

ACE-inibitori: protezione cardiovascolare e aspetti farmacoeconomici

L'efficacia degli ACE-inibitori nel trattamento delle patologie vascolari è dimostrata dai risultati dei trial condotti dagli anni '70 sino ad oggi. Anche in termini farmacoeconomici questa classe di farmaci è particolarmente costo-efficace, soprattutto se ci si riferisce a parametri quali prevenzione degli eventi cardiovascolari e dei ricoveri ospedalieri e miglioramento della qualità di vita dei pazienti

Le malattie cardio- e cerebrovascolari sono le patologie a maggiore prevalenza nei Paesi sviluppati ed è previsto che diventeranno presto la prima causa di disabilità e di morte nel mondo. L'ipertensione arteriosa e le sue complicanze come l'ictus, lo scompenso cardiaco, l'infarto miocardico acuto e l'insufficienza renale comportano un importante carico clinico ed economico nelle società industrializzate.¹ Nel 1965 Ferreira dimostrò l'efficacia di una sostanza contenuta nel veleno della vipera brasiliana *Bothrops jararaca* nell'aumentare gli effetti delle bradichinine attraverso l'inibizione della loro degradazione. Due anni più tardi John Vane e coll. riconobbero che la "sostanza attiva" era un enzima in grado di degradare la bradichinina, ma allo stesso tempo di trasformare l'angiotensina I in angiotensina II. Fu allora che iniziò la ricerca di farmaci in grado di inibire l'enzima (Angiotensin Converting Enzyme, ACE) che sfociò nella scoperta del primo ACE-inibitore somministrabile per via orale: il captopril.² Fin dagli anni '70 è stato riconosciuto il ruolo fondamentale del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) nello sviluppo di malattie cardiovascolari.³ Il SRAA è uno dei sistemi fisiologici deputato alla protezione dell'integrità circolatoria, del volume intravascolare e della perfusione degli organi vitali che si attiva principalmente in risposta a una riduzione della volemia. L'attivazione del SRAA, oltre agli effetti

endocrini, è responsabile di gran parte delle alterazioni funzionali e strutturali che avvengono a livello del cuore, dei vasi e del rene.

L'inibizione del SRAA, una volta resi disponibili farmaci efficaci e con un buon profilo di tollerabilità, quali gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina,² ha posto le basi per la cura dello scompenso cardiaco e dell'infarto miocardico acuto, oltre che per la prevenzione cardiovascolare e renale nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa e diabete. Il blocco dell'ACE determina infatti una riduzione dei livelli circolanti di angiotensina II e un incremento di quelli di bradichinine; ne consegue una riduzione della disponibilità di sostanze vasocostrittrici e pro-aterogene e un incremento dei livelli di mediatori vasodilatatori e antiaterogeni. I risultati di grandi trial condotti dagli anni '80 fino ad oggi hanno fatto sì che gli ACE-inibitori rappresentino la classe di farmaci più impiegata nel trattamento delle malattie cardiovascolari.

ACE-inibitori e ipertensione arteriosa

Gli ACE-inibitori risultano efficaci nel trattamento dell'ipertensione arteriosa e sono in grado di determinare una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari maggiore di quella che ci si aspetterebbe dalla semplice riduzione dei valori pressori. Verdecchia e coll. hanno dimostrato che gli

ACE-inibitori, a parità di riduzione pressoria, sono più efficaci di altre classi di farmaci nella prevenzione della cardiopatia ischemica.⁴

Il ruolo essenziale dell'attivazione del SRAA nei pazienti con infarto miocardico acuto ha rappresentato la base razionale per giustificare il successo dell'intervento con ACE-inibitori in tale condizione clinica. Il blocco di questo sistema, infatti, è oggi considerato da tutte le linee guida una strategia insostituibile in ragione dell'elevato numero di evidenze cliniche.

Importanti studi di confronto hanno dimostrato a breve-medio termine la ottima tollerabilità ed efficacia degli ACE-inibitori rispetto alle terapie antipertensive definite "classiche" (betabloccanti e diuretici).^{5,6}

Gli ACE-inibitori hanno anche dimostrato la capacità di ridurre l'incidenza di nuovi casi di diabete mellito di tipo 2, con possibili importanti ripercussioni sul rischio cardiovascolare a lungo termine.

Nel trattamento dell'ipertensione arteriosa gli ACE-inibitori sono considerati farmaci importanti dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia/Società Europea dell'Ipertensione,⁷ che, come è noto, pongono sullo stesso piano quasi tutte le classi di farmaci antipertensivi.

Da segnalare peraltro che gli ACE-inibitori sono indicati tra i farmaci di scelta in caso di presenza di una delle seguenti condizioni: pazienti ad alto rischio cardiovascolare (presenza di familiarità, età avanzata e

multipli fattori di rischio), ipertrofia ventricolare sinistra, scompenso cardiaco congestizio, pregresso infarto miocardico, aterosclerosi carotidea, insufficienza renale lieve-moderata, microalbuminuria o proteinuria, nefropatia diabetica e non diabetica, sindrome metabolica, fibrillazione atriale ricorrente.

ACE-inibitori e cardiopatia

Gli ACE-inibitori hanno dimostrato una grande efficacia nella prevenzione degli eventi, delle ospedalizzazioni e anche della mortalità nel paziente affetto da vari tipi di cardiopatia. I primi studi in proposito sono stati condotti nello scompenso cardiaco congestizio (SCC). L'impiego dei primi ACE-inibitori, captopril e soprattutto enalapril, ha realmente cambiato la storia naturale del paziente con SCC. Fino agli anni '80, infatti, la sopravvivenza di questi pazienti a 5 anni era praticamente nulla. Gli studi CONSENSUS I, SOLVD-trattamento, SOLVD-prevenzione, V-Heft II e SAVE, condotti negli anni '80-90 con enalapril e captopril, hanno dimostrato inequivocabilmente l'importanza dell'uso degli ACE inibitori per la riduzione, nei pazienti con scompenso cardiaco conclamato e disfunzione ventricolare sinistra, della mortalità, della morbilità e delle ospedalizzazioni per SCC migliorando la loro qualità di vita.⁸ Merita

di essere segnalato per importanza e risultati a lungo termine lo studio SOLVD combinato (prevenzione e trattamento) poi esteso nello studio X-SOLVD (Extended).⁹ Questo studio ha dimostrato che la riduzione di morbilità e mortalità evidenziata nei primi studi SOLVD continuava a crescere negli anni oltre il periodo originario dello studio. A 15 anni infatti il beneficio dei pazienti trattati fin dall'inizio con enalapril era ancora presente, sia in termini di mortalità totale sia di eventi morbosi cardiovascolari gravi ed eventi ischemici cardiaci non fatali (figura 1).

Successivamente ai grandi studi sullo scompenso cardiaco sono stati condotti molti trial nel paziente con cardiopatia ischemica. In particolare numerosi trial hanno dimostrato l'efficacia degli ACE-inibitori nella prevenzione secondaria in pazienti con infarto miocardico acuto, con o senza disfunzione ventricolare sinistra (CONSENSUS II, AIRE, ISIS-4, GISSI-3, TRACE, SMILE, FAMIS) e in pazienti con cardiopatia ischemica cronica (HOPE 2000, HOPE 2003, TREND, PEACE, EUROPA).⁸

Un aspetto secondario, ma non di poca importanza, degli ACE-inibitori e in particolare di enalapril è l'effetto di questi farmaci sulla fibrillazione atriale in pazienti con scompenso cardiaco congestizio.

Lo studio SOLVD ha mostrato che enalapril è in grado di ridurre l'in-

cidenza di nuovi casi di fibrillazione atriale,¹⁰ mentre i dati di Ueng et al. mostrano una riduzione delle recidive di fibrillazione atriale in pazienti trattati con enalapril dopo la cardioversione.¹¹

A tutt'oggi non esiste, comunque, una indicazione approvata all'impiego di enalapril nel trattamento della fibrillazione atriale.

ACE-inibitori e diabete-mellito di tipo 2

Nel paziente diabetico l'inibizione del SRAA è di fondamentale importanza non solo per gli effetti sulla riduzione degli eventi cardiovascolari, ma anche per gli effetti protettivi dimostrati da questa classe di farmaci sul rene. In particolare gli ACE-inibitori sono in grado di ridurre la microalbuminuria e la progressione della proteinuria in pazienti nefropatici diabetici.

La metanalisi di Strippoli et al¹² ha dimostrato come gli ACE-inibitori abbiano ridotto in modo significativo il rischio di sviluppare microalbuminuria nei pazienti normoalbuminurici diabetici, indipendentemente dai valori basali di pressione arteriosa, funzionalità renale e tipo di diabete.

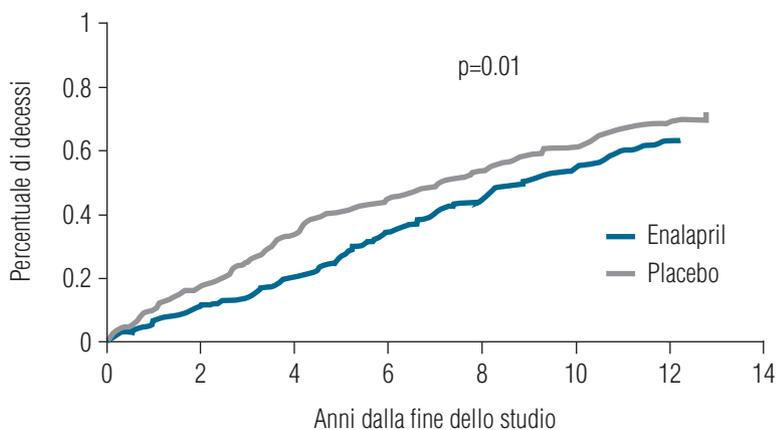
Un altro importante effetto degli ACE-inibitori è quello di antagonizzare la comparsa di nuovi casi di diabete mellito di tipo 2. Lo studio SOLVD ha dimostrato come il trattamento con enalapril riesca a ridurre in maniera significativa lo sviluppo di diabete durante un follow-up di oltre tre anni. Lo stesso risultato è stato ottenuto in numerosi altri studi (CAPPP, ALLHAT, HOPE e ANBP).¹³ Il meccanismo fisiopatologico principale che consente agli ACE-inibitori di ridurre la comparsa di nuovi casi di diabete è l'aumento della insulino-sensibilità (figura 2).

Aspetti farmacoeconomici

L'efficacia degli ACE-inibitori deve essere valutata anche in termini farmacoeconomici. Il loro basso costo rende questa classe particolarmente "cost-effectiveness", tanto che un motivato e forte incoraggiamento al

Figura 1

Mortalità a lungo termine nello studio SOLVD-X



J Am Coll Cardiol 2006; 47:1904-5

loro uso è stato proposto lo scorso anno anche dalle colonne di *Lancet*.¹⁴ Recentemente Fidan ha dimostrato che gli ACE-inibitori hanno un buon rapporto costo-efficacia nella prevenzione secondaria degli eventi coronarici.¹⁵ L'aspetto farmacoeconomico più rilevante riguarda la prevenzione degli eventi cardiovascolari, dei ricoveri ospedalieri e il miglioramento delle condizioni di vita dei pazienti affetti da scompenso cardiaco.

Negli ultimi anni nei Paesi industrializzati si è assistito a una riduzione della mortalità per malattie cardiovascolari associata a un aumento dell'incidenza e della prevalenza di scompenso cardiaco, legati in parte al miglioramento della cura dei pazienti con infarto miocardico e in parte all'invecchiamento della popolazione. Lo scompenso cardiaco diventa così la principale causa di ricovero nei pazienti ultrasessantacinquenni negli Stati Uniti, con una spesa di 7.5 miliardi di dollari per anno se si considera la sola ospedalizzazione, 10 miliardi di dollari se si considerano i costi totali legati al trattamento a lungo termine.

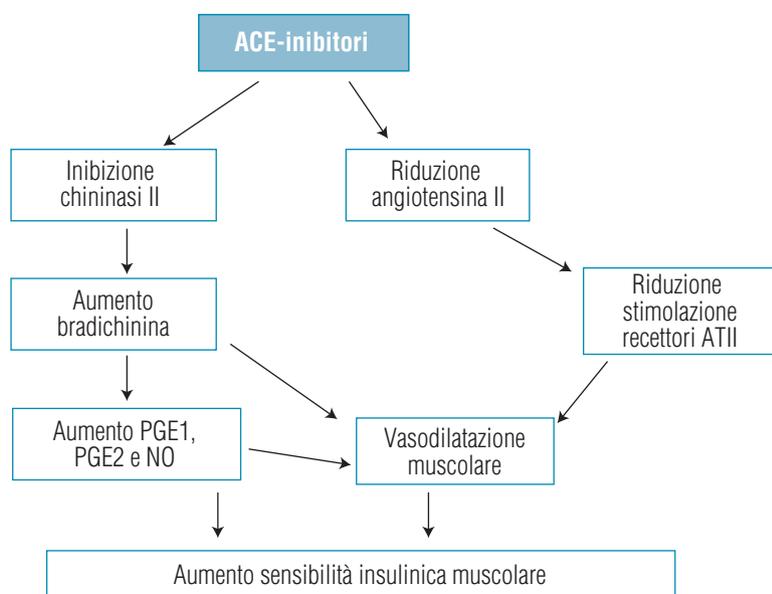
Gli ACE-inibitori hanno un ruolo fondamentale nel trattamento del paziente iperteso con disfunzione ventricolare sinistra riducendo sia la mortalità sia il rischio di ricovero per scompenso cardiaco o per eventi ischemici.

Lo studio SOLVD combinato Prevenzione-Trattamento ha dimostrato come la terapia con enalapril si associ a una riduzione del 18% del rischio di morte e del 37% del rischio di prima ospedalizzazione per aggravamento di segni e sintomi di scompenso cardiaco. Tutto questo determina una riduzione della spesa per paziente durante tutto il periodo di osservazione, anche se questa riduzione risulta essere statisticamente significativa solo nel trial di trattamento, con un risparmio netto di 1.656 dollari per paziente.¹⁶

Questi risultati supportano la raccomandazione secondo la quale gli ACE-inibitori dovrebbero essere tra i farmaci di prima scelta per i pazienti con ipertensione e disfunzione ventricolare sinistra. Dal punto di vista clinico ed economico tali farmaci apportano importanti benefici, con chiari vantaggi anche dal punto di vista farmacoeconomico.

Figura 2

ACE-inibitori e ridotta incidenza di nuovi casi di diabete mellito. Meccanismi fisiopatologici di base



BIBLIOGRAFIA

1. Braunwald E. Heart disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Seventh Edition, 2005.
2. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* 1977; 196: 441-44.
3. Brunner HR, Laragh JH, Baer L et al. Essential Hypertension: Renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med* 1972; 286: 441-49.
4. Verdecchia P et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46: 386-92.
5. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of aniotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611-16.
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
8. Goodman and Gilman's. The Pharmacological bases of therapeutic. 11th ed 2005; 806-7.
9. Ahn SA, Jong P, Yusuf S et al. Early versus delayed enalapril in patients with left ventricular systolic dysfunction: impact on morbidity and mortality 15 years after the SOLVD trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1904-5.
10. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG et al. Enalapril decrease the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107: 2926-31.
11. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003; 24: 2090-98.
12. Strippoli GFM, Craig M, Craig JC. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease The Cochrane Library, 2007, Issue 2.
13. Messerli FH, Grossman E and Leonetti G. Antihypertensive therapy and new onset diabetes. *J Hypertens* 2004; 22: 1845-47.
14. Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2006; 368: 679-86.
15. Fidan D, Unal B, Critchley J, et al. Economic analysis of treatments reducing coronary heart disease mortality in England and Wales, 2000-2010. *QJM* 2007; 100: 277-89.
16. Cook JR, Glick HA, Gerth W et al. The cost and cardioprotective effect of enalapril in hypertensive patient with left ventricular dysfunction. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1433-41