emodinamico (ad esempio inotropi, vasodilatatori arteriosi, ecc.) i quali si sono dimostrati in grado di produrre solo un transitorio miglioramento del quadro clinico disgiunto da vantaggi tangibili in termini prognostici e, anzi, spesso associati ad un più rapido deterioramento del quadro clinico verso la morte. In particolare i dati dello studio CONSENSUS<sup>24</sup> hanno dimostrato come la somministrazione di enalapril ad un'ampia popolazione di pazienti in classe NYHA IV si traducesse in un miglioramento assai significativo della sopravvivenza degli stessi pazienti con una riduzione di oltre il 50% della mortalità per tutte le cause. Oggi lo studio CONSENSUS ha completato il suo ciclo di intervento ed è possibile stimare in maniera accurata l'effetto del trattamento con enalapril in termini di allungamento della vita media che appare assai ragguardevole e nell'ordine di 8.6 mesi rispetto al trattamento di controllo (Fig. 5)<sup>25</sup>. Tuttavia i dati dello studio CONSENSUS fanno riferimento ad una popolazione di pazienti caratterizzata, fortunatamente, da bassa prevalenza in quanto affetta da un quadro clinico di elevata gravità, mentre la maggior parte della popolazione con

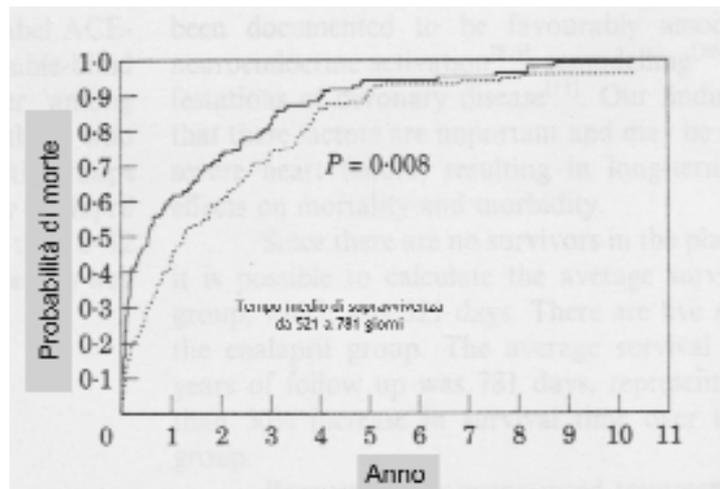


Figura 5. Curve di sopravvivenza della popolazione di pazienti dello studio CONSENSUS dopo 10 anni di follow-up. Da Swedberg et al.<sup>25</sup>, modificata.

insufficienza cardiaca si colloca in un ambito di malattia meno severo e certamente passibile di un maggiore vantaggio in termini prognostici. In quest'ottica lo studio di maggiore rilevanza clinica e successo terapeutico è certamente rappresentato dallo studio SOLVD-Trattamento<sup>26</sup> nel quale una popolazione di 2569 pazienti affetti da scompenso cardiaco di grado II-III NYHA associato a ridotti livelli di frazione di eiezione del ventricolo sinistro (< 35%) sono stati sottoposti a trattamento con enalapril (2.5-20 mg/die) o placebo per un periodo cumulativo medio di 41.4 mesi. I risultati dello studio che coinvolgeva prevalentemente pazienti con eziologia ischemica della malattia (80 vs 20% rispetto ai pazienti con cardiomiopatie primitive) hanno dimostrato come il trattamento con enalapril si associ ad una riduzione significativa della mortalità totale

(-16%,  $p < 0.0036$ ) (Fig. 6) associata ad una riduzione della mortalità cardiovascolare (-18%,  $p < 0.002$ ) e dell'incidenza combinata di mortalità e ospedalizzazione per scompenso cardiaco (-26%,  $p < 0.0001$ ) (Fig. 7) che suggeriscono un beneficio ad ampio spettro in quella quota della popolazione di pazienti scompensati che contribuisce maggiormente all'impegno clinico, sociale ed economico che tale condizione clinica inevitabilmente comporta. In particolare la minore incidenza di ospedalizzazione si traduce inevitabilmente in una riduzione dell'impegno economico per il trattamento dello scompenso cardiaco il quale, come visto in precedenza, risulta dipendente per oltre l'80% dagli investimenti necessari per fronteggiare le spese di ricovero. È interessante notare come il miglioramento della sopravvivenza osservato nel corso dello studio SOLVD-

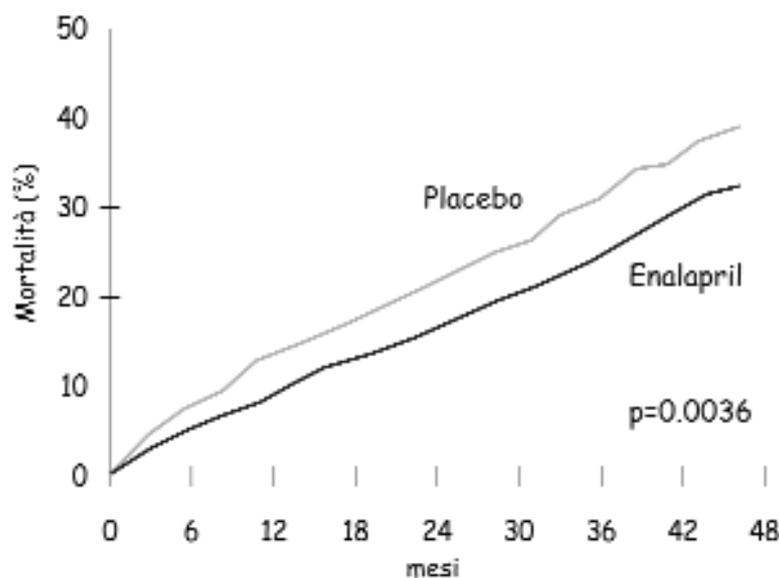
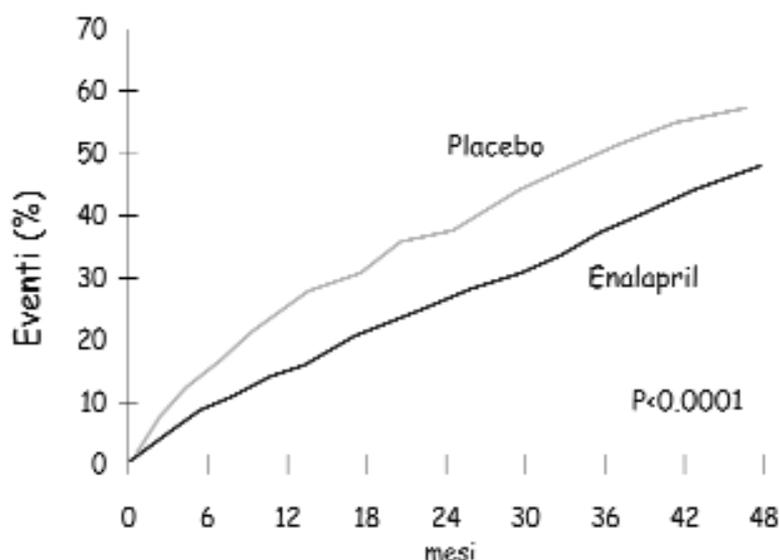


Figura 6. Curve di mortalità cumulativa nella popolazione dello studio SOLVD-Trattamento. Da SOLVD Investigators<sup>26</sup>, modificata.



**Figura 7.** Incidenza combinata di mortalità ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco nella popolazione dello studio SOLVD-Trattamento. Da SOLVD Investigators<sup>26</sup>, modificata.

Trattamento sia stato conseguente ad una minore incidenza di eventi dovuti a peggioramento del quadro di scompenso cardiaco ( $p < 0.0045$ ) confermano la capacità degli ACE-inibitori di interferire significativamente con i meccanismi responsabili dell'evoluzione del danno strutturale a livello miocardico e probabilmente vascolare. Tutto ciò ha aperto importanti prospettive terapeutiche lasciando ipotizzare una capacità (dimostrata poi reale) che il blocco del sistema RAA sia in grado di influenzare favorevolmente e strutturalmente la storia naturale dei pazienti con scompenso cardiaco attraverso l'inibizione di meccanismi che a livello cellulare sono in grado di determinare la progressione tumultuosa della patologia e del quadro di scompenso.

Il beneficio clinico legato all'impiego di enalapril nell'ambito dello studio SOLVD-Trattamento si è dimostrato largamente uniforme nei vari sottogruppi di soggetti presi in considerazione con un effetto che ancora una volta è risultato maggiore nei pazienti con maggiore compromissione della funzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione  $< 29\%$ ) in assenza di un impatto prevalente per quanto riguarda la distribuzione della casistica nell'ambito della classe funzionale NYHA (I =  $-27\%$ , II =  $-25\%$ , III =  $-26\%$ ) che conferma come la valutazione clinica possa rappresentare un criterio più che sufficiente per un inquadramento di base dei pazienti da sottoporre a trattamento ACE-inibitore nell'ambito dell'insufficienza cardiaca. Analogamente a quanto osservato per quanto attiene allo studio SOLVD-Prevenzione anche nella popolazione con scompenso conclamato si è provveduto ad una valutazione della prognosi clinica a lungo termine fino a completare un periodo di valutazione cumulativa di 12 anni<sup>19</sup>. Rispetto allo studio SOLVD-Prevenzione, i risultati dell'intervento con enalapril sono stati altrettanto significativi dimostrando come il beneficio in termini

di sopravvivenza si mantenesse evidente per un ulteriore periodo di 5 anni dopo il termine del periodo di trattamento con un incremento cumulativo medio della sopravvivenza di 8.6 mesi ( $p < 0.03$ ) nei pazienti trattati con enalapril. Inoltre un'accurata analisi dei sottogruppi di pazienti coinvolti ha ancora una volta confermato come la ricaduta favorevole del trattamento con enalapril si applichi in maniera omogenea alla popolazione di pazienti scompensati, con un vantaggio ovviamente più evidente nei soggetti con maggiore compromissione funzionale (frazione di eiezione  $< 28\%$ ), mentre non si è osservato alcun impatto significativo per quanto attiene all'influenza di differenze tra i gruppi di trattamento in termini di età, sesso, classe funzionale ed eziologia dello scompenso (ischemica vs non ischemica). Anche tra i pazienti dello studio SOLVD-Trattamento la riduzione della mortalità osservata era prevalentemente conseguente alla riduzione degli eventi cardiovascolari ( $p < 0.006$ ) nei pazienti trattati con enalapril che confermava ancora una volta l'impatto non solo emodinamico del trattamento ACE-inibitore il quale rappresenta oggi più che mai la soluzione più efficace per una terapia ad ampio spettro dei pazienti con disfunzione ventricolare in generale e scompenso cardiaco in particolare.

**Effetto sulla fibrillazione atriale.** A partire dalle evidenze riportate in precedenza, l'evidenza di efficacia clinica del trattamento ACE-inibitore nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica o conclamata si è progressivamente accresciuta con la dimostrazione di una serie di effetti additivi di grande rilevanza clinica e la cui dimostrazione conferma il ruolo ad ampio spettro dell'ACE-inibizione nel trattamento delle malattie cardiovascolari. Molte delle evidenze in esame provengono dalla revisione accurata dei dati di

interesse derivati dallo studio SOLVD e suggeriscono la capacità dell'enalapril di influire sulla prognosi clinica dei pazienti con scompenso cardiaco attraverso l'interferenza con numerosi determinanti della prognosi clinica.

Uno degli aspetti di maggiore interesse in ambito clinico è, ad esempio, rappresentato dalla possibilità che il trattamento ACE-inibitore in generale e l'impiego di enalapril in particolare siano in grado di ridurre l'incidenza di nuovi casi di fibrillazione atriale nei pazienti con alterata funzione ventricolare sinistra. In quest'ottica i dati dello studio SOLVD relativi alla casistica di 391 pazienti arruolati presso il Montreal Heart Institute<sup>27</sup> hanno dimostrato come il trattamento con una dose compresa tra 5 e 20 mg/die di enalapril si traduca in una riduzione dell'incidenza di nuovi casi di fibrillazione atriale (5.4 vs 24%,  $p < 0.0001$ ) con un beneficio che appare indipendente dalle modalità diagnostiche (ECG standard o Holter), dalla natura parossistica o persistente dell'aritmia e dalla necessità o meno di ricorrere all'ospedalizzazione del paziente. La capacità del trattamento ACE-inibitore di ridurre il rischio di fibrillazione atriale potrebbe contribuire in maniera significativa al miglioramento della prognosi clinica dei pazienti con disfunzione ventricolare, sia in ragione della prevenzione delle complicanze dirette dell'aritmia, sia in quanto la maggiore persistenza del ritmo sinusale rappresenta un elemento essenziale per mantenere un'adeguata emodinamica ventricolare sinistra soprattutto in condizioni di esercizio fisico ossia quando i pazienti con insufficienza cardiaca mettono a nudo tutta la propria fragilità.

La capacità degli ACE-inibitori di prevenire lo sviluppo di nuovi casi di fibrillazione atriale non rappresenta tuttavia la sola modalità attraverso la quale tale classe di farmaci interferisce con la storia naturale dell'aritmia. In particolare uno studio pubblicato sullo *European Heart Journal*<sup>28</sup> un paio di anni fa ha chiaramente dimostrato come il trattamento con enalapril in combinazione con amiodarone in una popolazione di pazienti con funzione ventricolare conservata (frazione di eiezione  $> 50\%$ ) sia anche in grado di promuovere il mantenimento del ritmo sinusale nei pazienti con pregressa fibrillazione atriale sottoposti a cardioversione con un'ulteriore espansione delle potenzialità terapeutiche senza il ricorso ad un trattamento antiaritmico specifico.

L'effetto degli ACE-inibitori ed in particolare di enalapril nei confronti della fibrillazione atriale deriva dalla molteplice interazione di tale farmaco con i meccanismi responsabili dell'aritmia. In particolare l'effetto degli ACE-inibitori nei confronti del controllo pressorio riduce in maniera significativa il postcarico ventricolare sinistro e con esso il sovraccarico emodinamico a livello atriale omolaterale. Inoltre l'attività degli ACE-inibitori nei confronti del drive simpatico svolge un'azione antiadrenergica che potrebbe risultare di rilevanza non trascurabile nella prevenzione della fibrilla-

zione atriale e delle sue recidive. Tuttavia il meccanismo oggi più accreditato è rappresentato dalla capacità degli ACE-inibitori di esplicitare un'azione "elettrofisiologica" attraverso un meccanismo di cosiddetto "rimodellamento atriale sinistro" che, modificando il periodo refrattario a livello atriale, previene lo sviluppo di aritmie o interferisce con la comparsa di recidive delle stesse<sup>29</sup>. Qualunque sia il meccanismo prevalente tuttavia la capacità degli ACE-inibitori di influire favorevolmente sullo sviluppo di fibrillazione atriale si traduce in un innegabile vantaggio clinico che rappresenta una delle nuove frontiere di intervento delle malattie cardiovascolari e che ancora una volta attribuisce agli ACE-inibitori quel ruolo pionieristico che li ha resi la classe di farmaci più efficace nella prevenzione e trattamento delle malattie cardiovascolari.

## Conclusioni

In conclusione, dopo oltre 25 anni dalla loro introduzione in terapia per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, gli ACE-inibitori hanno progressivamente allargato la loro sfera di influenza terapeutica a gran parte dell'ambito delle malattie cardiovascolari nei cui confronti hanno dimostrato un'efficacia che si è espressa prevalentemente attraverso la riduzione dell'incidenza della mortalità e morbilità cardiovascolari. La grande capacità degli ACE-inibitori di migliorare la prognosi clinica delle malattie cardiovascolari deriva essenzialmente dalla natura del loro meccanismo d'azione in grado di bloccare l'azione deleteria del sistema RAA e del sistema nervoso simpatico e parallelamente di attivare meccanismi protettivi attivi a livello vascolare e renale. Tutto ciò si traduce in un'azione preventiva e terapeutica sostanziale e duratura la quale consegue alla combinazione sinergica tra una vantaggiosa risposta emodinamica e una serie di modificazioni strutturali a livello vascolare periferico che sono congiuntamente responsabili di un beneficio clinico che coinvolge aspetti francamente preventivi (ad esempio ipertensione arteriosa) e terapeutici (ad esempio scompenso cardiaco). Tra i diversi ACE-inibitori, che hanno contribuito a definire le potenzialità terapeutiche di tale classe di farmaci, un ruolo di assoluto rilievo è certamente quello che spetta all'enalapril al quale spesso è toccata la responsabilità di dimostrare, per primo, la potenziale efficacia della classe di farmaci a cui appartiene. Tutto ciò è vero soprattutto per quanto riguarda il trattamento dei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e, in particolare, con scompenso cardiaco nei quali le pionieristiche osservazioni fatte a seguito dello studio CONSENSUS hanno dato il via ad una serie di esperienze terapeutiche di sempre maggiore rilievo che hanno tuttavia sempre visto l'enalapril come esponente di punta di una classe di farmaci che vive oggi un solido presente, ma che si prepara ad un altrettanto insostituibile futuro.

## Riassunto

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) sono largamente impiegati per il trattamento delle malattie cardiovascolari in ragione della loro efficacia antipertensiva e della capacità di ridurre la mortalità e morbilità dei pazienti con infarto miocardico acuto, disfunzione ventricolare con o senza scompenso cardiaco. La quantità maggiore di informazioni relative al ruolo terapeutico degli ACE-inibitori è stata acquisita nel corso degli ultimi 20 anni attraverso una serie di studi clinici controllati che hanno prevalentemente coinvolto farmaci come captopril ed enalapril. In particolare il trattamento con enalapril ha migliorato la prognosi clinica nei pazienti con scompenso cardiaco di grado lieve-moderato (studio SOLVD-Trattamento) o severo (studio CONSENSUS). In aggiunta l'impiego di ACE-inibitori ha determinato una riduzione della frequenza di costose ospedalizzazioni negli stessi pazienti con evidenti vantaggi di ordine clinico e farmacoeconomico. Clinicamente, nonostante l'efficacia prevalente degli ACE-inibitori sia dipendente dall'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, gli stessi farmaci sono in grado di esercitare alcuni effetti ulteriori ed in particolare l'enalapril ha dimostrato la capacità di prevenire l'insorgenza di fibrillazione atriale e di contribuire a stabilizzarne il ritmo dopo la cardioversione. Tali effetti potrebbero risultare di grande rilevanza clinica ed insieme a quelli descritti in precedenza confermano come, dopo 25 anni dalla loro introduzione in clinica, gli ACE-inibitori in generale e l'enalapril in particolare debbano ancora essere considerati farmaci di prima scelta nel trattamento delle malattie cardiovascolari.

*Parole chiave:* ACE-inibitori; Cardiopatia ischemica; Enalapril; Scompenso cardiaco.

## Bibliografia

1. Lenfant C. Shattuck lecture - Clinical research to clinical practice - lost in translation? *N Engl J Med* 2003; 349: 868-74.
2. Nicholls MG, Charles CJ, Crozier IG, et al. Blockade of the renin-angiotensin system. *J Hypertens Suppl* 1994; 12: S95-S103.
3. Lyons D, Roy S, O'Bryne S, Swift CG. ACE-inhibition: post-synaptic adrenergic sympatholytic in men. *Circulation* 1997; 96: 911-5.
4. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet* 2000; 356: 1955-64.
5. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al, for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410-9.
6. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46: 386-92.
7. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
8. Lonn E, Yusuf S, Hoogwerf B, et al, for the HOPE Study and MICRO-HOPE Study. Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Diabetes Care* 2002; 25: 1919-27.
9. Rodrigues EJ, Eisenberg MJ, Pilote L. Effects of early and late administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality after myocardial infarction. *Am J Med* 2003; 115: 473-9.
10. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, et al, for the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-5.
11. Fox KM, for the European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
12. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al, for the PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-68.
13. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416.
14. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult - summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation, endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: 1825-52.
15. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575-81.
16. Rutherford JD, Pfeffer MA, Moye LA, et al, for the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Trial Investigators. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *Circulation* 1994; 90: 1731-8.
17. 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.
18. Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, McMurray JJ. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart* 2003; 89: 49-53.

19. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003; 361: 1843-8.
20. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet* 1997; 349: 1493-7.
21. Borghi C, Bacchelli S, Ambrosioni E. The use of zofenopril and fosinopril in acute myocardial infarction and carotid artery disease. *Am J Hypertens* 1994; 7 (Part 2): 96S-101S.
22. Goetz RM. The antiatherogenic potential of blocking the renin-angiotensin system. *Expert Opin Investig Drugs* 1997; 6: 1651-8.
23. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273: 1450-6.
24. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
25. Swedberg K, Kjeksus J, Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J* 1999; 20: 136-9.
26. 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.
27. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107: 2926-31.
28. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003; 24: 2090-8.
29. Lombardi F, Terranova P. Renin-angiotensin system block and atrial fibrillation. *Curr Med Chem* 2005; 12: 1331-7.