

# Il rimodellamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina: dal GISSI al PREAMI

Gian Luigi Nicolosi

S.O.C. di Cardiologia, A.R.C., A.O. S. Maria degli Angeli, Pordenone

**Key words:**  
ACE-inhibitors;  
Cardiac remodeling;  
Myocardial infarction.

The use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors early after acute myocardial infarction has been demonstrated to be useful for the primary prevention of ventricular remodeling. This treatment has also shown significant and early beneficial effects on mortality, whereas the observed effect in terms of prevention of absolute volume increase was definitely small, and mainly in large infarcts. These results suggest that other effects of ACE-inhibition could contribute to the observed improvement in clinical endpoints. All this has increased the interest in pathophysiologic studies on cardiac remodeling, like the GISSI-3 Echo Substudy, which has shown the complexity and heterogeneity of the phenomenon. In this context comorbidity and mortality are increasing with age, but information on remodeling in the elderly with preserved ventricular function is still lacking. Post-infarction patients  $\geq 65$  years of age with preserved ventricular function (ejection fraction  $\geq 40\%$  by echocardiography) have then been randomized into the Perindopril and Remodelling in the Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) trial. Although mortality and hospitalization for congestive heart failure were not affected significantly by 1-year 8 mg/day of perindopril treatment, a significant beneficial treatment-related effect was observed on left ventricular remodeling. These results suggest the great need for analyzing the heterogeneity of remodeling in the context of different populations with myocardial infarction. This could lead to more individualized and aggressive diagnostic, prognostic and therapeutic approaches even in patients at low risk with a small myocardial infarction.

(Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 7): 33S-39S)

© 2005 CEPI Srl

Per la corrispondenza:  
Dr. Gian Luigi Nicolosi  
S.O.C. di Cardiologia  
A.R.C.  
A.O. S. Maria degli Angeli  
Via Montereale, 24  
33170 Pordenone  
E-mail:  
gianluigi.nicolosi@  
aopn.fvg.it

## Introduzione

Il fenomeno del rimodellamento ventricolare o *remodeling* (secondo la dizione della letteratura americana) o *remodelling* (termine più usato nella letteratura europea) include tutte quelle modificazioni strutturali, precoci e tardive, regionali e globali, che avvengono nella camera ventricolare sinistra in termini di dimensioni, di forma, di architettura, di spessore e di composizione di parete dopo l'evento infartuale<sup>1-13</sup>.

Queste complesse e dinamiche modificazioni fisiopatologiche dipendono in gran parte dalla sede e soprattutto dalle dimensioni dell'infarto miocardico, il cui elemento modulatore è costituito dall'interazione di molteplici fattori interdipendenti quali: sede e gravità delle stenosi coronariche, dimensioni del letto vascolare perfuso dal/dai vaso/i stenotico/i, necessità energetiche del miocardio ipoperfuso, circolo collaterale, presenza, sede e gravità dello spasmo coronarico, fattori tissutali, area a rischio, ecc. Anche il processo di cicatrizzazione, le

modificazioni degli stress di parete e il carico emodinamico globale influenzano significativamente l'evoluzione del rimodellamento postinfartuale, in dinamica interazione con i fattori sopra ricordati<sup>13-26</sup>.

In questi anni si è osservato un notevole incremento di interesse nei confronti del fenomeno del rimodellamento ventricolare sinistro nel postinfarto, in quanto elemento condizionante la funzione ventricolare e quindi la prognosi. Tale attenzione è anche motivata e accresciuta dall'emergente consapevolezza che il rimodellamento possa essere in qualche modo contenuto e forse anche prevenuto con appropriata terapia, precoce ricanalizzazione del vaso responsabile e adeguata e tempestiva riperfusione tissutale.

## Strategie di prevenzione del rimodellamento

Il modo più efficace di prevenire o minimizzare il rimodellamento postinfartuale, che può portare a disfunzione ventricolare

sinistra, è la limitazione dell'insulto iniziale<sup>1,12</sup>. Ciò può essere in parte ottenuto dalla riperfusione miocardica precoce perseguita mediante differenti strategie, meccaniche o farmacologiche<sup>1,12</sup>.

La modificazione dell'epidemiologia e della clinica dell'infarto miocardico acuto ha, in questi anni di ricerca di ottenimento della riperfusione più precoce, più completa e più aggressiva possibile, e non solo della ricanalizzazione, profondamente cambiato le caratteristiche statiche e dinamiche del fenomeno del rimodellamento. Per la sua comprensione e definizione diventa quindi importante riconsiderare quali sono state le differenti strategie di intervento, farmacologico e non, utilizzate per limitare il rimodellamento stesso<sup>5,9,12,13,19,21,27</sup>.

La prevenzione farmacologica del rimodellamento potrebbe definirsi come "primaria", se avviata precocemente ed estensivamente dopo l'infarto in tutti i pazienti senza controindicazioni, o sempre precocemente ma in coorti selezionate di pazienti ad alto rischio, o "secondaria", se applicata più tardivamente in una popolazione selezionata sulla base della comparsa di disfunzione ventricolare sinistra e/o di scompenso cardiaco<sup>5,28</sup>.

In questo contesto i dati ecocardiografici dello studio GISSI-1 hanno dimostrato che già la terapia trombolitica è efficace nel ridurre i volumi ventricolari sia a 6 settimane che a 6 mesi dopo l'evento acuto<sup>29</sup>.

I nitrati hanno dimostrato effetti benefici, almeno in alcuni studi, sul rimodellamento postinfartuale<sup>30</sup>. Tuttavia più recentemente e in era trombolitica gli studi clinici ISIS-4<sup>31</sup> e GISSI-3<sup>32</sup> non hanno dimostrato alcun beneficio significativo del trattamento sistematico con nitrati per 4-6 settimane dopo l'evento, sia in termini di riduzione di mortalità, che in termini di riduzione della disfunzione ventricolare, anche se l'associazione fra un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitore) e un nitrato si è dimostrata benefica nei riguardi del rimodellamento in pazienti con infarto miocardico acuto esteso<sup>33</sup>.

I betabloccanti hanno d'altra parte chiaramente dimostrato un effetto benefico nel postinfarto, contribuendo a limitare la mortalità precoce e tardiva. Il beneficio nei riguardi del rimodellamento postinfartuale è rimasto invece più difficile da evidenziare<sup>9,13,27,28,34-40</sup>.

### **Utilizzo degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e rimodellamento postinfartuale**

Gli ACE-inibitori si sono dimostrati utili, nel postinfarto, per la prevenzione o riduzione del rimodellamento e dello scompenso, inducendo anche, in grandi trial, un miglioramento della sopravvivenza<sup>41-45</sup>. Ciò risulta particolarmente evidente in pazienti con deficit di pompa o scompenso clinico<sup>45</sup>.

L'ISIS-4 e il GISSI-3 hanno dimostrato chiaramente che l'utilizzo postinfartuale precoce degli ACE-inibitori e la strategia di "prevenzione primaria" del rimo-

dellamento producono anche benefici in termini di mortalità<sup>31,32,42</sup>. Tali benefici risultano però più evidenti nei primissimi giorni dall'evento acuto, con oltre l'80% delle vite salvate proprio nei primi 7 giorni del trattamento<sup>41-43</sup>. Va ricordato inoltre che nel GISSI-3<sup>32</sup> la mortalità globale non è elevata e raggiunge il 7.1% nel gruppo di controllo. A ciò si aggiunga che anche l'estensione media di dissinergia è ridotta in predimissione nel GISSI-3 fino al valore medio del 18%, suggerendo un'epidemiologia di infarti mediamente poco estesi<sup>46</sup>. In questo contesto di infarti relativamente a basso rischio il beneficio dimostrato dal trattamento con ACE-inibitore in termini volumetrici ventricolari sinistri risulta molto piccolo in valori assoluti, e più evidente solo nei pazienti con infarti più estesi<sup>46</sup>. Infatti, nei 6405 pazienti dello studio GISSI-3 generale, che avevano eseguito un esame ecocardiografico completo in predimissione, a 6 settimane e a 6 mesi, la dilatazione ventricolare progressiva veniva significativamente ridotta dal trattamento con lisinopril per 6 settimane nei pazienti con estensione di asinergia predimissione  $\geq 27\%$  (infarti estesi)<sup>46</sup>. I pazienti con infarto meno esteso ( $< 27\%$  di estensione di asinergia) non hanno invece dimostrato dilatazione ventricolare significativa. In questi pazienti il trattamento con lisinopril non ha modificato l'evoluzione del rimodellamento<sup>46</sup>.

Tali risultati tendono a confermare che nel postinfarto probabilmente anche altri effetti dell'ACE-inibizione, oltre a quanto dimostrabile nei confronti del rimodellamento, contribuiscono al raggiungimento dei risultati clinici e ai benefici in termini di mortalità totale, concentrati nella prima settimana di trattamento<sup>5,42,46</sup>.

### **Rimodellamento cardiaco globale ed eterogeneo e non solo rimodellamento progressivo del ventricolo sinistro: l'esperienza del GISSI-3 Echo Substudy**

Le problematiche sopra evidenziate hanno reso più pressante la necessità di approfondire lo studio del processo di rimodellamento, soprattutto dal punto di vista fisiopatologico, superando gli schematismi fin qui adottati e riconoscendo a tale fenomeno una sua insita complessità ed eterogeneità o non uniformità nei diversi sottogruppi di pazienti con infarto miocardico acuto, in pazienti aggressivamente e precocemente trattati, tendenzialmente a rischio più basso<sup>47</sup>.

In questo contesto il sottoprogetto GISSI-3 ecocardiografico ha consentito di approfondire molti aspetti fisiopatologici di notevole interesse. Infatti, nello studio GISSI-3, che voleva valutare l'efficacia del trattamento con lisinopril per 6 settimane dopo infarto miocardico acuto, vi è stata innanzitutto l'opportunità di analizzare il valore prognostico di un ecocardiogramma predimissione (a un tempo mediano di 9 giorni dopo l'infarto) in una popolazione a basso rischio. Sono stati considerati i quartili di volume telediastolico, di vo-

lume telesistolico e di frazione di eiezione del ventricolo sinistro misurati in 8606 pazienti<sup>46</sup>. Il numero di eventi cumulativi a 6 mesi è risultato del 7%, con mortalità però più elevate e maggior numero di ricoveri per scompenso cardiaco tardivo per i quartili di volume diastolico e sistolico più elevati e per i quartili di frazione di eiezione più bassa ( $\leq 44\%$ ). Ciò ha confermato l'importanza di una valutazione ecocardiografica predimissione anche in una popolazione di infarti miocardici a basso rischio, dimessi vivi<sup>46</sup>.

Il GISSI-3 Echo Substudy ha poi permesso di studiare approfonditamente la fisiopatologia del rimodellamento cardiaco attraverso l'analisi dettagliata ed eseguita centralmente degli ecocardiogrammi seriati ottenuti in 614 pazienti a 24-48 ore dopo l'evento infartuale, in predimissione, a 6 settimane e a 6 mesi dopo l'infarto<sup>48</sup>. In questa popolazione di infartuati sopravvissuti e seguiti per 6 mesi sono stati identificati due gruppi di pazienti: uno con maggiore estensione percentuale di asinergia (definita come acinesia o discinesia evidente in 5 o più dei 16 segmenti presenti nella modellistica di valutazione della cinetica zonale del ventricolo sinistro) e l'altro con asinergia di minore estensione ( $< 5$  segmenti). Entrambi i gruppi sono andati incontro nel tempo a un recupero spontaneo della cinetica zonale, ma i pazienti con infarto più esteso (maggiore estensione di asinergia) non hanno mai recuperato la cinetica fino a valori analoghi a quella del gruppo con infarto meno esteso<sup>48</sup>. I pazienti con infarti più estesi (maggiore estensione di asinergia) avevano anche volumi telediastolici e telesistolici, indicizzati per la superficie corporea, più grandi durante la fase acuta e sono andati incontro a una dilatazione più significativa (o rimodellamento) nei 6 mesi di follow-up. Negli stessi pazienti è stata dimostrata una frazione di eiezione del ventricolo sinistro più bassa, che si manteneva comunque costante nel tempo<sup>48</sup>.

L'eterogeneità del rimodellamento è stata ancora più approfonditamente studiata durante la fase intraospedaliera (rimodellamento precoce) e dopo la dimissione fino a 6 mesi (rimodellamento tardivo), identificando quattro gruppi di pazienti a diverso andamento temporale del fenomeno del rimodellamento. Il volume ventricolare sinistro indicizzato veniva considerato stabile se non si verificavano modifiche superiori o inferiori al 5%; si considerava il rimodellamento lieve-moderato in caso di incrementi volumetrici fra il 5.1 e il 20%; il rimodellamento veniva considerato severo per dilatazioni  $> 20\%$ . Veniva considerato poi rimodellamento reversibile o regressione del rimodellamento quando il volume tendeva a ridursi nel tempo più del 5%<sup>48</sup>. Sulla base di questa classificazione, pur arbitraria, si è osservato che i pazienti infartuati con volumi più piccoli in fase acuta avevano un'estensione di asinergia maggiore e andavano incontro a una maggiore dilatazione durante la fase intraospedaliera (rimodellamento precoce), mentre i pazienti con volumi più grandi in fase acuta, che avevano un'estensione di asinergia

minore, dimostrarono addirittura una riduzione del volume (o regressione del rimodellamento) durante la fase intraospedaliera<sup>48</sup>. L'eterogeneità del rimodellamento del ventricolo sinistro era anche presente dopo la dimissione e fino a 6 mesi (rimodellamento tardivo). I quattro gruppi di pazienti con diverse modalità di rimodellamento presentavano infatti volumi più simili in predimissione, ma andavano incontro a una dilatazione più severa quando l'estensione di asinergia era maggiore e i volumi tendenzialmente più piccoli. Al contrario andavano incontro a una regressione del rimodellamento quei pazienti con minore estensione di asinergia in predimissione, i quali presentavano anche un più completo recupero della cinetica zonale durante il follow-up<sup>48</sup>.

In questa popolazione di infarti miocardici a basso rischio, sopravvissuti e studiati per 6 mesi dopo l'evento, una trombosi endoventricolare sinistra è stata riscontrata nell'8% dei casi<sup>49</sup>. I fattori di rischio predittivi di trombosi endoventricolare sono stati l'età più avanzata, gli infarti più estesi, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro più depressa, i volumi ventricolari più grandi in fase acuta, la prevalenza maggiore di insufficienza mitralica moderata o severa in fase acuta. Alla regressione logistica multipla le sole variabili indipendenti correlate alla trombosi endoventricolare sinistra si sono dimostrate l'estensione percentuale di asinergia in fase acuta e la sede anteriore dell'infarto<sup>49</sup>.

Anche l'elettrocardiogramma convenzionale può fornire importanti informazioni correlate al rimodellamento: la mancata risoluzione o la comparsa tardiva di nuove onde T negative sono risultate infatti predittive di rimodellamento sfavorevole, con deterioramento progressivo della funzione ventricolare sinistra<sup>50</sup>.

In una serie di 500 pazienti con infarto miocardico a basso rischio del sottoprogetto GISSI-3 ecocardiografico, in cui la fibrinolisi è stata effettuata nel 70.8% dei casi, e che sono stati seguiti per 6 mesi dopo l'evento acuto, la funzione ventricolare destra è stata valutata tramite la misurazione dell'escursione sistolica del piano dell'anello tricuspide<sup>51</sup>. In questa popolazione è stato dimostrato che la funzione ventricolare destra così misurata è inferiore in fase acuta e recupera durante i 6 mesi di follow-up. Tale recupero è significativo già in predimissione. All'analisi multivariata la funzione ventricolare destra risultava significativamente correlata alla frazione di eiezione del ventricolo sinistro in fase acuta<sup>51</sup>. L'entità del recupero della funzione ventricolare destra nei 6 mesi di follow-up era correlata invece con il miglioramento della cinetica del setto interventricolare<sup>51</sup>. Mentre la funzione ventricolare destra migliora nel tempo del follow-up, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro tende a mantenersi stabile, la cinetica zonale tende a recuperare, i volumi diastolici e sistolici e le dimensioni dell'atrio sinistro tendono a dilatare progressivamente<sup>51,52</sup>. La funzione ventricolare destra migliora sia nei pazienti con frazione di eiezione ridotta che in quelli con frazione di eiezione preservata, anche se l'entità del miglioramento è mag-

giore in quelli con frazione di eiezione inizialmente più ridotta<sup>51</sup>.

In questa popolazione di infarti a basso rischio della popolazione GISSI-3 è stato possibile studiare anche il tempo di decelerazione protodiastolico del flusso transmitralico, derivato dal Doppler in 571 casi, quale parametro indicativo di funzione diastolica<sup>53</sup>. Il tempo di decelerazione si è dimostrato essere sia un forte predittore di rimodellamento ventricolare sinistro a 6 mesi che di sopravvivenza a 4 anni. I 147 pazienti con flusso transmitralico di tipo restrittivo (tempo di decelerazione  $\leq 130$  ms) dimostravano in fase acuta volumi telesistolici indicizzati più grandi, una maggiore estensione di asinerzia e una più bassa frazione di eiezione del ventricolo sinistro rispetto ai soggetti con flusso non restrittivo<sup>53</sup>. I pazienti con flusso di tipo restrittivo in fase acuta dimostravano anche una maggiore dilatazione ventricolare a 6 mesi, un minor recupero della cinetica zonale e una maggiore depressione della frazione di eiezione. Dei 147 pazienti del gruppo restrittivo, 56 hanno dimostrato un flusso persistentemente di tipo restrittivo anche in predimissione, mentre 91 pazienti hanno dimostrato una reversibilità di tale situazione, con flusso non restrittivo in predimissione. I pazienti con flusso transmitralico di tipo restrittivo persistente in predimissione hanno dimostrato, nei 6 mesi del follow-up, una maggiore dilatazione ventricolare sinistra, una frazione di eiezione del ventricolo sinistro più depressa e una riduzione del recupero della cinetica zonale<sup>53</sup>. Tali parametri risultavano anche predittivi della sopravvivenza a 4 anni, che risultava del 93% nei pazienti con flusso transmitralico non restrittivo o restrittivo precoce, ma reversibile in predimissione<sup>53</sup>. La sopravvivenza a 4 anni risultava invece del 79% nei pazienti con flusso transmitralico di aspetto persistentemente restrittivo anche in predimissione<sup>53</sup>.

Da questa ampia esperienza di studio del rimodellamento mediante ecocardiografia in una popolazione di infartuati a basso rischio come quella del GISSI-3 risulta evidente che il fenomeno del rimodellamento si verifica anche nei pazienti con infarto di piccole dimensioni e che il rimodellamento è un fenomeno globale che coinvolge l'intero viscere cardiaco e non solo il ventricolo sinistro e i suoi volumi. Tale fenomeno risulta poi molto eterogeneo e diversificato da caso a caso. Ciò indica l'opportunità di approcci diagnostici, prognostici e terapeutici più individualizzati, aggressivi e approfonditi anche in pazienti con infarto miocardico di piccole dimensioni e apparentemente a basso rischio, ai fini di incidere positivamente sull'evoluzione del rimodellamento e possibilmente anche migliorare la prognosi a distanza<sup>19,21,54</sup>.

### **Il rimodellamento nell'anziano dopo infarto miocardico acuto e lo studio PREAMI**

Nel contesto dell'infarto miocardico le informazioni sui pazienti > 65 anni sono molto scarse, in quanto

l'età media dei pazienti dei trial è in genere inferiore a questa età<sup>55</sup>. In genere i pazienti più anziani presentano una disfunzione emodinamica più severa e segni di scompenso congestizio, nonostante le misure di estensione di infarto miocardico siano risultate simili nelle diverse età<sup>56</sup>. La comorbidità e la mortalità tendono a crescere nelle età più avanzate<sup>57-61</sup>, ma le informazioni sul rimodellamento postinfartuale negli anziani e l'effetto degli ACE-inibitori nei pazienti anziani con infarto miocardico e funzione ventricolare sinistra preservata risultano assolutamente carenti<sup>55,62</sup>.

I pazienti postinfarto di età  $\geq 65$  anni con funzione ventricolare sinistra preservata (frazione di eiezione ecocardiografica del ventricolo sinistro  $\geq 40\%$ ) sono stati quindi randomizzati nello studio Perindopril and Remodelling in the Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI)<sup>55</sup>. Lo studio è stato disegnato per valutare ad 1 anno l'effetto dell'ACE-inibitore perindopril (a 8 mg/die) in pazienti anziani, sopravvissuti a un infarto miocardico con una funzione ventricolare sinistra preservata, nei riguardi del rimodellamento, dell'occorrenza di scompenso cardiaco e della mortalità<sup>55</sup>. I risultati dello studio PREAMI sono stati presentati al Congresso della Società Europea di Cardiologia, tenutosi a Stoccolma dal 3 al 7 settembre 2005. Lo studio PREAMI ha randomizzato 1252 pazienti a una distanza di 11 giorni dall'evento infartuale. L'età media dei pazienti è risultata di 73 anni, con 35% di donne, 24% di diabetici, 58% di ipertesi e 10% con pregresso infarto. La frazione di eiezione del ventricolo sinistro era normale (59.1%). Mentre la mortalità totale (6%) e l'occorrenza di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (4%) non sono stati significativamente influenzati dal trattamento, è stato riscontrato un significativo effetto benefico del perindopril sul rimodellamento ventricolare sinistro, definito *a priori* come un incremento del volume telediastolico  $\geq 8\%$  all'ecocardiogramma. Il rimodellamento così definito si è verificato nel 51.2% del gruppo placebo e nel 27.7% nel gruppo perindopril ( $p < 0.001$ ). L'incremento medio di volume telediastolico è risultato significativamente maggiore nel gruppo placebo nell'arco dei 12 mesi (4 ml) rispetto al gruppo trattato con perindopril (0.7 ml,  $p < 0.001$ ). L'ipertensione arteriosa è risultata il predittore più significativo di rimodellamento in questa popolazione (odds ratio = 1.4, limite di confidenza 95% 1.0-1.9,  $p = 0.05$ ).

### **Considerazioni conclusive: dal GISSI al PREAMI**

L'ISIS-4 e il GISSI-3 hanno dimostrato chiaramente che l'utilizzo postinfartuale precoce degli ACE-inibitori produce benefici in termini di mortalità<sup>31,32,34</sup>. Tali benefici risultano però più evidenti nei primissimi giorni dall'evento, con oltre l'80% delle vite salvate proprio nei primi 7 giorni del trattamento<sup>41-43</sup>. Ciò suggerisce la presenza di altri meccanismi, al di là dei benefici attesi sul processo di rimodellamento, che richie-

de in genere più tempo per manifestarsi, oltre a un possibile effetto precoce sull'espansione infartuale, e che è generalmente progressivo<sup>42,46</sup>.

Nella popolazione GISSI-3 l'effetto dell'utilizzo precoce dell'ACE-inibitore risulta poi non particolarmente significativo nei riguardi del rimodellamento, se non negli infarti più estesi<sup>46</sup>. Va ricordato inoltre che nel GISSI-3 la popolazione di soggetti con età > 70 anni nei diversi gruppi di trattamento era intorno al 27%<sup>46</sup>. Diversamente l'età media dei pazienti PREAMI era di 73 anni. Lo studio PREAMI dimostra quindi che nel soggetto anziano si verifica un rimodellamento ventricolare sinistro significativo anche in presenza di infarti di dimensioni molto piccole (asinergia media del 12.5%). In questo contesto l'aggiunta ai trattamenti standard di 8 mg/die di perindopril si è dimostrata efficace nel contrastare la dilatazione ventricolare progressiva e il rimodellamento, pur in assenza di un effetto significativo nei riguardi della mortalità globale (risultata del 6%). Ciò è probabilmente in relazione al follow-up di 1 anno, insufficiente per rendere evidente tale effetto, alla mortalità ridotta della popolazione in osservazione, nonché al trattamento intensivo a cui sono stati sottoposti questi pazienti. Va inoltre segnalato che nello studio EUROPA<sup>63</sup> l'utilizzo della stessa dose di perindopril per un follow-up medio di 3.7 anni in una popolazione di circa 12 000 pazienti con malattia coronarica stabile, l'effetto sull'endpoint combinato di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e arresto cardiaco rianimato diveniva evidente dopo 1 anno, ma la differenza raggiungeva la significatività soltanto dopo 3 anni.

Il fenomeno del rimodellamento postinfartuale rappresenta pertanto un fattore importante nell'evoluzione della funzione ventricolare sinistra e della prognosi. È però sempre più evidente la sua notevole eterogeneità. Da ciò emerge l'esigenza di contestualizzare il fenomeno nelle caratteristiche delle popolazioni trattate, al fine di realizzare approcci diagnostici, prognostici e terapeutici più individualizzati e aggressivi anche in pazienti con infarto miocardico di piccole dimensioni e apparentemente a basso rischio.

## Riassunto

L'utilizzo precoce di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) nel postinfarto ha dimostrato chiaramente che la strategia di prevenzione primaria del rimodellamento produce anche chiari e precoci benefici in termini di mortalità. Va ricordato inoltre che il beneficio in termini volumetrici ventricolari sinistri è invece risultato piccolo in valori assoluti. Tali risultati tendono a suggerire che probabilmente anche altri effetti dell'ACE-inibizione, oltre a quanto dimostrabile nei confronti del rimodellamento, contribuiscono al raggiungimento dei risultati clinici e ai benefici in termini di mortalità. È emersa quindi sem-

pre più evidente la necessità di approfondire lo studio del processo di rimodellamento, soprattutto dal punto di vista fisiopatologico. Ciò ha permesso di riconoscere a tale fenomeno, soprattutto nell'ambito del GISSI-3 Echo Substudy, una sua insita complessità e non uniformità nei diversi sottogruppi di pazienti con infarto miocardico. Nel contesto dell'infarto miocardico la comorbidità e la mortalità tendono a crescere nelle età più avanzate, e le informazioni sul rimodellamento postinfartuale negli anziani e l'effetto degli ACE-inibitori nei pazienti anziani con infarto miocardico e funzione ventricolare sinistra preservata risultano assolutamente carenti.

I pazienti postinfarto di età ≥ 65 anni con funzione ventricolare sinistra preservata (frazione di eiezione ecocardiografica del ventricolo sinistro ≥ 40%) sono stati quindi randomizzati nello studio Perindopril and Remodelling in the Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI). Mentre la mortalità totale e l'occorrenza di ospedalizzazione per scompenso cardiaco non sono state significativamente influenzate dal trattamento, è stato riscontrato un significativo effetto benefico del perindopril, utilizzato alla dose di 8 mg/die per 1 anno, sul rimodellamento ventricolare sinistro. Da tutto ciò emerge l'esigenza di contestualizzare il fenomeno del rimodellamento nelle caratteristiche delle popolazioni trattate, al fine di realizzare approcci diagnostici, prognostici e terapeutici più individualizzati, aggressivi e approfonditi anche in pazienti con infarto miocardico di piccole dimensioni e apparentemente a basso rischio.

*Parole chiave:* ACE-inibitori; Infarto miocardico; Rimodellamento cardiaco.

## Bibliografia

1. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-72.
2. Sharpe N. Ventricular remodeling following myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 70: 20C-26C.
3. Vannan MA, Taylor DJ. Ventricular remodeling after myocardial infarction. *Br Heart J* 1992; 68: 257-9.
4. Anversa P, Li P, Zhang X, Olivetti G, Capasso JM. Ischaemic myocardial injury and ventricular remodeling. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 145-57.
5. Nicolosi GL. Cardiac remodeling and failure after myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk* 1994; 1: 310-3.
6. Mauri F, Alberti A, Pedrotti P. Il rimodellamento del ventricolo sinistro nella cardiopatia ischemica: patogenesi, evoluzione e prognosi. In: *Atti Cardiologia 2004*. Viareggio: J Medical Books Edizioni, 2004: 75-91.
7. Ruscazio M, Mentisci R, Pontarollo S, Iliceto S. L'imaging cardiaco nella individuazione, valutazione dell'evoluzione e della correzione del rimodellamento. In: *Atti Cardiologia 2004*. Viareggio: J Medical Books Edizioni, 2004: 92-6.
8. Pfisterer ME, Buser P, Osswald S, Weiss P, Bremerich J, Burkart F. Time dependence of left ventricular recovery after delayed recanalization of an occluded infarct-related

- coronary artery: findings of a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 97-102.
9. Rumberger JA. Ventricular dilatation and remodeling after myocardial infarction. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 664-74.
  10. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000; 101: 2981-8.
  11. Giannuzzi P, Eleuteri E. Il rimodellamento ventricolare post-infartuale. *Giornale Italiano di Ecografia Cardiovascolare* 1998; 8: 7-22.
  12. Yousef ZR, Redwood SR, Marber MS. Postinfarction left ventricular remodeling: where are theories and trials leading us? *Heart* 2000; 83: 76-80.
  13. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569-82.
  14. Zhang J, McDonald KM. Bioenergetic consequences of left ventricular remodeling. *Circulation* 1995; 92: 1011-9.
  15. Christian TF, Milavetz JJ, Miller TD, Clements IP, Holmes DR, Gibbons RJ. Prevalence of spontaneous reperfusion and associated myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 135: 421-7.
  16. Zanolli L, Marino P, Golia G, et al. The extent of regional wall motion abnormalities identifies patients at risk of extensive left ventricular remodeling: implications for the design of post myocardial infarction trials. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 20-6.
  17. Hole T, Vegsundvag JA, Morstol TH, Skaerpe T. Early changes in left ventricular volume and function are predictors for long-term remodeling in patients with acute transmural myocardial infarction and preserved systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 630-7.
  18. Lieberman AN, Weiss JL, Jugdutt BI, et al. Two-dimensional echocardiography and infarct size: relationship of regional wall motion and thickening to the extent of myocardial infarction in the dog. *Circulation* 1981; 63: 739-46.
  19. Sheiban I, Fragasso G, Rosano GM, et al. Time course and determinants of left ventricular function recovery after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 464-71.
  20. Choi KM, Kim RJ, Gubernikoff G, Vargas JD, Parker M, Judd RM. Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function. *Circulation* 2001; 104: 1101-7.
  21. Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 1121-6.
  22. Han HC, Martin RP, Lerakis G, Lerakis S. Prediction of the left ventricular ejection fraction improvement using echocardiography and mechanical modeling. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 718-21.
  23. Mannaerts HF, van der Heide JA, Kamp O, Stoel MG, Twisk J, Visser CA. Early identification of left ventricular remodeling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography. *Eur Heart J* 2004; 25: 680-7.
  24. Ohara Y, Hiasa Y, Hosokawa S, et al. Ultrasonic tissue characterization predicts left ventricular remodeling in patients with acute anterior myocardial infarction after primary coronary angioplasty. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 638-43.
  25. Badano LP, Werren M, Di Chiara A, Fioretti PM. Contrast echocardiographic evaluation of early changes in myocardial perfusion after recanalization therapy in anterior wall acute myocardial infarction and their relation with early contractile recovery. *Am J Cardiol* 2003; 91: 532-7.
  26. Hombach V, Grebe O, Merkle N, et al. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2005; 26: 549-57.
  27. Popovic AD. Impact of therapy on left ventricular remodeling after myocardial infarction: an echocardiographic perspective. *Cardiologia* 1997; 42: 681-6.
  28. Nicolosi GL, Zanuttini D. Effetto di nitrati, betabloccanti e ACE inibitori sul fenomeno del remodelling. In: Rovelli F, De Vita C, Moreo A, eds. *Cardiologia* 1995. Firenze: Scientific Press, 1996: 304-12.
  29. Marino P, Zanolli L, Zardini P. Effect of streptokinase on left ventricular modeling and function after myocardial infarction: the GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1149-58.
  30. Judgutt BI, Khan MI. Effect of prolonged nitrate therapy on left ventricular remodeling after canine acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 2297-307.
  31. 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.
  32. 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.
  33. Latini R, Staszewsky L, Maggioni AP, et al, for the DRAMI Collaborative Group. Beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and nitrate association on left ventricular remodeling in patients with large acute myocardial infarction: the Delapril Remodeling after Acute Myocardial Infarction (DRAM) trial. *Am Heart J* 2003; 146: 133.
  34. Basu S, Senior R, Raval U, van der Does R, Bruckner T, Lahiri A. Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction. A placebo-controlled, randomized trial. *Circulation* 1997; 96: 183-91.
  35. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I: Mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707-14.
  36. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304: 801-7.
  37. Kramer CM, Nicol PD, Rogers WJ, Seibel PS, Park CS, Reichel N. Beta-blockade improves adjacent regional sympathetic innervation during postinfarction remodeling. *Am J Physiol* 1999; 277 (Part 2): H1429-H1434.
  38. Coletta C, Ricci R, Ceci V, et al. Effects of early treatment with captopril and metoprolol singly or together on six-month mortality and morbidity after acute myocardial infarction. Results of the RIMA (Rimodellamento Infarto Miocardico Acuto) study. The RIMA Researchers. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 115-24.
  39. Sia YT, Parker TG, Tsoporis JN, Liu P, Adam A, Rouleau JL. Long-term effects of carvedilol on left ventricular function, remodeling, and expression of cardiac cytokines after large myocardial infarction in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39: 73-87.
  40. Omerovic E, Bollano E, Soussi B, Waagstein F. Selective beta 1-blockade attenuates post-infarct remodeling without improvement in myocardial energy metabolism and function in rats with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 725-32.
  41. Latini R, Maggioni AP, Flather M, Sleight P, Tognoni G. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction.

- Summary of evidence from clinical trials. *Circulation* 1995; 92: 3132-7.
42. 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.
  43. Pfeffer MA. ACE inhibitors in acute myocardial infarction: patient selection and timing. *Circulation* 1998; 97: 2192-4.
  44. Solomon SD, Pfeffer MA. Myocardial infarction, ventricular remodeling, and angiotensin-converting enzyme inhibition: where we stand today. *Am Heart J* 1998; 136: 931-3.
  45. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-18.
  46. Nicolosi GL, Latini R, Marino P, et al. The prognostic value of predischARGE quantitative two-dimensional echocardiographic measurements and the effects of early lisinopril treatment on left ventricular structure and function after acute myocardial infarction in the GISSI-3 trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Eur Heart J* 1996; 17: 1646-56.
  47. Bellenger NG, Swinburn JM, Rajappan K, Lahiri A, Senior R, Pennell DJ. Cardiac remodelling in the era of aggressive medical therapy: does it still exist? *Int J Cardiol* 2002; 83: 217-25.
  48. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, et al. Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3 Echo Substudy. *Am Heart J* 2001; 141: 131-8.
  49. Ascione L, Antonini-Canterin F, Macor F, et al. Relation between early mitral regurgitation and left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction: results of the GISSI-3 Echo substudy. *Heart* 2002; 88: 131-6.
  50. Bosimini E, Giannuzzi P, Temporelli PL, et al. Electrocardiographic evolutionary changes and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results of the GISSI-3 Echo substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 127-35.
  51. Popescu BA, Antonini-Canterin F, Temporelli PL, et al, for the GISSI-3 Echo Substudy Investigators. Right ventricular functional recovery after acute myocardial infarction: relation with left ventricular function and interventricular septum motion. GISSI-3 Echo substudy. *Heart* 2005; 91: 484-8.
  52. Popescu BA, Macor F, Antonini-Canterin F, et al, for the GISSI-3 Echo Substudy Investigators. Left atrium remodeling after acute myocardial infarction (results of the GISSI-3 Echo Substudy). *Am J Cardiol* 2004; 93: 1156-9.
  53. Temporelli PL, Giannuzzi P, Nicolosi GL, et al, for the GISSI-3 Echo Substudy Investigators. Doppler-derived mitral deceleration time as a strong prognostic marker of left ventricular remodeling and survival after acute myocardial infarction: results of the GISSI-3 Echo Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1646-53.
  54. Baks T, Van Geuns RJ, Biagini E, et al. Recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005; 26: 1070-7.
  55. PREAMI: Perindopril and Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction: study rationale and design. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14: 671-9.
  56. Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, et al. Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarction treated with thrombolysis. The Investigators of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2). *N Engl J Med* 1993; 329: 1442-8.
  57. Mehta RH, Rathore SS, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Acute myocardial infarction in the elderly: differences by age. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 736-41.
  58. Miller TD, Christian TF, Hodge DO, Hopfenspirger MR, Gersh BJ, Gibbons RJ. Comparison of acute myocardial infarct size to two-year mortality in patients < 65 to those ≥ 65 years of age. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1170-5.
  59. Krumholz HM, Chen J, Chen YT, Wang Y, Radford MJ. Predicting one-year mortality among elderly survivors of hospitalization for an acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 453-9.
  60. Teo KK, Catellier DJ. Risk prediction after myocardial infarction in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 460-3.
  61. Malone ML, Rosen LB, Goodwin JS. Complications of acute myocardial infarction in patients ≥ 90 years of age. *Am J Cardiol* 1998; 81: 638-41.
  62. 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.
  63. 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.