

## Azione antiaterosclerotica degli ACE-inibitori

**Fabio Bracco**  
Specialista in Cardiologia  
Ospedale "San Giuseppe"  
Cairo Montenotte (SV)

*Tra gli ACE-inibitori perindopril si è dimostrato in grado di prevenire la progressione della placca aterosclerotica e di favorirne la stabilizzazione permettendo una maggiore protezione dagli eventi cardiovascolari*

L'aterosclerosi è considerata una malattia infiammatoria cronica a carico delle pareti dei vasi, le cui complicanze sono la principale causa di morbidità e mortalità nell'adulto. La lesione tipica dell'aterosclerosi è la placca aterosclerotica, che consiste di un'intima focalmente ispessita, ricoperta da un cappuccio fibroso, con un core ricco di lipidi e circondato da matrice extracellulare.

Numerose evidenze indicano che l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRA) svolge un ruolo primario nei meccanismi che stanno alla base delle lesioni aterosclerotiche, come l'infiammazione vascolare, l'alterazione della funzione endoteliale e il rimodellamento tissutale. L'inibizione del SRA può essere quindi considerata la strategia vincente per intervenire, oltre che sulla riduzione dei valori pressori, anche sui meccanismi fisiopatologici alla base dell'aterogenesi.

Tra gli inibitori del SRA, gli ACE-inibitori hanno dimostrato di ridurre l'adesione e l'aggregazione piastrinica, la migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari, di correggere la disfunzione endoteliale, di esercitare un effetto antinfiammatorio sia nelle fasi che precedono la formazione della placca sia in quelle che ne precedono la rottura<sup>1</sup>. Tuttavia i diversi ACE-inibitori possono intervenire in modo diverso su tali meccanismi in considerazione del fatto che:

- il SRA è composto da SRA sistemico e SRA tissutale;
- il 90% del SRA è localizzato a livello tissutale, quindi gli ACE-inibitori più lipofili sono in grado di interferire più efficacemente con la sua iperattivazione;
- l'enzima di conversione dell'angiotensina è responsabile non solo della conversione dell'angiotensina I in angiotensina II ma anche, e soprattutto, della degradazione della bradichinina a peptidi inattivi. Pertanto un ACE-ini-

bitore che presenti una più marcata affinità per il sito di legame della bradichinina a livello dell'ACE ne sfrutta di più gli effetti positivi.

### ■ Perindopril: evidenze dagli studi

Tra gli ACE-inibitori perindopril risulta quello con il grado di lipofilia più elevato<sup>2</sup>, quindi con la maggiore capacità di penetrazione a livello delle grandi arterie e delle coronarie, contrastando gli effetti negativi dell'iperattivazione del SRA. Inoltre perindopril ha dimostrato di essere l'ACE-inibitore con la maggiore affinità per il sito di legame della bradichinina a livello dell'ACE<sup>3</sup>, quindi in grado di sfruttarne in modo ottimale gli effetti benefici come una maggiore vasodilatazione, l'azione antiaterosclerotica e di stabilizzazione della placca. Ciò è stato dimostrato in un sottostudio di EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), lo studio PERSPECTIVE<sup>4</sup>. Scopo dello studio era valutare, in pazienti con coronaropatia, la progressione della placca aterosclerotica nei due gruppi in trattamento (trattamento attivo: perindopril 10 mg+antiaggreganti, betabloccanti e statine vs controllo: antiaggreganti, betabloccanti e statine). In entrambi i gruppi non c'è stata progressione della placca aterosclerotica, ma nel gruppo in trattamento attivo con perindopril la placca è andata incontro a processi di rimodellamento negativo che ne hanno determinato una maggiore stabilità.

Le capacità di perindopril di prevenire la progressione della placca e di aumentarne la stabilità si traduce nella riduzione degli eventi ischemici.

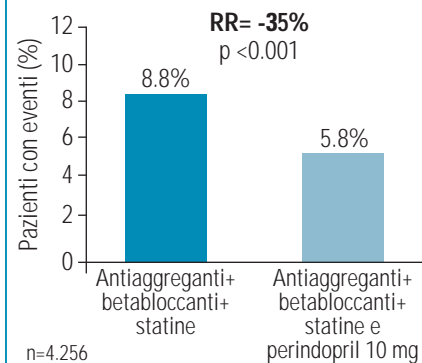
Negli ipertesi che hanno già avuto un infarto il beneficio clinico del trattamento con perindopril ad alta dose è stato dimostrato dallo studio EUROPA<sup>5</sup>: l'utilizzo del perindopril insieme ad antiag-

greganti, betabloccanti e statine permette di ridurre ulteriormente del 35% il rischio di reinfarto (figura 1)<sup>6</sup>. Alla fine dello studio tutti gli end-point di morbidità e mortalità sono stati a favore di perindopril vs il controllo e la riduzione del rischio relativo per scompenso cardiaco è risultata del 39%. Va sottolineato anche che l'adesione al trattamento è risultata elevata e sovrapponibile al controllo; un dato confortante perché dimostra la buona tollerabilità del farmaco, ma soprattutto perché consente al paziente di mantenere nel tempo il vantaggio iniziale in termini prognostici.

In conclusione, nei pazienti ipertesi, portatori o meno di cardiopatia ischemica, perindopril permette una maggiore protezione dagli eventi cardiovascolari perché in grado di prevenire la progressione della placca aterosclerotica e di favorirne la stabilizzazione.

**Figura 1**

### Studio EUROPA: incidenza di reinfarto in pazienti ipertesi



Fox KM, 2005

### BIBLIOGRAFIA

1. Paoletti R et al. *Circulation* 2004; 109: 20-26.
2. Ferrari R. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2005; 3: 15-29.
3. Ceconi C et al. *Eur J Pharmacol* 2007; 577: 1-6.
4. Rodriguez-Granillo GA et al. *Eur Heart J* 2007; 28: 2326-31.
5. Fox KM, EUROPA Collaborative Group. *Lancet* 2003; 362: 782-88.
6. Fox KM. Oral communication. ESC 2005, Stockholm.