

# EFFETTI DEL BENAZEPRIL NEL TRATTAMENTO DELLA MIOCARDIOPATIA IPERTROFICA DEL GATTO. RISULTATI DI UN'INDAGINE CLINICA MULTICENTRICA APERTA\*

CHRISTOPHE N. AMBERGER<sup>1</sup>, OLIVIER GLARDON<sup>1</sup>, TONY GLAUS<sup>1</sup>, ANGELIKA HÖRAUF<sup>1</sup>,  
JONATHAN N. KING<sup>2</sup>, HEINZ SCHMIDL<sup>2</sup>, LUTZ SCHRÖTER<sup>1</sup>, CHRISTOPHE W. LOMBARD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Swiss group of Cardiology, Prof. C.W. Lombard, Klinik für kleine Haustiere, Länggass-strasse 128, CH-3012 Bern, Switzerland

<sup>2</sup>Novartis Animal Health Inc, CH-4002, Basel, Switzerland

## Riassunto

**Obiettivi** - Valutare l'efficacia del benazepril sui segni clinici e sui parametri ecocardiografici nei gatti con miocardiopatia ipertrofica primaria (HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*).

**Presupposti** - Gli ACE-inibitori hanno effetti positivi nei pazienti umani con HCM e contribuiscono a ridurre l'ipertrofia miocardica. L'aggiunta di uno di questi agenti al trattamento standard della miocardiopatia ipertrofica nel gatto può risultare utile.

**Metodi** - Nel corso di un'indagine clinica aperta durata un anno e condotta presso 5 centri in Svizzera sono stati esaminati in totale 32 gatti con insufficienza cardiaca congestizia asintomatica o stabilizzata (di classe Ib, II o IIIa) secondo la classificazione ISACHC). Di questi gatti, 28 sono stati assegnati a uno dei seguenti due gruppi di trattamento: 1) sola terapia standard (ST) (n = 9), mediante somministrazione di una formulazione long-acting di diltiazem (6-9 mg/kg sid) e acido acetilsalicilico facoltativo (50 mg due volte alla settimana), oppure 2) la stessa ST più benazepril (0,33 – 0,75 mg/kg sid, n = 19).

**Risultati** - I gatti trattati con benazepril hanno manifestato un calo statisticamente significativo (media  $\pm$  SEM = 0,11  $\pm$  0,03 mm/mese, p = 0,002) nello spessore della parete del ventricolo sinistro (LVWD) rispetto al valore basale, mentre nei gatti trattati con la sola ST non sono state osservate modificazioni (aumento di 0,02  $\pm$  0,04 mm/mese, p = 0,66). Le differenze nel valore di LVWD fra i due gruppi hanno raggiunto un significato statistico (p = 0,02). I gatti trattati con benazepril hanno dimostrato un maggior miglioramento dei segni clinici (20-53%) rispetto a quelli trattati con la sola ST (0-20%), ma le differenze fra i due gruppi non sono state statisticamente significative (p > 0,1). Non sono state osservate fra i due gruppi differenze di spessore del setto interventricolare (IVSD) o del rapporto fra atrio sinistro e radice dell'aorta (LA/Ao).

**Conclusioni** - Il benazepril ha determinato alcuni effetti positivi sui segni clinici e sul rimodellamento cardiaco nei gatti con HCM ed è stato ben tollerato. Questi risultati, tuttavia, dovranno essere confermati attraverso altri studi controllati.

## Summary

**Objectives** - To evaluate the efficacy of benazepril on clinical signs and echocardiographic parameters in cats with primary hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

**Background** - ACE-inhibitors have positive effects in man with HCM, and contribute to a reduction of myocardial hypertrophy. Addition of an ACE-inhibitor to the standard treatment of HCM in cats may have beneficial effects.

\* Da "Journal of Veterinary Cardiology" Vol. 1, No. 1, Maggio 1999, 8. Con l'autorizzazione dell'Editore.

**Methods** - A total of 32 cats which were either asymptomatic or in stabilised congestive heart failure (ISACHC\* class Ib, II or IIIa) were included in a one-year, prospective, open-label, clinical trial in 5 centres in Switzerland. 28 of these cats were allocated to one of two treatment groups: 1) standard therapy (ST) alone (n=9), consisting of a long-acting formulation of diltiazem (6-9 mg/kg sid) and optional acetylsalicylic acid (50 mg twice weekly, or 2) the same ST plus benazepril (0.33 - 0.75 mg/kg sid, n=19).

**Results** - Cats treated with benazepril showed a statistically significant decrease (mean  $\pm$  SEM,  $0.11 \pm 0.03$  mm/month,  $p = 0.002$ ) in the left ventricular wall thickness (LVWD) from baseline, while no change (increase of  $0.02 \pm 0.04$  mm/month,  $p=0.66$ ) was observed in cats on ST alone. Differences in LVWD between the two groups reached statistical significance ( $p=0.02$ ). Benazepril treated cats showed more improvement in clinical signs (20-53%) than cats receiving ST alone (0-20%) but differences between the groups were not statistically significant ( $p>0.1$ ). No change in septal thickness (IVSD) or left atrial to aortic root ratio (LA/Ao) was observed in either group.

**Conclusions** - Benazepril had some beneficial effects on clinical signs and cardiac remodelling in cats with HCM and was well tolerated. These results, however, need to be confirmed in additional controlled studies.

## INTRODUZIONE

La miocardiopatia ipertrofica (HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*) è caratterizzata da ipertrofia concentrica della parete del ventricolo sinistro (LVW, *left ventricular wall*) e del setto interventricolare (IVS, *interventricular septum*) che esita in una riduzione del riempimento ventricolare. La disfunzione diastolica determina un aumento di spessore ed una riduzione della *compliance* del ventricolo sinistro (LV, *left ventricle*). Questa condizione è una causa comune di miocardiopatia nel gatto (81% della totalità dei problemi miocardici primitivi e secondari) e si riscontra, nella nostra popolazione, nello 0,34% del totale dei casi clinici.<sup>1</sup> Questa percentuale è minore di quella segnalata negli Stati Uniti (1,6% nel North Carolina<sup>2</sup>). Durante lo sviluppo della malattia, in cui si ha un'ipertrofia cardiaca progressiva dovuta all'espressione fenotipica della mutazione del gene, si instaurano delle elevate pressioni di riempimento diastolico del ventricolo sinistro, associate a riduzione della gittata cardiaca, che causano ingrossamento dell'atrio sinistro (LA, *left atrial*), ipertensione venosa polmonare ed edema. La stasi del sangue nell'atrio sinistro ingrossato predispone al tromboembolismo aortico.

Molti aspetti del trattamento della HCM del gatto possono essere fatti oggetto di discussione. L'unica indagine controllata sugli effetti positivi di questa terapia è stata effettuata utilizzando il diltiazem.<sup>3</sup> Questo antagonista dei canali del calcio è dotato di effetti positivi sulla frequenza cardiaca, migliora il rilassamento ventricolare e riduce lo spessore della parete alla dose di 1 mg/kg TID. Una recente indagine farmacocinetica nel gatto ha suggerito di utilizzare la forma *long-acting* del diltiazem alla posologia di 10 mg/kg SID. Sfortunatamente, nel gatto<sup>5</sup> il farmaco non possiede effetti sull'aggregazione piastrinica come ha invece nell'uomo.<sup>6</sup>

Altri autori raccomandano l'uso degli agenti di blocco dei recettori beta-adrenergici, basandosi sull'esperienza clinica empirica nel gatto e sulla loro azione positiva nell'uomo. La fisiopatologia della HCM nel gatto e nell'uomo è simile,<sup>7</sup> e la principale differenza è il predominio dell'ipertrofia settale nei pazienti umani.<sup>8</sup> Dal momento che un beta-bloccante ad azione breve, l'esmololo, si è dimostrato efficace nei gatti con HCM con ostruzione del cono arte-

rioso del ventricolo sinistro,<sup>9</sup> il presupposto razionale su cui si fonda l'impiego a lungo termine di beta<sub>1</sub>-bloccanti selettivi è quello di aumentare il volume ventricolare, ridurre la contrattilità e diminuire l'ostruzione del cono arterioso. Nei gatti con gradienti di deflusso del ventricolo sinistro e sincope, dosi elevate di beta-bloccanti non selettivi sono risultate in grado di sopprimere i segni clinici, come la debolezza o lo svenimento, ed indurre un significativo calo della frequenza cardiaca.<sup>10</sup>

Il trattamento standard attualmente raccomandato per la HCM nel gatto prevede l'impiego iniziale del diltiazem seguito poi dal passaggio ai beta-bloccanti se la risposta clinica non è ottimale.<sup>11</sup> Come terapia aggiuntiva, per il controllo dell'insufficienza cardiaca congestizia possono risultare utili gli inibitori dell'enzima angiotensina-convergente (ACE-I). È stato riferito che l'enalapril è efficace per ridurre l'insufficienza cardiaca congestizia causata da altre malattie nel gatto,<sup>11</sup> ed ha contribuito al miglioramento del quadro clinico in felini con HCM.<sup>12</sup> Uno svantaggio teorico degli ACE-I potrebbe essere la vasodilatazione arteriolare, che può aumentare l'entità del movimento anteriore sistolico della valvola mitrale e, quindi, il gradiente di deflusso del ventricolo sinistro, e secondariamente aggravare il rigurgito mitrale.

Gli ACE-I, d'altra parte, sono caratterizzati nel gatto da due importanti vantaggi. In primo luogo, il blocco *long-acting* dell'angiotensina (superiore al 90% a distanza di 24 ore dalla somministrazione di una singola dose per os<sup>13</sup>) ha effetti positivi sulla concentrazione di aldosterone in circolo. I gatti con HCM presentano livelli plasmatici più elevati di questo ormone e rispondono bene agli ACE-I. In secondo luogo, concentrazioni elevate di angiotensina II tissutale (Ang II) contribuiscono al rimodellamento miocardico (induzione dell'ipertrofia dei miociti). L'uso degli ACE-I, con il potente blocco tissutale della conversione dell'Ang I in Ang II, dovrebbe contrastare la fibrosi e l'ipertrofia miocardiche. È stato dimostrato che la progressione dell'ipertrofia cardiaca viene modificata dall'azione degli ACE-I nell'uomo<sup>14</sup> e nel ratto<sup>15</sup>.

È stato anche dimostrato che il benazepril, un potente inibitore dell'ACE plasmatico e tissutale,<sup>16</sup> è dotato di caratteristiche che ne rendono particolarmente interessante la possibilità di impiego nel gatto. Determina un'inibizio-

ne di lunga durata dell'ACE plasmatica, che dovrebbe consentire un'unica somministrazione giornaliera e, in particolare, non richiederebbe la correzione del dosaggio in caso di insufficienza renale, dal momento che il suo metabolita attivo, il benazeprilato, viene eliminato principalmente per via biliare.<sup>13</sup>

Il principale obiettivo del nostro studio è stato quello di verificare l'efficacia del benazepril, somministrato in aggiunta alla terapia standard, in gatti con HCM. Come indicatori di effetti positivi del trattamento si è deciso di utilizzare il miglioramento della risposta clinica e dei parametri ecocardiografici (riduzione dell'ipertrofia del ventricolo sinistro), nonché delle condizioni cliniche (assenza di effetti collaterali, come l'eccessiva riduzione della pressione sanguigna) e della speranza di vita.

## METODI E PAZIENTI

I gatti con HCM idiopatica, con o senza segni clinicamente manifesti (appartenenti alla classe Ib, IIIa secondo la classificazione ISACHC)\* da utilizzare per questo studio, sono stati reclutati nell'arco di due anni in 5 centri in Svizzera (Tab. 1).

### Criteri di inclusione

Doveva essere presente un'ipertrofia della parete libera e/o del setto superiore a 6 mm, con ulteriore dilatazione dell'atrio sinistro (LA/Ao > 1,2). L'accorciamento frazionale del ventricolo sinistro poteva essere normale o aumentato. È stato accettato un preventivo trattamento con farmaci cardioattivi quali diuretici, diltiazem, beta-bloccanti ed antiaritmici, per stabilizzare i pazienti con insufficienza cardiaca prima della prova. Tutti i farmaci, con l'eccezione della furosemide e del diltiazem, sono stati sospesi almeno 4 giorni prima dell'inizio dell'indagine.

### Criteri di esclusione

Sono stati esclusi dallo studio i gatti con cause note di ipertrofia cardiaca secondaria come l'ipertiroidismo ( $T_4 > 3,6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ), l'ipertensione (pressione sistolica [SBP] > 170, pressione diastolica [DBP] > 125 e pressione me-

dia [MBP] > 145 mm Hg) o con nefropatia primaria (azotemia > 12 mmol/l, creatinina > 180  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ) e difetti congeniti come la stenosi aortica. Ulteriori motivi di esclusione sono stati la condizione di gravidanza, l'ipoglicemia (diabete non stabilizzato) o l'asma e il contemporaneo trattamento con ACE-I per un periodo di durata superiore a 2 settimane (anche dopo un periodo di sospensione di 4 giorni).

## Protocollo dello studio

È stata effettuata un'indagine aperta con gruppi paralleli. Tutti i gatti sono stati sottoposti ad un regime terapeutico standard basato sull'impiego di 30 mg di Diltiazem Mepha® retard\* (1/2 compressa da 60 mg) o 45 mg di Diltiazem® retard\*\* (1/2 compressa da 90 mg) una volta al giorno, corrispondenti ad una dose di Diltiazem *long-acting* di 6-9 mg/kg, ed è stata effettuata una profilassi facoltativa della trombosi con acido acetilsalicilico (50 mg due volte alla settimana).

I gatti sono stati assegnati, secondo un criterio di casualità, ad uno dei seguenti due gruppi: 1) un gruppo di trattamento, al quale veniva somministrato anche il benazepril\*\*\* (2,5 mg una volta al giorno per gatti fino a 7,5 kg [0,33-0,75 mg/kg]) oppure 2) un gruppo di controllo non trattato con ACE inibitori (solo terapia standard). Si è deciso di adottare un target di dosaggio di 0,5 mg/kg di benazepril una volta al giorno, dal momento che, in un'indagine precedente, questa era stata la posologia più bassa capace di determinare la massima inibizione dell'attività plasmatica dell'ACE per 24 ore nel gatto.<sup>12</sup>

Questo dosaggio ha determinato un'inibizione del 100% dell'ACE plasmatica in coincidenza del momento di picco dell'effetto (dopo due ore) ed un'inibizione superiore al 90% che persisteva dopo 24 ore.<sup>13</sup>

\*PROC TTEST; SAS Institute Inc., SAS®/STAT® Software: Changes and Enhancements through release 6.11, Cary, NC: SAS Institute Inc., 1989. 217-261 pp.

\*\*PROC FREQ; SAS Institute Inc., SAS/STAT® User's Guide, Version 6, Fourth Edition, Volume 1, Cary, NC: SAS Institute Inc., 1989. 851-889 pp.

\*\*\*PROC MIXED; SAS Institute Inc., SAS® Technical Report P-229, SAS/STAT® Software: Changes and Enhancements, Release 6.07, Cary, NC: SAS Institute Inc., 1992. 289-366 pp.

**Tabella 1**  
Caratteristiche di base dei gatti al giorno 0 (visita 1)

Parametro	Benazepril + Terapia standard (n = 19)	Terapia standard (n = 9)
Età (in anni) – media ± SD	5,4 (3,6)	4,8 (3,7)
Sesso – numero (%) di maschi	16 (84,2%)	7 (77,8%)
LVWD (mm) – media ± SD	7,99 ± 1,57	7,38 ± 1,68
IVSD (mm) – media ± SD	5,97 ± 1,66	5,67 ± 1,52
LA/AO – media ± SD	1,70 ± 0,49	1,61 ± 0,51

## Esami previsti e parametri determinati

**Esame iniziale (valutazione di base):** ciascun paziente è stato inserito nell'indagine dopo un accurato esame clinico cardiovascolare, con misurazione della pressione sanguigna, registrazione di un tracciato ECG, radiografia del torace ed ecocardiografia.

È stato anche effettuato il profilo biochimico, comprendente come minimo la determinazione dei livelli di urea, creatinina, glucosio e T<sub>4</sub>.

Sono state previste *visite di follow-up* a distanza di 1, 3, 6 e 12 mesi dall'inizio della prova, nel corso delle quali venivano effettuati l'esame clinico, la misurazione della pressione sanguigna e gli esami ecocardiografici. Facoltativamente, sono stati eseguiti, a seconda delle necessità, tracciati elettrocardiografici, radiografie del torace e indagini di laboratorio.

È stata effettuata una valutazione generale delle condizioni del gatto (appetito, comportamento, tipo di respirazione, ecc...) interrogando opportunamente i proprietari e classificando le risposte sulla base di una scala numerica così articolata: 0 (peggioramento), 1 (nessuna variazione), 2 (lieve miglioramento) o 3 (miglioramento eccellente).

La pressione sanguigna è stata misurata con il metodo oscillometrico (SDI-Vet BP monitor 6000) applicando un manicotto di dimensioni appropriate su un arto anteriore o alla base della coda. È stata calcolata la media di tre misurazioni consecutive. In questo modo è stato determinato il valore basale (al giorno 0) e poi dopo l'inizio del trattamento (per un periodo minimo di un mese) di pressione sistolica (SBP, *systolic blood pressure*), diastolica (DBP, *diastolic blood pressure*), arteriosa (MBP, *mean arterial blood pressure*) e frequenza cardiaca (HR, *heart rate*).

Gli esami ecocardiografici, come le indagini 2D, M-Mode, PW e CW-Doppler della velocità del flusso aortico sono state eseguite secondo gli standard accettati.<sup>17</sup> Le misurazioni usuali sono state rilevate con il metodo M-Mode guidato in 2D su immagini ad asse breve. Le dimensioni di LVWD ed IVSD sono state determinate in mm e la grandezza relativa dell'atrio sinistro è stata espressa come rapporto LA/Ao.

## Fini dell'indagine

Dal momento che tutti i nostri gatti presentavano un'ipertrofia isolata della parete libera del ventricolo sinistro o un'ipertrofia simmetrica (settale e parietale) il fine primario della prova è stato quello di ottenere una variazione del valore di LVWD al termine dell'indagine, dopo 12 mesi. I pazienti con significativo peggioramento dell'insufficienza cardiaca (non migliorata da una modificazione dei farmaci autorizzati), venuti a morte o soppressi eutanasicamente sono stati esclusi dall'indagine. Fini secondari erano le variazioni di IVSD, LA/Ao, segni clinici e parametri emodinamici (SBP, DBP, MBP ed HR).

## Analisi statistica

- Tutti i test sono stati effettuati utilizzando un livello di significatività a due code fissato a  $p < 0,05$ .

- Le differenze nei parametri a livello basale fra i due gruppi sono state esaminate utilizzando il test  $t^*$  (età, LVWD, IVSD ed LAAO) e quello di Fisher\*\* (razza, sesso).
- Per i segni clinici, è stato effettuato il confronto delle differenze nella distribuzione dei punteggi in occasione delle visite 2 e 5, utilizzando il test di Fisher\*\*.
- Le modificazioni della variabile primaria LVWD e di quelle secondarie (IVSD, LA/Ao) sono state confrontate nel tempo (visite da 1 a 5) con il test ANOVA per misurazioni ripetute\*\*\*. Per la struttura di errore all'interno di ciascun gatto è stato utilizzato un modello autoregressivo (AR). Dopo i calcoli iniziali, sono state introdotte come covariabili età, sesso e razza.
- Prima e dopo il trattamento, nel gruppo dei soggetti ai quali è stato somministrato il benazepril sono state confrontate le variazioni dei parametri emodinamici (SBP, DBP, MBP ed HR) con i test  $t$  accoppiati.\*\*\*\*

## RISULTATI

Fra gennaio 1996 e gennaio 1998, presso 5 centri in Svizzera sono stati reclutati in totale 32 gatti, esaminati come clienti diretti di queste strutture oppure inviati ad esse per un consulto. Sono stati esclusi 4 gatti del gruppo trattato con benazepril (due a causa di una evoluzione in miocardiopatia restrittiva o non classificata, uno perché il proprietario ha sospeso il trattamento ed uno perché il gatto [classe IIIa] è morto due giorni dopo l'inizio della terapia, dal momento che il proprietario decise per l'eutanasia a causa di un edema polmonare persistente senza variazioni dei segni clinici.)

In totale, sono stati quindi reclutati per lo studio 28 casi, 19 inseriti nel gruppo trattato con benazepril e 9 in quello standard (Tab. 1). Solo 7 soggetti (26%) hanno raggiunto la fine della prova (visita 5, 12 mesi). In totale, 3 gatti (11%) sono stati trattati, rispettivamente, solo per 1 e 6 mesi quando i dati sono stati analizzati. I restanti soggetti erano morti (per insufficienza cardiaca congestizia [8] o tromboembolismo arterioso [3],  $n=11$ , 41%) o non sono più stati presentati ai controlli di *follow-up* per trasferimento del cliente [3], perché investiti da un'automobile [2] o per altre malattie concomitanti [2],  $n=7$ , 26%), durante i 12 mesi della prova. La percentuale di scarto dei casi è stata simile nei due gruppi. Il numero di gatti rimasti nell'indagine a distanza di 1, 3, 6 e 12 mesi è stato rispettivamente di 19, 14, 10 e 4 nel gruppo trattato con benazepril e 8, 8, 4 e 3 in quello sottoposto a terapia standard. Le ragioni della perdita di questi casi sono risultate simili nei due gruppi (insufficienza cardiaca [ $N=7$  nel gruppo trattato con benazepril,  $N=4$  nel gruppo standard], morte accidentale o interruzione del *follow-up* causa trasferimento del cliente).

\*PROC TTEST; SAS Institute Inc., SAS®/STAT® Software: Changes and Enhancements through release 6.11, Cary, NC: SAS Institute Inc., 1989. 217-261 pp.

\*\*PROC FREQ; SAS Institute Inc., SAS/STAT® User's Guide, Version 6, Fourth Edition, Volume 1, Cary, NC: SAS Institute Inc., 1989. 851-889 pp.

\*\*\*PROC MIXED; SAS Institute Inc., SAS® Technical Report P-229, SAS/STAT® Software: Changes and Enhancements, Release 6.07, Cary, NC: SAS Institute Inc., 1992. 289-366 pp.

\*\*\*\*PROC MEANS; SAS Institute Inc., SAS® Procedures Guide, Version 6, Third Edition, Cary, NC: SAS Institute Inc., 1990. 365-387 pp.

Nell'indagine, è stata presa in considerazione una vasta gamma di razze (8 in totale, con il predominio dei soggetti domestici a pelo corto), pesi (da 1,8 a 6,5 kg) ed età (da 2 a 12 anni). I segni clinici dell'insufficienza cardiaca erano presenti in 20 gatti, 9 dei quali mostravano anche un tromboembolismo arterioso, mentre 8 erano asintomatici.

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative ( $p < 0,3$ ) nelle variabili relative ad età, sesso, LVWD, IVSD, LA/Ao fra i due gruppi all'inizio dell'indagine. Invece, esisteva una differenza statisticamente significativa nella distribuzione delle razze fra i gruppi ( $p = 0,03$ ), con un maggior numero di soggetti domestici a pelo corto nel gruppo trattato con benazepril e più gatti di razza pura in quello sottoposto a terapia standard.

Al momento della determinazione dei valori basali, la popolazione presentava (media  $\pm$  SD) livelli plasmatici di urea di  $10,19 \pm 1,41$  mmol/l (normale =  $<180$  mmol/l), e concentrazioni di creatinina di  $142,16 \pm 24,71$   $\mu$ mol/l (normale =  $<180$   $\mu$ mol/l). La concentrazione media ( $\pm$  SD) di  $T_4$  era di  $2,52 \pm 0,72$   $\mu$ g/100 ml (normale =  $<3,6$   $\mu$ g/100 ml).

Tutti i gatti presentavano un'ipertrofia isolata della parete posteriore oppure un'ipertrofia più globale della parete del ventricolo sinistro e del setto. Non sono state invece riscontrate ipertrofie isolate del setto con procidenza nel cono arterioso o movimenti arteriosi sistolici della valvola mitrale. L'eterogeneità delle variazioni della struttura miocardica era molto marcata.

## 1. Fine primario (LVWD)

Nella Figura 1A sono illustrati i tracciati (*plot*) del valore di LVWD per ciascun gatto in ogni momento di tempo. Nella Figura 1B si possono osservare quelli plot della variazione di LVWD rispetto al valore basale per ciascun gatto. Il LVWD non è variato rispetto al valore basale nei gatti trattati con terapia standard ( $p = 0,002$ ). Le differenze fra le inclinazioni dei due gruppi hanno raggiunto la significatività statistica ( $p = 0,02$ ). Le pendenze  $\pm$  SEM dei tracciati della variazione di LVWD in funzione del tempo sono state stimate pari a  $-0,11 \pm 0,03$  mm/mese ( $p = 0,002$ ) per i soggetti trattati con il benazepril e  $0,02 \pm 0,04$  mm/mese ( $p = 0,66$ ) per quelli sottoposti alla sola terapia standard.

Quindi, il benazepril ha determinato una riduzione di LVWD pari a circa 0,1 mm al mese.

Non è stato osservato alcun effetto statisticamente significativo di nessuna delle covarianti su LVWD o variazioni di LVWD rispetto al valore basale (età,  $p = 0,81$ ; razza,  $p = 0,86$ ; sesso,  $p = 0,13$ ).

## 2. Fini secondari (IVSD, LAAO)

Nelle Figure 2A e 2B sono illustrati i tracciati in funzione del tempo del IVSD e della sua variazione in confronto al valore basale. In nessuno dei due gruppi sono state notate modificazioni del IVSD (benazepril  $p = 0,49$ ; terapia standard  $p = 0,63$ ).

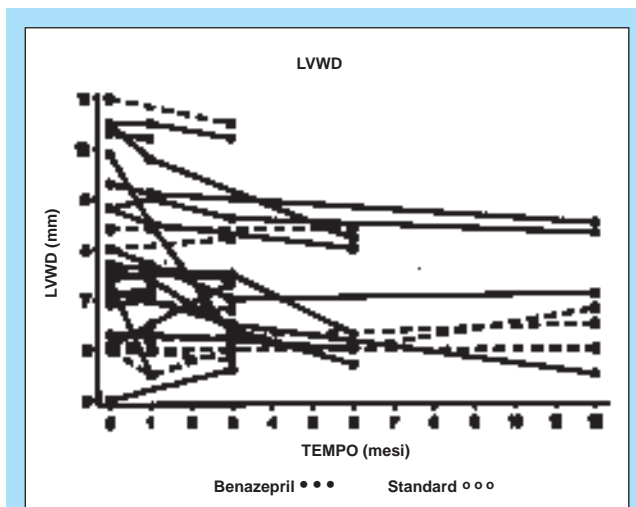


Figura 1A

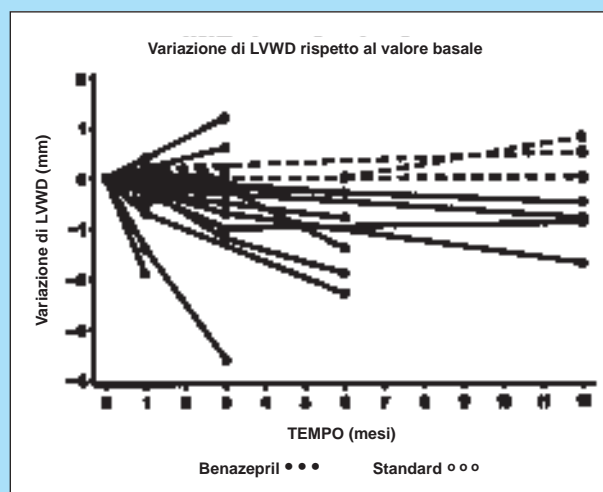


Figura 1B

FIGURA 1 - (A) Tracciati dello spessore della parete del ventricolo sinistro (LVWD) in funzione del tempo in gatti trattati con la terapia standard da sola o associata al benazepril. (B) Tracciati della variazione rispetto al valore basale dello spessore della parete del ventricolo sinistro (LVWD) in funzione del tempo in gatti trattati con terapia standard da sola o associata al benazepril.

Nelle Figure 3A e 3B, sono riportati in funzione del tempo i valori di LA/Ao e le loro modificazioni rispetto a quelli basali. Un gatto è stato considerato un *outlier* statistico a causa di un'evoluzione atipica (indicata con un \* nelle Figure 3A e 3B). Nessun cambiamento nei valori di LA/Ao è stato riscontrato negli altri gatti.

(Compreso l'*outlier*, benazepril  $p = 0,26$ , terapia standard  $p = 0,82$ ; escluso l'*outlier*, benazepril  $p = 0,81$ , terapia standard  $p = 0,76$ ).

## 3. Segni clinici

In occasione di tutte le visite, è stato riscontrato un miglioramento (variabile da lieve ad eccellente) in un numero di gatti maggiore nel gruppo trattato con benazepril che in quello sottoposto alla sola terapia standard (Tab. 2). A 1, 3, 6 e 12 mesi, è stato rilevato un miglioramento (con pun-

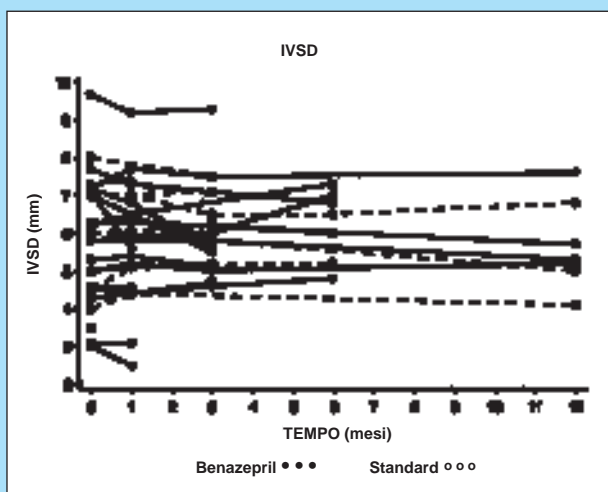


Figura 2A

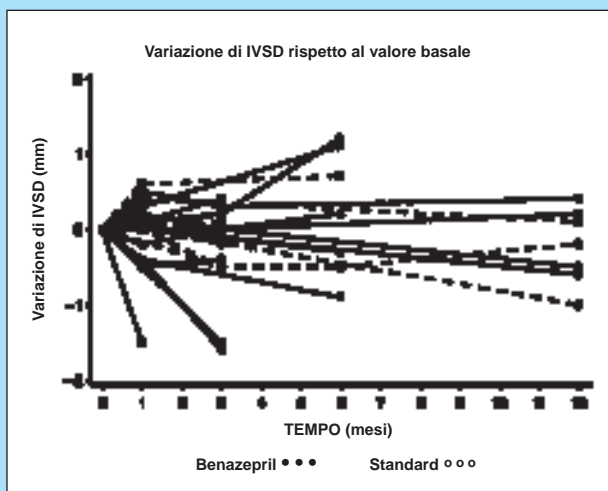


Figura 2B

FIGURA 2 - (A) Tracciati dello spessore della parete del setto interventricolare (IVSD) in funzione del tempo in gatti trattati con la terapia standard da sola o associata al benazepril. (B) Tracciati della variazione rispetto al valore basale dello spessore del setto interventricolare (IVSD) in funzione del tempo in gatti trattati con terapia standard da sola o associata al benazepril.

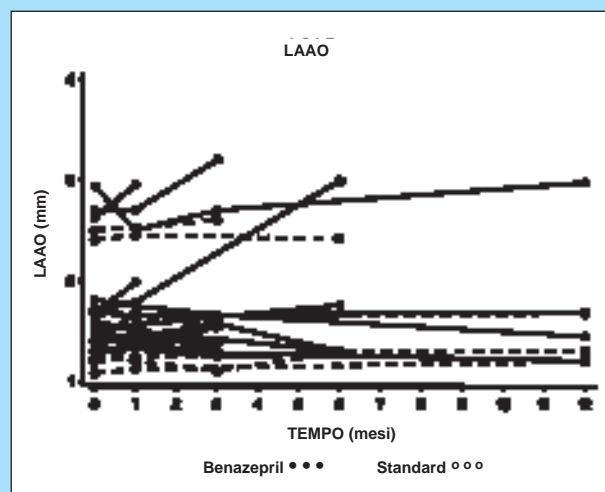


Figura 3A

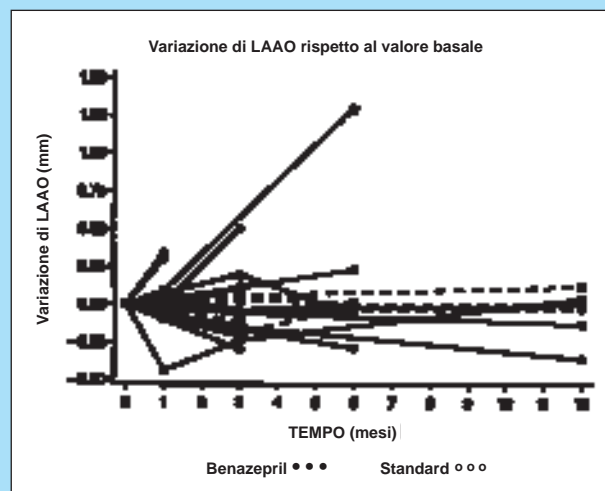


Figura 3B

FIGURA 3 - (A) Il rapporto del diametro dell'atrio sinistro con quello della radice dell'aorta (LAAO) in gatti trattati con terapia standard da sola o associata al benazepril. Un gatto (indicato come \*) è stato considerato come outlier statistico. (B) Tracciati della variazione rispetto al valore basale del diametro dell'atrio sinistro con quello della radice dell'aorta (LAAO) in funzione del tempo in gatti trattati con terapia standard da sola o associata al benazepril. Un gatto (indicato come \*) è stato considerato come outlier statistico.

Tabella 2  
Criteri di valutazione soggettivi per le variazioni dei segni clinici nei gatti

Punteggio*	1 mese		3 mesi		6 mesi		12 mesi	
	Ben	ST	Ben	ST	Ben	ST	Ben	ST
0	3	1	1	1	2	0	1	0
1	6	3	5	4	2	2	1	3
2	10	1	4	0	1	0	2	0
3	0	0	1	0	0	0	0	0
valore di p**	0,43		0,37		0,62		0,26	
valore di p***	0,33		0,12		1		0,43	

Ben = benazepril, ST = terapia standard

\*In confronto al valore basale (giorno 0): 0 = peggioramento, 1 = nessuna variazione, 2 = lieve miglioramento, 3 = eccellente miglioramento

\*\*Confronto con il test di Fisher della distribuzione dei punteggi 0, 1, 2, 3

\*\*\*Confronto con il test di Fisher della distribuzione dei punteggi 0 o 1 versus 2 o 3

**Tabella 3**  
**Valori della pressione sistolica, diastolica e media e della frequenza cardiaca dei gatti prima e dopo il trattamento con benazepril**

	Prima del trattamento (giorno = 0) Media $\pm$ SD	Dopo il trattamento (giorno t) Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD Variazione (giorno t - giorno 0)	valore di p (test p accoppiati)
SBP (mm Hg)	151 $\pm$ 16	145 $\pm$ 12	-6,1 $\pm$ 10,3 (n = 13)	0,056
DBP (mm Hg)	103 $\pm$ 17	98 $\pm$ 12	-6,3 $\pm$ 13,5 (n = 13)	0,12
MBP (mm Hg)	119,7 $\pm$ 17,5	113,8 $\pm$ 13,1	-7,3 $\pm$ 14,7 (n = 13)	0,10
HR (bpm)	163 $\pm$ 26	169 $\pm$ 35	+4,6 $\pm$ 27,0 (n = 13)	0,54

SBP = pressione sistolica; DBP = pressione diastolica; MBP = pressione media; HR = frequenza cardiaca.

teggio di 2 o 3) nel 53, 45, 20 e 50% dei gatti del gruppo trattato con benazepril e nel 25, 0, 0 e 0% di quello sottoposto a terapia standard, rispettivamente. Le differenze fra i due gruppi non hanno raggiunto la significatività statistica in nessun momento ( $p > 0,1$ ).

#### 4. Pressione arteriosa (SBP, DBP, MBP, HR)

Nel gruppo trattato con benazepril SBP, DBP ed MBP hanno dimostrato una tendenza alla riduzione e la HR era leggermente più elevata dopo il trattamento. La variazione media di SBP tendeva ad essere statisticamente significativa solo al livello di  $p < 0,1$ . I parametri emodinamici non sono stati misurati prima e dopo il trattamento in un sufficiente numero di gatti del gruppo trattato con terapia standard ( $n=2$ ) per consentire di trarre delle conclusioni.

## DISCUSSIONE

L'obiettivo dello studio era quello di valutare l'effetto dell'aggiunta di benazepril al solo trattamento standard dei gatti con HCM. I soggetti nei quali è stata utilizzata la terapia standard a base di diltiazem (integrato in alcuni casi da acido acetilsalicilico) sono stati assegnati, secondo un criterio di casualità, ad un gruppo trattato con benazepril oppure ad un altro non sottoposto ad ulteriori trattamenti nell'ambito di un'indagine aperta in parallelo. I risultati dimostrano che, in confronto ai gatti trattati solo con la terapia standard, l'aggiunta del benazepril ha determinato una riduzione statisticamente significativa dello spessore della parete del ventricolo sinistro. Fra i due gruppi non erano presenti differenze dello spessore del setto interventricolare e del rapporto LA/Ao. In un numero più elevato di gatti trattati con benazepril è stato riscontrato un miglioramento dei segni clinici, ma le differenze fra i due gruppi non hanno raggiunto la significatività statistica.

Non sono stati notati effetti collaterali indesiderati del benazepril. Oltre alle conseguenze della ACE-inibizione sui livelli dell'aldosterone, ci si attende che il calo dell'AngII riduca la pressione sanguigna. La diminuzione di quest'ultima negli animali con insufficienza a bassa gittata può esitare nell'aggravamento dei segni clinici dovuti all'ipotensione. I nostri risultati indicano che la pressione sanguigna tendeva a diminuire nei gatti trattati con benazepril,

ma l'effetto era soltanto lieve e statisticamente non significativo. Il calo minimo o assente della pressione può essere una spiegazione del motivo per cui i gatti con HCM ed insufficienza a bassa gittata non mostrano alcun deterioramento clinico associato all'impiego del benazepril a questa dose. La riduzione di spessore della parete ventricolare sinistra è sembrata essere la sola risposta emodinamica al benazepril misurabile, in confronto al trattamento con il solo diltiazem. Questo risultato può indicare che il benazepril inibisce l'ACE tissutale e possiamo sperare che l'uso di questo farmaco causi una riduzione dell'ipertrofia ventricolare influenzando sul rimodellamento del ventricolo e sulla progressione della malattia. La ragione per cui la dimensione del setto interventricolare non ha risposto come quella della parete libera del ventricolo sinistro è probabilmente data dall'eterogeneità della nostra popolazione felina,<sup>17</sup> con l'ipertrofia asimmetrica che interessava principalmente la parete libera del ventricolo sinistro. Tuttavia, dobbiamo pensare ad altri problemi correlati al rimodellamento miocardico. Una riduzione dello spessore della parete libera può indicare solo una progressione della malattia,<sup>18,19</sup> e forse l'efficacia degli ACE inibitori è correlata solo al miglioramento clinico, insieme al prolungamento secondario dell'attività della bradichinina ed agli effetti positivi sulle endoteline,<sup>20</sup> entrambi responsabili della prolungata vasodilatazione periferica.

I nostri dati non provano in modo definitivo che il benazepril sia stato l'unico fattore responsabile della riduzione dello spessore miocardico o del miglioramento dei segni clinici. È necessario prendere in considerazione altri tre parametri. In primo luogo, esiste una variazione teorica di osservatore nella misurazione degli indici ecocardiografici (variazione intraosservatore per ripetute misurazioni pari a circa il 10%<sup>21,22</sup>) e bisogna prendere in considerazione le variazioni tecniche sistematiche. In secondo luogo, le modificazioni miocardiche possono comparire spontaneamente nel tempo durante la naturale progressione del rimodellamento ventricolare in questo processo dinamico.<sup>18</sup> Due gatti hanno dovuto essere esclusi dallo studio ed hanno sviluppato un'abnorme dilatazione del ventricolo destro e modificazioni muscolari asimmetriche che non abbiamo potuto spiegare come una forma comune di HCM, bensì come un'altra forma di miocardiopatia idiopatica (distrofia restrittiva o aritmogena del ventricolo destro<sup>23</sup>). In terzo luogo, bisogna pensare alle variazioni del precarico e del postcarico indotte dagli ACE inibitori. L'ACE inibizione tissutale (o

## \* Sistema di classificazione dell'insufficienza cardiaca secondo l'ISACHC (International Small Animal Cardiac Health Council)

**Classe I.** Paziente asintomatico (cardiopatia non associata a segni clinici). L'alterazione cardiaca è rilevabile (ad es., per la presenza di soffi, aritmie o ingrossamenti delle camere dimostrabili radio- o ecocardiograficamente), ma il paziente non presenta una malattia chiaramente manifesta e non mostra i segni di insufficienza cardiaca. Questo stadio può essere così suddiviso:

**Classe I A.** Presenza di segni di cardiopatia senza manifestazioni di tipo compensatorio (ipertrofia ventricolare con sovraccarico volumetrico o pressorio).

**Classe I B.** Presenza di segni di cardiopatia e di manifestazioni di tipo compensatorio (ipertrofia ventricolare con sovraccarico volumetrico o pressorio) dimostrabili radio- ed ecocardiograficamente.

**Classe II.** Insufficienza cardiaca lieve o moderata.

I segni clinici dell'insufficienza cardiaca sono evidenti a riposo o dopo un lieve esercizio ed influiscono negativamente sulla qualità della vita. Le tipiche manifestazioni della condizione sono rappresentate da intolleranza all'esercizio, tosse, tachipnea, lieve difficoltà respiratoria (dispnea) ed ascite lieve o moderata. In genere non è presente un'ipoperfusione a riposo. A questo stadio è spesso indicato il trattamento a domicilio.

**Classe III.** Insufficienza cardiaca avanzata.

I segni clinici dell'insufficienza cardiaca avanzata sono immediatamente evidenti. Possono essere rappresentati da difficoltà respiratoria (dispnea), marcata ascite, profonda intolleranza all'esercizio o ipoperfusione a riposo. Nei casi più gravi, il paziente è moribondo e soffre di uno shock cardiogeno. Senza terapia è probabile la morte o la grave debilitazione. I pazienti con insufficienza cardiaca avanzata possono essere suddivisi in due categorie:

**Classe III A.** È possibile la terapia a domicilio.

**Classe III B.** È indispensabile l'ospedalizzazione (presenza di shock cardiogeno, edema polmonare potenzialmente letale o imponente versamento pleurico).

l'azione dell'endotelina, come pure il blocco locale del miocardio, anche se l'importanza delle trasformazioni enzimatiche chimasiche [ $>50\%$ ] gioca un ruolo importante nei carnivori<sup>24</sup>) sembra essere più importante nei gatti con HCM rispetto all'ACE-inibizione plasmatica. Tuttavia, il benazepril ha apparentemente mutato le condizioni di carico del cuore, in particolare nei gatti che erano colpiti da insufficienza cardiaca congestizia prima del trattamento e successivamente hanno presentato un miglioramento dei segni clinici. Le variazioni emodinamiche probabilmente inducono ulteriori cambiamenti miocardici e modificano il rimodellamento cardiaco.

I nostri risultati sono simili a quelli di una precedente indagine retrospettiva su un altro ACE-inibitore, l'enalapril, in gatti con HCM.<sup>12</sup> In quella prova, sono state descritte le modificazioni di tutti i parametri ecocardiografici, ma erano stati somministrati altri farmaci in associazione con l'enalapril, e non c'era un gruppo di controllo. Quindi, non è stato dimostrato che gli effetti osservati fossero interamente dovuti a questo farmaco. Anche noi abbiamo riscontrato una diminuzione del setto interventricolare e del rapporto LA/Ao nel nostro studio quando abbiamo analizzato i risultati ottenuti soltanto nel gruppo trattato con il benazepril.

In conclusione, l'aggiunta del benazepril alla terapia con diltiazem nei gatti con HCM senza ostruzione dinamica del cono arterioso sinistro può influire favorevolmente sul decorso della malattia interferendo parzialmente con il rimodellamento del miocardio e la condizione di carico del cuore. I limiti di questa indagine sono

dati dal ridotto numero di casi, ma la bassa incidenza di questa malattia ha reso molto lento il reclutamento dei soggetti da esaminare. Anche il nostro criterio di inclusione di uno spessore minimo della parete del ventricolo sinistro e/o del setto superiore a 6 mm era molto severo ed ha ulteriormente ridotto il numero dei candidati. Inoltre, la realizzazione dell'indagine aperta non è stata ottimale, ma abbiamo dovuto confrontare la prima popolazione sottoposta a trattamento standard con una seconda in cui quest'ultimo è stato associato al benazepril. (Dopo un anno, abbiamo abbandonato il criterio di randomizzazione e deciso di assegnare tutti i casi al gruppo trattato con benazepril, per raggiungere un numero minimo di 20 soggetti in questo gruppo).

Per dimostrare in modo definitivo l'efficacia del benazepril in gatti con HCM e per studiarne gli effetti sulla sopravvivenza a lungo termine è necessaria una ricerca randomizzata, in doppio cieco e controllata con placebo.

### Farmaci citati:

\*Diltiazem Mepha 60 mg retard:  
Mepha Pharma AG, CH-4147 Aesch

\*\*Dilzem 90 mg retard:  
Warner Lambert AG, CH-6340 Baar

\*\*\*Benazepril 5 mg:  
Novartis Tiergesundheits, CH-4006 Basel



## Bibliografia

1. Amberger CN, Lombard CW. Prevalence of cardiovascular disease in Switzerland. *ESVC Newsletter* 1997; (12): 10-11
2. Atkins CE, Gallo AM, Kurzmann ID, Cowen P. Risks factors, Clinical signs and survival in cats with a clinical diagnosis of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy, 74 cases (1985-1989). *J Am Vet Med Assoc* 1992; 201: 613-618
3. Bright J, Golden A, Gompf R, Walker M, Toal R. Evaluation of the calcium-channel blocking agents diltiazem and verapamil for treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Int Med* 1991; 5: 272-282
4. Johnson LM, Atkins CE, Keene BW, Bai SA. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of conventional and CD-formulated Diltiazem in cats. *J Vet Int Med* 1996; 10: 316-320
5. Behrend E, Grauer G, Greco D, Rose B, Thrall A. Comparison of the effects of Diltiazem and Aspirin on platelet aggregation in cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1996; 32: 11-18
6. Anfossi G, Mularoni E, Massuco P et al. Calcium-channel blocking agent verapamil and diltiazem are inhibitors of vasopressin-induced human platelet activation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991; 11: 767-773
7. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO III et al. Hypertrophic cardiomyopathy: Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology and therapy. *N Eng J Med* 1987; 316: 780-786
8. Fox PR, Liu SK, Maron BJ. Echographic assessment of spontaneous occurring feline HCM, an animal model of human disease. *Circulation* 1995; 92: 2645-2651
9. Bonagura J, Stepien R, Lehmkuhl L. Acute effects of esmolol on left ventricular outflow obstruction in cats with hypertrophic cardiomyopathy: a Doppler echocardiographic study. *J Vet Int Med* 1991; 5: 123
10. Fox PR. Evidence for or against efficacy of Beta-Blockers and Aspirin for management of feline Cardiomyopathies. *Vet Clin N Am Small Anim Pract* 1991; 21: 1011-1022
11. Kittleson MD. CVT Update: Feline Hypertrophic cardiomyopathy, in Bonagura, ed. *Kirk's Current Veterinary Therapy XII*, Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 1995: 854-862
12. Rush JE, Freeman LM, Brown DJ, Smith FWK. The use of Enalapril in the treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Anim Hosp Assoc* 1998; 34: 38-41
13. King JN, Humbert-Droz E, Maurer M. Pharmacokinetics of benazepril and inhibition of plasma ACE-activity in cats. *Proceeding of 14th Am Coll Vet Int Med Forum* 1996: 745
14. Spinale F, Holzgrefe H, Mukhewjee R et al. Angiotensin-Converting enzyme inhibition and the progression of congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92: 2573-2581
15. Sun Y, Ratajska A, Weber KT. Inhibition of angiotensin-converting enzyme and attenuation of myocardial fibrosis by lisinopril in rats receiving angiotensin II. *J Lab Clin Med* 1995; 9: 95-101
16. Webb RL, Miller D, Traina V, Gomez HJ. Benazepril. *Cardiovascular Drug Reviews* 1990; 8: 89-104
17. Peterson E, Moise S. Heterogeneity of Hypertrophy in Feline Hypertrophic Heart Disease. *Journ. Vet. Int. Med.* 1993; 7: 183-189
18. Maron BJ, Spirito P. Implications of Left Ventricular Remodeling in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1339-1344
19. Liu SK, Roberts WC, Maron BJ. Comparison of morphologic findings in spontaneously occurring cardiomyopathy in human, cats and dogs. *Am J Cardiol* 1987; 72: 944-951
20. Horning B, Arakawa N, Drexler H. Effect of ACE-inhibition on endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: G48-G53
21. Pedersen HD, Lorentzen KA, Kristensen BO. Observer variation in the two-dimensional echocardiographic evaluation of mitral valve prolapse in dogs. *Vet Radiol & Ultrasound* 1996; 37: 367-372
22. Ladipo GOA, Dunn FG, Prongle TH et al. Serial measurements of left ventricular dimensions by echocardiography. Assessment of week-to-week, inter- and intraobserver variability in normal subjects and patients with valvular heart disease. *Br Heart J* 1980; 44: 284-289
23. Fox PR. Feline Cardiomyopathies, in Fox PR, Sisson D, Moise NS, ed. *Canine and Feline Cardiology, Principles and Clinical Practice*, 2nd Ed, WB Saunders, Philadelphia 1999: 321-358
24. Balcells E, Meng QC, Johnson WH et al. Angiotensin II formation from ACE and chymase in human and animal hearts: methods and species considerations. *Am J Physiol* 1997; 273: H1769-1774