

Gli ACE-inibitori sono tutti uguali?

Le singole molecole della classe degli ACE-inibitori presentano tra loro differenze di ordine farmacocinetico e farmacodinamico che si traducono in un diverso comportamento nella capacità di ridurre la morbilità e la mortalità lungo il continuum cardiovascolare

Gli ACE-inibitori sono la classe di farmaci più impiegata nel trattamento delle malattie cardiovascolari, in considerazione dei significativi benefici dimostrati nel ridurre il rischio di morbilità e di mortalità conseguenti a ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca, infarto miocardico, coronaropatia, diabete, compromissione della funzionalità renale. In tutte queste aree del continuum cardiovascolare il blocco del sistema renina-angiotensina viene considerato una strategia di primo approccio, in considerazione delle numerose evidenze cliniche emerse nel corso degli ultimi due decenni.

Un numero crescente di studi clinici ha messo in luce che all'interno della classe degli ACE-inibitori non tutti i farmaci si comportano allo stesso modo. Le varie molecole differiscono infatti per struttura chimica, potenza, biodisponibilità, emivita plasmatica, affinità per l'enzima di conversione dell'angiotensina II a livello tissutale e tali differenze possono avere un diverso impatto sul piano clinico. Le evidenze finora disponibili dimostrano per esempio che un farmaco della classe, perindopril, presenta spiccate proprietà in termini di cardioprotezione, avendo dimostrato di ridurre la morbi-mortalità cardiovascolare in tutti i pazienti del continuum della malattia cardiovascolare, dai soggetti ipertesi con fattori di rischio, ai soggetti con ictus, con infarto miocardico, con insufficienza cardiaca, persino in gruppi di pazienti in cui nessun antipertensivo, inclusi altri ACE-inibitori, ha dimostrato benefici significativi, in particolare negli ipertesi che hanno

avuto un infarto anche diversi anni prima e nei soggetti che hanno ricevuto una procedura di rivascolarizzazione.

Affinità per l'ACE tissutale

Nell'ipertensione arteriosa perindopril in monosomministrazione giornaliera ha dimostrato di controllare la pressione arteriosa per tutte le 24 ore e di esplicare un'azione antiriodellamento a livello delle piccole arterie (riduzione del rapporto media/lume) e delle grandi arterie (miglioramento della distensibilità). Inoltre migliora la vasodilatazione endotelio-mediata a livello dell'arteria brachiale nei pazienti ipertesi.

La capacità di un ACE-inibitore nel contrastare il processo aterosclerotico dipende dalla forza con cui lo stesso riesce a penetrare all'interno dei tessuti della parete vasale e del miocardio e in tal sen-

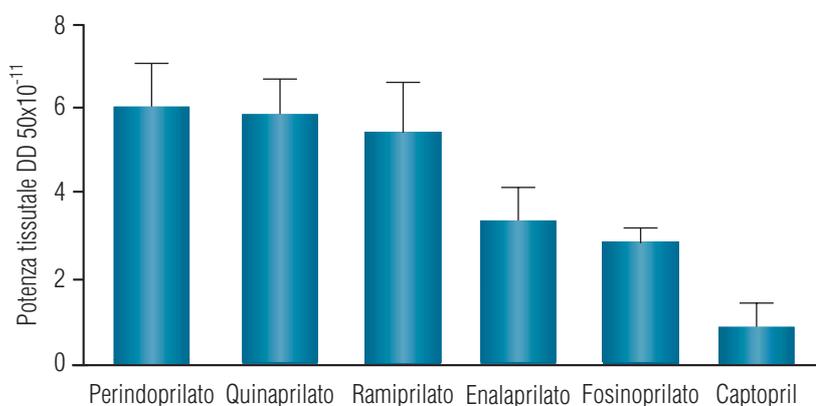
so un ACE-inibitore più lipofilo può determinare una prevenzione cardiovascolare più efficace di uno meno lipofilo.

Perindopril è un ACE-inibitore altamente lipofilo che presenta una elevata affinità nei confronti dell'ACE tissutale, superiore a quella di altri ACE-inibitori (figura 1); ciò assume particolare rilievo se si considera che elevati livelli di angiotensina II sono caratteristicamente presenti nell'ipertensione arteriosa, nella malattia cardio e cerebrovascolare e nella nefropatia. In aggiunta, perindopril aumenta in maniera specifica la bradichinina, in misura pronunciata rispetto ad altri ACE-inibitori.

Grazie a tali peculiarità, il farmaco ha dimostrato di esercitare un'efficace azione anti-aterogena e anti-ischemica. Lo studio PERTINENT (un sottoprogetto del grande trial EUROPA disegnato appositamente per chiarire il meccanismo d'a-

Figura 1

Affinità tissutale relativa di diversi ACE-inibitori



Mod. da Ferrari R. *Dialog Cardiovasc Med* 2004; 9: 71-89

Principali caratteristiche farmacodinamiche di perindopril

- Efficacia antipertensiva nelle 24 ore della singola somministrazione giornaliera di 5 e 10 mg
- Effetti benefici sulle alterazioni strutturali a livello cardiaco e arterioso (miglioramento dell'elasticità delle grandi arterie, restaurazione della struttura delle piccole arterie, miglioramento della funzionalità endoteliale)
- Prevenzione dello sviluppo dell'aterosclerosi
- Riduzione dell'ischemia miocardica

zione di perindopril nella prevenzione cardiovascolare del paziente coronaropatico) ha messo in luce che il trattamento per un anno con perindopril a dosaggio alto migliora la disfunzione endoteliale perché ripristina il bilancio tra angiotensina II e bradichinina (aumentando i livelli di bradichinina e diminuendo quelli di angiotensina II), aumenta i livelli dell'enzima di sintesi dell'ossido nitrico e riduce l'apoptosi endoteliale (ovvero la morte cellulare).

L'aumento del tasso di apoptosi delle cellule endoteliali (presente nei pazienti con coronaropatia) porta ad una perdita di integrità dell'endotelio contribuendo così alla progressione dell'aterosclerosi. Un'azione specifica di riduzione dell'apoptosi permette di ridurre le lesioni aterosclerotiche e l'instabilizzazione della placca con un risvolto clinico di indiscutibile valore, rappresentato dalla riduzione degli eventi cardiaci.

■ Scelta della giusta dose

Il dato che merita attenzione è che il blocco persistente dell'ACE tissutale richiede una dose alta di ACE-inibitore lipofilo: tutti i grandi trials di morbimortalità di perindopril nell'ipertensione arteriosa e nella coronaropatia - ASCOT-BPLA, EUROPA, PREAMI - sono stati infatti condotti con il dosaggio più alto (perindopril tert-butilamina 8 mg bioequivalente a perindopril arginina 10 mg).

In conclusione, quando l'obiettivo del trattamento non è più solo la riduzione della pressione arteriosa ma anche la prevenzione della progressione e della instabilizzazione della placca (come negli ipertesi che hanno più fattori di rischio), ovvero il bersaglio terapeutico è l'ACE tissutale, è molto importante poter scegliere un ACE-inibitore in grado di penetrare maggiormente nei tessuti e alla dose che ha dimostrato di prevenire la morbimortalità cardiovascolare nei trials clinici. In tal senso perindopril sembra rispondere a tali requisiti essendo attualmente disponibile anche nel dosaggio più alto pari a 10 mg.