

## ACE-inibitori: perché usare alti dosaggi?

*È dimostrato che nel paziente con ipertensione arteriosa o morbilità cardiovascolare è fondamentale un blocco persistente dell'ACE tissutale, che viene raggiunto utilizzando alti dosaggi di farmaco, tenendo conto delle esigenze individuali del paziente. Nella pratica clinica, tuttavia, le dosi di ACE-inibitori utilizzate sono usualmente inferiori a quelle rivelatesi efficaci negli studi clinici*

**G**li ACE-inibitori rappresentano la classe di farmaci più impiegata nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, in grado non solo di ridurre i valori pressori, ma anche di prevenire o fare regredire il danno d'organo.

È ormai noto, infatti, che un'aggressiva inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) conferisce una migliore protezione cardiovascolare riducendo il numero di eventi cerebro- e cardiovascolari. 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 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.

### ACE inibitori nella pratica clinica

Negli ultimi anni un numero crescente di studi ha dimostrato che l'uso degli ACE-inibitori è in grado di ridurre l'incidenza di sindromi coronariche acute e di prevenire lo sviluppo di scompenso cardiaco e diabete in pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Per questi motivi

il loro utilizzo si è inserito sempre più nella pratica clinica diventando la classe di farmaci principalmente usata non solo nei pazienti ipertesi, ma in tutti i pazienti ad elevato rischio cardiovascolare.

Nonostante l'uso ormai su grande scala dei farmaci inibenti il sistema renina-angiotensina-aldosterone, alcune incertezze persistono sul dosaggio ottimale da utilizzare. Le dosi raccomandate di ACE-inibitori si dovrebbero basare sulle evidenze derivate da grandi trial clinici, in realtà nella pratica clinica molti pazienti ricevono dosi inferiori.

Le principali riserve sull'utilizzo di alti dosaggi di ACE-inibitori da parte dei clinici sono rappresentate dalla eccessiva riduzione dei valori pressori e dai potenziali effetti avversi sulla funzione renale.

In realtà molti anni di esperienza hanno dimostrato che spesso una lieve riduzione dei valori pressori e un minimo incremento dei livelli sierici di creatinina sono generalmente ben tollerati e raramente comportano significative alterazioni della funzione renale.

### Studi clinici di prevenzione e trattamento

L'impiego di ACE-inibitori ad alti dosaggi permette di ridurre il rischio di morte per malattie cardio- e cerebro-vascolari.

Il primo studio che ha mostrato gli effetti benefici degli ACE-inibitori è stato il "COoperative North Scandinavian ENalapril SURvival Study" (CONSENSUS-I)<sup>1</sup>, pubblicato ormai da oltre venti anni, nel quale si è

osservata una riduzione della mortalità del 31% in pazienti con grave scompenso cardiaco dopo un anno di trattamento con enalapril (alla dose media di 30 mg).

Questi risultati hanno aperto la strada ad altri grandi studi a lungo termine (SAVE, AIRE, TRACE, SOLVD) che hanno dimostrato che l'inibizione dell'ACE diminuisce l'incidenza di scompenso cardiaco, infarto miocardico e mortalità da tutte le cause e che questi effetti benefici si osservano già nei primi trenta giorni di terapia.

Lo studio EUROPA ha messo in luce che i pazienti con coronaropatia stabile e frazione di eiezione preservata che assumevano anche perindopril ad alta dose (8 mg perindopril tert-butilamina bioequivalenti a 10 mg perindopril arginina) avevano una riduzione del 20% di morte cardiovascolare, di infarto miocardico e di arresto cardiaco rispetto ai pazienti trattati con la terapia standard comprendente antiaggreganti, betabloccanti e statine<sup>2</sup>. Questi dati vanno confrontati con quelli dello studio DIABHYCAR (DIABetes, HYpertension, CARdiovascular events and Ramipril) in cui basse dosi di ramipril (1.25 mg) non riducevano gli eventi cardiovascolari né miglioravano la funzione renale in pazienti diabetici con microalbuminuria, mentre alte dosi dello stesso ACE-inibitore (studio HOPE) hanno dato ottimi risultati sia in termini di mortalità cardiovascolare sia di stroke.<sup>3,4</sup>

Le dosi target stabilite nei grandi trial clinici (tabella 1) sono quasi sempre dosi piuttosto elevate.

\* Centro di Riferimento per l'ipertensione Arteriosa dell'Anziano della Regione Toscana. Cardiologia e Medicina Geriatrica, Dipartimento di Area Critica Medico Chirurgica, Università degli Studi di Firenze. Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

**Tabella 1**

**Dose di ACE-inibitori impiegata nei principali trial clinici**

Trial	Farmaco	Dose target (mg/die)
• SAVE	Captopril	150
• CAPP	Captopril	100
• CONSENSUS	Enalapril	40
• SOLVD Prevention	Enalapril	20
• SOLVD Treatment	Enalapril	20
• CAMELOT	Enalapril	20
• AIRE	Ramipril	10
• HOPE	Ramipril	10
• REIN	Ramipril	5
• PEACE	Trandolapril	4
• SMILE	Zofenopril	60
• EUROPA	Perindopril	8*

\*Perindopril tert-butilamina bioequivalenti a 10 mg perindopril arginina

**ACE inibitori ad alti dosaggi ed effetti tissutali**

L'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone non è importante solo per gli effetti circolatori, ma anche per gli effetti tissutali che si realizzano utilizzando dosaggi elevati nella gran parte degli organi interessati dalla malattia vascolare. I principali effetti tissutali del SRAA sembrano giocare un ruolo fondamentale nello sviluppo di ipertrofia cardiaca, disfunzione endoteliale e glomerulosclerosi. Per esempio l'utilizzo di ACE-inibitori ad alti dosaggi sembra essere associato a una riduzione della rigidità arteriosa con aumentata distensibilità carotidea indipendentemente dalla riduzione dei valori pressori. Questa caratteristica degli ACE-inibitori sarebbe legata all'inibizione tissutale dell'angiotensina II e agli aumentati livelli di bradichinina che si tradurrebbero in una riduzione della sintesi di collagene e della proliferazione di cellule muscolari lisce con una riduzione fibrosi della parete arteriosa, un miglioramento della funzione endoteliale e quindi in un'aumentata compliance vascolare. Il blocco dell'ACE determina infat-

ti una riduzione della disponibilità di sostanze vasocostrittrici e pro-aterogene e un incremento dei livelli di mediatori vasodilatatori e antiaterogeni. Per l'ACE inibitore perindopril è stato dimostrato che l'entità del blocco dell'ACE è direttamente proporzionale al dosaggio utilizzato (figura 1)<sup>5</sup>. Questo meccanismo d'azione è stato analizzato dallo studio PERTINENT che ha dimostrato come il trattamento con perindopril ad alto dosaggio migliori la disfunzione endoteliale ripristinando il bilancio tra angiotensina II e bradichinina, aumentando i livelli di ossido nitrico sintetasi e riducendo l'apoptosi endoteliale<sup>6</sup>. Nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare infatti è dimostrato un aumento del tasso di apoptosi endoteliale che a sua volta contribuisce alla disfunzione endoteliale e alla progressione dell'aterosclerosi.

L'inibizione del SRAA, attraverso i meccanismi illustrati, permette quindi di migliorare la funzione endoteliale, riducendo l'incidenza di eventi cardiovascolari. Gli effetti tissutali degli ACE-inibitori dipendono in gran parte dalla loro lipofilia. Tra tutti gli ACE-inibitori perindopril è il più lipofilo e presenta una elevata affinità per

l'ACE tissutale (figura 2)<sup>7</sup>. La capacità di un ACE-inibitore di inibire l'aterosclerosi dipende dalla forza con cui riesce a penetrare all'interno dei tessuti determinando una protezione cardiovascolare tanto maggiore quanto più è lipofilo. Questo è importante soprattutto se si considerano gli elevati livelli di angiotensina II presenti nell'ipertensione arteriosa, nella malattia cardiovascolare e nella insufficienza renale.

A sostegno di queste osservazioni lo studio DAPHNET ha mostrato come l'utilizzo di perindopril ad alta dose (8 mg perindopril tert-butilamina bioequivalenti a 10 mg perindopril arginina) per lunghi periodi di tempo migliorava la distensibilità carotidea indipendentemente dalla riduzione dei valori pressori<sup>8</sup>.

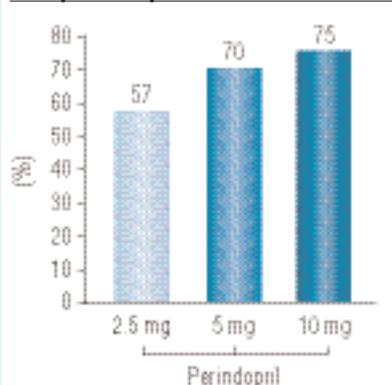
Il blocco del SRAA tissutale porterebbe inoltre alla regressione della glomerulosclerosi migliorando la proteinuria e prevenendo la progressione della nefropatia. In particolare gli ACE-inibitori, soprattutto se utilizzati ad alti dosaggi, sono in grado di ridurre la microalbuminuria e la progressione della proteinuria in pazienti nefropatici diabetici.

Numerosi studi sulla progressione dell'insufficienza renale sembrano dimostrare benefici nell'utilizzo di elevate dosi di farmaci inibenti il SRAA, sottolineando l'importanza di ridurre la posologia dell'ACE-inibitore solo nel caso in cui ci sia una eccessiva riduzione dei valori pressori.

Alte dosi di ACE-inibitori, raccomandate per l'azione nefroprotettiva, probabilmente agiscono direttamente sul sistema renina-angiotensina tissutale, mentre bassi dosaggi avrebbero minore effetto paracrino. Il SRAA gioca, inoltre, un importante ruolo nel rimodellamento dei miociti nell'ipertrofia cardiaca indotta dall'ipertensione; elevati dosaggi di ACE-inibitore riducono il volume dei miociti del ventricolo sinistro, migliorando il rimodellamento vascolare e prevenendo lo sviluppo di ipertrofia ventricolare

**Figura 1**

**Inibizione dell'ACE plasmatico dopo 4 settimane di trattamento con perindopril\***

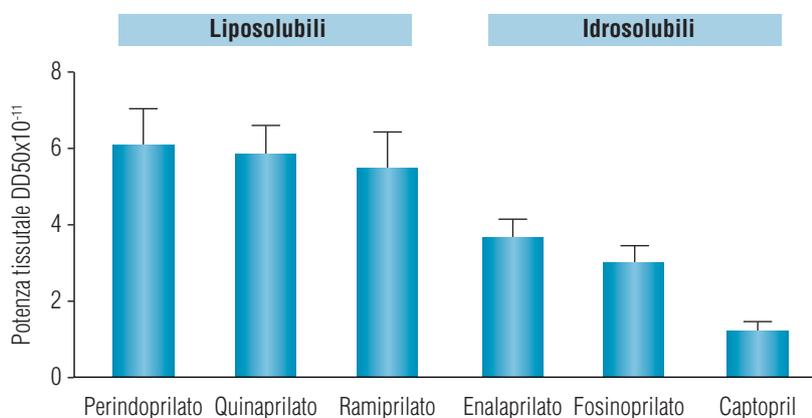


\*24 ore dopo ultima somministrazione

Luccioni et al. Clin Exp Hypertens A 1989; 11 (suppl 2): 521-34

Figura 2

## Differente liposolubilità dei vari ACE-inibitori

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

sinistra indipendentemente dalla riduzione di valori pressori<sup>9</sup>.

Nello scompenso cardiaco bassi dosaggi di ACE-inibitori non garantiscono una adeguata soppressione del SRAA, al contrario alti dosaggi determinano una selettiva inibizione dell'angiotensina tissutale conferendo un marcato miglioramento della capacità funzionale e riducendo tutte le cause di mortalità e di ospedalizzazione in pazienti con scompenso cardiaco congestizio.

Queste osservazioni valgono anche per il paziente anziano. In realtà soltanto pochi anziani con scom-

penso cardiaco ricevono alti dosaggi di ACE-inibitori, ma coloro che li assumono ne traggono benefici. Le linee guida per il trattamento dello scompenso cardiaco raccomandano infatti di utilizzare il più elevato dosaggio di ACE-inibitori meglio tollerato.<sup>10</sup> L'utilizzo di ACE-inibitori ad elevati dosaggi in pazienti anziani scompensati è in grado di ridurre la mortalità del 20% rispetto a coloro trattati con basse dosi.

Per migliorare la tollerabilità agli alti dosaggi raccomandati, si consiglia di iniziare utilizzando basse dosi aumentandole progressiva-

mente fino al massimo dosaggio meglio tollerato. Quando non sono tollerati alti dosaggi di ACE-inibitori l'utilizzo di basse dosi è comunque più vantaggioso in termini di mortalità per scompenso.

Deve essere infine segnalato come purtroppo ancora l'impiego degli ACE-inibitori, per quanto incrementato negli ultimi dieci anni, non sia ancora soddisfacente. Peraltro la dose di farmaco impiegata nella pratica clinica è spesso insufficiente,<sup>11,12</sup> mentre è dimostrato che un aumento del dosaggio migliora gli "outcomes" cardio- e cerebro-vascolari.

### Conclusioni

Gli ACE-inibitori sono una classe di farmaci assolutamente fondamentali nella medicina cardiovascolare. Nel paziente con ipertensione arteriosa o morbilità cardiovascolare è di fondamentale importanza un blocco persistente dell'ACE tissutale, che come abbiamo visto si raggiunge utilizzando alti dosaggi di ACE-inibitore. Il dosaggio di ACE-inibitore dovrebbe quindi essere portato alla massima dose tollerata, al fine di raggiungere i target stabiliti dai grandi trial clinici, tenendo ovviamente conto delle esigenze individuali e della tollerabilità del paziente.

### BIBLIOGRAFIA

1. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the COoperative North Scandinavian ENalapril SURvival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
2. Fox KM. 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, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-88.
3. Marre M, Lievre M, Chatellier G, Mann JF, Passa P, Menard J. DIABHYCAR Study Investigators. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004; 328: 495-501.
4. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
5. Luccioni R, Frances Y, Gass R, Gilgenkrantz JM. Evaluation of the dose-effect relationship of perindopril in the treatment of hypertension. *Clin Exp Hypertens A* 1989; 11 (suppl 2): 521-34.
6. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, Simoons ML, Bertrand M, Parrinello G et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2006; 73: 237-46.
7. Ferrari R. Preserving bradykinin or blocking angiotensin II the cardiovascular dilemma. *Dialog Cardiovasc Med* 2004; 9: 71-89.
8. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, Joannides R, Balkestein E, Katsahian S et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 2006; 48:80-86.
9. Onodera T, Okazaki F, Miyazaki H, Minami S, Ito T, Seki S et al. Perindopril reverses myocyte remodeling in the hypertensive heart. *Hypertens Res* 2002; 25: 85-90.
10. Rochon P, Sykora K, Bronskill S, Mamdani M, Anderson G, Gurwitz J et al. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and dose-related outcomes in older adults with new heart failure in the community. *J Gen Intern Med* 2004, 19: 676-83.
11. Gislason GH, Abildstrom SZ, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Gustafsson I et al. Nationwide trends in the prescription of beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors after myocardial infarction in Denmark, 1995-2002. *Scand Cardiovasc J* 2005; 39:10-12.
12. Gislason HG, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Buch P et al. Persistent use of evidence-based pharmacotherapy in heart failure is associated with improved outcomes. *Circulation* 2007; 116: 737-44.