- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.15.171.202 Mon, 29 Apr 2024, 15:16:18

L'utilità degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina nella prevenzione secondaria

Claudio Ceconi, Francesca Mastrorilli, Paolo A.M. Squasi, Stavroula Gaitani, Gabriele Guardigli, Roberto Ferrari

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

Key words:
ACE-inhibitors; Coronary artery disease; Secondary prevention.

This paper reports the rationale for the cardiovascular protective effects of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and reviews the overall results of recent randomized clinical trials.

ACE-inhibitors prevent degradation of bradykinin, exert anti-ischemic action, inhibit thrombosis and platelet aggregation, are antiatherogenic, improve endothelial function and vessel remodeling, and have anti-inflammatory properties.

Previous trials have shown that ACE-inhibitors reduce cardiovascular events in patients with heart failure or ventricular dysfunction. These findings have recently been extended to patients with lower risk profile, no evidence of heart failure and in secondary prevention using lipophilic ACE-inhibitors with high affinity for tissue ACE, i.e. those most likely to have high antiatherosclerotic efficacy.

The central role of long-acting lipophilic ACE-inhibitors for cardiovascular protection has been clearly established and they should now be considered as a routine treatment for secondary prevention in the same way as aspirin, beta-blockers and statins.

(Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 7): 5S-13S)

© 2005 CEPI Srl

Per la corrispondenza:
Prof. Claudio Ceconi
Cattedra di Cardiologia
Arcispedale S. Anna
Corso Giovecca, 203
44100 Ferrara
E-mail: ceconi1@tin.it

La cardiopatia ischemica rappresenta la più frequente causa di morte e di malattia sia nei paesi cosiddetti sviluppati che nei paesi in via di sviluppo. Nonostante si stia assistendo ad un calo della mortalità in molti paesi occidentali, la mortalità correlata alla cardiopatia ischemica è in aumento sia nei paesi dell'Europa dell'Est che nei paesi in via di sviluppo[1]. Al contrario, la morbilità correlata alle varie manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi coronarica è in espansione anche nei paesi occidentali, come conseguenza della "cronicizzazione" della patologia, secondaria alle migliori aspettative garantite dai successi della terapia delle fasi acute.

Un'efficace implementazione delle strategie di prevenzione secondaria è quindi l'autentica sfida per l'immediato futuro, anche alla luce della già dimostrata efficacia di varie strategie ed interventi in grado di ridurre morbilità e mortalità dovute alla cardiopatia ischemica.

Studi clinici su ampie popolazioni di pazienti hanno dimostrato l'efficacia, nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica, di quattro principali categorie di farmaci (Tab. I), il cui uso routinario in prevenzione secondaria è raccomandato dalle varie linee guida delle società scientifiche e delle società nazionali[2,3]. Tra questi gli antipiastrinici, i betabloccanti e le statine vengono utilizzati in profilassi secondaria da vari anni; più recentemente invece è stata dimostrata l'efficacia in questo contesto degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori).

Lo scopo di questa breve rassegna è quello di focalizzare i vari aspetti e le caratteristiche dell'impiego degli ACE-inibitori per la profilassi delle recidive delle varie manifestazioni della malattia aterosclerotica coronarica.

Aspetti biologici dell'azione degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina: azione antischemica e protezione endoteliale

Alcune proprietà biologiche degli ACE-inibitori potrebbero essere alla base di un loro effetto favorevole in prevenzione secondaria. Al di là dell'azione sul bilancio idroelettrolitico e sulla regolazione del tono vasale, effetti tipicamente mediati dalla produzione endocrina di angiotensina II controllata dei meccanismi renali e neu-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.15.171.202 Mon, 29 Apr 2024, 15:16:18

Tabella I. Principali categorie di farmaci impiegati per la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica.

Antiaggreganti piastrinici
Betabloccanti
Inibitori idrossimetil-coenzima A reduttasi (statine)
Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina

roendocrini (Fig. 1), che in questa rassegna non vengono analizzati in dettaglio in quanto ben noti e importanti soprattutto nell'ottica della terapia dello scompenso cardiaco, esiste tutta una serie di azioni, controllate attraverso meccanismi autocrini e paracrini, a cui usualmente ci si riferisce con la terminologia di sistema renina-angiotensina (SRA) tissutale. Vari studi, basati su animali transgenici o sofisticati sistemi di analisi molecolare, supportano un ruolo determinante dei sistemi tissutali in molti fenomeni locali, quali l'attivazione della cascata apoptotica nello scompenso cardiaco, nella dinamica della placca ateromasica e nei fenomeni proliferativi e di controllo della crescita ipertrofica/iperplasica[4-6]. Il filo conduttore di questo sistema è rappresentato da una serie di azioni biologiche che per molti aspetti vede come effettore e/o bersaglio l'endotelio vascolare.

In particolare, questi meccanismi possono essere riferiti a una serie di mediatori ed a un insieme di azioni biologiche che verranno descritte analiticamente.

Ruolo della bradichinina. Alcuni effetti cardiovascolari degli ACE-inibitori non sono correlati alla riduzione della pressione arteriosa e non sono spiegabili solo con l'inibizione del SRA. Tali effetti non solo prevengono la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, ma modificano anche il metabolismo di molte altre sostanze vasoattive (Fig. 2). Queste ultime, dette chinine, sono coinvolte in numerose funzioni fisiologiche, quali la regolazione dell'emodinamica locale e sistemica, la permeabilità vascolare, la risposta infiammatoria, l'attivazione neurormonale, la proliferazione cellulare e il passaggio di acqua ed elettroliti attraverso l'epitelio. Inoltre le chinine contribuiscono alla regolazione della pressione arteriosa attraverso le loro proprietà vasodilatatrici, mediate dal rilascio di ossido nitrico (NO) e del fattore iperpolarizzante di derivazione endoteliale (EDHF), e attraverso l'azione sulla funzione escretoria renale[7,8].

Le chinine, bradichinina inclusa, interagiscono con specifici recettori, denominati B1 e B2[9]. La maggior parte delle loro azioni è mediata dai recettori B2, presenti in tutto l'organismo, mentre i recettori B1 vengono espressi solo in condizioni patologiche, come l'infiammazione o il danno tissutale.

Gli ACE-inibitori bloccano la degradazione della bradichinina aumentandone la concentrazione a livello circolante e tissutale. Per anni è stato dibattuto il concetto che la bradichinina potesse contribuire alle azioni favorevoli degli ACE-inibitori, e solo recentemente, grazie alla disponibilità di un antagonista selettivo dei recettori B2 della bradichinina (icatibant)[10], è stato possibile chiarire l'importante ruolo che riveste questa molecola. Alcuni studi, infatti, hanno dimostrato, nell'uomo, che la somministrazione per via endovenosa di icatibant attenua significativamente il calo pressorio dopo somministrazione di ACE-inibitori, e suggeriscono che una percentuale variabile tra il 20 e il 50% della risposta pressoria agli ACE-inibitori possa essere attribuita

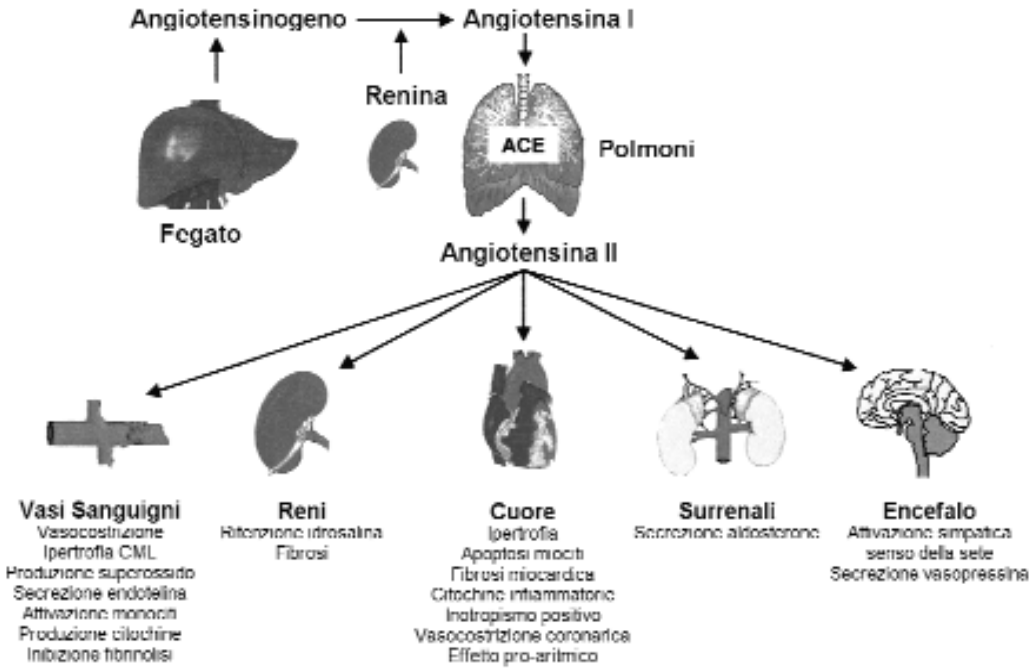

Figura 1. *Fisiopatologia del sistema renina-angiotensina endocrino. ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; CML = cellule muscolari lisce.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.15.171.202 Mon, 29 Apr 2024, 15:16:18

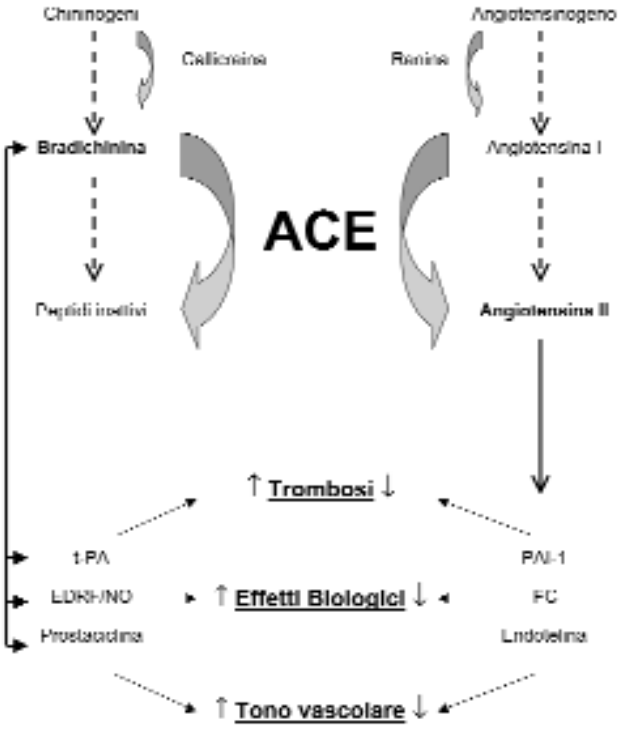

Figura 2. *Attività metabolica e funzionale dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). L'ACE modula il tono vascolare bilanciando le attività vasodilatatrice e trombolitica della via callicreina-chinina (bradichinina) e le attività vasocostrittrice-protrombotica del sistema renina-angiotensina. EDRF = fattore di rilasciamento di derivazione endoteliale; FC = fattori di crescita; NO = ossido nitrico; PAI-1 = inibitore dell'attivatore del plasminogeno; t-PA = attivatore tissutale del plasminogeno.*

all'azione della bradichinina, e che tale effetto appare essere maggiore quando vi è una deplezione salina o l'attivazione del SRA[11,12].

I meccanismi con cui la bradichinina induce una riduzione della pressione arteriosa includono il rilascio di NO, di eicosanoidi, quali la prostaciclina, e il rilascio di EDHF[8,13,14].

I benefici degli ACE-inibitori si manifestano sugli effetti emodinamici, sulla funzione e struttura cardiaca, sulla prevenzione di episodi ischemici ed aritmie, ed in tutto questo la bradichinina gioca un ruolo fondamentale. Infatti, gli ACE-inibitori, oltre a proteggere la bradichinina dalla degradazione, ne aumentano i livelli circolanti attraverso diversi meccanismi[15,16], potenziandone gli effetti cardioprotettivi, antiaterosclerotici e antiproliferativi.

La bradichinina ha numerose azioni:

• effetto endotelio-dipendente, in termini di rilascio di NO ed EDHF, che si esplica con un'azione sul rimodellamento ventricolare ed un effetto cardioprotettivo, mediante la protezione dall'ischemia e la riduzione dell'area infartuale. Inoltre, la bradichinina può, direttamente o indirettamente, causare vasodilatazione coronarica e, potenzialmente, ridurre l'ischemia miocardica[16]. Infatti, quando viene somministrata durante ischemia e riperfusione sperimentale, essa riduce le concentrazioni di lattato, preserva i livelli tissutali di glicogeno e fosfati e aumenta l'uptake miocardico di glucosio insulino-mediato[17,18];

• effetto antipertrofico, prevenendo lo sviluppo di ipertrofia ventricolare patologica in risposta all'ipertensione o al danno miocardico: topi transgenici che non esprimono i recettori B2 vanno incontro a ipertensione, ipertrofia ventricolare sinistra, rimodellamento ventricolare, fibrosi miocardica ed eventuale disfunzione ventricolare[19]. Queste azioni sarebbero mediate dall'NO e dalla prostaciclina, dotati di effetti antiproliferativi sulle cellule muscolari lisce[20,21];

• gioca un ruolo importante per quanto concerne gli effetti positivi degli ACE-inibitori sulla sensibilità insulinica, determinando, ad esempio, aumento della permeabilità vascolare, accelerazione dell'ossidazione del glucosio plasmatico e riduzione nella produzione di glucosio endogeno, e sulla fibrinolisi[22-25], mediante la produzione dell'attivatore tissutale del plasminogeno, a livello delle cellule endoteliali, e la diminuzione della concentrazione di fibrinogeno[26]. Inoltre la via bradichinina-NO riduce l'aggregazione piastrinica[27] e quindi il rischio di occlusione vascolare, svolgendo un'azione protettiva sugli eventi vascolari attraverso l'inibizione dello sviluppo dell'ateroma[20].

La bradichinina quindi gioca un ruolo fondamentale o addirittura può essere il solo mediatore degli effetti benefici degli ACE-inibitori, anche se risulta difficile separare gli effetti della riduzione dell'angiotensina II dagli incrementi dei livelli di bradichinina. Tuttavia, non va dimenticato che la bradichinina media alcuni effetti avversi degli ACE-inibitori quali la tosse e l'angioedema.

Effetto antischemico dell'inibizione del sistema renina-angiotensina. Gli ACE-inibitori hanno dimostrato di ridurre il rischio di morte e di peggioramento dello scompenso cardiaco, il rischio di reinfarto in pazienti con disfunzione sistolica ventricolare e insufficienza cardiaca, nonché il rischio di eventi cardiovascolari maggiori e la progressione della patologia renale in pazienti con diabete e ipertensione. Tutti questi meccanismi sono dovuti alle proprietà cardioprotettive e vasculoprotettive degli ACE-inibitori. Studi sperimentali sugli animali e sugli uomini hanno dimostrato che gli ACE-inibitori sono efficaci nel ridurre la pressione arteriosa e l'ipertrofia miocardica, nell'influenzare positivamente il rimodellamento ventricolare dopo infarto miocardico, nel causare vasodilatazione coronarica e diminuire il tono simpatico. Inoltre migliorano la funzione endoteliale, antagonizzano la proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari mediata dall'angiotensina II, hanno proprietà antiossidanti e diminuiscono l'attività trombotica attraverso l'inibizione dell'attivazione piastrinica e il miglioramento della fibrinolisi endogena[28,29]. Questi multipli meccanismi d'azione associati all'uso degli ACE-inibitori suggeriscono un loro ruolo in un ampio range di sindromi ischemiche compreso lo scompenso cardiaco.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.15.171.202 Mon, 29 Apr 2024, 15:16:18

Effetto antiaterogeno dell'inibizione del sistema renina-angiotensina. Per gli ACE-inibitori è stata proposta un'azione antiaterogena che è stata dimostrata in numerosi modelli sperimentali di aterosclerosi[30,31]. Tale azione è complessa e include la protezione dell'endotelio, effetti antiaggreganti, effetti antitrombotici e stabilizzanti di placca e attività antiossidante. Altri meccanismi includono l'inibizione dell'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità e la crescita delle cellule muscolari lisce, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica e dell'attività simpatica. Alcuni studi clinici iniziali non avevano confermato gli incoraggianti risultati sperimentali: per esempio lo studio QUIET è stato il primo studio randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato che valutava gli effetti antiaterosclerotici a lungo termine degli ACE-inibitori[32], senza tuttavia ottenere risultati positivi. La spiegazione potrebbe risiedere nel dosaggio utilizzato nel trial che è risultato inferiore rispetto a quello richiesto per inibire lo sviluppo della neointima. Gli ACE-inibitori esplicherebbero la loro azione antiaterogena attraverso meccanismi indiretti come la riduzione della proliferazione e crescita delle cellule muscolari lisce vascolari. Infatti, l'angiotensina II induce l'espressione di protoncogeni (c-fos, c-myc, c-jun) che inducono il rimodellamento vascolare. Più avanti verranno invece analizzati i risultati di studi più recenti, quali HOPE ed EUROPA, che, al contrario, hanno dato risultati importanti, che potrebbero essere diretta conseguenza dell'effetto antiaterogeno di alcune molecole della famiglia degli ACE-inibitori.

Inibizione del sistema renina-angiotensina e disfunzione endoteliale. Studi sperimentali hanno dimostrato che la vasodilatazione mediata dagli ACE-inibitori è bradichinina-dipendente, poiché gli ACE-inibitori potenziano il rilascio endoteliale di NO attraverso la bradichinina stessa[8]. È stato osservato che il trattamento cronico di ratti con ACE-inibitori ha condotto ad una upregulation dell'espressione dell'NO-sintetasi costitutiva endoteliale (enzima responsabile della sintesi di NO), con aumento parallelo della sua attività enzimatica, suggerendo un aumento della produzione di NO. Tali effetti risultavano parzialmente aboliti quando i ratti venivano co-trattati con un antagonista dei recettori B2 (HOE 140) suggerendo che la bradichinina svolge un ruolo fondamentale nel modulare la via dell'NO[33]. Pertanto l'aumento dei livelli plasmatici di bradichinina conduce ad un miglioramento della funzione endoteliale[34].

I dati più convincenti sull'effetto degli ACE-inibitori sulla funzione endoteliale vengono dallo studio TREND[35]. In tale studio l'angiografia è stata utilizzata per misurare la risposta vasodilatatoria/vasocostrittrice all'infusione intracoronarica di acetilcolina dopo 6 mesi di trattamento con quinapril o placebo: l'ACE-inibitore migliorava la funzione endoteliale in soggetti che avevano una malattia coronarica.

Il miglioramento della funzione endoteliale in corso di terapia con ACE-inibitori è mediato anche dall'inibizione della proliferazione e crescita delle cellule muscolari lisce vascolari e dell'aggregazione piastrinica, dalla diminuzione della funzione dei macrofagi, nonché dalle proprietà antiossidanti e antitrombotiche[34].

In pazienti con scompenso cardiaco il trattamento con ACE-inibitori ha dimostrato di migliorare la ridotta vasodilatazione periferica attraverso un aumento del flusso sanguigno al muscolo scheletrico durante esercizio fisico[36].

Effetto antitrombotico. Gli ACE-inibitori possono avere un favorevole effetto sull'equilibrio fibrinolitico e ciò rappresenta un potenziale meccanismo attraverso cui tale classe farmacologica previene gli eventi acuti coronarici che sono alla base dello sviluppo e progressione dell'insufficienza cardiaca.

L'equilibrio fibrinolitico è influenzato dalla quantità e dall'attività dell'attivatore tissutale del plasminogeno e dall'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1), che sono continuamente sintetizzati e metabolizzati dall'endotelio vascolare e dalle cellule muscolari lisce. Studi epidemiologici hanno dimostrato che elevati livelli di PAI-1 nel periodo immediatamente successivo all'infarto miocardico sono un indicatore di futuro rischio coronarico. Conseguentemente, se gli ACE-inibitori sono in grado di diminuire i livelli di PAI-1, sono in grado di attenuare gli eventi trombotici. Interessante è anche l'osservazione che i livelli di PAI-1 sono correlati con l'attività reninica e la concentrazione plasmatica di aldosterone.

Lo studio HEART è uno studio in doppio cieco, placebo-controllato in cui si è valutato l'effetto sul rimodellamento ventricolare dopo infarto miocardico di differenti dosaggi di ACE-inibitori[37]. In tale studio si è valutato l'effetto dell'ACE-inibitore sull'equilibrio fibrinolitico e al quattordicesimo giorno si è visto che i livelli di antigene PAI-1 e l'attività del PAI-1 erano più bassi rispetto al primo giorno. Tali livelli di antigene PAI-1 erano più bassi del 44% nel gruppo ACE-inibitori rispetto al placebo mentre non sono state rilevate differenze statisticamente significative nei due gruppi per quanto riguarda l'attivatore tissutale del plasminogeno. Il gruppo ACE-inibitori ha quindi dimostrato di favorire sulla bilancia fibrinolitica la lisi. Tuttavia tale studio non era disegnato per valutare gli effetti cronici degli ACE-inibitori sulla trombolisi.

Effetti sul rimodellamento vascolare. L'ipertensione arteriosa e la cardiopatia ischemica sono le principali patologie che predispongono allo sviluppo dell'insufficienza cardiaca; in particolare la comparsa e la progressione delle alterazioni strutturali e funzionali vascolari e cardiache tipiche dell'ipertensione arteriosa favoriscono l'evoluzione verso tale sindrome.

Gli ACE-inibitori hanno dimostrato di ridurre le alterazioni strutturali vascolari tipiche dell'ipertensione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.15.171.202 Mon, 29 Apr 2024, 15:16:18

arteriosa non soltanto a livello periferico ma anche a livello del circolo coronarico[38,39] e così facendo rallentano la progressione verso l'insufficienza cardiaca. In corso di scompenso cardiaco si assiste ad una diminuzione della compliance arteriosa che è sostanzialmente dovuta ad alterazioni strutturali della parete arteriosa (aumento della componente collagene o dei depositi di calcio) e che conduce inevitabilmente ad un aumento della pressione e del postcarico. Gli ACE-inibitori sono in grado di migliorare la compliance delle grosse arterie[40] con conseguenze positive a lungo termine.

Effetto antinfiammatorio. Il rimodellamento postinfartuale è caratterizzato da un accumulo di collagene interstiziale di tipo I e da infiltrazione di macrofagi e attivazione di miofibroblasti. Gli ACE-inibitori, oltre a sopprimere la fibrosi interstiziale nella zona di ventricolo non infartuato, hanno dimostrato un'azione antinfiammatoria riducendo gli infiltrati infiammatori nella zona infartuata[41,42].

L'infiltrazione di macrofagi e neutrofili e la trasformazione fenotipica di fibroblasti in miofibroblasti attivi nella zona infartuata, gioca un ruolo fondamentale nel danno cellulare e nella sintesi di collagene; la possibilità di bloccare tali fenomeni infiammatori è un'ulteriore possibilità terapeutica degli ACE-inibitori nel prevenire l'evoluzione del danno miocardico verso lo scompenso cardiaco.

Effetto antiapoptotico e antifibrotico. In letteratura esistono alcune evidenze sperimentali sulla capacità di inibire l'apoptosi dei cardiomiociti da parte degli ACE-inibitori[43]. In questi studi l'ACE-inibizione si è dimostrata estremamente efficace nello svolgere un effetto cardioprotettivo inibendo l'apoptosi dei cardiomiociti e bloccando i fenomeni del rimodellamento ventricolare. Altri dati incoraggianti sulle capacità antiapoptotiche vengono da studi sulle cellule epiteliali polmonari umane in cui l'ACE-inibizione ha bloccato l'apoptosi[44].

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e cardiopatia postinfartuale

Vari studi randomizzati e multicentrici hanno documentato il ruolo degli ACE-inibitori nella cardiopatia ischemica cronica, in particolare dopo infarto miocardico (Tab. II)[45-57]. Questi studi possono essere suddivisi in varie tipologie (Tab. II). Il primo gruppo di studi include pazienti con infarto miocardico acuto e disfunzione ventricolare (SAVE, TRACE)[45,46], sintomi di scompenso congestizio (AIRE)[47] o alterazioni della contrattilità (SMILE)[48].

Sulla base di questi studi clinici si può stimare che da 42 a 76 decessi possano essere evitati ogni 1000 pazienti trattati con questa categoria di farmaci. L'effetto preventivo non si esplica solo nel ridurre la mortalità: analisi retrospettive del SAVE[45] e del SOLVD[58] avevano portato all'interessante, e a quel tempo inaspettata, osservazione che gli ACE-inibitori riducevano il rischio di infarto miocardico e la necessità di rivascolarizzazione.

Studi successivi, incentrati su pazienti con infarto miocardico, ma profilo di rischio non alto, non hanno sempre dato risultati concordi: ISIS-4[50] e GISSI-3[51] hanno dimostrato una riduzione della mortalità dopo sole 4-6 settimane di trattamento.

Nell'insieme questi studi hanno dimostrato che gli ACE-inibitori sono importanti nel trattamento dell'infarto miocardico acuto e nella prevenzione secondaria nell'insufficienza ventricolare sinistra e delle recidive di necrosi. Da questi studi è scaturito il razionale scientifico degli studi, descritti di seguito, che hanno indagato l'ipotesi che gli effetti protettivi degli ACE-inibitori potessero essere estesi ad una più ampia serie di condizioni patologiche cardiovascolari.

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica

I principali studi prospettici, randomizzati e multicentrici sull'impiego degli ACE-inibitori in prevenzione secondaria sono cinque (Tab. II):

1) lo studio PROGRESS[53] ha arruolato 6105 pazienti con precedenti eventi ischemici cerebrali, randomizzati a placebo o ACE-inibitori (4 mg/die di perindopril), con la possibile aggiunta di un diuretico (indapamide 2.5 mg/die). Solo il 16% dei pazienti arruolati aveva precedenti per cardiopatia ischemica. La terapia ha ridotto l'endpoint della recidiva di accidenti cerebrovascolari.

Particolarmente rilevante, per quanto riguarda il contesto della prevenzione secondaria coronarica, è stato il fatto che il trattamento con perindopril ha ridotto del 26% gli eventi cardiaci maggiori, del 38% gli infarti non fatali e del 26% gli episodi di scompenso cardiaco;

2) lo studio HOPE[54] ha arruolato 9297 pazienti ad alto rischio e precedenti per diabete, accidenti cerebrovascolari, arteriopatia obliterante periferica o cardiopatia ischemica che sono stati randomizzati a ramipril (10 mg/die) o placebo. Lo studio ha dimostrato una riduzione del 22% di un endpoint combinato di morte cardiovascolare, infarto cardiaco o stroke nei soggetti in trattamento con ACE-inibitori. Anche i singoli eventi erano significativamente ridotti nel gruppo in trattamento attivo;

3) lo studio EUROPA[55] ha randomizzato a perindopril (8 mg/die) o placebo 12 218 pazienti con cardiopatia ischemica documentata e senza segni clinici di scompenso cardiaco. Dopo un follow-up medio di 4.2 anni c'è stata una significativa riduzione del 20% dell'endpoint principale combinato (morte cardiovascolare, ar-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.15.171.202 Mon, 29 Apr 2024, 15:16:18

Tabella II. Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina: trial clinici di prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica.

Trial	Farmaco	Follow-up	Eventi (%)		Riduzione RR (IC 95%)	p	Popolazione dello studio
			Attivo	Placebo			
Studi a lungo termine con pazienti con disfunzione ventricolare ed elevata mortalità							
SAVE[45]	Captopril	42 mesi	20	25	19% (3-32)*	0.019	Infarto acuto con disfunzione ventricolare
TRACE[46]	Trandolapril	26.5 mesi	34.7	42.3	22% (9-33)*	0.001	Infarto acuto con disfunzione ventricolare
AIRE[47]	Ramipril	15 mesi	17	23	27% (11-40)*	0.002	Infarto acuto con scompenso cardiaco
SMILE[48]	Zofenopril	6 settimane (trattamento) 1 anno (osservazione)	10	14.1	29% (6-51)*	0.011	Infarto anteriore non trombolisato
Studi a breve termine in pazienti con infarto acuto							
CONSENSUS II[49]	Enalapril	6 mesi	11	10.2%	-10% (-29-7)*	0.26	Infarto acuto
ISIS-4[50]	Captopril	5 settimane	7.2	7.7	4.9# (±3)*	0.02	Infarto acuto
GISSI-3[51]	Lisinopril	6 settimane	6.3	7.1	12% (1-21)*	0.03	Infarto acuto
CCS-1[52]	Captopril	4 settimane	9.1	9.6	5.3# (±5)*	0.3	Infarto acuto
Studi recenti con pazienti ad ampio spettro di profilo di rischio							
PROGRESS[53]	Perindopril	3.9 anni	3.7	5	26% (4-42)**	0.02	Pregressa ischemia cerebrale
HOPE[54]	Ramipril	4.5 anni	14	17.8	22% (14-30)§	< 0.001	Pazienti ad alto rischio
EUROPA[55]	Perindopril	4.2 anni	8	9.9	20% (9-29)§§	0.0003	Pazienti non selezionati con coronaropatia
QUIET[56]	Quinapril	27 mesi	5.5	6.2	12% (-29-41)§§	0.49	Pregressa angioplastica coronarica
PEACE[57]	Trandolapril	4.8 anni	21.9	22.5	4% (-12-6)°	0.43	Pazienti con coronaropatia stabile

IC = intervallo di confidenza; RR = rischio relativo. * mortalità; ** eventi coronarici maggiori; § morte cardiovascolare, infarto o ictus; §§ morte cardiovascolare, infarto o arresto cardiaco; ° morte cardiovascolare, infarto o rivascolarizzazione; # rischio assoluto ± DS.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.15.171.202 Mon, 29 Apr 2024, 15:16:18

resto cardiaco resuscitato o infarto cardiaco non fatale) nel gruppo trattato con perindopril. Da sottolineare che il beneficio del trattamento con ACE-inibitori era presente in una popolazione a rischio relativamente basso (circa 2% annuo per quanto riguarda l'endpoint predefinito) e trattata con antiaggregante, statine e betabloccanti al meglio delle linee guida attuali;
4) lo studio QUIET[56], condotto con il quinapril (20 mg/die), ha arruolato 1750 pazienti già sottoposti ad angioplastica. In questo studio è stata ottenuta una riduzione non significativa (12%) degli eventi cardiovascolari;
5) lo studio PEACE[57] ha randomizzato 8290 pazienti coronaropatici a trandolapril (4 mg/die) o placebo. Questo studio non ha dimostrato differenze in termini di mortalità o morbilità del trattamento con trandolapril rispetto al gruppo controllo.

L'analisi di questi studi, nel loro insieme, evidenzia alcuni aspetti molto importanti. Lo studio QUIET ha arruolato pazienti a basso rischio e pochi eventi sono stati registrati durante il follow-up, così da determinare un potere statistico insufficiente per documentare o escludere in modo realistico un effetto di lieve entità del trattamento con ACE-inibitori. Ciò, unitamente ad alcuni limiti della casistica, non consente di trarre conclusioni definitive sull'efficacia del trattamento con quinapril nel contesto della prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica.

Al contrario, HOPE ed EUROPA, ma anche – pur essendo stato disegnato per altri obiettivi – lo studio PROGRESS, hanno dimostrato un chiaro e marcato beneficio del trattamento con ACE-inibitori nel ridurre mortalità e morbilità cardiovascolare in popolazioni di pazienti con ampio range di profilo di rischio e funzione ventricolare normale o poco ridotta, trattati al meglio della terapia attuale.

I risultati dello studio PEACE hanno invece ingenerato una serie di considerazioni[59]; da un lato le differenze di popolazione oggetto di studio, per quanto non marcate, possono aver contribuito a generare i risultati non concordanti, dall'altro è verosimile che quello degli ACE-inibitori non sia un effetto di classe: le caratteristiche farmacocinetiche, farmacodinamiche nonché le differenze di azione biologica possono portare a effetti specifici per le molecole investigate nei singoli trial. Pertanto gli ACE-inibitori lipofili, come il ramipril e il perindopril, dovrebbero essere preferibilmente impiegati nelle indicazioni conseguenti ai trial clinici.

Nell'insieme i dati sull'indicazione degli ACE-inibitori, per lo meno di quelli lipofili ed a lunga durata di azione, nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica sono stringenti. Una recente metanalisi su 19 studi clinici randomizzati, per un totale di 49 281 pazienti, ha confermato un significativo effetto degli ACE-inibitori nel ridurre mortalità e morbilità della cardiopatia ischemica (rischio relativo = 1.08, intervallo di confidenza 99% 1.03-1.13)[60].

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e prevenzione secondaria: situazione attuale e visione sul futuro

Sulla base delle premesse fisiopatologiche e delle evidenze cliniche sopra esposte, gli ACE-inibitori sono raccomandati da vari anni nei pazienti con infarto miocardico e disfunzione ventricolare[61]: i trial più recenti, tuttavia, hanno dimostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari e fornito una forte evidenza per trattare con ACE-inibitori tutti i pazienti con pregresso infarto miocardico (quindi anche con conservata funzione ventricolare). Queste dimostrazioni e queste evidenze sono state recepite dalle linee guida e dalle società scientifiche[2,3,61-63].

L'implementazione dell'evidenza, in prevenzione primaria e secondaria, tuttavia è ancora lontana dall'essere universale: esempi similari si registrano anche nel caso dell'utilizzo delle statine. Questo fenomeno, che gli autori anglosassoni definiscono *implementation gap*, dipende da molti fattori che vanno dai costi ai limiti ed alle resistenze culturali della comunità scientifica, dai problemi di compliance dei pazienti ai limiti delle politiche di prevenzione adottate a livello nazionale ed europeo.

La sfida nei prossimi mesi rimane proprio quella di riuscire a trasferire nella pratica clinica territoriale le evidenze più recenti in favore non solo dell'utilizzo degli ACE-inibitori in questi pazienti, ma anche dell'impiego più razionale dei farmaci attivi sul colesterolo, della promozione dell'attività fisica e della lotta all'obesità, ecc.

Tutte queste strategie si inseriscono nel concetto di prevenzione cardiovascolare globale: gli ACE-inibitori lipofili, che hanno dimostrato efficacia nel ridurre la recidiva di eventi cardiaci in soggetti con conservata funzione sistolica, si inseriscono a pieno diritto in tale concetto.

Riassunto

In questa rassegna viene analizzato il razionale scientifico e fisiopatologico alla base degli effetti protettivi degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e vengono discusse le evidenze dei recenti trial clinici randomizzati di prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica.

Gli ACE-inibitori riducono la degradazione della bradichinina, svolgono azione antischemica ed antiaterogena, sono in grado di modulare i processi trombotici e l'aggregazione piastrinica, migliorano la funzione endoteliale ed i processi di rimodellamento vascolare e hanno proprietà antinfiammatoria.

Precedenti trial clinici hanno dimostrato che gli ACE-inibitori riducono gli eventi cardiovascolari in pazienti con scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra. Queste evidenze sono state recentemente

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.15.171.202 Mon, 29 Apr 2024, 15:16:18

riscontrate anche in popolazioni a basso rischio cardiovascolare e senza segni di scompenso cardiaco impiegando ACE-inibitori con alta affinità tissutale, ovverosia per quei composti con più elevata attività antiaterosclerotica.

Il ruolo degli ACE-inibitori lipofili nella protezione cardiovascolare, come perindopril e ramipril, è stato dimostrato chiaramente, pertanto questi dovrebbero essere impiegati routinariamente in prevenzione secondaria, al pari dell'aspirina, dei betabloccanti e delle statine.

Parole chiave: ACE-inibitori; Cardiopatia ischemica; Prevenzione secondaria.

Bibliografia

1. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I. General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. Circulation 2001; 104: 2746-53.
2. EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. Lancet 2001; 357: 995-1001.
3. De Bacquer D, De Backer G, Ostor E, Simon J, Pyorala K, for the EUROASPIRE I Study Group. Predictive value of classical risk factors and their control in coronary patients: a follow-up of the EUROASPIRE I cohort. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2003; 10: 289-95.
4. Re RN. The clinical implication of tissue renin angiotensin systems. Curr Opin Cardiol 2001; 16: 317-27.
5. Dzau VJ, Re R. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine: a paradigm shift? Circulation 1994; 89: 493-8.
6. Re R. The nature of intracrine peptide hormone action. Hypertension 1999; 34 (Part 1): 534-8.
7. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. FASEB J 1989; 3: 2007-18.
8. Mombouli JV, Illiano S, Nagao T, Scott-Burden T, Vanhoutte PM. Potentiation of endothelium-dependent relaxations to bradykinin by angiotensin I converting enzyme inhibitors in canine coronary artery involves both endothelium-derived relaxing and hyperpolarizing factors. Circ Res 1992; 71: 137-44.
9. Farmer SG, Burch RM. Biochemical and molecular pharmacology of kinin receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1992; 32: 511-36.
10. Wirth K, Hock FJ, Albus U, et al. HOE 140, a new potent and long acting bradykinin-antagonist: in vivo studies. Br J Pharmacol 1991; 102: 774-7.
11. Reid JD, O'Kane K, Squire I. Bradykinin - a contribution to blood pressure reduction with ACE inhibition in man? Eur Heart J 2000; 2 (Suppl H): H3-H6.
12. Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, King DJ, Brown NJ. Effects of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. N Engl J Med 1998; 339: 1285-92.
13. Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function. State of the art lecture. Hypertension 1989; 13 (Part 2): 658-67.
14. D'Orleans-Juste P, de Nucci G, Vane JR. Kinins act on B1 and B2 receptors to release conjointly endothelium-derived relaxing factor and prostacyclin from bovine aortic endothelial cells. Br J Pharmacol 1989; 96: 920-6.
15. Hecker M, Porsti I, Bara AT, Busse R. Potentiation by ACE inhibitors of the dilatator response to bradykinin in the coronary microcirculation: interaction at the receptor level. Br J Pharmacol 1994; 111: 238-44.
16. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor(s) and the potentiation of kinins by converting enzyme inhibitors. Am J Hypertens 1995; 8 (Part 2): 19S-27S.
17. Hartl WH, Miyoshi H, Elahi D, Wolfe RR. Glucagon and hepatic glucose production: modulation by low-dose bradykinin infusion. Metabolism 1989; 38: 878-82.
18. Hartl WH, Jauch KW, Wolfe RR, Schildberg FW. Effects of kinins on glucose metabolism in vivo. Horm Metab Res Suppl 1990; 22: 79-84.
19. Emanueli C, Maestri R, Corradi D, et al. Dilated and failing cardiomyopathy in bradykinin B2 receptor knockout mice. Circulation 1999; 100: 2359-65.
20. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. J Clin Invest 1989; 83: 1774-7.
21. Nakaki T, Nakayama M, Kato R. Inhibition by nitric oxide and nitric oxide-producing vasodilators of DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. Eur J Pharmacol 1990; 189: 347-53.
22. Lithell HO. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. Diabetes Care 1991; 14: 203-9.
23. Torlone E, Rambotti AM, Perriello G, et al. ACE-inhibition increases hepatic and extrahepatic sensitivity to insulin in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and arterial hypertension. Diabetologia 1991; 34: 119-25.
24. Donnelly R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and insulin sensitivity: metabolic effects in hypertension, diabetes, and heart failure. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20 (Suppl 11): S38-S44.
25. Falkner B, Canessa M, Anzalone D. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril) on insulin sensitivity and sodium transport in mild hypertension. Am J Hypertens 1995; 8 (Part 1): 454-60.
26. Swan JW, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Coats AJ, Oliver MF. Insulin resistance in chronic heart failure. Eur Heart J 1994; 15: 1528-32.
27. Jafri SM, Ozawa T, Mammen E, Levine TB, Johnson C, Goldstein S. Platelet function, thrombin and fibrinolytic activity in patients with heart failure. Eur Heart J 1993; 14: 205-12.
28. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. Circulation 1994; 90: 2056-69.
29. Diet F, Pratt RE, Berry GJ, Momose N, Gibbons GH, Dzau VJ. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. Circulation 1996; 94: 2756-67.
30. Michel JB, Plissonnier D, Bruneval P. Effect of perindopril on the immune arterial wall remodeling in the rat model of arterial graft rejection. Am J Med 1992; 92 (Suppl 4B): 39S-46S.
31. Rakugi H, Wang DS, Dzau VJ, Pratt RE. Potential importance of tissue angiotensin-enzyme converting inhibition in preventing neointima formation. Circulation 1994; 90: 449-55.
32. Lees RS, Pitt B, Chan RC, et al. Baseline clinical and angiographic data in Quinapril Ischemic Event (QUIET) Trial. Am J Cardiol 1996; 78: 1011-6.
33. Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. Circulation 1997; 95: 1115-8.
34. Vanhoutte PM, Boulanger CM, Illiano SC, Nagao T, Vidal M, Mombouli JV. Endothelium-dependent effects of converting-enzyme inhibitors. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22 (Suppl 5): S10-S16.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.15.171.202 Mon, 29 Apr 2024, 15:16:18

35. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. Circulation 1996; 94: 258-65.
36. Drexler H, Kurz S, Jeserich M, Munzel T, Hornig B. Effect of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol 1995; 76: 13E-18E.
37. Vaughan DE, Rouleau JL, Ridker PM, Arnold JM, Menapace FJ, Pfeffer MA. Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction. HEART Study Investigators. Circulation 1997; 96: 442-7.
38. Harrap SB, Van der Merwe WM, Griffin SA, Macpherson F, Lever AF. Brief angiotensin converting enzyme inhibitor treatment in young spontaneously hypertensive rats reduces blood pressure long-term. Hypertension 1990; 16: 603-14.
39. Virdis A, Ghiadoni L, Lucarini A, Di Legge V, Taddei S, Salvetti A. Presence of cardiovascular structural changes in essential hypertensive patients with coronary microvascular disease and effects of long-term treatment. Am J Hypertens 1996; 9 (Part 1): 361-9.
40. Asmar RG, Journo HJ, Lacolley PJ, et al. Treatment for one year with perindopril: effect on cardiac mass and arterial compliance in essential hypertension. J Hypertens Suppl 1988; 6: S33-S39.
41. Taylor K, Patten RD, Smith JJ, et al. Divergent effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II-receptor antagonism on myocardial cellular proliferation and collagen deposition after myocardial infarction in rats. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 31: 654-60.
42. Yu CM, Tipoe GL, Wing-Hon Lai K, Lau CP. Effects of combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor antagonist on inflammatory cellular infiltration and myocardial interstitial fibrosis after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1207-15.
43. Yu G, Liang X, Xie X, Su M, Zhao S. Diverse effects of chronic treatment with losartan, fosinopril, and amlodipine on apoptosis, angiotensin II in the left ventricle of hypertensive rats. Int J Cardiol 2001; 81: 123-9.
44. Wang R, Ibarra-Sunga O, Verlinski L, Pick R, Uhal BD. Abrogation of bleomycin-induced epithelial apoptosis and lung fibrosis by captopril or by a caspase inhibitor. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000; 279: L143-L151.
45. 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.
46. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1670-6.
47. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993; 342: 821-8.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Oral captopril versus placebo among 13 634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). Lancet 1995; 345: 686-7.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et al, for the QUIET Study Group. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. Am J Cardiol 2001; 87: 1058-63.
57. 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.
58. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. Lancet 1992; 340: 1173-8.
59. Pitt B. ACE inhibitors for patients with vascular disease without left ventricular dysfunction - may they rest in PEACE? N Engl J Med 2004; 351: 2115-7.
60. Berwanger O, Avezum A, Duncan BB, Rosito G, Piegas L. ACE inhibitors for preventing major cardiovascular events in high risk patients: a systematic review and meta-analysis. (abstr) Eur J Cardiol 2005; 26 (Suppl): 623.
61. 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.
62. National Institute for Clinical Excellence. Prophylaxis for patients who have experienced a myocardial infarction. London: NICE, 2001.
63. White HD. Should all patients with coronary disease receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? Lancet 2003; 362: 755-7.