

I farmaci del post-infarto: ruolo degli ACE-inibitori

Claudio Borghi

Dipartimento di Medicina Interna,
dell'Invecchiamento e Malattie Nefrologiche
Università degli Studi di Bologna

Gli ACE-inibitori fanno parte a pieno titolo dell'arsenale terapeutico dell'immediato post-infarto, grazie anche ai risultati di alcuni studi realizzati negli anni 90 e quanto mai attuali

Prevenire nuovi eventi vascolari è un obiettivo fondamentale degli approcci farmacologici intrapresi in seguito a un infarto miocardico acuto. È ormai prassi consolidata che alla dimissione il paziente sia fornito di un bagaglio non solo di consigli su un corretto stile di vita, ma anche di terapie in grado di ridurre il rischio di incorrere in nuovi eventi o nella progressione della malattia cardiovascolare fino allo scompenso cardiaco. Iniziare una corretta terapia farmacologica per la prevenzione di nuovi eventi già in ambito ospedaliero presenta importanti vantaggi sia in termini di prognosi che di trattamento a lungo termine e compliance del paziente (*Crit Path Cardiol* 2003; 2: 61-70) ed è per questo auspicato dalle linee guida internazionali e nazionali (*Eur Heart J* 2003; 24: 28-66; *Ital Heart J Suppl* 2003; 4: 981-1016).

Negli ultimi anni sono entrati a pieno titolo nell'arsenale terapeutico del post-infarto, oltre ad antiaggregan-

ti, betabloccanti e statine, gli ACE-inibitori. Nonostante le forti raccomandazioni, i dati rilevati sul territorio italiano negli ultimi anni ne rivelano una prescrizione subottimale: nel corso del primo anno dopo l'evento acuto viene trattato con ACE-inibitore o bloccante recettoriale dell'angiotensina II meno dei due terzi dei pazienti infartuati (*J Cardiovasc Med* 2009; may 21. Epub ahead of print).

Eppure vi è ormai comune accordo sull'opportunità del trattamento con questi farmaci precocemente, già nelle prime ore dopo l'evento acuto. Nel corso del tempo, diversi studi hanno confermato la loro capacità di migliorare la sopravvivenza a breve e a lungo termine quando somministrati entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi (*Am Heart J* 1998; 136: 213-25).

Dai dubbi alla chiarezza

A fronte di questo quadro ormai consolidato gli esordi di questo ap-

proccio terapeutico, negli anni 90, non sono stati né lineari né chiari. Se da una parte gli studi GISSI-3 e ISIS-4, rispettivamente con captopril e lisinopril, sembravano infatti dimostrare che iniziare la terapia con ACE-inibitori già dal primo giorno dall'evento acuto riduceva la mortalità nelle 4-6 settimane successive (*Lancet* 1994; 343: 1115-22; *Lancet* 1995; 345: 669-85), lo studio CONSENSUS II, con enalapril, non dimostrava gli stessi benefici.

Un importante contributo nel chiarire i possibili effetti di questi farmaci nell'immediato post-infarto è stato fornito, negli stessi anni, da un altro studio, lo SMILE (*N Engl J Med* 1995; 332: 80-5). Questo trial, con zofenopril, non solo ha infatti rivelato i benefici di questo trattamento iniziato nella prima giornata dopo l'evento infartuale acuto, ma ha anche suggerito la possibilità che questo farmaco presentasse un'attività antischemica specifica.

Figura 1

Trattamento con zofenopril entro 24 ore dall'IMA: mortalità o scompenso cardiaco grave dopo 6 settimane

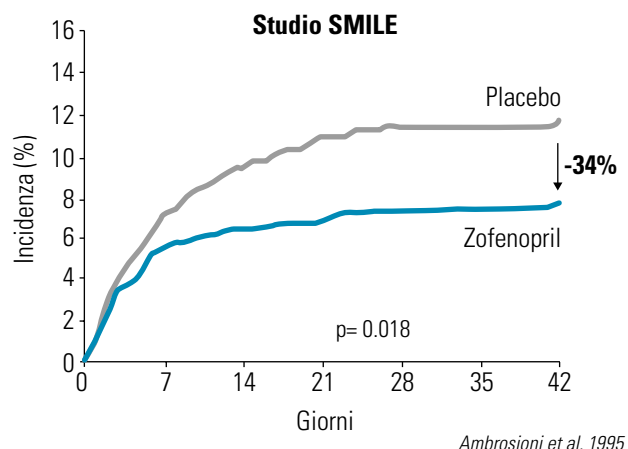
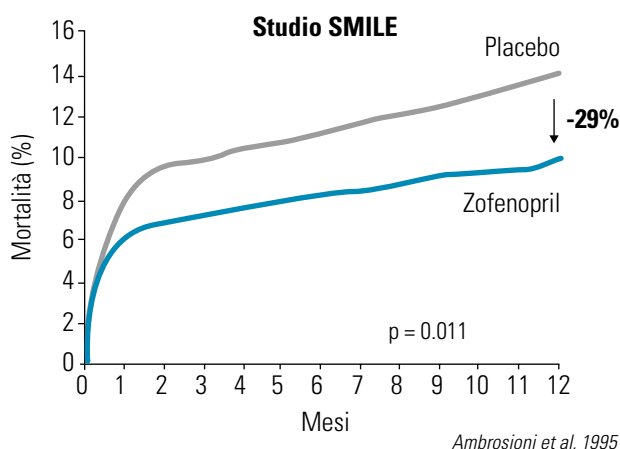


Figura 2

Trattamento con zofenopril entro 24 ore dall'IMA: mortalità dopo 1 anno



Lo studio SMILE

Lo studio SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation), randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, ha incluso 1.556 pazienti con infarto miocardico acuto anteriore, non sottoposti a trombolisi e trattati con la terapia standard, a cui è stato aggiunto placebo o zofenopril alla dose iniziale di 7.5 mg bid, poi aumentata fino a 30 mg bid dal quinto giorno e per 6 settimane (*N Engl J Med* 1995; 332: 80-5).

Durante il periodo di trattamento si è registrata, nel gruppo trattato con zofenopril, una riduzione significativa, del 34% ($p=0.018$) del rischio di mortalità o di scompenso cardiaco congestizio grave (*figura 1*), con una marcata differenza per quel che riguarda il numero di pazienti deceduti entro le 24 ore successive alla randomizzazione tra il gruppo zofenopril e placebo (1 vs 8). Questa osservazione ha suggerito come i vantaggi dell'utilizzo dell'ACE-inibitore potrebbero non essere dovuti solo all'attenuazione del rimodellamento ventricolare, già ampiamente osservata con questi farmaci, poiché questa azione richiede un periodo di tempo più lungo. L'ipotesi proposta è stata quella dell'esistenza di un effetto cardioprotettivo primario, dovuto probabilmente a una tempestiva inibizione degli effetti derivanti dall'attivazione neuromorale.

Si è inoltre registrata una riduzione significativa del 46% del rischio di scompenso cardiaco congestizio grave ($p=0.018$) e della mortalità (*tabella 1*).

Tali benefici sono stati confermati a 1 anno: il tasso di mortalità è risultato significativamente inferiore nel gruppo zofenopril (10.0%) rispetto al gruppo placebo (14.1%), con una riduzione del rischio del 29% ($p=0.011$) (*figura 2*). Questo è apparso subito un aspetto interessante, avendo dimostrato un effetto benefico a lungo termine di un trattamento di durata limitata, di sole 6 settimane.

I benefici di zofenopril sono risultati ancora superiori in pazienti a più alto rischio come gli ipertesi e i diabetici (*Am J Hypertens* 1999; 12: 665-72; *Diabetes Care* 2003; 26: 1862-8) (*figura 3*).

I meccanismi alla base di questi effetti devono essere ancora chiariti comple-

tamente. Un ruolo fondamentale nella prevenzione della cardiopatia ischemica con ACE-inibitori è molto probabilmente legato all'azione di miglioramento del profilo di rischio cardiovascolare, ma alcune evidenze suggeriscono come alcuni di essi, come zofenopril, potrebbero presentare caratteristiche farmacodinamiche in grado di offrire anche un effetto antischemico. Alla luce di questi dati è evidente che per realizzare un'efficace prevenzione secondaria dell'infarto miocardico il ruolo degli ACE-inibitori è fondamentale: le più recenti linee guida europee ne raccomandano la prescrizione, ogni volta che non sia controindicato, sicuramente in tutti i pazienti ad alto rischio, ma secondo alcuni Autori tale raccomandazione andrebbe estesa indistintamente a tutti i pazienti con infarto miocardico (*Eur Heart J* 2003; 24: 28-66).

Tabella 1

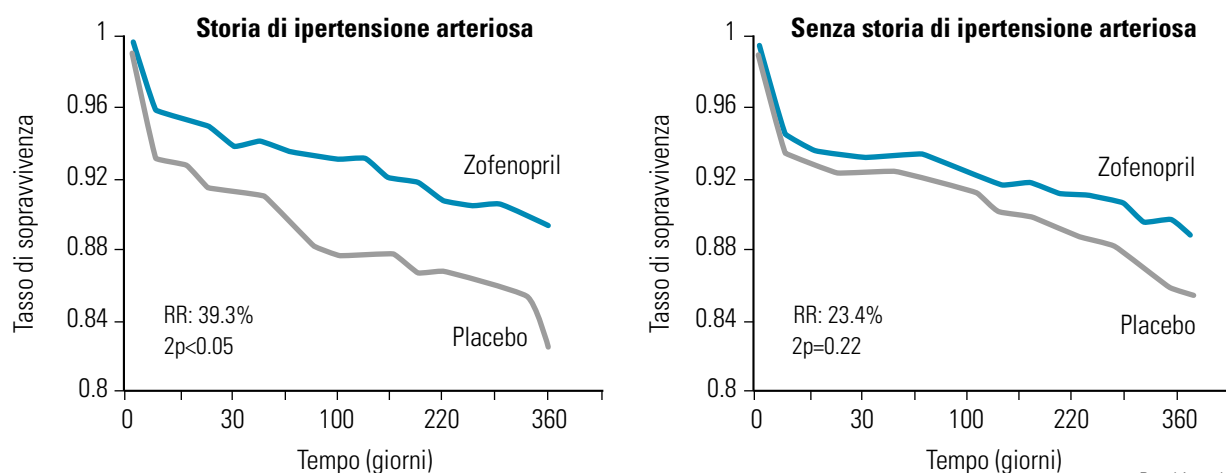
Incidenza di scompenso cardiaco congestizio grave e mortalità (endpoint primario) nello studio SMILE

Evento	Placebo n (%)	Zofenopril n (%)	RR	p
Scompenso cardiaco congestizio grave	32 (4.1)	17 (2.2)	46%	0.018
Morte	51 (6.5)	38 (4.9)	25%	0.19
Endpoint combinato	83 (10.6)	55 (7.1)	34%	0.018

Ambrosioni et al, 1995

Figura 3

Sopravvivenza a 1 anno in pazienti infartuati ipertesi o normotesi nello studio SMILE



Borghesi et al, 1999