

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina in pazienti con preservata funzione ventricolare: dall'EUROPA al PREAMI

Roberto Ferrari, Kristaq Papa*, Palmira Bernocchi*, Osvaldo Javier Gimbatti*, Sorin Sabin Golcea*, Alessandro Bettini*, Claudio Ceconi

*Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi, Ferrara, *Centro di Fisiopatologia Cardiovascolare, IRCCS Fondazione S. Maugeri, Gussago (BS)*

Key words:
Ejection fraction;
Myocardial infarction;
Remodeling.

The trials with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have followed a particular trend: in the first studies treatment was provided to severely ill patients several time (months or year) after the acute event. Thereafter, in few studies ACE-inhibitors were provided within 2 weeks of the event to patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction (AMI). In other megatrials ACE-inhibitors were started in unselected patients 24 hours after AMI. Thus, the trend is to provide treatment as early as possible to less selected patients. Recently, ACE-inhibitors have been successfully tested not only to treat the consequences of an infarct, but also to prevent its occurrence. EUROPA is the trial that demonstrated that perindopril (8 mg/day) is indicated in all coronary artery disease patients to reduce cardiovascular mortality and occurrence of AMI. The Perindopril and Remodelling in the Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) is another trial recently terminated in elderly post-AMI patients with preserved left ventricular function. Although not associated with better clinical outcomes (most likely because of the rather short treatment period, 1 year), perindopril significantly reduced the combined primary endpoint (death, hospitalization for heart failure and remodeling) and prevented the progressive left ventricular remodeling occurring in elderly patients even in the presence of small infarct size.

(Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 7): 24S-32S)

© 2005 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Roberto Ferrari

*Cattedra di Cardiologia
Arcispedale S. Anna
Corso Giovecca, 203
44100 Ferrara
E-mail: fri@dns.unife.it*

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e trattamento delle malattie cardiovascolari

Intorno agli anni '60, Ferreira et al.¹ scoprirono che il veleno dei rettili crotalidi conteneva fattori che intensificavano la risposta alla bradichinina. Questi fattori appartengono ad una famiglia di peptidi capaci di inibire un enzima che catalizza la degradazione e l'inattivazione della bradichinina (chininasi II). In seguito, si stabilì che l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e la chininasi II erano la stessa proteina, una dipeptidilcarbossi-peptidasi che catalizzava la sintesi dell'angiotensina II e la degradazione della bradichinina. La ricerca farmacologica iniziava a sintetizzare i vari composti finché nel 1977 nacque il capostipite della classe degli ACE-inibitori, il captopril.

Questi farmaci sono in grado di bloccare l'ACE e quindi di creare due ordini di effetti: 1) la riduzione dei livelli plasmatici e tissutali dell'angiotensina II e 2) l'aumento di bradichinina. Ne consegue che gli ACE-inibitori hanno effetti farmacologici carat-

terizzati essenzialmente da un'azione ipotensiva e al tempo stesso effetti biologici caratterizzati da un'azione anticrescita, antirmodellamento vascolare e ventricolare e antiapoptotica. Inoltre gli ACE-inibitori interferiscono con vari sistemi neuroendocrini quali il sistema simpatico (e quindi riducono la concentrazione di catecolamine) ed il sistema delle citochine (riduzione specifica del fattore di necrosi tumorale- α)².

L'insieme di tutti questi meccanismi determina, da un punto di vista farmacologico, effetti profondi sull'emodinamica sistemica e polmonare, sulla funzione renale e sul metabolismo idrosalino, mentre dal punto di vista biologico gli ACE-inibitori esercitano un'importante azione sulla funzione endoteliale (l'endotelio esprime l'ACE) e su tutti quei processi che regolano a livello cellulare la sequenza vita-morte, tra cui lo sviluppo e la regressione dell'ipertrofia e del rimodellamento vascolare, ventricolare miocardico e l'aterosclerosi.

Di conseguenza, questi farmaci nascono prima di tutto come antipertensivi, in quanto riducono la pressione sistolica e diastolica media nei pazienti ipertesi. È cu-

rioso sottolineare come durante la terapia cronica l'effetto antipertensivo non correla con i valori plasmatici della renina né dell'angiotensina. Questo presuppone che il meccanismo che sottende all'efficacia antipertensiva della somministrazione cronica degli ACE-inibitori possa riconoscere meccanismi più complessi. Gli ACE-inibitori, quindi, riducono la pressione arteriosa in quanto inibiscono la formazione di angiotensina II e riducono la secrezione di aldosterone, ma soprattutto inducono vasodilatazione renale con aumento della natriuresi e attivano (attraverso un meccanismo bradichinina-dipendente) l'espressione e l'attività della sintetasi costitutiva dell'ossido nitrico dell'endotelio, l'enzima deputato alla produzione di ossido nitrico.

Una delle caratteristiche peculiari degli ACE-inibitori, che li differenzia dagli altri farmaci ad azione vasodilatatrice, è la capacità di ridurre le resistenze vascolari periferiche senza causare attivazione neuroendocrina ed incremento compensatorio della frequenza cardiaca, probabilmente grazie all'effetto antiadrenergico esercitato dal blocco dell'ACE. L'assenza di attivazione neuroendocrina riflessa è importante perché correlata ad un effetto prognostico positivo e alla riduzione del danno d'organo. A questo proposito gli ACE-inibitori in pazienti ipertesi inducono una regressione della massa ventricolare sinistra non solo emodinamicamente mediante la riduzione del postcarico, ma anche attraverso il blocco della modulazione degli stimoli cellulari di crescita mediati dall'angiotensina II e alla riduzione del contenuto in collagene del miocardio ventricolare. Tutti questi effetti sono particolarmente evidenti nei pazienti ipertesi, diabetici, in quanto l'iperinsulinemia sensibilizza il sistema cardiovascolare agli effetti trofici dell'angiotensina II e dell'aldosterone.

Per la caratteristica di non incidere negativamente sull'attivazione neuroendocrina riflessa in seguito a vasodilatazione, gli ACE-inibitori sono stati studiati an-

che in pazienti con scompenso cardiaco. In questa patologia è fondamentale ridurre l'attivazione dell'ACE circolante che determina a cascata una serie di effetti neuroendocrini che, se inizialmente compensatori, nel lungo periodo risultano sfavorevoli per la funzione cardiaca. Quindi, da farmaci antipertensivi, alle soglie degli anni 2000, gli ACE-inibitori sono proposti come farmaci per il trattamento dello scompenso cardiaco, patologia in cui non solo migliorano la sintomatologia ma potrebbero anche esercitare un effetto prognostico favorevole. Negli anni a seguire si sono susseguiti numerosi trial sull'efficacia degli ACE-inibitori nello scompenso cardiaco, di cui il CONSENSUS I³ è stato il primo grande studio che ha documentato un importante effetto sulla sopravvivenza. Si è trattato di un trial condotto in un gruppo relativamente ristretto di pazienti (n = 253) in classe funzionale NYHA IV. Lo studio ha dimostrato una riduzione della mortalità del 40% nel gruppo trattato con enalapril e il vantaggio permane dopo 2 o 10 anni⁴.

Successivamente lo studio SOLVD⁵ ha dimostrato una riduzione della mortalità del 16% in termini di rischio relativo e del 4.5% come rischio assoluto nel gruppo trattato con enalapril in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra. Il vantaggio prognostico si mantiene anche dopo 12 anni⁶. In entrambi questi studi il trattamento con ACE-inibitori è stato attuato dopo parecchio tempo dall'evento (in genere un infarto del miocardio) che ha determinato lo scompenso cardiaco. Come illustrato nella figura 1, quasi inconsciamente, la tendenza dei successivi trial clinici con ACE-inibitori è stata quella di iniziare il trattamento dopo poche settimane dall'avvenuto infarto. Nasce così una serie di studi in pazienti con infarto del miocardio e ridotta funzione ventricolare sinistra. Lo studio AIRE⁷ ha arruolato pazienti nella fase subacuta dell'infarto e ha dimostrato una riduzione della mortalità totale dopo un follow-up medio di 15 mesi del 27% nel gruppo trattato



Figura 1. Trend negli studi con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina: il trattamento è progressivamente somministrato a breve termine dall'evento in pazienti non selezionati.

con ramipril rispetto al gruppo placebo; il beneficio si mantiene a 5 anni dalla randomizzazione iniziale⁸. Lo studio SAVE⁹, condotto in una popolazione di pazienti asintomatici con ridotta frazione di eiezione (< 40%) sopravvissuta all'infarto miocardico acuto, randomizzata da 3 a 16 giorni dopo l'evento e seguita per 24 mesi, ha dimostrato nel gruppo trattato con captopril, una riduzione di mortalità totale del 19%, di ospedalizzazione per scompenso cardiaco del 22% e di morte cardiovascolare del 22%, rispetto al gruppo di controllo. Lo studio TRACE¹⁰, condotto in pazienti con infarto miocardico in fase subacuta con disfunzione ventricolare sinistra marcata (indice di asinergia < 12 corrispondente ad una frazione di eiezione < 30%), con o senza segni clinici di scompenso cardiaco, ha evidenziato, dopo un follow-up di 24-50 mesi, una riduzione della mortalità del 22% nel gruppo trattato con trandolapril. Tale vantaggio in termini di aumentata sopravvivenza si mantiene anche a lungo termine¹¹.

Sempre dalla figura 1 si evidenzia che gli altri trial con ACE-inibitori considerano pazienti con infarto acuto, ma non selezionati per avere una disfunzione ventricolare. Il tempo di somministrazione è sempre più prossimo all'evento acuto. Si tratta di cinque trial di larghe dimensioni, il CONSENSUS II¹² (enalapril), il GISSI-3¹³ (lisinopril), l'ISIS-4¹⁴ (captopril), il CCS-1¹⁵ (captopril) e lo SMILE¹⁶ (zofenopril). In tutti questi studi gli ACE-inibitori sono stati somministrati a 24-48 ore dall'infarto in tutti i pazienti indipendentemente dalla disfunzione ventricolare sinistra. I risultati sono favorevoli in tutti gli studi tranne che nel CONSENSUS II interrotto precocemente per eccesso di eventi avversi nel gruppo attivo. L'ipotensione secondaria alla somministrazione endovenosa di enalapril è considerata la causa principale di questo inaspettato risultato negativo. Il GISSI-3 condotto in pazienti non selezionati con infarto miocardico acuto arruolati entro 24 ore dall'esordio dei sintomi, dimostra a 6 settimane una riduzione della

mortalità globale dell'11% nel gruppo trattato rispetto al placebo. Lo studio ISIS-4 ha arruolato pazienti simili a quelli del GISSI-3 e ha dimostrato a 5 settimane una riduzione della mortalità totale del 7% nel gruppo trattato. Lo studio SMILE, condotto in pazienti con infarto miocardico acuto a sede anteriore, non eleggibili a trattamento trombolitico, arruolati entro 24 ore dall'inizio dei sintomi, ha dimostrato nel gruppo trattato con zofenopril una riduzione dell'endpoint combinato di morte e scompenso cardiaco severo. Lo studio CCS-1 condotto in pazienti non selezionati e arruolati entro 36 ore dall'infarto ha evidenziato una lieve, non significativa riduzione della mortalità nel gruppo trattato con captopril rispetto al placebo. Una metanalisi di tutti questi trial conferma a 30 giorni una riduzione della mortalità del 7% nei pazienti assegnati a terapia con ACE-inibitori. Il beneficio è maggiore nei pazienti ad alto rischio quali quelli in classe Killip 2 e 3, con frequenza cardiaca > 100 b/min, con infarto miocardico anteriore e nei diabetici¹⁷.

Questa importante serie di studi produce anche risultati inattesi che suggeriscono come la terapia a lungo termine con ACE-inibitori potrebbe indurre una riduzione degli eventi coronarici (Fig. 2). Nello studio SAVE, per esempio, il captopril, nel corso di un follow-up medio di 32 mesi, riduce il rischio di infarto miocardico del 25% e la necessità di rivascolarizzazione del 24%. Analogamente, nello studio SOLVD, l'enalapril riduce l'incidenza dell'infarto miocardico del 23% e le ospedalizzazioni per angina instabile del 22%. I benefici sono indipendenti dal grado di disfunzione ventricolare sinistra e si evincono solo dopo 6 mesi di trattamento. Quest'ultima osservazione rende improbabile che l'effetto favorevole nei confronti della prevenzione dell'infarto sia determinato solo dai meccanismi di tipo emodinamico ed apre il campo ad interpretazioni biologiche più complesse quali la capacità agli ACE-inibitori di influenzare favorevolmente sulla genesi e sulla

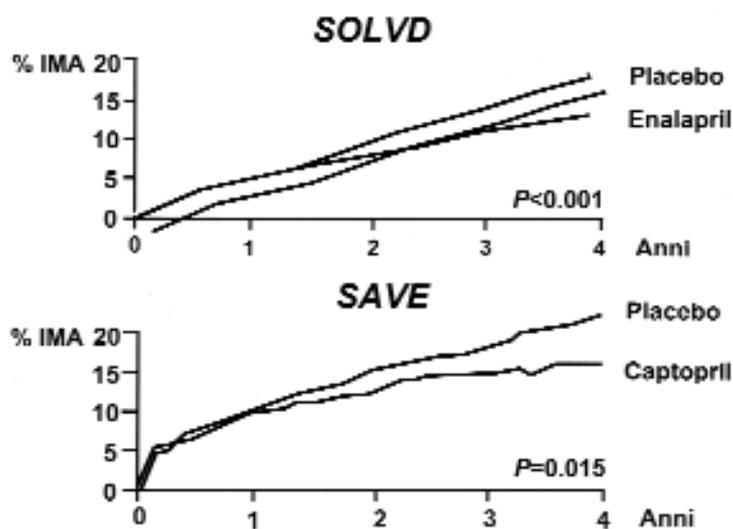


Figura 2. Inaspettata riduzione della percentuale di infarti miocardici acuti (IMA) negli studi SOLVD e SAVE.

progressione della malattia aterosclerotica e di favorire la fibrinolisi endogena. Prende così sempre più consistenza l'ipotesi che gli ACE-inibitori siano utili, non solo per il trattamento, ma anche per la prevenzione cardiovascolare.

Dal trattamento alla prevenzione degli eventi cardiovascolari

L'ipotesi che gli ACE-inibitori siano utili in prevenzione cardiovascolare secondaria è testata in una serie di megatrials di cui l'HOPE¹⁸, l'EUROPA¹⁹ e il PEACE²⁰ che risultano i più rilevanti per numerosità del campione, mentre lo studio QUIET²¹, sottodimensionato per numerosità di pazienti arruolati, ha il merito di essere il capostipite dell'idea. Quest'ultimo studio ha arruolato pazienti sottoposti ad angioplastica senza disfunzione ventricolare sinistra, randomizzati, dopo la procedura, a quinapril o placebo. Il numero di pazienti arruolato è esiguo (n = 1750) e dopo un follow-up di 27 mesi non si registrano differenze per quanto riguarda gli eventi ischemici e la progressione dell'aterosclerosi. Lo studio HOPE, invece, valuta l'efficacia del ramipril nel prevenire eventi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio senza disfunzione ventricolare sinistra nota o scompenso cardiaco clinicamente evidente. L'alto rischio dei pazienti è identificato dalla presenza pregressa di coronaropatia, malattia cardiovascolare arteriosa periferica, ictus, diabete mellito oltre ad almeno uno tra i classici fattori di rischio cardiovascolare. È rilevante notare che il 38% dei pazienti arruolati è diabetico. Lo studio è stato interrotto poco prima della conclusione per evidenza di benefici in un'analisi *ad interim*: dopo un follow-up medio di 4.5 anni nel gruppo trattato vi è una riduzione del 22% dell'endpoint combinato costituito da morte cardiovascolare, infarto miocardico ed ictus. I risultati sono robusti, vi è riduzione significativa di ciascun endpoint anche quando considerato separatamente. I risultati positivi sono presenti in tutti i sot-

togruppi considerati; di rilievo è l'osservazione di una riduzione del 34% di nuovi casi di diabete mellito.

Negli stessi anni nasce lo studio EUROPA che completa un'ulteriore parte del puzzle riguardo all'utilizzo degli ACE-inibitori in prevenzione secondaria e propone un'azione biologica degli ACE-inibitori in aggiunta agli effetti farmacologici. Per azione farmacologica si intende che il farmaco somministrato ha un effetto limitato alla durata della sua permanenza nell'organismo: l'effetto farmacologico si esaurisce quando il farmaco è eliminato e non più presente nell'organismo. L'azione biologica invece è intesa come la modificazione di alcuni percorsi metabolici, cellulari e strutturali dell'organismo e, pertanto, si mantiene indipendentemente dalla presenza del farmaco.

I risultati dello studio EUROPA sono consistenti. Il perindopril in monosomministrazione riduce del 20% l'endpoint primario costituito da mortalità cardiovascolare, infarto miocardico e arresto cardiaco resuscitato. Tutte le tipologie di pazienti con coronaropatia traggono beneficio dal trattamento: ipertesi, normotesi, diabetici, non diabetici, con o senza precedente infarto del miocardio. I pazienti arruolati nello studio EUROPA sono stati trattati con terapia preventiva ottimale: la quasi totalità assume antiaggreganti e 2 pazienti su 3 betabloccanti e statine. Il beneficio del perindopril, quindi, si ottiene in aggiunta alla terapia standard. È importante sottolineare che i pazienti arruolati nello studio EUROPA hanno un rischio cardiovascolare nettamente inferiore a quelli arruolati nello studio HOPE, che ha volutamente studiato una popolazione ad alto rischio vascolare: più del 40% ha una vasculopatia periferica, quasi il 40% diabete mellito, il 10% ha un ictus pregresso associato ad altro fattore di rischio cardiovascolare (Tab. I). L'endpoint primario dello studio HOPE segue la logica del profilo dei pazienti arruolati avendo l'ictus quale importante componente. Al contrario lo studio EUROPA si focalizza unicamente su pazienti coronaropatici con o senza molteplici fattori di rischio cardiovascolare. Il 100% dei pazienti inclusi

Tabella I. Studi condotti con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina in pazienti coronaropatici senza scompenso cardiaco.

	EUROPA	HOPE	PEACE	QUIET
N. pazienti	12 218	9297	8290	1750
Follow-up (anni)	4.2	4.5	4.8	2.3
Dosaggio (mg)	P/8	R/10	T/4	Q/20
Età (anni)	60	66	64	68
Maschi (%)	85	73	82	82
Coronaropatia/rivascolarizzazione (%)	100/55	80/44	100/72	100/100
Diabete (%)	12	39	17	16
Ipertensione (%)	27	47	46	47
Precedente IMA (%)	65	53	55	49
Frazione di eiezione (%)	57	ND	58	59
Vasculopatia periferica	7	43	ND	ND

IMA = infarto miocardico acuto; ND = non disponibile; P = perindopril; Q = quinapril; R = ramipril; T = trandolapril.

nell'EUROPA ha una coronaropatia documentata: un precedente infarto, un intervento di rivascolarizzazione o una stenosi coronarica > 70% di almeno una coronaria maggiore. Si tratta, quindi, dell'universo dei pazienti coronaropatici, che si vedono quotidianamente negli ospedali e negli ambulatori. Che si tratti di pazienti a basso rischio si evince anche dall'incidenza di mortalità cardiovascolare annua che nel gruppo placebo dello studio HOPE è del 12% mentre nell'EUROPA è del 2.4%. Un'altra differenza tra HOPE ed EUROPA riguarda il trattamento. I pazienti dell'EUROPA ricevono un trattamento ottimale: l'82% assume antiaggreganti, il 62% betabloccanti e il 58% (all'inizio) e il 69% (alla fine) statine. La tabella I evidenzia che i pazienti dello studio HOPE, arruolati in epoca precedente, sono, come è logico aspettarsi, meno trattati rispetto ai pazienti dell'EUROPA. Lo studio EUROPA quindi ha il merito di aver allargato l'uso degli ACE-inibitori a tutti i pazienti coronaropatici, merito recentemente riconosciuto dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e in particolare dalla Food and Drug Administration che ha rilasciato l'indicazione al trattamento con perindopril per tutti i pazienti coronaropatici, indipendentemente dal rischio cardiovascolare.

La figura 3 indica come lo scompenso cardiaco rappresenti solo un sottogruppo limitato dei pazienti coronaropatici nel quale gli ACE-inibitori sono efficaci come dimostrato dal SOLVD, SAVE, AIRE e TRACE. Il beneficio viene poi esteso dallo studio SOLVD-Prevenzione a pazienti coronaropatici con disfunzione ventricolare sinistra non sintomatica. Lo studio HOPE ha il merito di estendere ulteriormente l'uso degli ACE-inibitori a pazienti ad alto rischio, non necessariamente cardiopatici. Lo studio EUROPA chiude il cerchio, allargando l'area di interesse relativa all'effetto terapeutico degli ACE-inibitori estendendolo all'universo di tutti i pazienti coronaropatici.

Da tutto ciò nasce una serie di considerazioni. Il messaggio chiave dello studio EUROPA si desume integralmente nell'ultima frase dell'abstract del lavoro¹⁹: "Il trattamento con perindopril dovrebbe essere preso in considerazione in tutti i pazienti con coronaropatia do-



Figura 3. I risultati dello studio EUROPA estendono l'uso del perindopril a tutti i pazienti coronaropatici.

cumentata anche in presenza di trattamento ottimale con altri farmaci preventivi". L'EUROPA quindi è il punto di arrivo di una vera e propria rivoluzione culturale nata con i risultati dello studio CONSENSUS e che poi nel tempo si è evoluta sia in termini di percezione che di utilizzo terapeutico degli ACE-inibitori. È rilevante notare che mentre nei primi studi il vantaggio si osserva dopo poche settimane o mesi di somministrazione, quando utilizzati in prevenzione secondaria il vantaggio si evidenzia dopo almeno 1 anno di trattamento.

Questo pone una serie di considerazioni sia sulla quantità dei soggetti da trattare, sia sulle modalità con cui questi soggetti debbano essere trattati. Stime epidemiologiche quantificano in 56 milioni il numero dei decessi nel 2001 a causa di coronaropatie. In Europa si crede che 20 milioni di persone abbiano una coronaropatia clinicamente manifesta. Quindi, potenzialmente, i pazienti che potrebbero beneficiare del trattamento con perindopril sono un numero straordinariamente grande. Ma quando i pazienti si devono aspettare un miglioramento della sintomatologia? È fondamentale spiegare loro che lo scopo di un intervento preventivo non è quello di farli stare meglio, bensì di evitare gravi complicazioni che potrebbero manifestarsi in futuro. Di conseguenza è fondamentale che il paziente assuma il farmaco regolarmente e per sempre. Anche il dosaggio a cui si manifesta l'effetto preventivo vicaria un messaggio importante: sia nello studio HOPE che nell'EUROPA i due ACE-inibitori sono stati utilizzati al doppio del dosaggio abituale. Questo perché l'ACE da inibire in prevenzione secondaria è quello tissutale, non quello circolante. Per bloccare l'ACE tissutale è necessario avere un'elevata penetrazione del farmaco, a sua volta, determinata dal grado di lipofilia, affinità per l'enzima e dosaggio. È tuttavia utile sottolineare come nell'EUROPA il perindopril a 8 mg/die sia stato estremamente ben tollerato. Contrariamente agli altri ACE-inibitori il perindopril non determina ipotensione alla prima dose, riduce i valori pressori mantenendo inalterato il flusso cerebrale, anzi esercita un'importante azione nei confronti dell'ictus come dimostrato nello studio PROGRESS²². La decisione di utilizzare il perindopril (8 mg/die) in monosomministrazione è stata premiata anche dai pazienti, in quanto nell'EUROPA l'aderenza al trattamento è del tutto paragonabile al placebo, nonostante un follow-up di ben 4 anni. In particolare, i casi di ipotensione sono solo dell'1 contro lo 0.3% per il placebo, fra i valori più bassi mai ottenuti nei trial con ACE-inibitori. Per quanto riguarda l'incidenza di insufficienza renale, non si rileva alcuna differenza tra il gruppo trattato e il placebo ed anche la tosse si manifesta solo nel 2% dei casi.

Quindi dopo lo studio EUROPA la gestione del paziente coronaropatico cambia. Non molti anni or sono si faceva riferimento al protocollo ABC con A per aspirina, B per betabloccanti e C per farmaci che abbassano il colesterolo. Negli ultimi 15 anni molti interventi terapeutici e strumentali hanno cercato di entrare nell'acronimo, tra questi sicuramente gli ACE-inibitori so-

no entrati nella "A" assieme all'aspirina grazie ad una rilevante documentazione e indipendentemente dalle terapie concomitanti.

Altrettanti benefici però non si sono ottenuti nello studio PEACE²⁰ e la mancanza di efficacia del trandolapril (4 mg/die), seppur in assenza di effetti indesiderati, ha sorpreso la comunità scientifica. Di fatto non sono ancora note le ragioni dell'insuccesso del trandolapril dello studio PEACE e la maggior parte delle argomentazioni suggerite nel lavoro²⁰, ad un'analisi attenta, non sono temibili. Gli sperimentatori del PEACE, infatti, propongono che il trattamento più aggressivo di rivascolarizzazione nei loro pazienti contribuisce a vanificare l'effetto dell'ACE-inibitore. È importante rilevare che nello studio EUROPA il perindopril, nel sottogruppo di pazienti rivascolarizzati, esercita lo stesso beneficio (statisticamente significativo, $p < 0.01$) che in quelli non rivascolarizzati. Un'altra spiegazione riguarda la severità dei pazienti arruolati nel PEACE rispetto a quelli dell'EUROPA e dell'HOPE. Dalla tabella I risulta evidente che questo argomento è valido solo nei confronti dello studio HOPE, ma non per i pazienti dello studio EUROPA che hanno un profilo di rischio identico, se non inferiore a quelli del PEACE. La differenza dei risultati non si può neppure attribuire alla documentata assenza di disfunzione ventricolare sistolica dei pazienti PEACE rispetto ai pazienti HOPE ed EUROPA.

Oggi sono disponibili i valori di frazione di eiezione di 9000 pazienti arruolati nello studio EUROPA che confermano come questa fosse conservata (57%).

Una differenza fondamentale risiede probabilmente nel dosaggio del trandolapril utilizzato nello studio PEACE, identico a quello utilizzato dallo studio TRACE, dove il trandolapril pur efficace nel ridurre la progressione dello scompenso cardiaco, non ha dimostrato alcun effetto sul reinfarto²³. È probabile che per ottenere un effetto di prevenzione secondaria, il trandolapril debba essere utilizzato ad un dosaggio superiore. Inol-

tre è anche importante notare come nello studio EUROPA¹⁹ solo 3 pazienti su 12 000 randomizzati sono stati persi al follow-up, mentre ben 164 nello studio PEACE²⁰. Un'ultima considerazione potrebbe anche riguardare la differenza ancillare tra i vari ACE-inibitori. Questo è un argomento non semplice: mentre gli ACE-inibitori sono tutti in grado di ridurre la pressione arteriosa, i più recenti, quali ramipril e perindopril, hanno degli effetti peculiari per quanto riguarda la loro azione biologica, in modo particolare sull'endotelio.

Dallo studio EUROPA al PREAMI

Da un punto di vista strettamente regolatorio, dopo la pubblicazione dei risultati dello studio EUROPA, gli ACE-inibitori, o meglio il perindopril, sono indicati per il trattamento dei pazienti coronaropatici, indipendentemente dall'età, sesso e presenza o meno di disfunzione ventricolare sinistra. Tuttavia permangono alcune aree di scarsa conoscenza riguardo agli effetti degli ACE-inibitori, non necessariamente chiarite dai dati dei trial esistenti. La figura 4, ad esempio, analizza i vari studi con ACE-inibitori in rapporto all'età, frazione di eiezione media e patologia. Negli studi con pazienti scompensati la frazione di eiezione è severamente ridotta e, sebbene non rappresentativa del mondo reale, l'età media è piuttosto avanzata, tra i 60 e i 70 anni. Negli studi con pazienti infartuati (CONSENSUS II e GISSI-3)^{12,13}, invece, la frazione di eiezione è conservata o lievemente ridotta, ma i pazienti sono nettamente più giovani, con un'età media compresa tra 55 e 65 anni. Negli studi in prevenzione secondaria (EUROPA, PEACE, QUIET)¹⁹⁻²¹ l'età media è di 60 anni e la frazione di eiezione $> 50\%$. Solo nello studio HOPE¹⁸, che ha incluso pazienti più gravi, la frazione di eiezione è lievemente inferiore al 50% e l'età media di 65 anni. Se ne deduce che esiste un vuoto di conoscenze riguardo

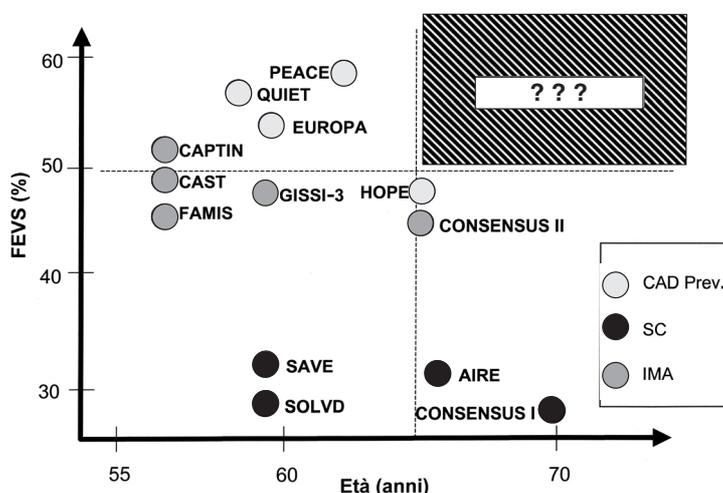


Figura 4. Uso degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina rispetto all'età e alla frazione di eiezione nei vari trial. CAD = coronaropatia; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; IMA = infarto miocardico acuto; SC = scompenso cardiaco.

agli effetti degli ACE-inibitori in pazienti anziani, sopravvissuti ad un infarto miocardico con funzionalità ventricolare ancora conservata. Questi rappresentano un'importante sottopopolazione, dato che l'età media dei pazienti con infarto è di 70 anni e la maggior parte ha una frazione di eiezione > 40%²⁴; non solo, ma l'età media dei pazienti ricoverati nei reparti di medicina interna è ben superiore ai 60 anni (che nel nostro paese rappresentano circa il 40% degli infarti)^{25,26}. Proprio per l'età avanzata questi pazienti sono ad elevato rischio cardiovascolare e spesso, in assenza di evidenze certe, sono anche trattati meno aggressivamente^{27,28}.

Allo scopo di colmare questa carenza di informazioni è nato lo studio PREAMI (Perindopril and Remodelling in the Elderly with Acute Myocardial Infarction)²⁹, i cui risultati sono stati recentemente comunicati in una hotline al Congresso della Società Europea di Cardiologia a Stoccolma e sono in corso di pubblicazione³⁰. Il PREAMI ha randomizzato per 1 anno a perindopril (8 mg/die) o placebo 1252 pazienti con infarto del miocardio provenienti da 109 centri europei. L'età media è di 73 anni, di cui il 35% di sesso femminile. Quindi, la popolazione del PREAMI è particolarmente interessante non soltanto per l'età e per la relativa prevalenza di donne, ma anche perché i pazienti hanno una funzione ventricolare sinistra perfettamente conservata: frazione di eiezione media $59.1 \pm 7.7\%$, volume telediastolico e telesistolico 80 ± 23 e 34 ± 14 ml rispettivamente. Inoltre, si tratta di una popolazione adeguatamente trattata: 71% con betabloccanti, 98% con antitrombotici e 51% con ipocolesterolemizzanti. Il PREAMI ha poi un'altra caratteristica: è il primo trial con ACE-inibitori ad avere la riduzione del rimodellamento quale componente dell'endpoint primario. Di norma, il rimodellamento viene valutato in sottogruppi di pazienti dello studio principale. Nel PREAMI, invece, è la terza componente dell'endpoint principale, costituito in ordine gerarchico da morte, ospedalizzazione per scompenso cardiaco e rimodellamento ventricolare (definito come un incremento $\geq 8\%$ del volume telediastolico misurato centralmente con metodica ecocardiografica). I risultati sono interessanti sia sul piano fisiopatologico che su quello clinico³⁰. Il gruppo trattato con placebo, infatti, nonostante le esigue dimensioni dell'infarto, la preservata funzionalità ventricolare ed il trattamento con betabloccanti ha rimodellato come dimostrato dal progressivo incremento del volume telediastolico nei primi 6 mesi dopo l'infarto. Quindi, contrariamente a quanto si credeva, non solo le dimensioni dell'infarto ma anche l'età è un'importante causa di rimodellamento¹³. Il perindopril al regime di 8 mg/die è ben tollerato anche in questa popolazione anziana e migliora l'endpoint primario ($p < 0.001$) essenzialmente prevenendo il rimodellamento ventricolare. La mortalità, infatti, non si riduce dopo 1 anno di trattamento e le ospedalizzazioni per scompenso sono diminuite, ma non significativamente. Questo non sorprende: l'EUROPA dimostra che per avere un

effetto sulla mortalità sono necessari almeno 18 mesi di trattamento. Da un'analisi dei pazienti EUROPA "PREAMI-like" (pur con tutte le limitazioni inerenti alle caratteristiche di fondo delle due popolazioni) la mortalità è immutata dopo 1 anno e le curve placebo/trattato iniziano a divergere significativamente dopo 2 anni di trattamento.

L'azione antirimodellamento del perindopril è indipendente dal trattamento con betabloccanti e non vi è interazione con nessuna delle classi farmacologiche utilizzate. Dai dati del PREAMI non è possibile risalire al meccanismo d'azione intrinseco del perindopril sul rimodellamento che potrebbe essere dovuto a riduzione dello stress ventricolare, attenuazione della risposta neuroendocrina riflessa o di episodi ischemici ricorrenti. È anche possibile che sia coinvolta l'attività antiapoptotica del perindopril^{31,32}. Queste opportunità sono oggetto di specifici sottoprogetti dello studio.

Da un punto di vista terapeutico il PREAMI apporta una serie di informazioni rilevanti per una popolazione di pazienti in cui i processi terapeutici decisionali sono incerti e mal definiti anche dalle linee guida³³. L'aggiunta alla terapia ottimale di perindopril previene la successiva e progressiva dilatazione ventricolare. Alla luce di queste informazioni, forse, è il caso di fare il percorso inverso, dal PREAMI all'EUROPA. Non potrebbero, infatti, i dati del PREAMI spiegare, almeno in parte, i benefici ottenuti nell'EUROPA?

Riassunto

Gli studi clinici con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) hanno seguito un preciso trend: i primi arruolano pazienti con severa compromissione ventricolare e gli ACE-inibitori sono somministrati dopo parecchi mesi dall'evento acuto, i successivi utilizzano gli ACE-inibitori dopo 2 settimane e/o 24 ore dall'evento acuto in pazienti selezionati con disfunzione ventricolare o non selezionati affatto. Il trend quindi è quello di anticipare quanto più possibile l'inizio della terapia e di allargare la quota di pazienti da trattare. Recentemente questo trend è superato da una serie di studi in cui gli ACE-inibitori, sulla base di incoraggianti ed inaspettati dati dei precedenti trial, sono utilizzati non più per trattare lo scompenso cardiaco o per ridurre la progressione dopo l'infarto miocardico, bensì per prevenirlo. Tra questi, lo studio EUROPA è quello che ha maggiormente esteso le nostre conoscenze relativamente all'utilizzo degli ACE-inibitori nella cardiopatia ischemica. Dimostra infatti che il perindopril (8 mg/die per 4 anni) apporta benefici clinici consistenti in tutti i pazienti coronaropatici indipendentemente dall'entità del rischio. Si allarga così la fascia dei pazienti che possono beneficiare dell'uso degli ACE-inibitori, coinvolgendo l'universo dei coronaropatici. Rimane però una zona ancora oscura: quella dei pazienti sopravvissuti ad un infarto, con preser-

vata frazione di eiezione ma con età > 65 anni. Questa popolazione è stata oggetto di studio nel PREAMI, un trial recentemente concluso che dimostra come il perindopril (8 mg/die per 1 anno) riduca significativamente l'endpoint principale costituito da morte, ospedalizzazione per scompenso miocardico e rimodellamento ventricolare. L'effetto del perindopril è prevalentemente di prevenzione del rimodellamento, in quanto la mortalità non è modificata da 1 anno di trattamento, in accordo con i dati dell'EUROPA che indicano come in pazienti non scompensati, siano necessari almeno 2 anni di trattamento per incidere significativamente sulla mortalità.

Parole chiave: Frazione di eiezione; Infarto miocardico acuto; Rimodellamento.

Bibliografia

1. Ferreira SH, Rocha e Silva M. Potentiation of bradykinin and eledoisin by BPF (bradykinin potentiating factor) from Bothrops jararaca venom. *Experientia* 1965; 21: 347-9.
2. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* 1977; 196: 441-4.
3. Kjekshus J, Swedberg K, Snapinn S. Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive heart failure. CONSENSUS Trial Group. *Am J Cardiol* 1992; 69: 103-7.
4. Swedberg K, Kjekshus 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.
5. 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.
6. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, et al. 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.
7. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
8. 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.
9. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
10. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al, for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
11. Torp-Pederson C, Kober L, for the TRACE Study Group. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. *Trandolapril Cardiac Evaluation. Lancet* 1999; 354: 9-12.
12. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678-84.
13. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
14. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
15. Chinese Cardiac Study (CCS-1) Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 14 962 patients with suspected acute myocardial infarction: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Chin Med J (Engl)* 1997; 110: 834-8.
16. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-5.
17. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998; 97: 2202-12.
18. 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.
19. 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 trial). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
20. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-68.
21. Lees RS, Pitt B, Chan RC, et al. Baseline clinical and angiographic data in the Quinapril Ischemic Event (QUIET) Trial. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1011-6.
22. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
23. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Kober L, Hildebrandt P. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition after acute myocardial infarction in patients with arterial hypertension. TRACE Study Group. *Trandolapril Cardiac Event. J Hypertens* 1997; 15: 793-8.
24. 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.
25. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community. A study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; 98: 2282-9.
26. Diller PM, Smucker DR, David B, Graham RJ. Congestive heart failure due to diastolic or systolic dysfunction. Fre-

- quency and patient characteristics in an ambulatory setting. *Arch Fam Med* 1999; 8: 414-20.
27. Holmes DR, White HD, Pieper HKS, et al. Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 33: 412-9.
 28. Latini R, Nicolosi GL, Maggioni AP, Franzosi MG, Barlera S, Masson S, on behalf of the GISSI-3 Investigators. The beneficial effect of lisinopril on left ventricular remodeling after a first myocardial infarction is modulated by age. The GISSI-3 Echo Database. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (Suppl A): 281A.
 29. PREAMI: Perindopril and Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction: study rationale and design. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14: 671-9.
 30. The PREAMI Investigators. Effects of ACE inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome in elderly patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular function: results of the randomized PREAMI study. *Arch Intern Med*, in press.
 31. Nian M, Lee P, Khaper N, Liu P. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. *Circ Res* 2004; 94: 1543-53.
 32. Baines CP, Molkenin JD. Stress signaling pathways that modulate cardiac myocyte apoptosis. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 38: 47-62.
 33. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110: 282-92.