

ACE-inibizione, condizione “sine qua non” per la terapia di combinazione



STEFANO TADDEI

DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA, UNIVERSITÀ DI PISA

Corrispondenza Stefano Taddei, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa, via Roma 67, 56126 Pisa, Tel. 050 553699, Fax 050 551110, E-mail: stefano.taddei@med.unipi.it

Riassunto anche se la monoterapia rappresenta l'approccio iniziale al trattamento del paziente iperteso, gli studi clinici controllati indicano che la normalizzazione dei valori pressori con un solo farmaco si ottiene solo nel 30% circa dei pazienti ipertesi. Pertanto la terapia di associazione diventa la forma di trattamento più importante per ottenere la normalizzazione dei valori pressori. Le associazioni sono tutte uguali? Nella pratica clinica le associazioni più utilizzate sono quelle tra un bloccante del sistema renina-angiotensina e un diuretico. In realtà lo studio ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) ha dimostrato che l'associazione Perindopril/Amlodipina è superiore all'associazione atenololo/diuretico, mentre lo studio ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension*) ha dimostrato che l'associazione benazepril/Amlodipina è superiore all'associazione benazepril/diuretico. Infine, una sub-analisi dello studio EUROPA (*European trial on Reduction of Cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*) ha dimostrato un chiaro beneficio nel sottogruppo di pazienti trattati con la combinazione dell'ACE-inibitore e un calcio-antagonista. La particolare efficacia di questo tipo di associazione è ulteriormente dimostrata da una recente metanalisi che dimostra come gli ACE-inibitori, ma non gli AT-1 antagonisti, siano in grado di ridurre la mortalità totale. È interessante sottolineare come questo risultato sia stato essenzialmente determinato dai risultati di ASCOT, ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*) e HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*), studi nei quali era stato impiegato l'ACE-inibitore Perindopril.

Infine è necessario ricordare che le linee guida indicano che le associazioni precostituite siano da preferire rispetto alle associazioni estemporanee in quanto aumentano in modo significativo l'aderenza del paziente alla terapia. Pertanto sulla base di queste indicazioni si può concludere che la disponibilità della combinazione fissa Perindopril/Amlodipina ci consente di ridurre in modo significativo la mortalità cardiovascolare e totale e che quindi questa associazione fissa può essere considerata di prima scelta nei pazienti ipertesi.

Parole chiave: terapia di combinazione, mortalità totale, ACE-inibitore, Perindopril

Introduzione

La normalizzazione della pressione arteriosa è il principale meccanismo di beneficio sul rischio cardiovascolare del paziente iperteso¹. Tuttavia, un soddisfacente controllo dei valori pressori non è un obiettivo facile da realizzare, come dimostrato dalla percentuale relativamente bassa di pazienti ipertesi che raggiungono la normalizzazione della pressione arteriosa nella pratica clinica². Certamente, per ottenere un controllo ottimale dei valori pressori, una delle misure terapeutiche fondamentali è quella di utilizzare una corretta terapia di associazione.

La terapia di associazione è ovviamente rivolta a tutti quei pazienti nei quali non si riesce a normalizzare i valori di pressione arteriosa con la monoterapia, che per altro sono la grande maggioranza dei pazienti ipertesi. In presenza di ipertensione di grado I-II (lieve-moderata), l'associazione razionale di 2 principi riesce a controllare la pressione arteriosa nel 75-80% dei pazienti¹ e rispetto alla monoterapia è caratterizzata da una riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare³.

Tuttavia la terapia di associazione deve essere utilizzata seguendo criteri di efficacia clinica ben precisi.

Criteri per una buona associazione di farmaci antiipertensivi

La terapia di combinazione non può essere eseguita associando in modo acritico, o persino casuale, le varie classi di farmaci

antiipertensivi, in quanto mentre alcune associazioni sono vantaggiose, altre sono del tutto inutili e alcune persino pericolose.

Innanzitutto è estremamente importante associare farmaci che hanno meccanismi d'azione diversi, ma complementari, come ad esempio un farmaco che attiva il sistema renina-angiotensina (SRA) con un farmaco che lo inibisce.

Importante è sottolineare quelle associazioni che non devono essere fatte nella pratica clinica quotidiana. A volte, infatti, sono associati farmaci con meccanismo d'azione senza effetto ipotensivo additivo. Un tipico esempio è l'associazione di un beta-bloccante con un ACE-inibitore (o con un AT1-antagonista), in quanto entrambi i farmaci bloccano il sistema renina-angiotensina. Un'altra associazione inutile è quella tra un calcio-antagonista e un diuretico. I calcio-antagonisti hanno essi stessi un effetto natriuretico e pertanto non è logico associarli ai diuretici. Infine, non è assolutamente utile associare un ACE-inibitore a un AT-1 antagonista. Ovviamente questi concetti sono validi quando, con l'associazione, si ricerca un effetto additivo sulla riduzione dei valori pressori. È invece diverso l'utilizzo ad esempio dell'associazione ACE-inibitore con il beta-bloccante nel post-infarto o nello scompenso cardiaco, il cui razionale clinico è la cardioprotezione, oppure l'associazione ACE-inibitore/AT-1 antagonista per la riduzione della proteinuria. Altre associazioni invece non de-

vono essere fatte in quanto non efficaci e talora pericolose per il paziente. È infatti necessario fare molta attenzione a non associare farmaci con effetto d'azione opposto (tipico errore è l'associazione di un alfa-1 antagonista con un simpatico-modulatore alfa-agonista, quale la clonidina), in quanto i 2 farmaci annullano reciprocamente il proprio effetto. Infine, alcune associazioni sono potenzialmente pericolose; in particolare non devono essere mai associati i beta-bloccanti con la clonidina: infatti l'aumento parossistico dei valori pressori che si osserva 18-36 ore dalla sospensione della clonidina (denominato "effetto rebound") può essere peggiorato dalla simultanea somministrazione di un beta-bloccante. Inoltre, i beta-bloccanti non devono essere associati ai calcio-antagonisti non diidropiridinici in quanto questi farmaci sommerebbero i rispettivi effetti cronotropi, dromotropi e inotropi negativi.

Ovviamente, quando disponibile, è sempre opportuno preferire le associazioni precostituite, in quanto, come anche indicato dalle stesse linee guida, facilitano la compliance del paziente e quindi l'aderenza allo schema terapeutico¹⁴.

Esiste un'associazione di prima scelta?

Nella pratica clinica quotidiana si ritiene che l'associazione farmacologica di prima scelta sia quella tra un bloccante del SRA

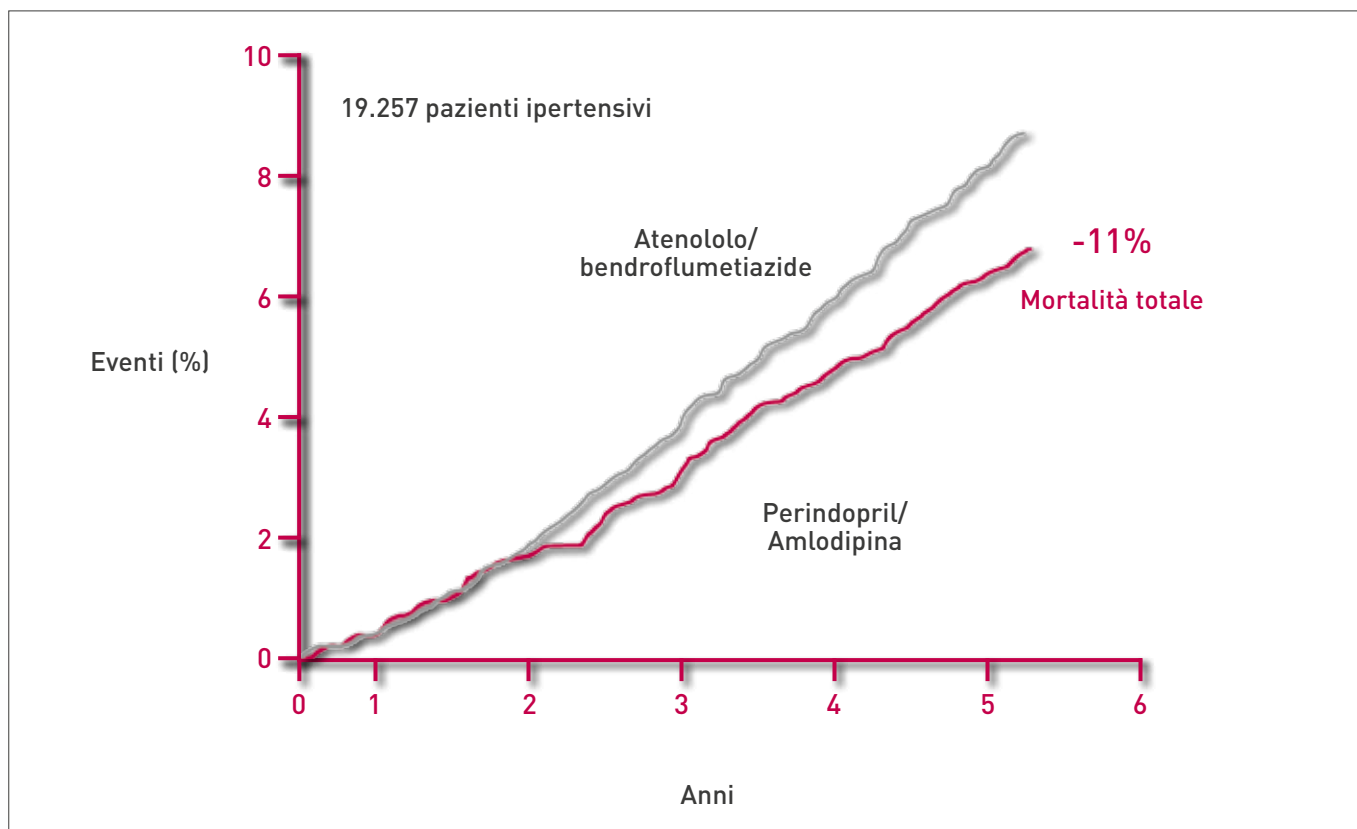


Figura 1

Risultati dello studio ASCOT. L'associazione Perindopril/Amlodipina ha determinato una significativa riduzione della mortalità totale rispetto all'associazione atenololo/bendroflumetiazide in pazienti ipertesi a elevato rischio cardiovascolare ⁶.

e un diuretico a basso dosaggio (essenzialmente idroclorotiazide 12,5 mg). Questa associazione è razionale e soprattutto molto comoda in quanto largamente rappresentata nelle "combinazioni precostituite" e generalmente ben tollerata, ma presenta numerosi limiti che spesso sfuggono alla classe medica. In realtà queste associazioni hanno un'efficacia relativamente modesta in quanto la dose di diuretico è bassa ⁵. D'altra parte se si aumenta il dosaggio del diuretico si aumenta anche l'efficacia antiipertensiva, ma allora si perde la tollerabilità in quanto aumentano decisamen-

te gli effetti collaterali tipici dei diuretici tiazidici, con la necessità di monitorare costantemente il profilo metabolico e gli elettrolitici. All'atto pratico queste combinazioni fisse non sono altro che formulazioni studiate per migliorare l'efficacia antiipertensiva del bloccante del SRA che, soprattutto nei pazienti sodio-repleti, è a volte modesta. Ne consegue che il diuretico contribuisce solo sulla riduzione della pressione arteriosa, ma non ha assolutamente un'efficacia specifica sul danno d'organo, sul profilo metabolico e soprattutto sulla protezione dagli eventi, in quanto questa

classe di farmaci non ha effetti specifici e aggiuntivi rispetto alla riduzione dei valori pressori per quanto riguarda la fisiopatologia delle malattie cardiovascolari. Al contrario, la vera associazione di prima scelta è quella tra un ACE-inibitore e un calcio-antagonista, in quanto questa associazione, oltre a una estrema efficacia antiipertensiva, unisce un effetto sinergico sulla protezione dagli eventi cardiovascolari. Questo concetto non si basa su speculazioni fisiopatologiche, ma è stato dimostrato in modo chiaro e incontrovertibile dagli studi ASCOT ⁶ e ACCOMPLISH ⁷.

Lo studio ASCOT ⁶ è stato eseguito in 19.257 pazienti con ipertensione arteriosa e fattori di rischio addizionali e ha dimostrato che il trattamento con l'associazione Perindopril/Amlodipina è risultato superiore rispetto all'associazione atenololo/bendroflumetiazide nel ridurre gli eventi cardiovascolari, la mortalità totale e l'insorgenza di nuovi casi di diabete (Fig. 1). Analogamente lo studio ACCOMPLISH ⁷ ha valutato l'efficacia della combinazione benazepril/Amlodipina rispetto alla combinazione benazepril/idroclorotiazide in 11.506 pazienti ipertesi a elevato rischio cardiovascolare. Anche in questo caso l'associazione ACE-inibitore/calcio-antagonista è risultata superiore rispetto all'associazione ACE-inibitore/diuretico nel ridurre gli eventi cardiovascolari dei pazienti ipertesi.

Infine, un'altra evidenza che deriva dalla letteratura scientifica è una post-hoc analisi dello studio EUROPA. **Lo studio EUROPA ⁸ ha infatti dimostrato che la terapia con Perindopril è risultata efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari (endpoint primario composito: decessi cardiovascolari + infarto del miocardio non fatale + arresto cardiaco resuscitato) in 12.218 pazienti con pregressa cardiopatia ischemica.** Questa analisi post-hoc dello studio EUROPA ⁹ ha valutato l'efficacia terapeutica in 4 sottogruppi di pazienti caratterizzati secondo i seguenti schemi terapeutici: 1) terapia senza calcio-antagonista e Perindopril; 2) terapia con cal-

cio-antagonista ma senza Perindopril; 3) terapia con Perindopril ma senza calcio-antagonista; 4) terapia con Perindopril e calcio-antagonista. Ebbene **nel sottogruppo di pazienti trattati con la combinazione dell'ACE-inibitore e un calcio-antagonista è stata osservata una riduzione del 46% della mortalità totale e del 35% dell'endpoint primario composito (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, arresto cardiaco) con il 41, 54 e 28% di riduzione rispettivamente della mortalità cardiovascolare, dell'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e dell'infarto del miocardio.**

Questa particolare efficacia di questo tipo di combinazione deve considerarsi inaspettata? Certamente no, in quanto ACE-inibitori e calcio-antagonisti non solo hanno un ottimo sinergismo per quanto riguarda la riduzione dei valori pressori, ma soprattutto interagiscono in modo perfetto per quanto riguarda la protezione d'organo e di conseguenza la protezione dagli eventi cardiovascolari.

In altre parole i risultati di ASCOT e ACCOMPLISH e l'analisi post-hoc di EUROPA devono assolutamente far rivedere le strategie terapeutiche di prima scelta per quanto riguarda il paziente iperteso, soprattutto se a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato (come sono in realtà circa il 70% dei pazienti ipertesi).

È equivalente associare un calcio-antagonista a un ACE-inibitore o a un AT-1 antagonista?

Molto spesso ACE-inibitori e AT-1 antagonisti sono accomunati con il termine generico di farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina e soprattutto sono considerati intercambiabili nella terapia del paziente iperteso. In realtà gli ACE-inibitori e gli AT-1 antagonisti hanno importanti differenze nel meccanismo di azione e nell'efficacia su specifici endpoint clinici e pertanto non possono essere considerati equivalenti.

Gli ACE-inibitori, infatti, hanno la capacità di inibire la degradazione della bradichinina, un effetto che troppo spesso è considerato secondario ¹⁰. In realtà la bradichinina è un autoacido con importanti effetti vascolari, soprattutto sulla funzione endoteliale. Oltre al classico effetto di attivazione della biodisponibilità di NO ¹¹, la bradichinina è uno dei più potenti attivatori della produzione del fattore iperpolarizzante endoteliale (EDHFs) ¹² che rappresenta un meccanismo di compenso cruciale in presenza di disfunzione della produzione di NO, come si riscontra in presenza di ipertensione arteriosa e degli altri fattori di rischio cardiovascolare ¹³. È importante sottolineare anche che gli EDHFs non solo possono determinare vasodilatazione endotelio-dipendente, ma anche ridurre il rischio trombotico attivando la produzione di tPA endoteliale ¹². Questo meccanismo

d'azione è fondamentale per determinare una cardioprotezione soprattutto nei pazienti con malattia aterosclerotica coronarica. D'altra parte l'analisi degli studi clinici controllati indica persino una superiorità degli ACE-inibitori sugli AT-1 antagonisti. È stata infatti recentemente pubblicata da van Vark L et al.¹⁴ una meta-analisi che ha valutato l'effetto dei farmaci che bloccano il SRA sulla mortalità totale. Questa analisi è stata eseguita sele-

zionando 20 studi clinici controllati eseguiti tra il 2000 e il 2011 e condotti in pazienti ipertesi o in pazienti ad alto rischio, dei quali almeno 2/3 (66,7%) fossero ipertesi. **Nella coorte di 158.998 pazienti selezionati, la meta-analisi ha dimostrato questi due importanti risultati: 1) nei pazienti ipertesi il blocco del SRA determina una riduzione della mortalità totale; 2) questo beneficio è limitato alla classe degli ACE-inibitori: infatti solo gli**

ACE-inibitori sono in grado di ridurre la mortalità totale del 10% (95% IC, 0,84-0,97; p = 0,004), mentre gli AT-1 antagonisti sono risultati del tutto inefficaci (95% IC, 0,94-1,04, p = 0,683) (Fig. 2). È importante sottolineare come il differente impatto di ACE-inibitori e AT-1 antagonisti sulla mortalità totale è statisticamente significativo (p = 0,036). Questi risultati non devono sorprendere in quanto sono solo il completamento di tutta una serie

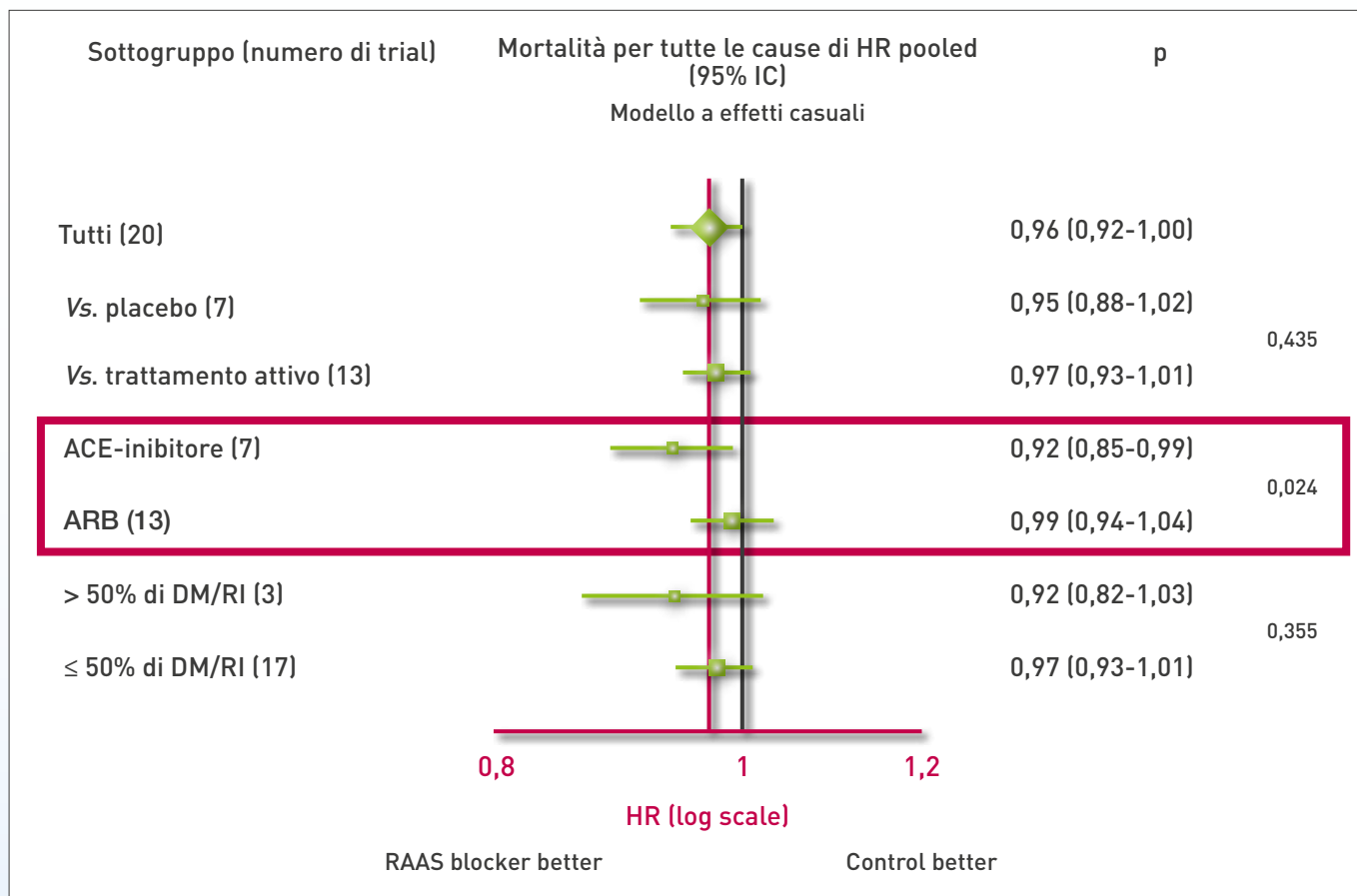


Figura 2

Questa meta-analisi ha valutato l'efficacia dei farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori e AT-1 antagonisti) sulla mortalità totale nei pazienti ipertesi. Se i risultati sono analizzati in modo cumulativo, il blocco del sistema renina-angiotensina riduce in modo significativo la mortalità totale. Tuttavia quando i risultati sono stati scomposti per le 2 classi farmacologiche, è apparso evidente che il beneficio sulla mortalità totale è determinato solo dagli ACE-inibitori in quanto gli AT-1 antagonisti risultano del tutto inefficaci¹⁴.

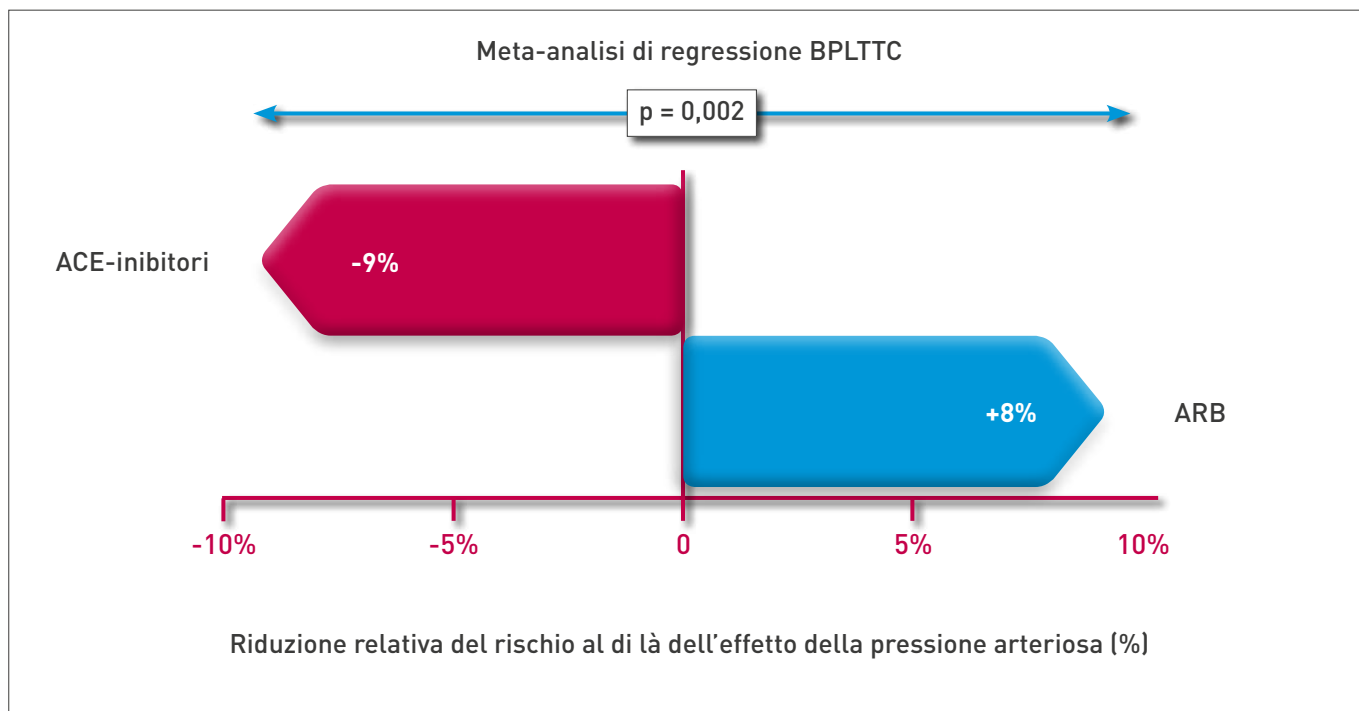


Figura 3

Questa metanalisi indica che mentre gli ACE-inibitori riducono l'incidenza di infarto del miocardio, gli AT-1 antagonisti aumentano il rischio per questo evento cardiovascolare maggiore. È importante sottolineare come la differenza tra ACE-inibitori e AT-1 antagonisti sia statisticamente significativa ¹⁶.

di evidenze scientifiche che dimostrano la superiorità clinica degli ACE-inibitori rispetto agli AT-1 antagonisti.

In una meta-analisi di 11 trial (55.050 pazienti) che paragonava gli AT-1 antagonisti con il placebo o il trattamento attivo, includendo anche gli ACE-inibitori, Strauss e Hall hanno dimostrato che solo l'incidenza di ictus era ridotta dagli AT-1 antagonisti ¹⁵. Al contrario la mortalità totale non era ridotta, mentre l'infarto era persino aumentato dell'8% (95% IC, 1-16%; $p = 0,03$). Per quanto riguarda gli ACE-inibitori, gli stessi autori hanno evidenziato una tendenza della riduzione dell'ictus, ma soprattutto una significativa riduzione della mortalità totale

del 9% ($p < 0,00001$), della mortalità cardiovascolare del 12% ($p = 0,0005$) e dell'infarto del 14% ($p < 0,00001$).

Una meta analisi di 26 studi clinici controllati eseguita dal BPLTTC (*Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*) ¹⁶ ha valutato l'efficacia pressione-dipendente e pressione-indipendente del trattamento con ACE-inibitore o AT-1 antagonista in pazienti con ipertensione, diabete, storia di coronaropatia o vasculopatia cerebrale ⁴. Il beneficio determinato dalla riduzione dei valori pressori è risultato essere simile tra le 2 classi di farmaci, **mentre solo gli ACE-inibitori hanno mostrato un effetto specifico pressione-indi-**

pendente sulla riduzione del 9% ($p = 0,004$) degli eventi coronarici maggiori (Fig. 3).

Una meta-analisi del 2009 ha analizzato gli studi inclusi nella precedente analisi e ulteriori studi eseguiti con gli AT-1 antagonisti per un totale di circa 100.000 pazienti da 26 studi clinici controllati ¹⁷. Questi autori hanno osservato una riduzione del 13% del rischio di ictus ($p = 0,022$), ma un trend verso un aumento dell'infarto del miocardio ($p = 0,06$).

Infine, una meta-analisi del 2011 ha confermato l'assenza di efficacia degli AT-1 antagonisti sull'infarto del miocardio e sulla mortalità totale ¹⁸.

È da sottolineare che le stesse linee guida ESH/ESC ¹ indicano

che gli ACE-inibitori hanno un maggior numero di indicazioni specifiche terapeutiche (definite “compelling indications”) rispetto agli AT-1 antagonisti.

Pertanto, l’insieme di questi studi dimostra chiaramente come non sia equivalente utilizzare gli AT-1 antagonisti e ACE-inibitori, e che solo questi ultimi dovrebbero essere considerati farmaci di prima scelta per bloccare il SRA.

Se poi si considera che le evidenze scientifiche sulla terapia di associazione sono gli studi ASCOT e ACCOMPLISH, che sono stati eseguiti con ACE-inibitori, si deve concludere che l’associazione di prima scelta sia quella di un ACE-inibitore con un calcio-antagonista diidropiridinico.

Pertanto, nella pratica clinica quotidiana, se consideriamo l’indicazione delle linee guida a utilizzare un’associazione precostituita piuttosto che un’associazione libera e i risultati dei trial clinici, è evidente che la combinazione fissa Perindopril/Amlopidina rappresenti la scelta più appropriata nel rispetto dell’appropriatezza terapeutica.

Esiste un ACE-inibitore di prima scelta?

Un altro risultato importante della meta-analisi di van Vark et al.¹⁴ è che l’effetto significativo degli ACE-inibitori sulla mortalità totale è essenzialmente determinato dai risultati degli studi

ASCOT⁶, ADVANCE¹⁹ e HYVET²⁰, i quali hanno determinato una riduzione di questo endpoint del 14% (95% IC, 0,81-0,93, $p < 0,001$) (Fig. 4). È da sottolineare che in tutti questi studi è stata valutata l’efficacia dell’ACE-inibitore Perindopril.

Anche in questo caso, comunque, questi risultati non sono del tutto inaspettati, in quanto il Perindopril è l’ACE-inibitore con la miglior documentazione scientifica di efficacia sulle alterazioni funzionali e strutturali sia del macrocircolo sia del microcircolo arterioso nell’uomo^{18 21-28}.

Queste caratteristiche peculiari del Perindopril possono essere spiegate da varie possibilità. Il primo aspetto importante da con-

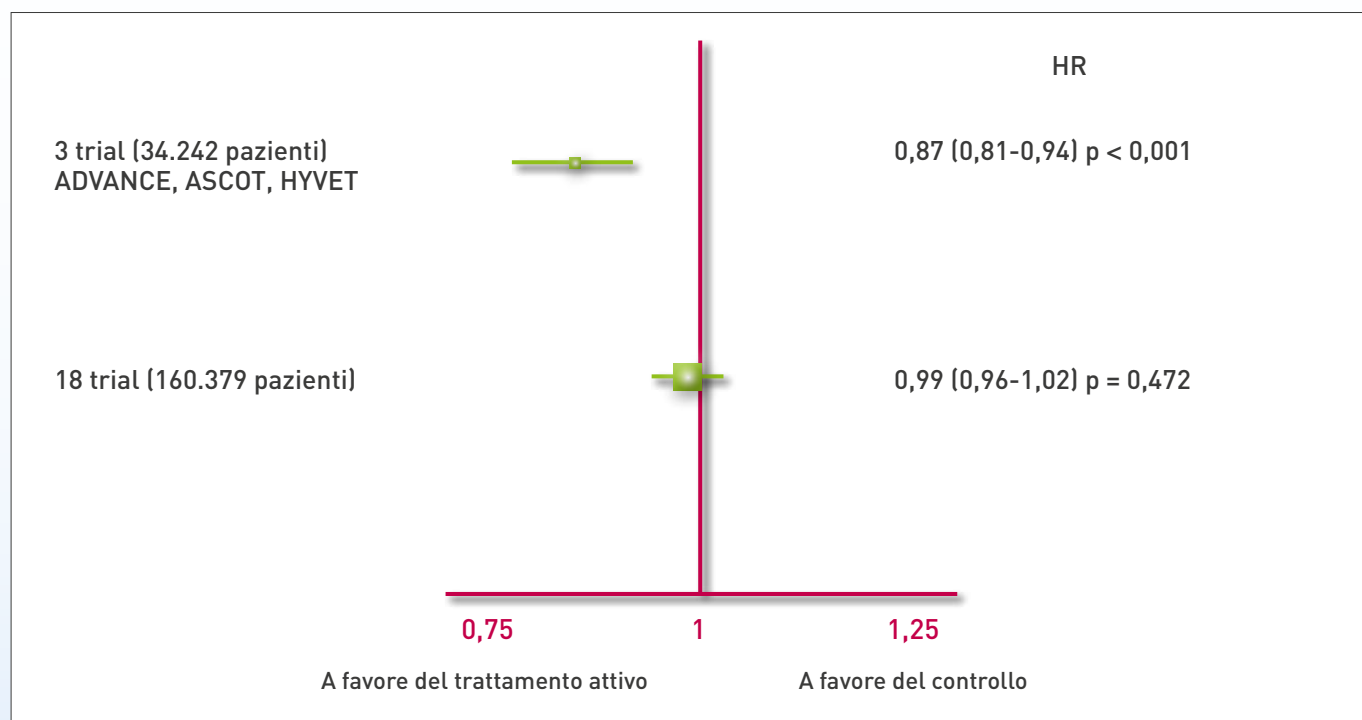


Figura 4

Questa sottoanalisi della meta-analisi di van Vark L et al.¹⁴ indica che il beneficio significativo degli ACE-inibitori sulla mortalità totale derivi essenzialmente da tre studi: ASCOT, ADVANCE e HYVET. In tutti questi studi l’ACE-inibitore valutato era il Perindopril.

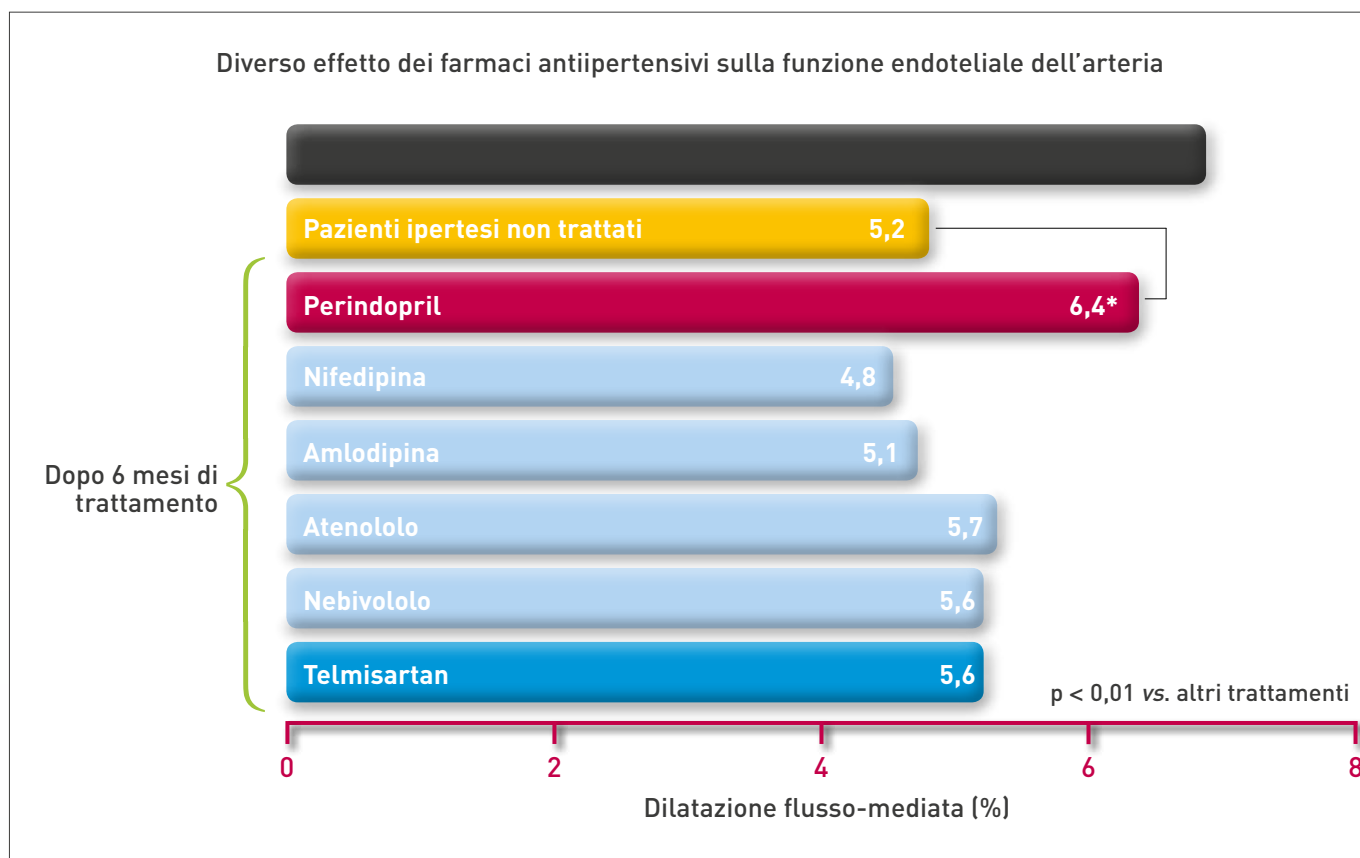


Figura 5

Questo studio paragona l'efficacia delle varie classi di farmaci (ACE-inibitori, calcio-antagonisti, AT-1 antagonisti e beta-bloccanti) sulla funzione endoteliale (valutata come "Flow-mediated dilation" dell'arteria brachiale) di pazienti con ipertensione essenziale. I risultati dimostrano che solo l'ACE-inibitore Perindopril è in grado di migliorare la funzione endoteliale²³.

siderare è l'affinità tissutale. È infatti ben dimostrato che l'omeostasi vascolare è regolata dal SRA tissutale e pertanto la capacità di penetrazione tissutale di una molecola è cruciale per determinare la sua efficacia sulla funzione endoteliale o sulle alterazioni strutturali. Per quanto riguarda questa caratteristica, il Perindopril è l'ACE-inibitore con la più elevata penetrazione tissutale rispetto alle altre molecole della stessa classe, come ad esempio il quinapril, il ramipril, l'enalapril, il fosinopril e il captopril²¹. Un altro meccanismo impor-

tante che deve essere preso in considerazione è l'efficacia del Perindopril nel ridurre la degradazione della bradichinina. Come già commentato, l'effetto degli ACE-inibitori sulla bradichinina rappresenta un aspetto importante del meccanismo di azione di questa classe di farmaci. Poiché il blocco della conversione dell'angiotensina I in angiotensina II e il blocco della degradazione della bradichinina avvengono in 2 siti catalitici distinti dell'ACE, i vari ACE-inibitori, mentre hanno una simile efficacia sul blocco della conversione dell'angioten-

sina I, hanno una diversa capacità nell'inibire la degradazione della bradichinina. Anche in questo caso, gli studi dimostrano che il Perindopril ha una capacità di bloccare la degradazione della bradichinina superiore rispetto a quella di altri ACE-inibitori, inclusi l'enalapril, il quinapril, il ramipril e il trandolapril²². L'insieme di questi studi fornisce quindi il background scientifico per l'interpretazione dell'efficacia dimostrata dal Perindopril su vari parametri di funzione e struttura vascolare dimostrati sia nei pazienti ipertesi, sia nei

pazienti con cardiopatia ischemica. Nei pazienti ipertesi, infatti, il trattamento con Perindopril ha migliorato la funzione endoteliale (valutata con la metodica della "flow-mediated dilation"), un effetto non mostrato dal telmisartan, confermando ulteriormente la non equivalenza terapeutica di un ACE-inibitore rispetto a un AT-1 antagonista ²³ (Fig. 5).

Risultati estremamente significativi sono anche quelli ottenuti dallo studio PERTINENT (*Perindopril - Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and neurohormonal activation Trial*) ²⁴, condotto in un sottogruppo di pazienti che hanno partecipato allo studio EUROPA ⁸.

Nello studio PERTINENT, infatti, gli autori hanno dimostrato che un anno di trattamento con Perindopril ha ridotto in modo significativo il vWf (un marker di danno endoteliale che nello studio EUROPA è risultato essere un predittore indipendente degli eventi cardiovascolari). Inoltre, nello stesso studio, l'ACE-inibitore ha determinato una riduzione dei livelli circolanti di angiotensina II, aumentando parallelamente le concentrazioni plasmatiche di bradichinina; ha ridotto le concentrazioni di TNF-alfa, un marker di infiammazione vascolare, aumentando la concentrazione di nitriti/nitrati (un marker indiretto della biodisponibilità di NO). Infi-

ne, il Perindopril ha determinato una riduzione dell'apoptosi endoteliale del 31% ($p < 0,05$) (Fig. 3). Per quanto riguarda invece le alterazioni strutturali vascolari, risultati estremamente importanti sono quelli dello studio DAPHNET (*Diabetes Artery Perindopril Hypertension Normalization Excess Thickness study*) ²⁵, che ha dimostrato l'efficacia del Perindopril sulla rigidità arteriosa attraverso un meccanismo non dipendente dalla riduzione dei valori pressori.

Lo studio è stato condotto in pazienti con ipertensione arteriosa e diabete mellito di tipo 2, trattati per 7 mesi con Perindopril alla dose di 5 mg/die o 10 mg/die per

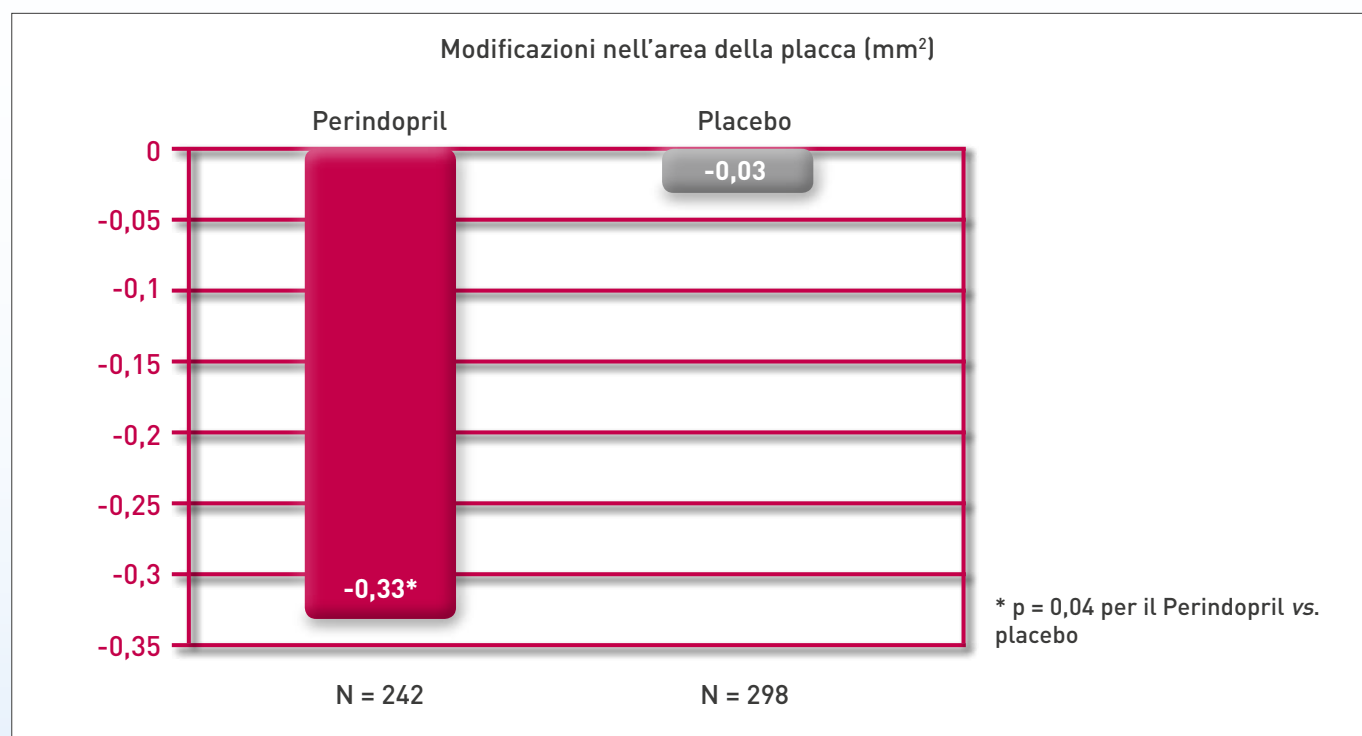


Figura 6

Lo studio PERSPECTIVE, un sotto progetto dello studio EUROPA, ha valutato l'efficacia del Perindopril sulla progressione delle placche aterosclerotiche coronariche valutata con l'ecografia intravascolare. È evidente che il Perindopril, ma non il placebo (cioè la terapia standard), causa una regressione delle placche coronariche a basso contenuto di calcio (0-25%) ²⁷.

ottenere un simile controllo dei valori pressori. È interessante osservare che, alla fine del periodo di trattamento e nonostante una simile riduzione della pressione arteriosa, solo il Perindopril alla dose di 10 mg è stato in grado di migliorare in modo significativo la rigidità arteriosa valutata a livello carotideo (Fig.4). Questo studio è di estrema importanza in quanto dimostra che gli effetti di protezione vascolare sono indipendenti dalla semplice riduzione dei valori pressori e che possono essere ottenuti solo utilizzando dosi adeguate del farmaco, per altro le stesse utilizzate negli studi clinici controllati quali l'EUROPA o l'ADVANCE.

I risultati ottenuti nello studio DAPHNET sono stati poi confermati in un altro studio eseguito in pazienti ipertesi, nel quale si dimostra che il Perindopril e un calcio-antagonista diidropiridinicco, ma non un beta-bloccante o un diuretico, sono in grado di migliorare la rigidità arteriosa²⁶.

Tutti questi effetti sulla disfunzione endoteliale e sulle alterazioni strutturali vascolari rappresentano un meccanismo specifico e fondamentale per spiegare l'efficacia antiaterosclerotica del Perindopril, dimostrata in modo estremamente convincente nello studio PERSPECTIVE²⁷, un altro sotto progetto nato dallo studio EUROPA. Infatti, in 118 pazienti con malattia coronarica arruolati nello studio EUROPA, trattati con Perindopril o placebo (si ricorda che in questo caso il

placebo è rappresentato dalla terapia standard) è stata valutata la progressione delle placche aterosclerotiche coronariche attraverso l'ecografia intravascolare. I risultati dimostrano che le placche coronariche a basso contenuto di calcio (0-25%) hanno mostrato una regressione con il Perindopril ma non si sono modificate con il placebo ($-0,33 \pm 1,74$ vs. $-0,03 \pm 1,66$, rispettivamente; $p = 0,04$) (Fig.6). Invece, le placche con una quantità intermedia di calcio (25-50%) non hanno mostrato alcuna modificazione, mentre le placche con una calcificazione severa (50-100%) hanno continuato a progredire. Questi risultati dimostrano quindi la capacità del Perindopril di determinare un'efficace protezione vascolare nelle fasi iniziali del processo aterosclerotico, quando cioè esistono ancora i margini per un intervento terapeutico. È infine da sottolineare come questo sia l'unico studio che dimostra l'efficacia di un ACE-inibitore sull'aterosclerosi coronarica nell'uomo, in vivo.

Conclusioni

Esistono molte possibili scelte per la terapia del paziente iperteso. Tuttavia, se crediamo nella necessità di utilizzare i risultati degli studi clinici controllati quale parametro principale per decidere il tipo di trattamento, la combinazione di un ACE-inibitore (ma non un AT-1 antagonista) con un

calcio-antagonista diidropiridinicco offre sicuramente una letteratura scientifica di altissimo livello per quanto riguarda la possibilità di controllare in modo efficace i valori pressori, prevenire o far regredire il danno d'organo, ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari e infine ridurre anche la mortalità totale.

Inoltre, sempre i risultati degli studi clinici, dimostrano che, al di là del controllo dei valori pressori, Perindopril è l'ACE-inibitore con la miglior letteratura scientifica che sottolinea la sua capacità di determinare un'efficace protezione d'organo e, conseguentemente, di prevenire gli eventi cardiovascolari e la mortalità totale. L'opportunità quindi per il medico di poter utilizzare molecole con effetti dimostrati in studi clinici controllati deve rappresentare una caratteristica primaria per una scelta terapeutica basata sulle evidenze scientifiche nell'interesse dei pazienti a rischio di malattia cardiovascolare.

Se poi ai risultati della letteratura scientifica uniamo la disponibilità del Perindopril associato all'Amlodipina in una combinazione fissa con la possibilità di individualizzare la posologia grazie ai quattro dosaggi disponibili, ne deriva che la classe medica ha a disposizione una terapia di prima scelta ottimale per una gestione del paziente iperteso secondo i migliori criteri dell'appropriatezza terapeutica.

Messaggi chiave

↳ La terapia di associazione è indispensabile per ottenere la normalizzazione dei valori pressori in circa il 70% dei pazienti ipertesi.

↳ La combinazione di 2 farmaci deve essere scelta sulla base della complementarità del loro meccanismo di azione e sulla base dei risultati degli studi clinici controllati.

↳ Le evidenze scientifiche dimostrano che la miglior terapia di combinazione sia rappresentata da un ACE-inibitore (ma non un AT-1 antagonista) e un calcio-antagonista.

↳ Il particolare beneficio di questa associazione deriva dalla capacità degli ACE-inibitori, ma non degli AT-1 antagonisti, di ridurre la mortalità totale.

↳ Gli studi ASCOT, ADVANCE e HYVET dimostrano che il Perindopril è l'ACE-inibitore con la miglior capacità di ridurre la mortalità totale.

↳ Il beneficio clinico del Perindopril è determinato dalle sue specifiche caratteristiche farmacologiche: penetrazione tissutale; blocco della degradazione della bradichinina; prote-

zione endoteliale; efficacia sulle alterazioni strutturali vascolari.

↳ Se poi ai risultati della letteratura scientifica uniamo la disponibilità del Perindopril associato all'Amlodipina in una combinazione fissa con la possibilità di individualizzare la posologia grazie ai quattro dosaggi disponibili, ne deriva che la classe medica ha a disposizione una terapia di prima scelta ottimale per una gestione del paziente iperteso secondo i migliori criteri dell'appropriatezza terapeutica.

Bibliografia

- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- Mancia G, Sega R, Milesi C, et al. *Blood-pressure control in the hypertensive population*. *Lancet* 1997;349:454-7.
- Corrao G, Nicotra F, Parodi A, et al. *Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice*. *Hypertension* 2011;58:566-72.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al.; European Society of Hypertension. *Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document*. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
- Taddei S, Bruno RM, Ghiadoni L. *The correct administration of antihypertensive drugs according to the principles of clinical pharmacology*. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:13-20.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al.; ASCOT Investigators. *Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial*. *Lancet* 2005;366:895-906.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. *Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients*. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
- 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, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.

⁹ Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al.; EUROPA Investigators. *Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study*. *Am Heart J* 2010;159:795-802.

¹⁰ Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, et al. *Pathophysiologic and therapeutic importance of tissue ACE: a consensus report*. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:149-60.

¹¹ Moncada S, Higgs A. *The L-arginine-nitric oxide pathway*. *N Engl J Med* 1993;329:2002-12.

¹² Giannarelli C, Virdis A, De Negri F, et al. *Effect of sulfaphenazole on tissue plasminogen activator release in normotensive subjects and hypertensive patients*. *Circulation* 2009;119:1625-33.

¹³ Taddei S, Ghiadoni L, Virdis A, et al. *Vasodilation to bradykinin is mediated by an ouabain-sensitive pathway as a compensatory mechanism for impaired nitric oxide availability in essential hypertensive patients*. *Circulation* 1999;100:1400-5.

¹⁴ van Vark L, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients*. *Eur Heart J* 2012 Apr 17 [Epub ahead of print].

¹⁵ Strauss MH, Hall AS. *Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox*. *Circulation* 2006;114:838-54.

¹⁶ Turnbull F, Neal B, Pfeiffer M, et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system*. *J Hypertens* 2007;25:951-8.

¹⁷ Messerli FH, Bangalore S, Ruschitzka F. *Angiotensin receptor blockers: baseline therapy in hypertension?* *Eur Heart J* 2009;30:2427-30.

¹⁸ Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, et al. *Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials*. *BMJ* 2011;342:d2234.

¹⁹ Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.

²⁰ Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HYVET Study Group. *Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older*. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98.

²¹ Ferrari R. *Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril*. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005;3:15-29.

²² Ceconi C, Francolini G, Olivares A, et al. *Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE*. *Eur J Pharmacol* 2007;577:1-6.

²³ Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, et al. *Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function*. *Hypertension* 2003;41:1281-6.

²⁴ Ceconi C, Fox K, Remme W, et al. *ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a sub-study of the EUROPA study: PERTINENT*. *Cardiovasc Res* 2007;73:237-46.

²⁵ Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. *Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives*. *Hypertension* 2006;48:80-6.

²⁶ Mackenzie IS, McEnery CM, Dhakam Z, et al. *Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension*. *Hypertension* 2009;54:409-13.

²⁷ Bruining N, de Winter S, Roelandt J, et al. *Coronary calcium significantly affects quantitative analysis of coronary ultrasound: importance for atherosclerosis progression/regression studies*. *Cor Art Dis* 2009; 20:409-14.