



# P A T I E N T A N D C A R D I O V A S C U L A R R I S K

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

[www.patientandcvr.com](http://www.patientandcvr.com)

Anno XIV - N. 3, Settembre 2022

ISSN 2039-8360

1

**Il topolino e la montagna**

2

**Dallo studio SECURE evidenze di efficacia e sicurezza della polipillola anche in prevenzione secondaria**

3

**Importanza dell'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa nella gestione ottimale dell'ipertensione nell'anziano**

4

## **APPROFONDIMENTO SUGLI ACE-INIBITORI**

**Gli ACE-inibitori nel trattamento dell'ipertensione: focus su Zofenopril**

5

**Gli ACE-inibitori nel trattamento dell'ipertensione: focus su Perindopril**

6

**Gli ACE-inibitori nel trattamento dell'ipertensione: focus su Ramipril**



Il topolino e la montagna <i>Claudio Borghi</i>	4
Dallo studio SECURE evidenze di efficacia e sicurezza della polipillola anche in prevenzione secondaria <i>Giovambattista Desideri</i>	6
Importanza dell'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa nella gestione ottimale dell'ipertensione nell'anziano <i>Luciano Terranova, Emma Provoli, Paolo Tosoni, Marta Brocco, Francesco Pedelini, Giorgia Cecchini</i>	10
Gli ACE-inibitori nel trattamento dell'ipertensione: focus su Zofenopril <i>Claudio Borghi</i>	16
Gli ACE-inibitori nel trattamento dell'ipertensione: focus su Perindopril <i>Giovambattista Desideri</i>	31
Gli ACE-inibitori nel trattamento dell'ipertensione: focus su Ramipril <i>Claudio Ferri</i>	41

**Editore**  
MEDIABOUT S.r.l.  
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano  
Tel. 02 83547230  
E-mail: [info@mediabout.it](mailto:info@mediabout.it)  
[www.mediabout.it](http://www.mediabout.it)

**Direttore responsabile** Mauro Rissa

**Direttore scientifico** Claudio Borghi

**Comitato scientifico**  
Ettore Ambrosioni  
Vittorio Costa  
Ada Dormi  
Claudio Ferri  
Guido Grassi  
Giuseppe Mancina  
Dario Manfellotto  
Enzo Manzato  
Simone Mininni  
Maria Grazia Modena  
Maria Lorenza Muiesan  
Roberto Pontremoli  
Giuseppe Rosano  
Enrico Strocchi  
Stefano Taddei  
Bruno Trimarco  
Paolo Verdecchia  
Augusto Zaninelli

**Capo redattore** Eugenio Roberto Cosentino  
**Redazione scientifica** MEDIABOUT S.r.l.  
**Segreteria di redazione** MEDIABOUT S.r.l.  
**Impaginazione** MEDIABOUT S.r.l.  
**Stampa** Galli Thierry Stampa S.r.l.  
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 207 del 28-03-2006

*Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.*

*L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata e della quale non si sia riusciti ad ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.*

*Nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto, l'Editore non sarà ritenuto responsabile per ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.*

Copyright ©2022 MEDIABOUT S.r.l.  
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

# Il topolino e la montagna

Claudio Borghi  
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

La recente identificazione da parte della WHO ed anche del Parlamento Europeo della obesità come malattia cronica e non solo come fattore di rischio cardio-metabolico, ha cambiato totalmente il paradigma del nostro atteggiamento personale nei confronti della opulenza fisica. L'approccio tradizionale al sovrappeso è stato per molto tempo prevalentemente culturale e di costume considerandone gli aspetti di legame con l'eccesso ed il disordine alimentare che hanno condizionato per molti anni una ricerca ampia, ma incentrata soprattutto su soluzioni di tipo dietetico che sono risultate di impatto intermittente e molto limitate in termini di correzione del sovrappeso soprattutto nelle soluzioni più estreme. Successivamente

la percezione di una quota patologica nelle conseguenze della obesità ha condotto alla ricerca e sviluppo di soluzioni terapeutiche basate sull'impiego di farmaci, sicuramente più disciplinate in termini di rapporto intervento-effetto clinico, ma basate su soluzioni farmacologiche gravate da considerevoli effetti indesiderati che ne limitavano l'impiego in termini di aderenza al trattamento ed interazioni farmacologiche in pazienti spesso gravati da patologie concomitanti. A questo punto dello sviluppo del rapporto tra obesità ed il suo trattamento, il target dell'intervento ha cominciato a spostarsi dalla sola colpevolezza del cibo alla percezioni di un meccanismo sottostante con valenza patogenetica, che ha scaricato un po'

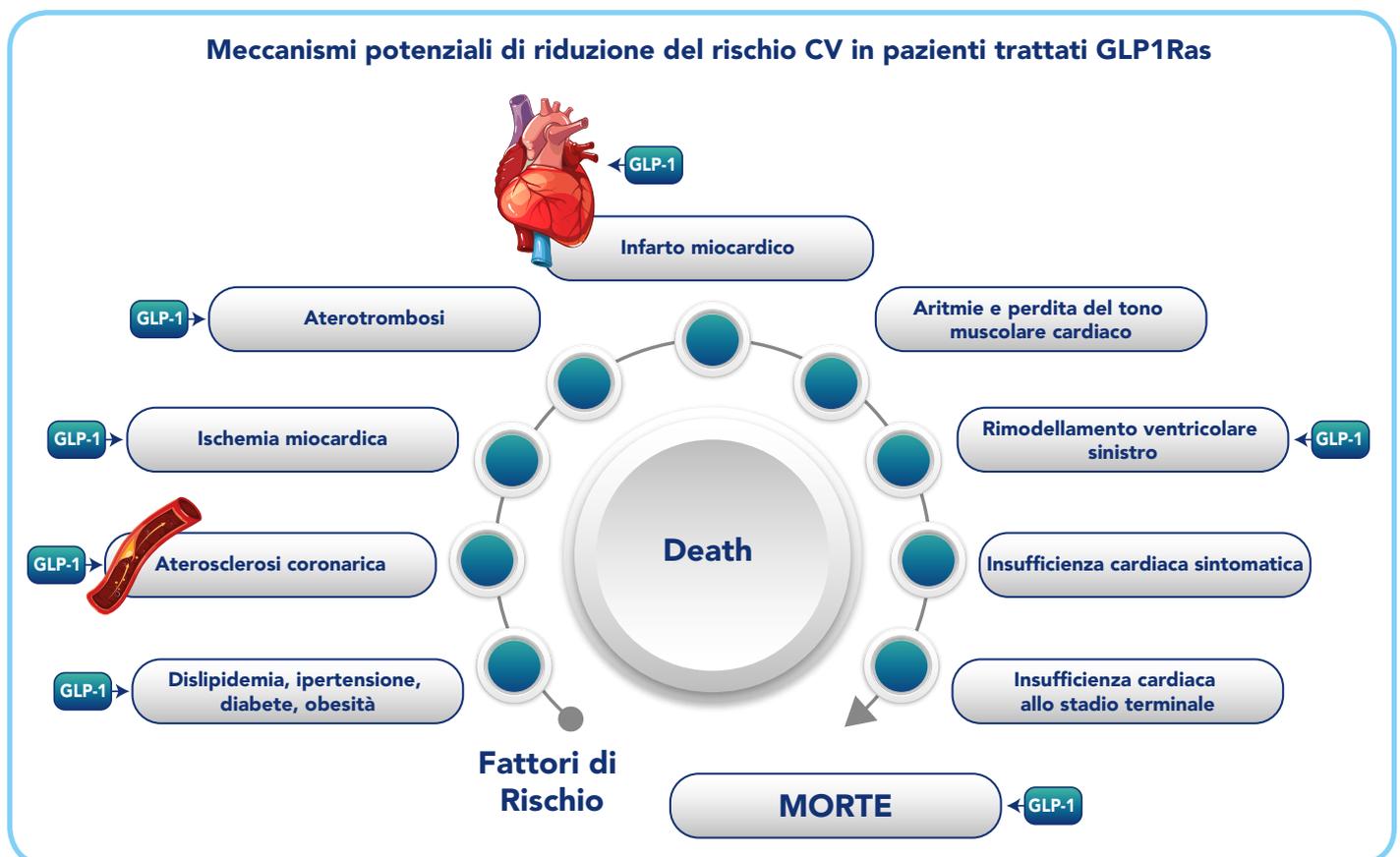


Figura 1

### Schema di gestione dei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF)

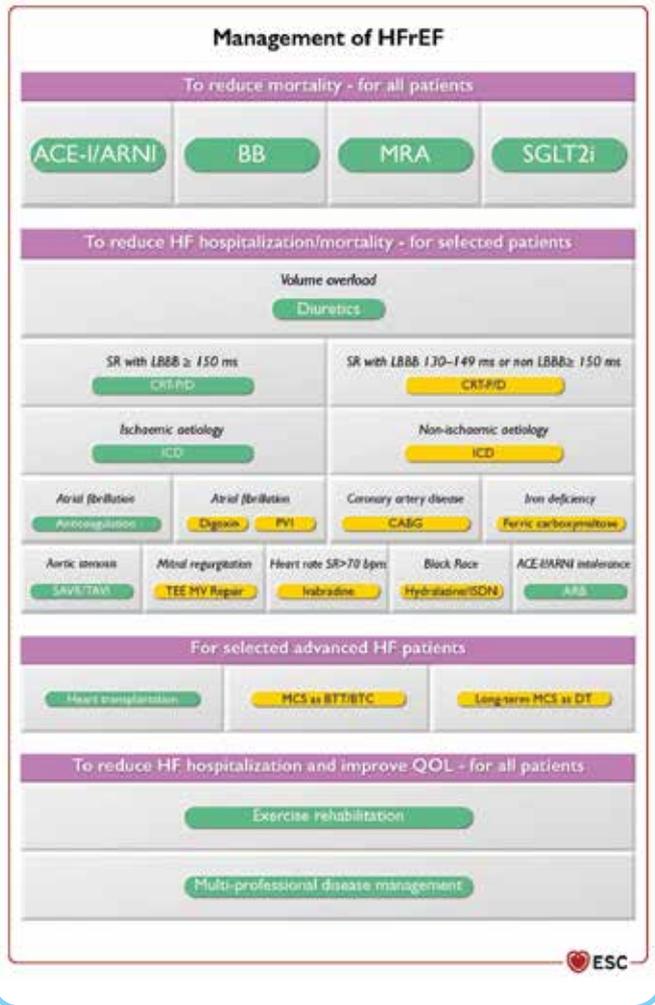


Figura 2

la responsabilità che ha gravato sinistramente sui piatti di pasta ed incrementato le speranze di una soluzione che fosse in grado di interrompere un corto circuito meccanicistico del quale la pasta alla carbonara fosse solo uno strumento intermedio. La possibilità che un meccanismo organico fosse alla base dell'aumento di peso corporeo ha permesso lo sviluppo della chirurgia bariatrica, che modificando la anatomia del tubo digerente genera una ridotta efficienza dei meccanismi alla base dell'eccesso di recupero calorico che permette imponenti riduzioni di peso tipicamente applicate in presenza di un incremento molto rilevante del BMI (>40). Tuttavia, ancora una volta,

l'adozione di una soluzione logica basata sulla deduzione fisiopatologica riduce ulteriormente la colpevolezza diretta del sistema culinario, ma non fornisce una soluzione all'enigma principale circa i meccanismi che sono responsabili dell'incremento del peso corporeo, ma soprattutto della sua propensione a causare alterazioni di tipo cardiovascolare e metabolico in grado di influenzare in senso negativo la prognosi clinica quod vitam del paziente obeso. Per arrivare a questo risultato è stato necessario fare un passo indietro sulla strada dei meccanismi che regolano il rapporto tra cibo, peso corporeo e malattie cardiovascolari e partendo da una interpretazione più estensiva dei concetti di controllo metabolico tipici della malattia diabetica. La disponibilità di agonisti del peptide GLP1 (GLP1RA) per il trattamento del paziente diabetico ha infatti reso evidente come questo meccanismo di interazione farmacologica fosse basato sull'asse riduzione dell'appetito e del peso corporeo (Figura 1) e come la attivazione di tale asse, direttamente responsabile della riduzione del peso corporeo, si associasse ad una correzione ampia e significativa dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare (Figura 1) cui si associa una riduzione della incidenza di eventi cardiovascolari maggiori. Quindi, i dati di efficacia complessiva dei GLP1RA suggeriscono che nel caso del paziente obeso complessivamente quello che si vede non è il bersaglio primario dell'intervento. Inseguire solo strategie finalizzate a ridurre l'apporto di cibo e con esso la disponibilità di risorse per alimentare la progressione verso il sovrappeso sembra essere una terapia incapace di correggere il funzionamento della grande centrale di controllo del peso che appare dipendente da una attività esagerata dell'asse cervello-tubo digerente che si servono dell'alimentazione solo come supporto alla loro "voracità fisiologica". Oggi la ricerca farmacologica ci fornisce strumenti che partono da lontano, da piccoli peptidi che appaiono ancora più minuscoli se confrontati con le dimensioni di ciò che sono in grado di condizionare i quali sono però in grado di produrre risultati che in termini antropometrici e metabolici per cui si può per una volta usare al rovescio un vecchio aforisma e dichiarare che nel mondo della malattia obesità un topolino ha prodotto una montagna.

#### Bibliografia

1. Madsbad S, Holst JJ. Cardiovascular effects of incretins: focus on glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Cardiovascular Research (2022) 00, 1-19

# Dallo studio SECURE evidenze di efficacia e sicurezza della polipillola anche in prevenzione secondaria

Giovambattista Desideri

*Dipartimento di Medicina Clinica Sanità Pubblica Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila*

L'impegno di combinazioni precostituite di farmaci in un'unica formulazione permette un approccio moderno e integrato alla gestione della prevenzione cardiovascolare, oltre che semplificare lo schema terapeutico favorendo l'aderenza alla terapia.

Le malattie cardiovascolari continuano a rappresentare la principale causa di mortalità e morbilità nel mondo (1,2,3). Nonostante la disponibilità di strategie di intervento efficaci e ben tollerate, la ricorrenza degli eventi ischemici continua ad essere ancora oggi molto elevata (4,5). Uno dei principali determinanti di questo insoddisfacente successo terapeutico deve essere individuato nella scarsa aderenza alle diverse strategie terapeutiche di volta in volta proposte, mediamente non superiore al 50% (6,7). Se si considera che, lapalissianamente parlando, i farmaci non funzionano in chi non li assume con adeguata regolarità, non sorprende che la scarsa aderenza terapeutica si associ ad un aumentato rischio di recidive di eventi cardiovascolari (8). Questo aspetto è di particolare rilevanza anche in considerazione del fatto che il progressivo invecchiamento della popolazione ed il miglioramento della prognosi dei pazienti dopo un primo episodio coronarico acuto ha amplificato notevolmente la popolazione di pazienti eleggibili ad una strategia di prevenzione secondaria (9,10,11).

Le barriere ad una aderenza ottimale vanno ricercate ora nelle caratteristiche del paziente, ora nell'atteggiamento del medico prescrittore, ora nell'organizzazione del sistema assistenziale, spesso con un variabile grado di corresponsabilità di questi diversi determinanti (12).

Peraltro, alcune peculiarità gestionali che caratterizzano il periodo post-infarto possono in varia misura precludere la realizzazione di una prevenzione secondaria adeguata: coesistenza di comorbidità e conseguenti politerapie, necessità di trattare patologie asintomatiche che, in quanto tali, non di rado vengono sottovalutate in termini di rilevanza clinica ed età avanzata (13). Indubbiamente il frazionamento delle dosi di farmaco e la complessità dello schema terapeutico impattano negativamente sull'aderenza (14). Non sorprende, quindi, l'interesse che la letteratura scientifica ha rivolto nel corso degli anni all'uso in prevenzione cardiovascolare di combinazioni precostituite di farmaci, della stessa classe o di classi diverse, che consentissero da un lato di semplificare gli schemi terapeutici attraverso la riduzione del numero di compresse e dall'altro di massimizzare la resa preventiva sfruttando le sinergie farmacologiche. Le sinergie terapeutiche rappresentano senza dubbio uno strumento prezioso per il clinico in quanto consentono di raggiungere target terapeutici ambiziosi utilizzando combinazioni razionali di farmaci. In ambito ipertensiologico, ad esempio, il beneficio incrementale in termini di riduzione pressoria che si ottiene aggiungendo un secondo farmaco antipertensivo di una classe diversa è 5 volte superiore rispetto a quello che si

ottiene raddoppiando la dose del singolo antipertensivo (15). È evidente che un trattamento che consenta il rapido raggiungimento ed il mantenimento nel tempo del target pressorio, che non necessiti di ripetute titolazioni delle dosi e con una tollerabilità simile al placebo, ha tutte le potenzialità per consentire l'ottimizzazione del controllo pressorio nella larga maggioranza dei pazienti ipertesi (16). Valgano a titolo esemplificativo i risultati dello studio PIANIST, che ha reclutato pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato con ipertensione non adeguatamente controllata (17). Dopo 4 mesi di trattamento con la triplice terapia di combinazione perindopril/indapamide/amlodipina è stata osservata una significativa riduzione della pressione arteriosa, indipendentemente dal grado di ipertensione e dal tipo di trattamento precedentemente seguito (17). Queste evidenze di efficacia giustificano appieno l'uso della terapia di combinazione in associazione precostituita nella gestione dell'ipertensione nella generalità dei pazienti, anche come primo approccio terapeutico (18). Analogamente, in ambito lipidologico è ben nota la regola del 6% che prevede che per ogni raddoppio di dose di una statina si ottenga una riduzione incrementale della colesterolemia del 6% mentre l'aggiunta di un farmaco con un meccanismo di azione complementare, quale ezetimibe, determina un incremento della riduzione della colesterolemia del 15-20% (19).

La sinergia tra farmaci cardioprotettivi non riguarda soltanto l'implementazione del controllo di un determinato fattore di rischio ma ha anche importanti ricadute favorevoli in termini di protezione cardiovascolare addizionale. Nello studio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), condotto in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, la combinazione perindopril/amlodipina è risultata associata rispetto alla combinazione atenololo/diuretico ad una più ampia riduzione sia della frequenza degli eventi cardiovascolari totali e delle procedure (9.1% vs 9.8%) e che dell'ictus cerebrale (2.0% vs 2.7%) (20). Il concomitante trattamento con atorvastatina ha ulteriormente amplificato queste differenze in termini di efficacia protettiva delle 2 strategie antipertensive testate nello studio determinando una riduzione dell'outcome primario del 53% nei pazienti trattati con la combinazione perindopril/amlodipina rispetto alla riduzione del 16% osservata nei pazienti trattati con la combinazione atenololo/tiazidico (20). La ricaduta pratica di questa interazione

favorevole tra trattamento ipolipemizzante ed antipertensivo è evidente se si considera che l'ipercolesterolemia rappresenta il più importante amplificatore di rischio nel paziente iperteso in ragione dello spiccato sinergismo tra questi fattori di rischio nel determinare eventi cardio e cerebrovascolari (18). In linea con queste robuste evidenze scientifiche, lo studio The International Polycap Study 3 (TIPS-3) ha dimostrato una riduzione del 21% dell'outcome primario composto di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico, ictus, arresto cardiaco rianimato, scompenso cardiaco o necessità di procedura di rivascolarizzazione nei pazienti senza storia di malattia cardiovascolare ma con un elevato score di rischio INTERHEART trattati con una combinazione di simvastatina, atenololo, idroclorotiazide, ramipril ed aspirina (Figura 2) (21). Una recente metaanalisi che ha incluso 3 ampi studi randomizzati controllati condotti in un contesto di prevenzione primaria – il succitato studio TIPS-3, lo studio Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-3 e lo studio Polyiran - ha confermato l'efficacia protettiva di una strategia terapeutica basata sull'uso della polipillola dimostrando una minore occorrenza di eventi cardiovascolari tra i pazienti assegnati al trattamento con polipillola rispetto al gruppo di controllo (22). Invero, pur riconoscendo l'innegabile vantaggio in termini di aderenza terapeutica che può derivare da una estrema semplificazione dello schema terapeutico, si potrebbe obiettare che l'efficacia protettiva che emerge da questi studi e dalla relativa metaanalisi sia fin troppo scontata in quanto testata contro placebo. Lo studio Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly (SECURE) del tutto recentemente ha prodotto una prova documentale del valore aggiunto dell'uso di una combinazione precostituita di farmaci cardioprotettivi, la polipillola per l'appunto, rispetto all'assunzione estemporanea degli stessi farmaci (23). Trattandosi di uno studio di prevenzione secondaria, infatti, non era ipotizzabile il confronto con placebo. Lo studio, randomizzato controllato, ha arruolato 2499 pazienti con storia di infarto miocardico occorso nei 6 mesi precedenti, assegnati all'uso di una polipillola che prevedeva una combinazione di aspirina (100 mg), ramipril (2.5, 5 o 10 mg) e atorvastatina (20 o 40 mg) o ad una strategia terapeutica tradizionale che prevedeva l'uso dei medesimi farmaci somministrati separatamente. L'outcome primario dello studio era un combinato di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale di tipo 1, ictus ischemico non fatale o necessità di urgen-

te rivascolarizzazione. L'outcome secondario principale era un composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale di tipo 1, ictus ischemico non fatale. Nel corso di una mediana di follow-up di 36 mesi nei pazienti trattati con polipillola è stata osservata una significativa riduzione del rischio dell'outcome primario del 24% (hazard ratio 0.76, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.60 e 0.96,  $p=0.02$ ) e dell'outcome secondario (hazard ratio 0.70, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.54 e 0.90,  $p=0.005$ ) (Figura 2). Questo vantaggio terapeutico della polipillola è risultato evidente in tutti i gruppi prespecificati: paese di arruolamento, presenza o meno di diabete mellito o insufficienza renale, pregressi eventi vascolari, sesso ed età senile (>75 anni). La frequenza degli eventi avversi è risultata simile nei 2 gruppi di trattamento mentre l'aderenza terapeutica, misurata con la Morisky Medication Adherence Scale, è risultata significativamente migliore che pazienti che assumevano la polipillola. Un elevato livello di aderenza è stato, infatti, osservato a 6 mesi nel 70.6% nel gruppo polipillola e nel 62.7% nel gruppo in trattamento tradizionale (risk ratio 1.13, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1.06 e 1.20) e a 24 mesi nel 74.1% nel gruppo polipillola e nel 63.2% nel gruppo in trattamento tradizionale (risk ratio 1.17, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1.10 e 1.25). È interessante notare come, nonostante il diverso livello di aderenza tra i 2 gruppi di trattamento, non siano state osservate differenze significative per ciò che il controllo pressorio ed i livelli di colesterolo LDL raggiunti. Invero, è lecito ipotizzare che ciò debba essere ricondotto a valori medi piuttosto bassi di queste due parametri e al disegno in aperto dello studio che può avere favorito l'adozione di stili di vita salutari. È ipotizzabile che il vantaggio terapeutico legato all'uso della polipillola possa essere dovuto almeno in parte ad effetti pleiotropici di statina e ACE-inibitore, assunti con maggiore regolarità nei pazienti assegnati al trattamento con polipillola, come pure ad una maggiore aderenza nell'assunzione di aspirina. I messaggi che si possono trarre dallo studio SECURE sono decisamente chiari: la polipillola contenente aspirina+statina+ACE-inibitore è efficace e sicura anche in prevenzione cardiovascolare secondaria e dovrebbe rappresentare lo standard terapeutico in prevenzione secondaria. L'importanza fondamentale della semplificazione dello schema terapeutico in prevenzione cardiovascolare è stata opportunamente riconosciuta nel nostro Paese

dall'autorità regolatoria che ha consentito l'immissione in commercio, oltre alle combinazioni precostituite di 2 o 3 farmaci antipertensivi a dosaggi differenziati, anche associazioni di farmaci di classi diverse. Nella riformulazione della nota 13 AIFA è specificatamente previsto l'uso della polipillola per la "prosecuzione del trattamento con statine nell'ambito di terapie di combinazione con farmaci non ipolipemizzanti, limitatamente ai pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria o iperlipidemia mista, ipertensione essenziale e/o malattia coronarica stabile, già stabilmente controllati, in modo adeguato, con atorvastatina, perindopril e amlodipina, somministrati in concomitanza e in modo estemporaneo, è ammessa la rimborsabilità della combinazione a dose fissa degli stessi principi attivi esclusivamente per i medesimi dosaggi e per il trattamento di dislipidemie già incluse nella nota 13" (24). Invero, l'attuale disponibilità di formulazioni terapeutiche di combinazione a diversi dosaggi consente al clinico ampie possibilità di personalizzazione del trattamento per adattarlo al meglio ai diversi fenotipi di rischio cardiovascolare di volta in volta prevalenti.

In conclusione, la prevenzione cardiovascolare rappresenta ancora oggi un obiettivo prioritario di sanità pubblica in ragione dell'enorme tributo che le malattie cardiovascolari continuano a riscuotere in termini di mortalità, morbilità e disabilità. Un approccio moderno alla gestione della prevenzione cardiovascolare deve essere necessariamente integrato, tenendo conto di tutte le tessere che nel singolo paziente compongono il mosaico della prevenzione cardiovascolare. La semplificazione dello schema terapeutico attraverso l'uso di combinazioni precostituite di farmaci della stessa categoria, ad esempio antipertensivi o ipocolesterolemizzanti, o di categorie diverse rappresenta un elemento da considerare prioritariamente nella definizione delle diverse strategie di intervento nel singolo paziente. Schemi terapeutici eccessivamente articolati, infatti, finiscono per ridurre inevitabilmente l'aderenza terapeutica con le conseguenti ricadute in termini di efficacia protettiva dei diversi trattamenti. L'approccio con associazioni precostituite di farmaci della stessa classe o di classi diverse (polipillola) ha senza dubbio un grande potenziale di efficacia in prevenzione cardiovascolare, primaria e secondaria, e dovrebbe rappresentare lo standard gestionale in quanto rappresenta un chiaro esempio di modernità gestionale del rischio cardiovascolare in cui il concetto di semplificazione terapeutica

si coniuga perfettamente con una sinergia di efficacia protettiva, garantendo quella resa terapeutica ottimale che deve essere l'obiettivo finale di ogni strategia di intervento.

#### Bibliografia

1. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national agesex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1151-210.
2. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex- specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1736-88.
3. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability- adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1859-922.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 119-77.
5. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42: 1289-367.
6. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013; 34: 2940-8.
7. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2071-82.
8. Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, et al. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 789-801.
9. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-Wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28: 1279-89.
10. Kotseva K, EUROASPIRE Investigators. The EUROASPIRE surveys: lessons learned in cardiovascular disease prevention. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; 7: 633-9.
11. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-337.
12. Castellano JM, Sanz G, Fuster V. Evolution of the polypill concept and ongoing clinical trials. *Can J Cardiol* 2014; 30: 520-6.
13. Smaje A, Weston-Clark M, Raj R, et al. Factors associated with medication adherence in older patients: a systematic review. *Aging Med (Milton)* 2018; 1: 254-66.
14. Caldeira D, Vaz-Carneiro A, Costa J. The impact of dosing frequency on medication adherence in chronic cardiovascular disease: systematic review and metaanalysis. *Rev Port Cardiol* 2014; 33: 431-7.
15. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: metaanalysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009 Mar;122(3):290-300.
16. Gradman AH. A quarter-dose quadpill for initial treatment of hypertension. *Lancet.* 2017;389(10073):989-990.
17. Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hyperTensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014 Apr;14(2):137-45.
18. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
19. Stein E. Results of phase I/II clinical trials with ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor. *Eur Heart J Supp* 2001; 3(Supplement E):E11-E16.
20. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al. ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipidlowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J.* 2006 Dec;27(24):2982-8.
21. Yusuf S, Joseph P, Dans A, et al. International Polycap Study 3 Investigators. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2021 Jan 21;384(3):216-228.
22. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al., on behalf of the Polypill Trialists' Collaboration. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021;398(10306):1133-1146.
23. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt AJ et al. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med* 2022;387:967-77.
24. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, serie generale n.238 del 10.10.2019

# Importanza dell'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa nella gestione ottimale dell'ipertensione nell'anziano

Luciano Terranova, Emma Provoli, Paolo Tosoni, Marta Brocco, Francesco Pedelini, Giorgia Cecchini  
UOC Geriatria, Ospedale Fracastoro, San Bonifacio - Verona

Si sta assistendo ad una diffusione sempre più ampia della misurazione della pressione arteriosa al domicilio la quale permette di definire al meglio i reali valori pressori, evitando l' "effetto camice bianco", e consentendo un maggiore coinvolgimento del paziente nella gestione della propria condizione, favorendone l'aderenza ai farmaci antipertensivi.

La popolazione anziana rappresenta il segmento di popolazione a più rapida crescita nel mondo occidentale. Negli Stati Uniti, ad esempio, le stime al 2060 proiettano la popolazione degli ultrasessantacinquenni a costituire un quarto della popolazione, un quinto di essi saranno ultraottantenni (1). L'ipertensione arteriosa è estremamente frequente nella popolazione geriatrica dove rappresenta una delle principali cause di mortalità, morbilità e disabilità. Il rischio di sviluppare ipertensione nel corso della vita residua nella popolazione di mezza età è di circa il 90% (2). A conferma di ciò, un campione di individui di 85 e 90 del *Jerusalem Longitudinal study*, rappresentativo della popolazione la quota di paziente iperteso era pari al 91% e all'88%, rispettivamente (3,4). È evidente, quindi, che larga maggioranza dei clinici si deve confrontare con la gestione dell'ipertensione nell'anziano.

La popolazione geriatrica è estremamente eterogenea in quanto alcuni individui sono inquadrabili come robusti come gli individui di mezza età mentre altri presentano un aumentato rischio di sviluppare declino

cognitivo e riduzione dell'autonomia funzionale, soprattutto dopo gli 80 anni (5,6) (Figura 1). Non di rado i medici mostrano qualche titubanza nel trattare l'ipertensione nel paziente anziano in ragione della frequente coesistenza di molteplici condizioni morbose con conseguenti politerapie. Invero, alcune evidenze meta-analitiche avevano suggerito la possibilità che il trattamento antipertensivo negli ottuagenari potesse ridurre il rischio di ictus e di malattie cardiovascolari a prezzo di un aumento della mortalità per tutte le cause (7). La pubblicazione dei risultati dello studio *Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET)*, primo studio controllato condotto negli ultraottantenni, ha prodotto la prova definitiva che anche nel paziente iperteso anziano il trattamento antipertensivo è in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari e la mortalità per tutte le cause tanto che lo studio era stato interrotto in anticipo per evidente beneficio del trattamento antipertensivo (8). Nonostante queste robuste evidenze, una consensus di esperti pubblicata subito dopo lo studio HYVET tornava a fornire elementi di incertezza in merito all'op-

portunità di trattare o meno l'ipertensione nei soggetti molto anziani. Più recentemente, la pubblicazione della sottoanalisi del *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT) relativa ai soggetti ultrasessantacinquenni ha prodotto nuove evidenze di efficacia della terapia antipertensiva anche nel soggetto anziano (9). Lo studio prevede l'assegnazione dei pazienti ipertesi ad un target di pressione sistolica intensivo (<120 mmHg) o standard (<140 mmHg). Il trattamento antipertensivo intensivo ha determinato una riduzione della mortalità per tutte le cause del 27% oltre che di altri importanti outcome anche nei soggetti anziani (età media: 80 anni). Nonostante queste evidenze, una nuova consensus di esperti pubblicata subito dopo il risultato dello studio SPRINT suggeriva cautela nel trattare in modo intensivo gli anziani fragili in ragione di possibili effetti negativi sulle funzioni cognitive e sullo stato di salute in generale (10). Invero, questo atteggiamento di cautela suggerito dalle raccomandazioni di esperti non appare immediatamente comprensibile viste le evidenze di efficacia del trattamento antipertensivo anche nell'anziano prodotte dagli studi clinici randomizzati controllati che rappresentano il massimo livello di evidenza scientifica. Invero, la larga maggioranza degli studi osservazionali fornisce risultati dissimili rispetto a quelli derivanti dagli studi randomizzati controllati, non evidenziano alcun concreto vantaggio dalla riduzione della pressione arteriosa ed arrivando addirittura

La pubblicazione dei risultati dello studio *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET), primo studio controllato condotto negli ultraottantenni, ha prodotto la prova definitiva che anche nel paziente iperteso anziano il trattamento antipertensivo è in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari e la mortalità per tutte le cause tanto che lo studio era stato interrotto in anticipo per evidente beneficio del trattamento antipertensivo (8).

a suggerire una prognosi migliore nei pazienti anziani con ipertensione non trattata o non controllata dalla terapia (3,4,11-17). Invero, un tentativo di riconciliare queste evidenze scientifiche così discrepanti era stato proposto già una decina di anni orsono da Odden e colleghi (18) che analizzando i dati della survey NHA-NES aveva descritto un impatto prognostico sfavorevole negli elevati livelli tensivi nei soggetti anziani che avevano una buona velocità dell'andatura laddove gli elevati livelli pressori risultavano associati ad una prognosi migliore nei soggetti con andatura rallentata. Analogamente, la forza pressione, misurata con l'handgrip test, è in grado di modificare anch'essa la relazione tra pressione ed outcome cardiovascolari nel paziente iperteso (19). Sulla base di queste e molte altre evidenze simili i ricercatori degli studi HYVET e SPRINT hanno pensato di valutare l'impatto della fragilità sull'efficacia protettiva della terapia antipertensiva nei soggetti anziani senza derivarne, invero, alcune segnalazioni di decremento dell'efficacia protettiva anche negli anziani fragili (20,21). Invero, in entrambi gli studi la larga maggioranza dei pazienti arruolati presentavano un livello di fragilità decisamente modesto, tale da non condizionare in modo rilevante la prognosi dei pazienti anziani. Del tutto recentemente, Murakami et al. (22) hanno prodotto l'interessante che la relazione tra stato funzionale dell'anziano iperteso, misurato con il questionario *Medical Outcome Study*, possa essere notevolmente condizionata dal tipo di misurazione pressoria effettuata. Lo studio ha, infatti, dimostrato un notevole potere predittivo nei confronti degli eventi cardiovascolari per la pressione arteriosa misurata al domicilio ma non per la pressione misurata in ambito clinico. Una possibile interpretazione di questo singolare discrepanza può essere ricondotta al fatto che la misurazione domiciliare della pressione arteriosa riesce ad inquadrare in modo più preciso il paziente in un

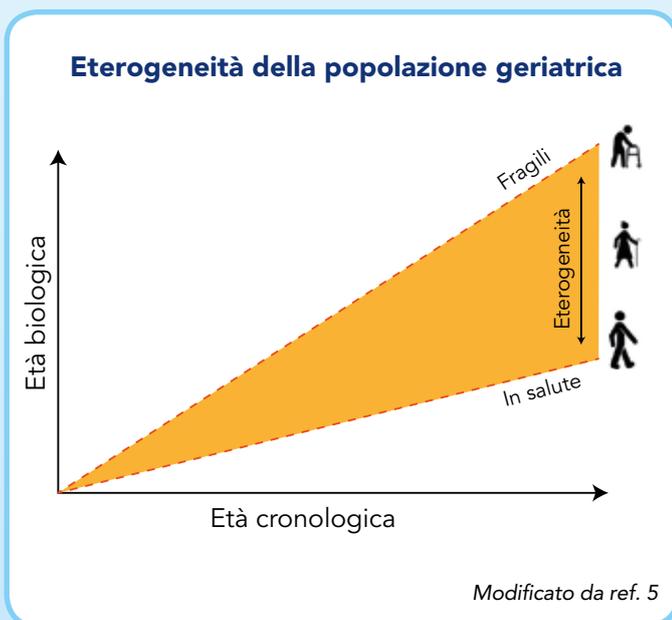


Figura 1

contesto di normotensione o di ipertensione (23). Questo aspetto appare particolarmente rilevante se si considera che la risposta pressoria alla misurazione, comunemente nota come effetto camice bianco, possa essere particolarmente esagerata nel paziente anziano. Nello studio HYVET, ad esempio, questo effetto è risultato stimato essere circa 32 mmHg per la pressione sistolica e 10 mmHg per la pressione diastolica (24). La possibilità di inquadrare al meglio delle nostre possibilità i reali valori pressori del paziente ricorrendo all'automisurazione della pressione arteriosa è particolarmente importante nell'anziano iperteso in ragione della maggiore suscettibilità di questi pazienti ai possibili effetti indesiderati del trattamento antipertensivo legati a riduzione pressorie eccessive e/o di ipotensione ortostatica iatrogena (VB). Non sorprende che questo tipo di approccio diagnostico cominci ad essere utilizzato anche negli studi clinici controllati. Nello studio SPRINT le misurazioni pressorie effettuate in presenza di operatore (*attended*) riguardavano circa un quarto dei partecipanti, quelle in assenza dell'operatore (*unattended*) circa la metà dei partecipanti, mentre i partecipanti lasciati da soli esclusivamente nel periodo di riposo (cioè mentre attendevano che la pressione venisse misurata automaticamente) oppure esclusivamente durante la misurazione pressoria vera e propria (*partially unattended*) rappresentavano circa un quarto dei partecipanti (26). In buona sostanza lo studio

SPRINT è stato il primo studio di ampie dimensioni a prevedere che la pressione venisse nella maggioranza dei casi rilevata direttamente dal paziente in un contesto che sostanzialmente poteva replica l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa. È lecito, quindi, ipotizzare, che nella misurazione della pressione nello studio SPRINT debba essere considerata l'assenza di un "effetto camice bianco" che potrebbe giustificare differenze di valori pressori misurati anche di 15 mmHg rispetto alla tradizionale misurazione "office" adottata in tutti gli altri trial clinici (27). È evidente, quindi, che la valutazione della risposta al trattamento antipertensivo basato sull'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa si viene a configurare come lo strumento ideale per trasferire "a casa del paziente" iperteso le evidenze, prodotte dalla studio SPRINT, di una particolare efficacia protettiva dei bassi valori pressori automisurati (27). Analogamente, nello studio *Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients* trial, che ha dimostrato la maggiore efficacia protettiva del trattamento antipertensivo intensivo (<110 mmHg) rispetto a quello standard (<130 mmHg) anche nel paziente anziano, la misurazione pressoria veniva effettuata autonomamente dal paziente in ambito domiciliare utilizzando uno strumento automatico validato interfacciato con uno smartphone per trasmettere le misurazioni ad un centro di raccolta dati (28). Appare, quindi, del tutto condivisibile

la posizione delle linee guida sulla gestione dell'ipertensione arteriosa che opportunamente raccomandano l'uso dell'automisurazione della pressione arteriosa sia ai fini diagnostici – definizione della presenza di ipertensione arteriosa, di "ipertensione da camice bianco" o di "ipertensione mascherata" (Figura 2) - che per monitorizzare risposta al trattamento (23,29,30).

Ovviamente, parlando di anziani non può non essere sottolineata l'importanza del requisito di semplicità che devono avere gli strumenti automatici per la misurazione pressoria che ne consenta l'agevole utilizzo anche in soggetti con diversa circonferenza brachiale. Un misuratore ideale, inoltre, non dovrebbe di eventuali malposizionamenti dovuti ad una destrezza non sempre ottimale. Fortuna-

### Classificazione dei pazienti ipertesi sulla base dei valori rilevati con misurazione clinica e con la pressione domiciliare o monitorata

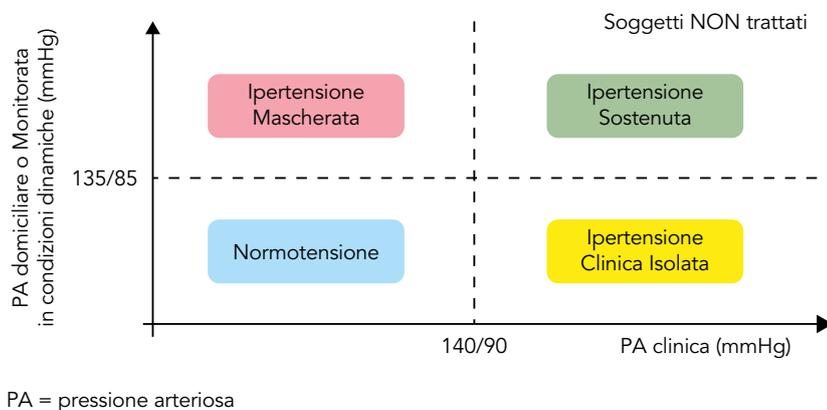


Figura 2

tamente la ricerca tecnologica ha reso oggi disponibili speciali manicotti – quali l'Intelli-wrap-cuff in dotazione con il misuratore automatico Omron M6 comfort-IT – in grado di misurare correttamente la pressione arteriosa fino a 42 cm di circonferenza brachiale. Queste speciali manicotti, peraltro, consente di rilevare la pressione con accuratezza senza risentire di un eventuale malposizionamento a livello del braccio, elemento che invece può determinare una non trascurabile variabilità delle rilevazioni pressorie. Questo aspetto appare non poco rilevante perché il posizionamento non adeguato del bracciale rappresenta uno degli errori metodologici più spesso compiuti dal paziente e può portare ad una significativa sovrastima dei valori pressori. Mediamente un paziente su tre non posiziona correttamente la zona rilevatrice del bracciale rispetto all'arteria omerale. Un'ulteriore implementazione della misurazione domiciliare della pressione arteriosa è rappresentato dalla possibilità, offerta dai moderni dispositivi, del telemonitoraggio in remoto dei valori pressori misurati a livello domiciliare. In effetti la teletrasmissione a distanza dei dati automisurati si è dimostrata in grado di favorire un migliore controllo dell'ipertensione arteriosa (31).

### Conclusioni

Da alcuni anni a questa parte si sta assistendo ad una diffusione sempre più ampia della misurazione della pressione arteriosa al domicilio, ormai impiegata in modo sempre più esteso nella pratica clinica per valutare il profilo pressorio individuale al di fuori dello studio medico, grazie ai suoi numerosi vantaggi rispetto alla misurazione in ambiente clinico della pressione arteriosa, ed al rapido sviluppo di strumenti automatici precisi, accurati ed economicamente accessibili. Il monitoraggio pressorio domiciliare consente una migliore gestione della terapia antipertensiva in quando coinvolge fattivamente il paziente nella gestione della propria condizione clinica e permettere definire al meglio i reali valori pressori del paziente e la sua risposta al trattamento evitando il fenomeno della "risposta al camice bianco" che potrebbe indurre ad inutili, se non addirittura pericolose titolazioni, della terapia. La misurazione domiciliare della pressione arteriosa, inoltre, consente anche di ridurre il fenomeno dell'inerzia terapeutica da parte del medico e motivare maggiormente il paziente nell'adesione alla terapia. L'automisurazione pressoria, infatti, rende i pazienti più consapevoli

del loro livello di pressione sanguigna, aumentando la percezione della propria condizione e quindi migliorando l'aderenza ai farmaci antiipertensivi. Il presupposto fondamentale di tutto ciò è l'accuratezza della automisurazione pressoria che può essere garantita soltanto da un adeguato training del paziente da parte del medico o di un infermiere e, senza dubbio, anche dall'uso di apparecchiature validate perché "dare i numeri" è cosa ben diversa dal rilevare numeri.

### Bibliografia

1. <https://www.census.gov/population/projections/data/national/2014/summarytables.html>
2. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middleaged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287:1003–1010.
3. Jacobs JM, Stessman J, Ein-Mor E, et al. Hypertension and 5 year mortality among 85 year olds: the Jerusalem Longitudinal Study. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13:759.e1–759.e6.
4. Stessman J, Bursztyn M, Gershinsky Y, et al. Hypertension and its treatment at age 90 years: is there an association with 5-year mortality? *J Am Med Dir Assoc* 2017;18:277e.13–1277.e19.
5. Kleipool EE, Dorresteijn JA, Smulders YM et al. Treatment of hypercholesterolaemia in older adults calls for a patient-centred approach. *2020 Feb*;106(4):261–266
6. Jacobs JM, Maaravi Y, Cohen A, Bursztyn M, Ein Mor E, Stessman J. The changing profile of health and function from age 70–85. *Gerontology* 2012; 58:313–321.
7. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010; 28:1366–1372.
8. 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; 358:1887–1898.
9. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al., SPRINT Research Group. Intensive vs standardized blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged >75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:2673–2682.
10. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, et al. An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension* 2016; 67:820–825.
11. Mattila K, Haavisto M, Rajala S, et al. Blood pressure and five-year survival in the very old. *BMJ* 1988; 296:887–889.
12. Langer RD, Ganiats TG, Barrett-Connor E. Paradoxical survival of elderly men with high blood pressure. *BMJ* 1989; 298:1356–1357.
13. Starr JM, Inch S, Cross S, et al. Blood pressure and ageing:

- longitudinal cohort study. *BMJ* 1998; 317:513–514.
14. Rastas S, Pirttila T, Viramo P, et al. Association between blood pressure and survival over 9 years in a general population aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:912–918.
  15. van Bommel T, Gussekloo J, Westendorp RG, et al. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. *J Hypertens* 2006;24:287–292.
  16. Oates DJ, Berlowitz DR, Glickman ME, et al. Blood pressure and survival in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:383–388.
  17. Ogliaru G, Westendorp RG, Muller M, et al. Blood pressure and ten-year mortality risk in the Milan Geriatrics 75p Cohort Study: role of functional and cognitive status. *Age Ageing* 2015; 44:932–937.
  18. Odden MC, Peralta CA, Haan MN, et al. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med* 2012; 172:1162–1168.
  19. Wu C, Smit E, Peralta CA, et al. Functional status modifies the association of blood pressure with death in elders: health and retirement study. *J Am Geriatr Soc* 2017; [Epub ahead of print].
  20. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med* 2015; 13:78.
  21. Pajewski NM, Williamson JD, Applegate WB, et al. Characterizing frailty status in the systolic blood pressure intervention trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71:649–655.
  22. Murakami K, Asayama K, Satoh M, et al. Home blood pressure predicts stroke incidence among older adults with impaired physical function: the Ohasama study. *J Hypertens* 2017;35:2395–2401
  23. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESH/ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
  24. Bulpitt CJ, Beckett N, Peters R, et al. Does white coat hypertension require treatment over age 80?: results of the hypertension in the very elderly trial ambulatory blood pressure side project. *Hypertension* 2013; 61:89–94.
  25. Bavishi C, Bangalore S, Messerly FH. Outcomes of Intensive Blood Pressure Lowering in Older Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(5):486-493.
  26. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116.
  27. Filipovský J, Seidlerová J, Kratochvíl Z, et al. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press*. 2016 Aug;25(4):228-34.
  28. Zangh W, Zhang S, Deng Y et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med* 2021;385:1268-79.
  29. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-1324.
  30. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008;26(8):1505-26.
  31. Parati G, Omboni S, Albin F, et al. Home blood pressure telemonitoring improves hypertension control in general practice. The TeleBPCare study. *J Hypertens* 2009;27(1):198-203.

Bracciale Intelli Wrap  
MISURAZIONE  
**SEMPLICE**  
PER RISULTATI  
**AFFIDABILI**

Così puoi dedicarti  
alle cose  
che ami fare.

## BRACCIALE INTELLI WRAP

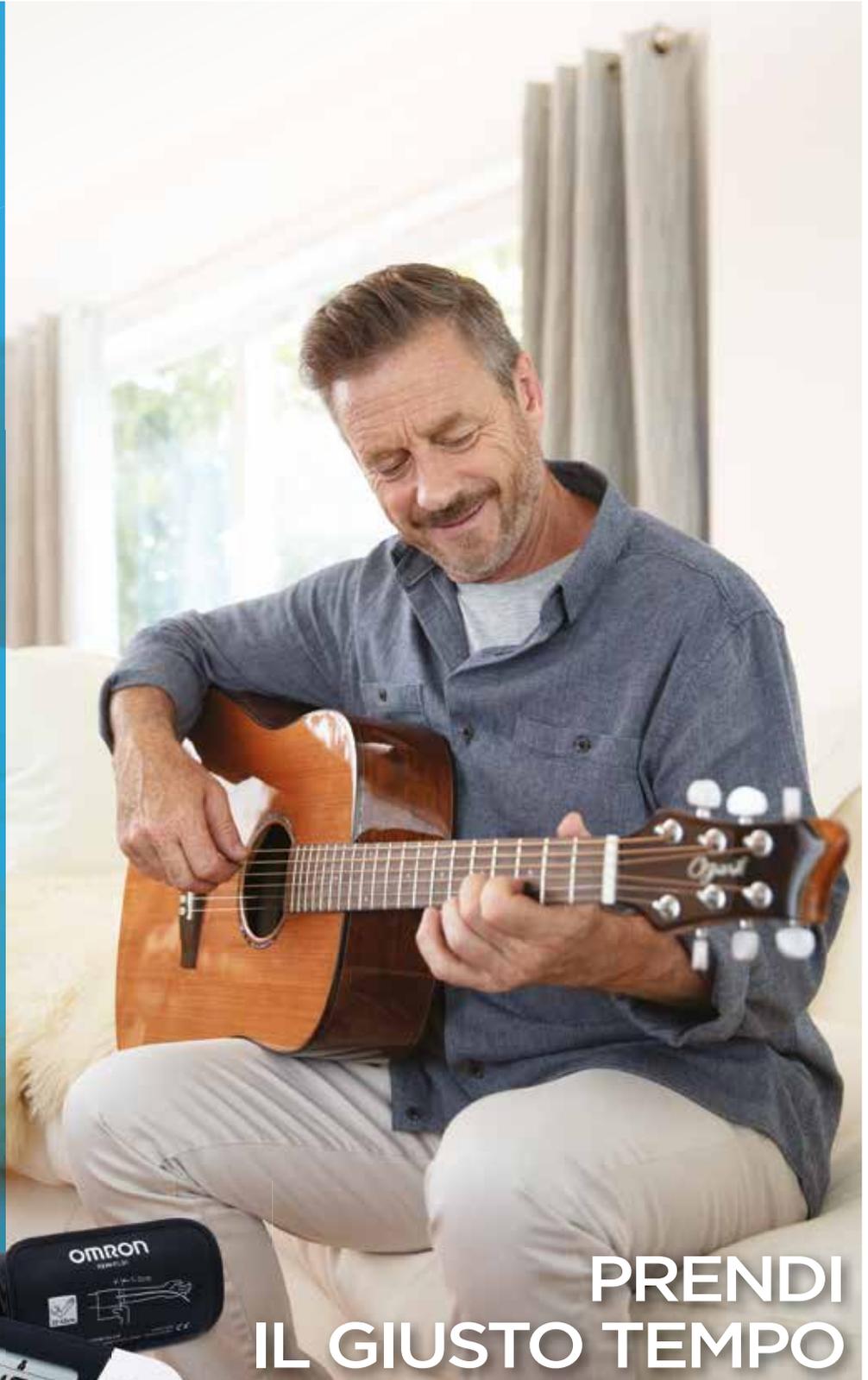
Risultati affidabili in tutte  
le posizioni intorno  
al braccio.

## AFib

Indica la possibile  
fibrillazione atriale  
e consente di monitorarla  
quotidianamente.

## OMRON Connect

Misurazioni sempre  
a portata di mano.



PRENDI  
IL GIUSTO TEMPO

**PER IL TUO  
CUORE**



## M7 Intelli IT

Misuratore di pressione automatico da braccio.



\* Nei misuratori di pressione a domicilio in Europa (EU9),  
Kantar Health, indagine su cardiologi (2019)

# Gli ACE-inibitori nel trattamento dell'ipertensione: focus su Zofenopril

Claudio Borghi

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

Zofenopril è un farmaco ACE-inibitore indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale da lieve a moderata e del paziente con infarto miocardico recente.

## 1. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (SRAA) e ipertensione

Il Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (SRAA) è un meccanismo ormonale di vitale importanza per la regolazione della pressione sanguigna e l'omeostasi idroelettrolitica. Il sistema viene innescato dalla secrezione dell'enzima renina, prodotto dai reni in risposta a stimoli quali ridotta pressione sanguigna, ipovolemia o scarsità di sodio (1). Al suo rilascio, consegue una reazione a catena che conduce alla produzione di angiotensina II ad opera dell'**enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)**, presente nelle cellule endoteliali di piccoli e grandi vasi. Angiotensina II è un potente vasocostrittore, attiva il sistema simpatico e stimola la secrezione surrenalica di aldosterone con conseguente ritenzione di sodio (1). L'angiotensina II può essere sia circolante che tissutale ed è responsabile dell'aumento della pressione sanguigna attraverso l'attivazione del suo recettore di tipo 1 (AT1) (3). ACE non è l'unico enzima che media la produzione di angiotensina II: anche il complesso enzimatico CAGE (enzima generante angiotensina II chemiostatico-sensibile), la chimasin e la catepsina G possono convertire angiotensina I in angiotensina II (4,5). Fondamentale è anche l'azione dell'aldosterone, ormone terminale

del SRAA, che regola l'equilibrio dei liquidi corporei e di vari elettroliti, tra cui sodio e potassio (1). Il SRAA regola dunque la pressione sanguigna, mantiene la tonicità vascolare e l'omeostasi idroelettrolitica corporea fondamentale per un corretto funzionamento di cuore e reni, senza rispettivi sovraccarichi (2). Tuttavia, la sua attivazione cronica, in molteplici patologie, comporta svariati effetti negativi, soprattutto a livello cardiovascolare.

L'**iperattivazione del SRAA** ha un'azione fortemente vasocostrittiva, ipertrofica, pro-fibrotica e pro-infiammatoria, a livello della muscolatura liscia, e conduce all'ipertensione sistemica e al rimodellamento dei tessuti cardiovascolari e renali. Inoltre favorisce l'insorgenza e la progressione del danno cardiovascolare in patologie quali ipertensione, infarto miocardico acuto e insufficienza cardiaca cronica. L'attivazione cronica del SRAA è anche coinvolta nello sviluppo di malattie renali croniche, complicazioni epatiche (alimentate dall'azione pro-infiammatoria), obesità (per l'azione sugli adipociti), diabete e disturbi del sistema nervoso (2). Di fatto, la disregolazione del SRAA alimenta il rischio cardiovascolare e di danno d'organo a cui conseguono eventi clinici anche fatali. Per questa ragione, sono molti i farmaci ideati per agire sull'iperattivazione

del SRAA: gli ACE-inibitori impediscono la conversione di angiotensina I in angiotensina II; i sartani bloccano il legame dell'angiotensina II al suo recettore AT1; e, infine, gli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi agiscono a valle, frenando le conseguenze dell'azione dell'aldosterone.

## 2. Farmaci antipertensivi: gli ACE-inibitori

Il primo farmaco ACE-inibitore messo in commercio per il trattamento dell'ipertensione è stato captopril, nel 1980, seguito rapidamente da numerosi altri quali enalapril, perindopril, lisinopril, ramipril, quinapril, benazepril, cilazapril, trandolapril, fosinopril, moexipril, imidapril e zofenopril (3). Tutte queste sono molecole analoghe alla 2-metilpropionil-L-prolina (6). Il target molecolare di questa classe di medicinali è l'enzima **ACE, responsabile della conversione da angiotensina I ad angiotensina II**. ACE è una zinco-metalloproteinasasi, generalmente ancorata alla membrana cellulare – solo una piccola parte viene rilasciata in circolo – e localizzata in vari tessuti i cui principali sono l'endotelio, di piccoli e grandi vasi, e i tessuti polmonari (3,7). Dato il suo strategico posizionamento, ACE regola la quantità di angiotensina II circolante, la quale ha un ruolo di potente vasocostrittore. Di conseguenza, gli ACE-inibitori attuano un significativo effetto vasodilatatore che riduce la resistenza anche di piccole arteriole. La riduzione di angiotensina II **augmenta la natriuresi, abbassa la pressione sanguigna e previene il rimodellamento del muscolo liscio e dei miociti cardiaci**; ne consegue una riduzione della pressione arteriosa e venosa che riduce il pre- e il post-carico del cuore (8). La gittata e il battito cardiaco rimangono invariati e non viene riportata ipotensione posturale. Inoltre, gli ACE-inibitori interferiscono con la degradazione della bradichinina ossia un peptide, anch'esso substrato di ACE, che induce la vasodilatazione stimolando il rilascio di ossido nitrico (3,6). Le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di ciascun ACE-inibitore dipendono dalla loro specifica affinità, potenza, lipofilia e ritenzione da parte dei tessuti che esprimono ACE; tali fattori ne determinano il perdurare dell'inibizione. Sebbene gli ACE-inibitori non agiscano sulla produzione di angiotensina II che si verifica per vie enzimatiche alternative – le quali potrebbero attenuare l'effetto antipertensivo nel lungo termine (9) –, questa classe di farmaci dimostra un adeguato controllo pressorio per mesi o anni. Tale effetto

sembra essere dovuto alla mancata degradazione di peptidi vasodilatatori, tra cui la bradichinina (3). L'efficacia terapeutica antipertensiva degli ACE-inibitori riduce il rischio di quelle problematiche cardiovascolari e coronariche tipicamente associate ad elevati valori di pressione sanguigna (8). La loro azione correla con una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, una riduzione dell'irrigidimento di piccole e grandi arterie e un miglioramento della funzione endoteliale (10,11). Inoltre, alcuni ACE-inibitori sembrano esercitare un effetto nefroprotettivo nei pazienti con nefropatia diabetica, grazie all'efficace riduzione della pressione sanguigna (3,12).

## 3. Zofenopril

### ZOFENOPRIL A COLPO D'OCCHIO:

**INDICATO NEL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ESSENZIALE DA LIEVE A MODERATA E DEI PAZIENTI CON INFARTO MIOCARDICO ACUTO TRATTATI NELLE PRIME 24 ORE**

**BASSA INCIDENZA DI TOSSE SECCA PERSISTENTE**

**EFFICACE CON UNA SOMMINISTRAZIONE GIORNALIERA**

**POTENTE ATTIVITÀ ANTIOSSIDANTE E VASCULOPROTETTIVA**

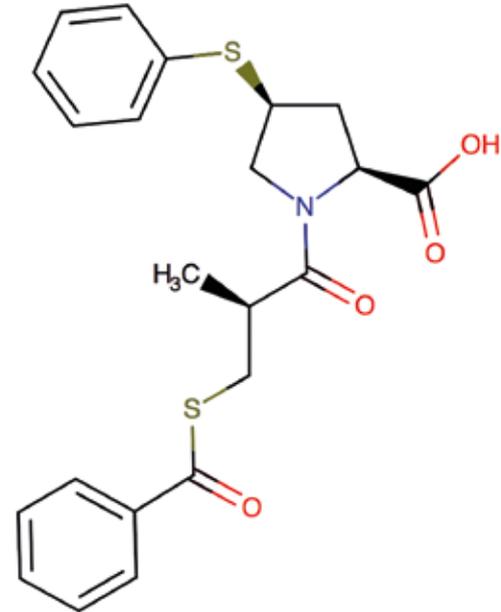
### 3.1. Indicazioni e posologia

Zofenopril è un farmaco ACE-inibitore indicato per il trattamento dell'**ipertensione essenziale** in forma lieve e moderata, con solide evidenze di efficacia e sicurezza. Inoltre, i dati raccolti nel contesto degli studi SMILE hanno mostrato che l'impiego di questo ACE-inibitore può essere esteso anche al di là del controllo pressorio (13). Zofenopril è infatti indicato nel trattamento, iniziato entro le prime 24 ore, di pazienti che hanno subito un **infarto miocardico acuto**, con o senza sintomi di scompenso, emodinamicamente stabili e che non sono stati sottoposti a terapia con trombolitici. Zofenopril riduce il rischio di eventi cardiovascolari maggiori e la sua efficacia cardioprotettiva dipende anche dalla peculiare struttura chimica contenente un gruppo sulfidrilico (Figura 1) che conferisce una potente azione antiossidante, protettiva per l'endotelio e atta a rallentare il progredire dell'aterosclerosi (13-16).

**Nei pazienti ipertesi**, Zofenopril viene titolato a dosi crescenti a partire da 15 mg una volta al giorno a intervalli di 4 settimane. Il dosaggio va aggiustato in base alla risposta pressoria e risulta solitamente efficace alla dose di 30 mg, sempre una volta al giorno. La dose massima giornaliera che può essere raggiunta è di 60 mg, somministrabile singolarmente o in due dosi da 30 mg. Qualora non si raggiungesse il target pressorio, possono essere aggiunti altri farmaci antipertensivi (e.g. diuretici). Una combinazione dalla comprovata efficacia è quella con Idroclorotiazide, diuretico dal meccanismo d'azione complementare e con scarsa o nessuna interferenza sulla biodisponibilità reciproca.

I pazienti ipertesi con compromissione renale possono essere più suscettibili ad alcuni degli effetti avversi degli ACE-inibitori (e.g. ipotensione, iperkaliemia, neutropenia) (6,8): se la *clearance* di creatinina risulta > 45 mL/min, non sono richiesti aggiustamenti posologici; se si dovesse scendere al di sotto di questa soglia, la dose terapeutica di Zofenopril va dimezzata, senza modificare il regime posologico di una volta al giorno. Questo stesso procedimento di valutazione, somministrazione della terapia e cautele speciali va attuato anche nel caso di pazienti anziani. Se un paziente adulto presenta un danno renale grave ed è sottoposto a dialisi, il regime posologico diventa un quarto di quello del paziente con funzionalità renale normale. Nel caso di compromissione epatica lieve e moderata, è previsto un dimezzamento della dose normale mentre, in presenza di insufficienza epatica, Zofenopril è controindicato. Infine, efficacia e sicurezza di

#### Struttura chimica di Zofenopril



Formula chimica:  $C_{22}H_{23}NO_4S_2$

Modificato da  
<https://go.drugbank.com/structures/DB13166/image.svg>

Figura 1

questo farmaco non sono state stabilite al di sotto dei 18 anni, popolazione che, pertanto, non va trattata con Zofenopril.

L'efficacia cardioprotettiva e di prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori di Zofenopril nei pazienti con **infarto miocardico post-acuto** è stata dimostrata nei quattro studi randomizzati e controllati del programma SMILE che hanno coinvolto oltre 3.600 pazienti (13). La presenza di un gruppo sulfidrilico nella struttura chimica di Zofenopril contribuisce a tali proprietà cardioprotettive e conferisce un elevato potere antiossidante che lo contraddistingue dalla maggior parte degli ACE-inibitori. Nei pazienti che hanno subito recente infarto miocardico, il trattamento con Zofenopril deve iniziare entro 24 ore dall'evento e perdurare per almeno 6 settimane (17). Numerosi studi hanno mostrato una riduzione del rischio di mortalità e morbilità quando gli ACE-inibitori vengono somministrati nella fase acuta dell'infarto miocardico (13). Secondo un'ampia meta-analisi effettuata sui dati di circa

100.000 pazienti trattati con ACE-inibitori nelle prime 24 ore dall'evento di post-infarto miocardico (18), i benefici di questo intervento precoce sono presumibilmente dovuti a un ruolo positivo del rimodellamento tissutale e sono proporzionalmente maggiori nei sottogruppi a rischio più elevato (13,18). Tali benefici sono inoltre complementari a quelli osservati successivamente negli studi di terapia prolungata con ACE-inibitori iniziata diversi giorni o settimane dopo l'infarto in pazienti con evidenza di insufficienza cardiaca o disfunzione ventricolare sinistra (13,18). La titolazione di Zofenopril in questa tipologia di pazienti prevede una dose iniziale di 7,5 mg ogni 12 ore (1° e 2° giorno) che va poi aumentata a 15 mg ogni 12 ore (3° e 4° giorno) e, infine, aumentata ancora a 30 mg ogni 12 ore (dal 5° giorno in poi). Eccezione a questa

titolazione è il caso in cui si manifesti bassa pressione sistolica ( $\leq 120$  mmHg) all'inizio del trattamento o nei primi 3 giorni successivi all'infarto: in questo caso la dose non va aumentata. Se la pressione sistolica dovesse risultare  $\leq 100$  mmHg (ipotensione), si può proseguire il trattamento con l'ultima dose tollerata; se invece questa dovesse scendere sotto i 90 mmHg per due misurazioni consecutive a meno di 1 ora di distanza, la terapia con Zofenopril va interrotta. Trascorse 6 settimane, la condizione del paziente va rivalutata e il farmaco deve essere sospeso nei casi in cui non vi siano più segni di disfunzione ventricolare o scompenso. La terapia con Zofenopril non è indicata nei pazienti con infarto miocardico che presentano compromissione epatica o renale o sono sottoposti a dialisi. Zofenopril va inoltre utilizzato con

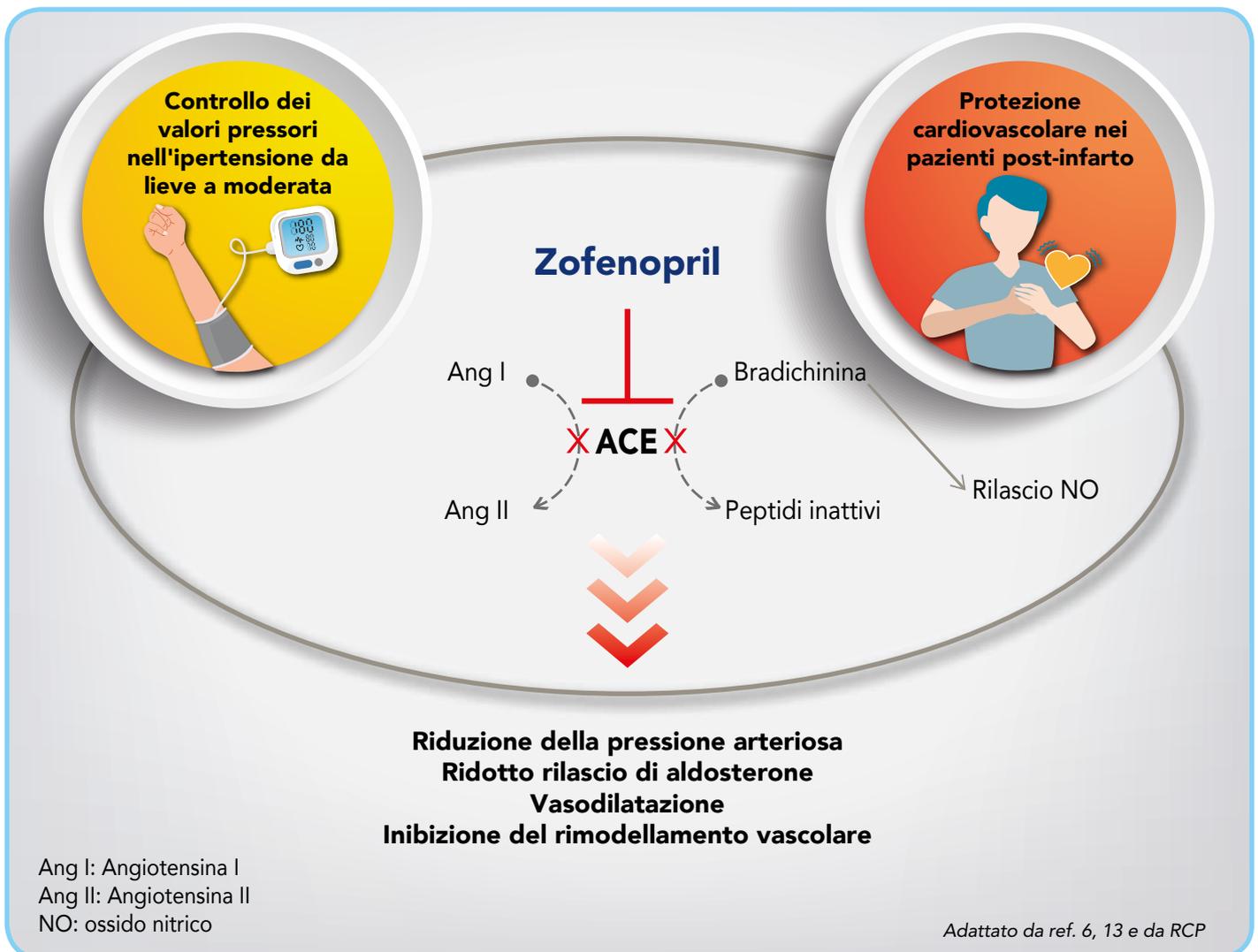


Figura 2

cautela nei pazienti con infarto al di sopra dei 75 anni. Qualora considerato appropriato, è possibile somministrare al paziente che ha subito infarto miocardico acuto altre terapie standard, tra cui l'acido acetilsalicilico (ASA). Gli ACE-inibitori sulfidrilici come Zofenopril mantengono i loro benefici cardiovascolari anche in presenza di inibitori della cicloossigenasi quali ASA (19,20). Inoltre, lo studio SMILE-4 ha dimostrato che la combinazione Zofenopril+ASA conferisce una migliore protezione cardiovascolare rispetto all'associazione di ASA con Ramipril (19).

### 3.2. Meccanismo d'azione

Zofenopril è un ACE-inibitore sulfidrilico caratterizzato da elevata lipofilia, da un alto grado di penetrazione tissutale di lunga durata, da un'inibizione selettiva dell'ACE del tessuto cardiaco e da una potente attività antiossidante (21). La presenza del gruppo sulfidrilico conferisce un'elevata affinità allo zinco situato nel sito di legame di ACE (13). Somministrato alle dosi di 30 mg e 60 mg, Zofenopril riduce l'attività plasmatica di ACE del 53,4% e del 74,4%, rispettivamente. Attraverso l'inibizione di questo enzima chiave del SRAA, **Zofenopril riduce la produzione di angiotensina II e aumenta i livelli di bradichinina** (Figura 2). Per quanto riguarda l'angiotensina II, una molecola dalle note proprietà vasocostrittrici e di ritenzione salina, la sua diminuzione comporta un aumento della natriuresi, una riduzione della pressione sanguigna e previene il rimodellamento della muscolatura liscia e dei miociti cardiaci, con conseguenti benefici cardiovascolari (8). Parallelamente, Zofenopril inibisce la degradazione della bradichinina (mediatore del sistema callicreina-chinina) che, aumentando in concentrazione, stimola i recettori B2 (recettori della bradichinina di tipo 2) espressi a livello endoteliale e della muscolatura liscia. Questo meccanismo favorisce il secondario rilascio di mediatori vasodilatatori tra cui ossido nitrico (NO), prostaglandine e fattore iperpolarizzante di derivazione endoteliale (13), contribuendo così al beneficio endoteliale e all'effetto antipertensivo.

In studi preclinici e clinici, Zofenopril ha dimostrato di esercitare un'azione vasculoprotettiva e cardioprotettiva indipendente dai suoi potenti effetti di riduzione della pressione arteriosa attraverso il blocco dello SRAA (22). Zofenopril agisce da donatore di idrogeno solforato (H<sub>2</sub>S), una molecola di segnalazione citoprotettiva che, in cooperazione con NO, mantiene l'omeostasi fisiologica sia nel cuore che nella circolazione e protegge dalle lesioni da ischemia-riperfusion miocardica

Zofenopril agisce sul SRAA inibendo la conversione da angiotensina I ad angiotensina II.

(13,22). L'aumentata biodisponibilità di H<sub>2</sub>S determinata da Zofenopril attiva l'enzima eNOS (ossido nitrico sintasi endoteliale) favorendo ulteriormente il rilascio di NO a livello endoteliale. Zofenopril contribuisce anche all'aumentata espressione di enzimi antiossidanti quali Trx-1, GPx-1 e SOD-1 (13,22). Globalmente, questo meccanismo potenzia la **difesa antiossidante** del tessuto e previene la formazione di specie reattive dell'ossigeno in seguito alla lesione ischemica, proteggendo di conseguenza l'endotelio da possibili danni. Invero, una peculiarità dimostrata da Zofenopril è quella di rallentare il progredire dell'aterosclerosi, come dimostrato in uno studio clinico randomizzato su 48 pazienti con ipertensione da lieve a moderata (16). Si è osservata una minore progressione dell'ispessimento dell'intima media carotidea fino a 5 anni nel gruppo trattato con Zofenopril rispetto a un altro ACE-inibitore, Enalapril, accompagnata da un miglioramento dei marker plasmatici di NO/stress ossidativo (16).

### 3.3. Farmacocinetica

Zofenopril è una molecola altamente lipofila, caratteristica che determina diverse delle sue proprietà farmacocinetiche come l'assorbimento orale, un grado apprezzabile di escrezione biliare e, probabilmente più importante, una maggiore penetrazione nei tessuti (21). Viene somministrato per via orale in forma di profarmaco come Zofenopril calcio, e la sua AUC non varia significativamente in seguito ad assunzione concomitante di cibo. L'**assorbimento** è rapido e completo, come anche la successiva conversione in zofenoprilato, il composto sulfidrilico libero derivato dall'idrolisi del tio-estere. Il picco della concentrazione ematica viene raggiunto dopo 1,5 ore da un'assunzione orale singola, con cinetica lineare e senza accumulo anche a seguito di 3 settimane di somministrazione giornaliera di 15-60 mg. Il volume di **distribuzione** è di 96 litri allo steady-state e il legame alle proteine plasmatiche è pari all'88%. Lo zofenoprilato è il principale sottoprodotto del **metabolismo** di Zofenopril calcio (22%), assieme ad altri sette metaboliti; la sua emivita corrisponde a 5,5 ore e la sua **clearance** in tutto l'organismo è di 1.300 mL/min. Sia Zofenopril calcio che zofenoprilato subiscono **eliminazione** per dop-

Zofenopril ha comprovate evidenze di efficacia cardioprotettiva nei pazienti post-infarto trattati nelle prime 24 ore.

pia via (biliare e renale): nel caso del profarmaco questa corrisponde rispettivamente al 69% tramite feci e al 26% tramite urine; nel caso del metabolita attivo è, invece, il 76% tramite feci e il 16% tramite urine.

### 3.4. Sicurezza e tollerabilità

Gli ACE-inibitori sono tra i medicinali più utilizzati nel trattamento dell'ipertensione e del post-infarto miocardico e il loro utilizzo ha mostrato comprovate evidenze di sicurezza e tollerabilità. Zofenopril è ben tollerato anche a dosi elevate (8), ma richiede specifiche cautele nei pazienti con deplezione di liquidi ed elettroliti, scompenso cardiaco o compromissione renale, poiché può condurre a ipotensione sintomatica (si veda la posologia in RCP). Gli effetti avversi più comuni sono: capogiri, cefalea, nausea/vomito, stanchezza e **tosse secca**. Quest'ultima, in particolare, è il motivo più frequente di interruzione del trattamento con ACE-inibitori, con un'incidenza stimata che arriva fino al 10% dei pazienti trattati (23,24). Zofe-

nopril, tuttavia, ha mostrato un'incidenza relativamente bassa di tosse secca persistente con una frequenza del 2,4% secondo la revisione di dati individuali, sia pubblicati che inediti, provenienti da studi randomizzati in doppio cieco e da studi post-marketing, per un totale di circa 6.000 pazienti ipertesi (24). La tosse correlata all'impiego di Zofenopril, comunque, era generalmente di intensità lieve o moderata e tendeva a verificarsi più spesso solo all'inizio del trattamento, nei primi 6 mesi (24). La combinazione con Idroclorotiazide non sembrava aumentare significativamente la possibilità di tosse nei pazienti trattati con Zofenopril, con un'incidenza osservata pari al 3,0% (24). Infine, l'incidenza complessiva di tosse osservata in studi randomizzati in doppio cieco sull'impegno di Zofenopril nel trattamento di pazienti post-infarto miocardico (n=1.455) è risultata pari al 3,6% (24), confermandosi un farmaco ben tollerato anche in questa categoria di pazienti. Globalmente, una ridotta incidenza di tosse può migliorare la *compliance* del paziente alla terapia antiipertensiva.

Zofenopril è **controindicato** nei casi di: 1) ipersensibilità al farmaco, agli eccipienti o a qualsiasi altro ACE-inibitore; 2) familiarità o episodi pregressi di edema angioneurotico; 3) grave compromissione epatica; 4)

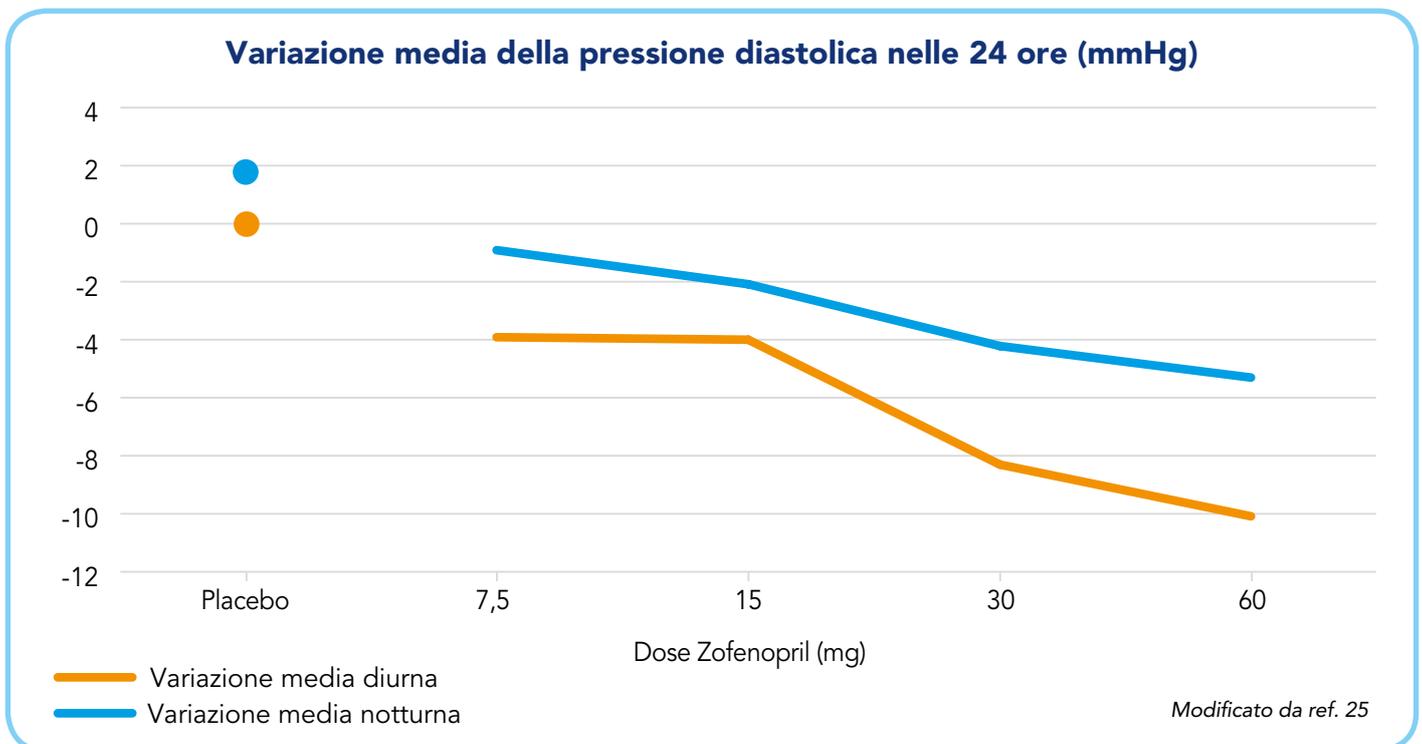


Figura 3

secondo e terzo semestre di gravidanza; 5) stenosi bilaterale dell'arteria renale (o unilaterale in caso di rene singolo); 6) utilizzo concomitante con Aliskiren nei pazienti con diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) o parallelamente a Sacubitril/Valsartan (anche a meno di 36 ore dall'ultima dose).

Alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori hanno manifestato **angioedema** come reazione da ipersensibilità. È una reazione avversa rara che può avvenire principalmente nelle prime settimane di trattamento e spiegabile da un aumento delle concentrazioni di bradichinina e da un possibile aumento delle concentrazioni di altri peptidi, come la sostanza P (3).

Zofenopril inibisce il rilascio dell'aldosterone (6) e può dunque influire sui livelli di **potassio**, sebbene questo rimanga generalmente entro i valori sicuri. Pertanto si sconsiglia l'utilizzo concomitante di Zofenopril con agenti che aumentano il potassio sierico in presenza di grave compromissione renale o di diabete (3).

In alcune categorie sensibili di pazienti (con problematiche renali, collagenopatie vascolari, in trattamento con immunosoppressivi) sono stati riscontrati casi di trombocitopenia/agranulocitosi/neutropenia o anemia; si consiglia dunque un frequente monitoraggio della conta dei globuli bianchi e della conta ematica.

L'utilizzo concomitante di Zofenopril e altri farmaci antipertensivi (e.g. calcio-antagonisti, alfa- o beta-bloccanti) deve essere condotto con cautela per tenere sotto controllo possibili effetti antipertensivi additivi o di potenziamento. Inoltre, Zofenopril può essere utilizzato in concomitanza con terapie standard quali ASA (come indicato in RCP). Zofenopril sembra infatti mantenere le sue proprietà di protezione cardiovascolare anche in presenza di inibitori della cicloossigenasi (19). Infine, l'utilizzo concomitante con FANS (Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei) può ridurre l'effetto antipertensivo degli ACE-inibitori.

### 3.5 Studi sull'efficacia antipertensiva di Zofenopril

Svariati studi hanno caratterizzato la capacità di Zofenopril di ridurre la pressione arteriosa. In termini di dosaggio, uno di questi studi (25) ha valutato l'efficacia antipertensiva e la sicurezza di Zofenopril tra i 7,5 e i 60 mg (dose massima indicata in RCP). Sono stati reclutati 211 pazienti con pressione diastolica compresa tra i 95 e i 110 mmHg e, dopo 2 settimane di placebo, 43 pazienti hanno iniziato a ricevere Zofenopril alla dose di 7,5 mg, 39 alla dose di 15 mg, 44 alla dose di 30 mg, 42 alla dose

di 60 mg e 43 hanno ricevuto il placebo (si ricorda, ai fini dell'applicazione clinica, di seguire la titolazione prevista dall'RCP del farmaco). Nel gruppo trattato con Zofenopril, la **pressione diastolica media è diminuita nelle 24 ore secondo un andamento dose-dipendente e con un effetto più pronunciato durante il giorno rispetto alla notte** (Figura 3). Una significativa riduzione della pressione diastolica diurna e notturna è stata ottenuta con zofenopril 60 mg. Le dosi che hanno indotto un maggiore effetto antipertensivo sono state quelle di 30 mg e di 60 mg, rispettivamente con il 54,3% e il 69,4% dei pazienti in cui la pressione diastolica si è normalizzata. Infine, le analisi laboratoriali non hanno evidenziato alcun problema di sicurezza del farmaco.

In seguito, altri studi hanno confrontato Zofenopril con altri farmaci antipertensivi di comune utilizzo quali altri ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti o calcio-antagonisti. Rispetto a Enalapril, Zofenopril ha mostrato un effetto antipertensivo più pronunciato durante le prime 4 settimane di trattamento in pazienti con ipertensione da lieve a moderata (26). Questa differenza si è annullata nelle settimane successive anche grazie alla possibilità, prevista dal disegno di studio, di aumentare il dosaggio da 30 a 60 mg/die per Zofenopril, e da 20 a 40 mg/die per Enalapril. Questo raddoppiamento della dose è stato necessario in una maggiore proporzione di pazienti del gruppo Enalapril, rispetto al gruppo Zofenopril. La frequenza di effetti collaterali è risultata anch'essa comparabile, anche se la gravità degli eventi avversi era significativamente più lieve con Zofenopril. Inoltre, Zofenopril eguaglia l'efficacia antipertensiva di Lisinopril, un ulteriore ACE-inibitore, nei pazienti anziani (27). **Rispetto, invece, ad Atenololo (beta-bloccante), oltre che essere più rapido in efficacia, Zofenopril risulta anche meglio tollerato** (28). In questo studio, sono stati reclutati 304 pazienti di mezza età o anziani con ipertensione lieve o moderata. Dopo 4 settimane, la riduzione della pressione sanguigna è risultata significativamente maggiore con Zofenopril 30 mg/die rispetto ad Atenololo 50 mg/die (sistolica/diastolica: -15,6/-13,5 mmHg vs. -13,1/-11,8 mmHg). A seguito della possibilità di raddoppiare il dosaggio, gli esiti a 12 settimane sono risultati comparabili tra i due farmaci, anche se una maggiore percentuale di pazienti del gruppo Zofenopril ha raggiunto valori di pressione diastolica da seduti < 90 mmHg. In termini di tollerabilità, Zofenopril ha dimostrato un profilo migliore, con solo 14 individui con effetti avversi segnalati (9,1%) contro i 30 del gruppo Atenololo (20,8%).

Confrontando Zofenopril con diversi rappresentanti della classe dei sartani, questo ha mostrato di eguagliare Candesartan in entità e andamento della riduzione della pressione nei pazienti ipertesi nelle 24 ore (29) e di **superare Losartan in efficacia durante il primo mese di trattamento** (30). Per quest'ultimo studio sono stati arruolati 375 pazienti con ipertensione lieve o moderata. Sebbene l'entità di riduzione della pressione sanguigna, misurata presso uno studio clinico o in forma domiciliare, fosse equivalente a 12 settimane e a 3 mesi (con pari tollerabilità al trattamento), Zofenopril si è mostrato più efficace nel raggiungere livelli pressori inferiori durante il primo mese dello studio. Inoltre, la percentuale di pazienti ad aver necessitato un aumento della dose (da 30 a 60 mg per Zofenopril e da 50 a 100 mg per Losartan) era minore nel gruppo Zofenopril (33,1% vs 42,1%). In ultimo, Zofenopril ha mostrato proprietà antipertensive pari a quelle di Amlodipina, farmaco calcio-antagonista (31). Lo studio in questione ha valutato, ad intervalli di 2 settimane, i valori pressori di 303 pazienti con ipertensione da lieve a moderata. Entrambi i farmaci hanno ridotto ad andamento comparabile la pressione sia sistolica che diastolica, fino a ridurla di almeno 10 mmHg a 12 settimane di trattamento.

### 3.6 Studi sull'associazione di Zofenopril a un diuretico (Idroclorotiazide)

Una problematica diffusa riguarda quei pazienti che, in trattamento monoterapico per l'ipertensione, non riescono a raggiungere valori pressori target. Di conseguenza, le linee guida ESC/ESH del 2018 consigliano, tra le varie possibili, la combinazione di un ACE-inibitore con un diuretico (32). I due farmaci hanno un effetto sinergico sul SRAA inibendo la produzione di angiotensina II, a monte, e sulla ritenzione di sodio e acqua da parte dei reni, a valle. La somministrazione concomitante di Zofenopril e Idroclorotiazide è un'associazione fissa e approvata in diversi paesi europei per la gestione dell'ipertensione da lieve a moderata (33). L'efficacia e la sicurezza di questa combinazione sono state testate in vari studi clinici; ne è un esempio l'indagine in cui sono stati confrontati gli effetti sulla pressione arteriosa di un trattamento randomizzato in doppio cieco di 12 settimane con Zofenopril (15, 30 o 60 mg) o Idroclorotiazide (12,5 o 25 mg) con quelli delle loro combinazioni (34). **La riduzione della pressione sanguigna indotta dal trattamento combinato è risultata maggiore rispetto all'impiego dei due farmaci singoli, senza comportare una variazione nella manifestazione di effetti avversi** che sono risultati perlopiù di lieve intensità. Questo studio ha inoltre dimo-

#### Protezione cardiovascolare di Zofenopril e Zofenopril+Idroclorotiazide in pazienti classificati in base al rischio cardiovascolare

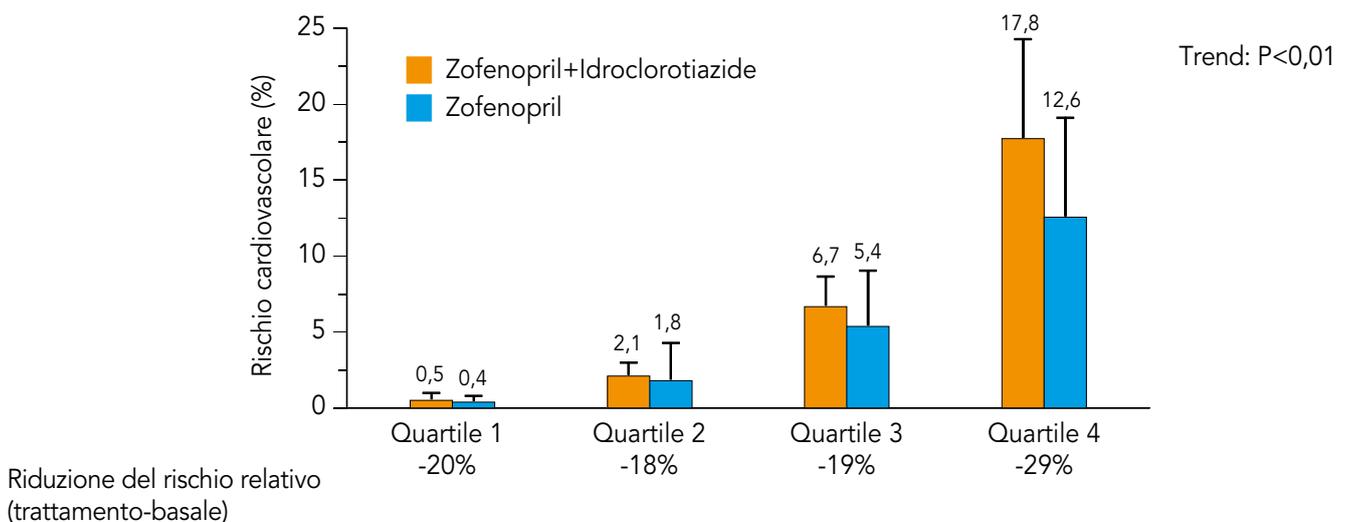
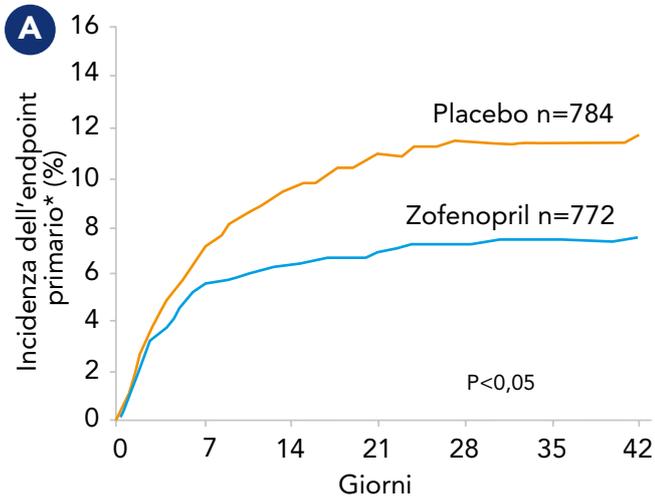


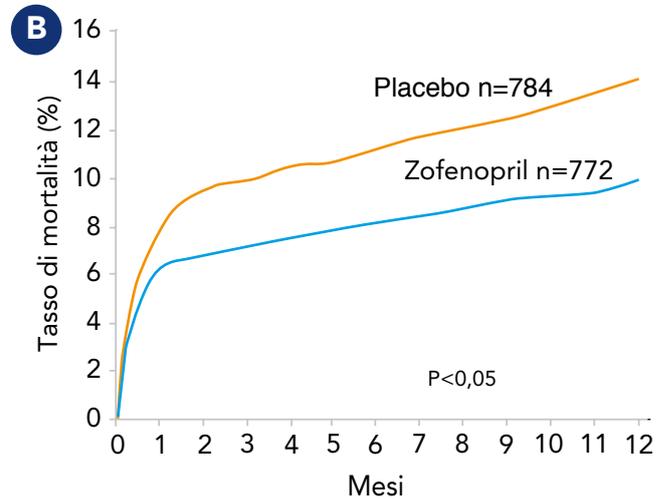
Figura 4

### Studio SMILE-1

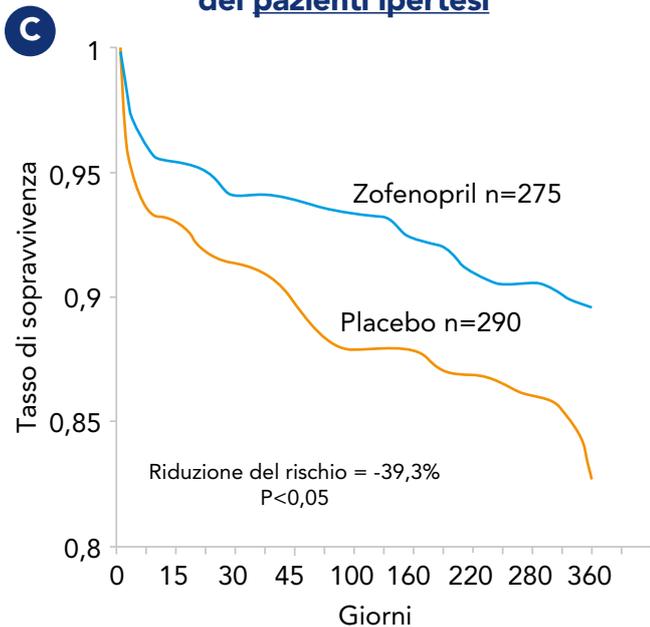
#### Incidenza dell'endpoint primario\* durante 6 settimane di trattamento



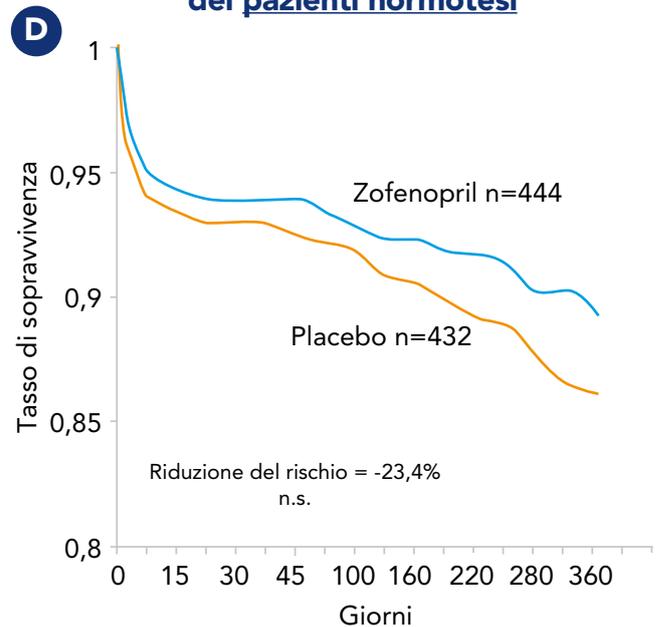
#### Incidenza di mortalità cumulativa al follow-up di 1 anno



#### Tasso di sopravvivenza a 1 anno dei pazienti ipertesi



#### Tasso di sopravvivenza a 1 anno dei pazienti normotesi



\* Endpoint primario composito: morte e insufficienza cardiaca congestizia grave

Adattato da ref. 17,37

Figura 5

to che la combinazione Zofenopril+Idroclorotiazide svolge un controllo pressorio regolare e omogeneo, come si è potuto osservare monitorando l'indice di variazione della pressione arteriosa nelle 24 ore (33,34). Si ricorda al

lettore di applicare sempre dosaggi e posologia come da indicazione in RCP.

Una strategia a due farmaci ad azione sinergica può rivelarsi estremamente utile in quei pazienti che esibisco-

no uno o più fattori di alto rischio cardiovascolare, oltre che a migliorare la *compliance* dei pazienti alla terapia. Uno studio suggerisce che il trattamento combinato di Zofenopril+Idroclorotiazide sia associato a una maggiore efficacia antipertensiva rispetto alla monoterapia con Zofenopril, indipendentemente dalle fasce di rischio cardiovascolare stimate secondo il punteggio HEART (*History, Electrocardiogram, Age, Risk factors, and Troponin*). **La differenza tra il trattamento combinato e la monoterapia è stata particolarmente evidente per il gruppo di pazienti a rischio più elevato** (Figura 4) (35).

Riguardo la sicurezza e la tollerabilità di questa combinazione, i più comuni effetti avversi osservati sono quelli attesi durante il trattamento con un ACE-inibitore, cioè vertigini, cefalea e tosse (generalmente di gravità lieve o moderata). La tollerabilità complessiva di Zofenopril+Idroclorotiazide è simile a quella della monoterapia (33).

### **3.7 Progetto SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation): efficacia cardioprotettiva di Zofenopril nei pazienti post-infarto miocardico**

Gli studi SMILE sono un gruppo di studi clinici che, nel corso degli ultimi decenni, hanno dimostrato che **il beneficio dell'impiego di Zofenopril va al di là del controllo pressorio** (13). Lo studio pilota SMILE (1988-1989) ha studiato sicurezza ed efficacia del trattamento a lungo termine con questo ACE-inibitore iniziando la terapia entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi in 204 pazienti con infarto miocardico acuto e non sottoposti a trattamento trombolitico (36). Zofenopril ha mostrato risultati preliminari favorevoli a livello di protezione cardiovascolare (i.e. riduzione della pressione sanguigna, dell'incidenza di insufficienza ventricolare sinistra acuta e di aritmie ventricolari, riduzione del numero di episodi anginosi e aumento della frazione di eiezione sinistra) senza causare eventi clinici o biochimici avversi irreversibili. La somministrazione precoce di Zofenopril dimostrava dunque, per la prima volta, di costituire una forma di terapia sicura nei pazienti che avevano subito infarto miocardico acuto, in particolare quando l'evento risultava complicato da ulteriori segni clinici di disfunzione cardiaca. Sulla base di questi risultati, sono stati avviati i successivi studi SMILE.

#### **• SMILE-1 (17): Zofenopril è efficace nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari gravi post-infarto**

Lo studio SMILE-1 (1991-1992) ha valutato su ampia scala l'efficacia di Zofenopril osservata nello studio pilota. Si trattava di un disegno randomizzato, in doppio

cieco e controllato su una coorte di 1.556 pazienti con confermato infarto miocardico acuto e non sottoposti a terapia trombolitica. 772 pazienti sono stati assegnati alla terapia con Zofenopril e confrontati con 784 pazienti assegnati al placebo. Il trattamento, intrapreso entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi di infarto miocardico anteriore acuto, iniziava alla dose di 7,5 mg, ripetuta dopo 12 ore e poi progressivamente titolata fino alla dose target di 30 mg due volte al giorno, sempre verificando che la pressione sistolica rimanesse al di sopra di 100 mmHg. I pazienti sono stati seguiti per tutta la loro permanenza ospedaliera, rivalutati dopo 4 settimane e poi nuovamente alla fine del periodo di trattamento (in media 6 settimane  $\pm$  3 giorni). L'endpoint primario composito era costituito da mortalità e da insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia grave: l'una o l'altra si sono verificate in 55 pazienti nel gruppo Zofenopril (7,1%) e in 83 del gruppo placebo (10,6%), per **una riduzione del 34% del rischio di eventi cardiovascolari severi nel gruppo Zofenopril** ( $P < 0,05$ ; Figura 5A). Tale riduzione del rischio era principalmente dovuta ad una minor incidenza di insufficienza cardiaca congestizia grave, mentre la mortalità per tutte le cause a 6 settimane è risultata del 6,5% nel gruppo Zofenopril vs 8,3% nel gruppo placebo, equivalente ad una riduzione del rischio del 22% nel gruppo Zofenopril (n.s.). Nella valutazione della mortalità a 1 anno, si è evidenziato come i pazienti che avevano seguito la terapia con Zofenopril per 6 settimane mostrassero una riduzione del 29% dell'incidenza di mortalità (Zofenopril: 10,0% vs Placebo: 14,1;  $P < 0,05$ ; Figura 5B). **Zofenopril si rivela dunque un farmaco con ottima attività di protezione cardiovascolare nei pazienti post-infarto.**

Un'analisi post-hoc dello studio SMILE-1 ha confrontato gli esiti cardiovascolari del trattamento con Zofenopril in pazienti con e senza storia di ipertensione (37). Come nello studio principale, è stato messo a confronto il rischio relativo combinato di mortalità e insufficienza cardiaca congestizia severa dopo 6 settimane di trattamento e a 1 anno. Nei pazienti ipertesi, tale rischio relativo è risultato di 0,60 a 6 settimane e di 0,61 a 1 anno, contro un rischio, nei normotesi, di 0,89 e 0,77 a 6 settimane e a 1 anno rispettivamente (Figura 5C e 5D). Questa analisi suggerisce che il beneficio della somministrazione precoce di Zofenopril nei pazienti con infarto miocardico acuto sia significativamente maggiore nei pazienti con storia di ipertensione e perciò più soggetti a possibili complicazioni cardio-

vascolari future (37). Ulteriori sottoanalisi dello studio SMILE-1 hanno rivelato che Zofenopril riduce significativamente l'incidenza dell'endpoint primario combinato (mortalità e insufficienza cardiaca congestizia grave a 6 settimane) anche nelle sottopopolazioni di pazienti diabetici (38), pazienti con sindrome metabolica (39), pazienti con infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (40) e pazienti con ipercolesterolemia (41). In conclusione, il trattamento con Zofenopril ha migliorato significativamente l'esito a breve e a lungo termine quando questo farmaco è stato iniziato entro 24 ore dall'insorgenza dell'infarto miocardico anteriore acuto e continuato per 6 settimane.

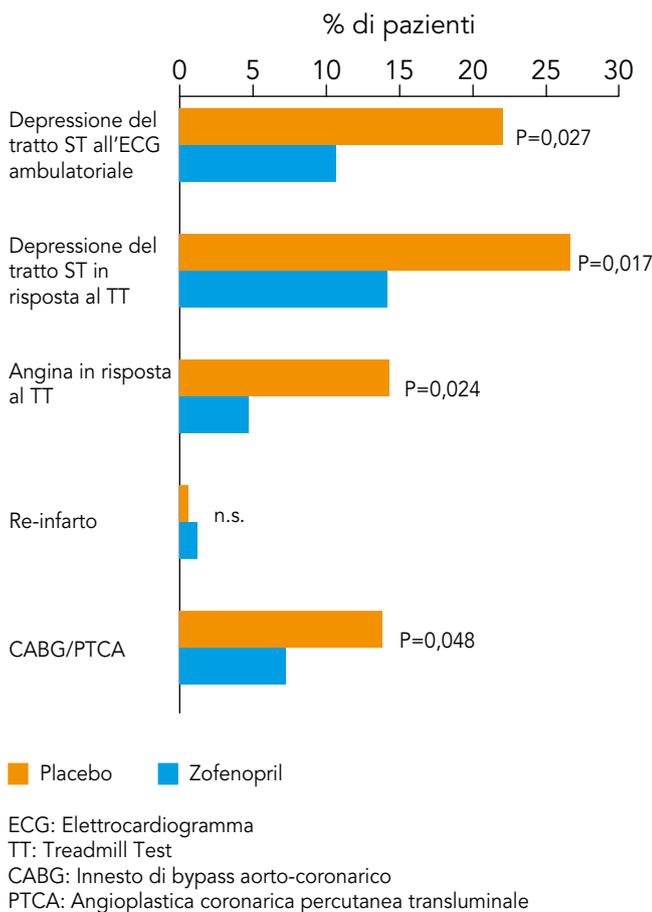
• **SMILE-2 (42): Zofenopril mostra un minor rischio relativo di ipotensione rispetto a Lisinopril**

Il successivo studio SMILE-2 (1998-1999) ha studiato la sicurezza e la tollerabilità della somministrazione precoce di due ACE-inibitori – Zofenopril e Lisinopril – nei pazienti con infarto miocardico acuto. Questo studio, di fase III e condotto in 155 centri in Europa e Russia, aveva un disegno randomizzato, a doppio cieco, con gruppi paralleli e ha coinvolto complessivamente 1.024 pazienti tra i 18 e 75 anni. L'endpoint primario consisteva nel verificarsi di ipotensione grave (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg su due misurazioni consecutive a distanza di almeno 1 ora l'una dall'altra). **L'incidenza di ipotensione grave correlata al farmaco è stata significativamente inferiore nel gruppo Zofenopril rispetto a Lisinopril (6,7% vs 9,8%; P<0,05).** Sono poi stati valutati gli endpoint secondari relativi all'incidenza delle principali complicazioni cardiovascolari: mortalità cumulativa a 6 settimane, incidenza di insufficienza cardiaca grave, frazione di eiezione del ventricolo sinistro a 6 settimane, necessità di procedure di rivascularizzazione di salvataggio, incidenza di angina pectoris, incidenza di re-infarto e proporzione di pazienti con deterioramento della funzione renale. I due ACE-inibitori non hanno mostrato differenze significative nell'incidenza di mortalità e delle principali complicazioni cardiovascolari. In conclusione, **a parità di protezione cardiovascolare, Zofenopril ha dimostrato un rischio relativo inferiore di ipotensione grave nei pazienti con infarto miocardico.**

• **SMILE-ISCHEMIA (43): Zofenopril riduce il carico ischemico totale nei pazienti post-infarto con funzione ventricolare normale**

Il successivo studio SMILE-ISCHEMIA (1998-2001) è stato condotto per indagare gli effetti del trattamento con Zofenopril sull'entità del carico ischemico del miocardio in pazienti con funzione ventricolare sinistra intatta a seguito di infarto miocardico acuto. Questo studio, in doppio cieco e randomizzato, ha confrontato 177 pazienti assegnati al trattamento con Zofenopril e 172 assegnati al placebo. Al momento della randomizzazione, le caratteristiche demografiche e cliniche (e.g. gli esiti dell'ECG, il tempo trascorso dall'infarto miocardico acuto, la pressione sanguigna, la presenza di ipercolesterolemia) sono risultate comparabili tra i due gruppi. Quasi la metà dei pazienti reclutati, per ciascun gruppo, era iperteso. La dose iniziale del farmaco di studio era di 7,5 mg due volte al giorno, poi progressivamente raddoppiata fino alla

**Studio SMILE-ISCHEMIA:  
frequenza degli endpoint primari**



Adattato da ref. 43

Figura 6

dose finale di 30 mg due volte al giorno se la pressione sanguigna sistolica rimaneva maggiore a 100 mmHg e non vi erano segni o sintomi di ipotensione. **La frequenza dell'endpoint primario, valutato come carico ischemico totale, è risultato del 20,3% nei pazienti trattati con Zofenopril contro i 35,9% nei pazienti con placebo** (P=0,001), mostrando quindi un vantaggio significativo nell'utilizzo di Zofenopril. La Figura 6 mostra come gli eventi cardiovascolari principali, valutati singolarmente, siano risultati meno frequenti nel gruppo Zofenopril rispetto al gruppo placebo. Inoltre, tra i pazienti trattati con Zofenopril, una percentuale significativamente inferiore rispetto al gruppo placebo ha presentato alterazioni ischemiche dell'ECG (10,6% vs 19,7%), dolore anginoso (3,3% vs 9,9%) o aritmie significative (2,7% vs 7,2%). La frequenza di effetti avversi con Zofenopril è risultata comparabile a quella del placebo, mentre la percentuale totale di eventi gravi (morte, sviluppo o peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia, ipotensione severa, pressione alta) è stata di 4,5% nel gruppo Zofenopril contro il 12,7% nel gruppo placebo.

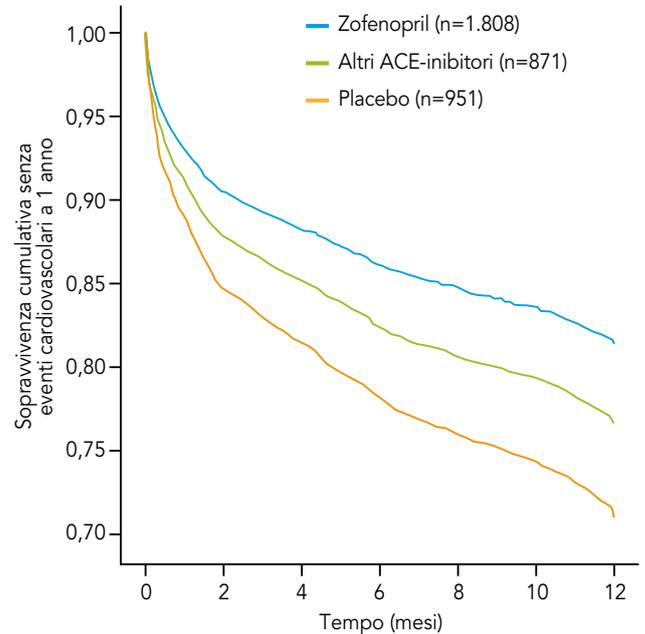
I risultati dello studio SMILE-ISCHEMIA hanno mostrato che **un trattamento di breve durata con Zofenopril in pazienti con infarto miocardico recente e con funzione ventricolare conservata ha ridotto il carico ischemico globale del 44% e gli esiti combinati del 65%**. Questi risultati sono in linea con quelli ottenuti nello studio SMILE-1.

• **SMILE-4 (19,44,45): Zofenopril+ASA riduce il rischio di eventi cardiovascolari maggiori rispetto a Ramipril+ASA nei pazienti post-infarto con disfunzione ventricolare sinistra**

Lo studio SMILE-4 (2005-2009) è uno studio di fase III, randomizzato in doppio cieco, multicentrico e a gruppi paralleli che ha confrontato gli esiti cardiovascolari in seguito al trattamento con Zofenopril+ASA (n=389) vs Ramipril+ASA (n=382) in pazienti post-infarto con disfunzione ventricolare sinistra. Il gruppo assegnato a Zofenopril ha mostrato una riduzione del 30% del rischio di outcome cardiovascolare grave (i.e. mortalità e ospedalizzazione per cause cardiovascolari) rispetto al gruppo trattato con Ramipril. Il follow-up a lungo termine ha mostrato il perdurare di un miglior **effetto cardioprotettivo** del trattamento precoce con Zofenopril per molti anni (44,45).

La somministrazione di una terapia standard come ASA, in aggiunta a Zofenopril, può risultare appropriata

**Efficacia di Zofenopril nell'analisi cumulativa degli studi SMILE**



Modificato da ref. 46

Figura 7

e benefica in pazienti che hanno subito infarto del miocardio acuto. Infatti, sebbene ASA interagisca con la via delle prostaglandine attivata dalla bradichinina, gli ACE-inibitori con gruppo sulfidrilico mantengono i loro benefici cardiovascolari (19,20). L'azione protettiva determinata dalla presenza del gruppo sulfidrilico potrebbe quindi avere un effetto compensatorio nei riguardi di questa interazione.

• **Analisi complessiva degli studi SMILE (46): Zofenopril ha un effetto cardioprotettivo nei pazienti post-infarto miocardico**

Gli autori degli studi SMILE hanno poi effettuato un'analisi dell'efficacia cumulativa di Zofenopril (2015) di tutti i dati individuali dei singoli studi SMILE sopraelencati, per un totale di 3.630 pazienti con infarto miocardico acuto. **L'insorgenza complessiva di esiti cardiovascolari maggiori è risultata ridotta significativamente del 40% nel trattamento con Zofenopril rispetto al placebo e del 23% rispetto ad altri ACE-inibitori a 1 anno dall'inizio del trattamento** (Figura 7). Rispetto al placebo, il bene-

ficio di Zofenopril era già evidente a 6 settimane, con una riduzione del 28% del rischio di morte e/o ospedalizzazione per cause cardiovascolari.

### Conclusioni

Zofenopril è un farmaco ACE-inibitore che agisce sul SRAA attraverso l'inibizione dell'enzima ACE, responsabile della conversione di angiotensina I in angiotensina II. A questa sua attività consegue una **riduzione della pressione** e un **effetto vasodilatatorio** e di **protezione cardiovascolare** indotti da una ridotta attività dell'angiotensina II e di altre cascate ormonali più a valle, quali il rilascio di aldosterone. Grazie anche alla presenza del gruppo sulfidrilico, Zofenopril possiede alcune peculiarità tra cui si annoverano un'elevata lipofilia, un alto grado di penetrazione tissutale, una maggiore affinità per l'ACE tissutale e un legame di lunga durata con esso e, infine, un significativo effetto antiossidante e vasculoprotettivo (13,14).

Zofenopril è indicato nel trattamento dell'ipertensione essenziale da lieve a moderata e nei pazienti che hanno subito di recente infarto miocardico acuto. Gli ACE-inibitori sono tra i farmaci più utilizzati in questi contesti e la loro efficacia e sicurezza sono ben documentate. Zofenopril può essere utilizzato in concomitanza ad altri farmaci quali altri antipertensivi, ASA e diuretici per produrre un effetto benefico sinergico per le popolazioni a più alto rischio o più resistenti alla terapia antipertensiva, migliorando inoltre la *compliance* al trattamento. Si richiede cautela di utilizzo in alcune popolazioni speciali che possono essere più soggette agli effetti avversi tipicamente associati agli ACE-inibitori. L'efficacia cardioprotettiva di Zofenopril è supportata dalle evidenze della serie di studi SMILE che nelle ultime due decadi hanno solidificato le basi per l'utilizzo di questo farmaco nei pazienti con recente infarto miocardico acuto.

### Bibliografia

- Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med.* 2019 Mar;33(2):363–82.
- Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother.* 2017 Oct;94:317–25.
- Laurent S. Antihypertensive drugs. *Pharmacol Res.* 2017 Oct;124:116–25.
- Ram CVS. Angiotensin receptor blockers: current status and future prospects. *Am J Med.* 2008 Aug;121(8):656–63.
- Borggi C, Rossi F, Trimarco B. Ruolo del sistema renina-angiotensina- aldosterone e dei farmaci che inibiscono tale sistema nelle malattie cardiovascolari: complessità e criticità. :29.
- Piepho RW. Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2000 Oct 1;57(suppl\_1):S3–7.
- Dzau VJ. Mechanism of action of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in hypertension and heart failure. Role of plasma versus tissue ACE. *Drugs.* 1990;39 Suppl 2:11–6.
- Herman LL, Padala SA, Ahmed I, Bashir K. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jul 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431051/>
- Petrie MC, Padmanabhan N, McDonald JE, Hillier C, Connell JM, McMurray JJ. Angiotensin converting enzyme (ACE) and non-ACE dependent angiotensin II generation in resistance arteries from patients with heart failure and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Mar 15;37(4):1056–61.
- 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 Jul;48(1):80–6.
- Agabiti-Rosei E, Heagerty AM, Rizzoni D. Effects of antihypertensive treatment on small artery remodelling. *J Hypertens.* 2009 Jun;27(6):1107–14.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993 Nov 11;329(20):1456–62.
- Borggi C, Omboni S. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition: Beyond Blood Pressure Control-The Role of Zofenopril. *Adv Ther.* 2020 Oct;37(10):4068–85.
- Borggi C, Ambrosio G, Van De Borne P, Mancina G. Zofenopril: Blood pressure control and cardio-protection. *Cardiol J.* 2022;29(2):305–18.
- Chopra M, Beswick H, Clapperton M, Dargie HJ, Smith WE, McMurray J. Antioxidant effects of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors: free radical and oxidant scavenging are sulfhydryl dependent, but lipid peroxidation is inhibited by both sulfhydryl- and nonsulfhydryl-containing ACE inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992 Mar;19(3):330–40.
- Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ, Crimi E, de Nigris F, Williams-Ignarro S, et al. Long-term treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. *Am Heart J.* 2008 Dec;156(6):1154.e1-8.

17. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The Effect of the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor Zofenopril on Mortality and Morbidity after Anterior Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1995 Jan 12;332(2):80–5.
18. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation*. 1998 Jun 9;97(22):2202–12.
19. Borghi C, Ambrosioni E, Novo S, Vinereanu D, Ambrosio G, SMILE-4 Working Party. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-4). *Clin Cardiol*. 2012;35(7):416–23.
20. Zhu B qing, Sievers RE, Browne AEM, Lee RJ, Chatterjee K, Grossman W, et al. Comparative effects of aspirin with ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker on myocardial infarction and vascular function. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2003 Mar;4(1):31–7.
21. Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical Profile of Zofenopril: An Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor with Peculiar Cardioprotective Properties. *Cardiovascular Drug Reviews*. 1999;17(2):115–33.
22. Donnarumma E, Ali MJ, Rushing AM, Scarborough AL, Bradley JM, Organ CL, et al. Zofenopril Protects Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Increasing Nitric Oxide and Hydrogen Sulfide Bioavailability. *Journal of the American Heart Association*. 5(7):e003531.
23. Brugts JJ, Arima H, Remme W, Bertrand M, Ferrari R, Fox K, et al. The incidence and clinical predictors of ACE-inhibitor induced dry cough by perindopril in 27,492 patients with vascular disease. *Int J Cardiol*. 2014 Oct 20;176(3):718–23.
24. Omboni S, Borghi C. Zofenopril and incidence of cough: a review of published and unpublished data. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:459–71.
25. Malacco E, Castiglioni G, Corradi L, Cristofari M, Fogari R, Pisani A, et al. Dose-Response Relationship of Zofenopril in Essential Hypertension. *Clin Drug Investig*. 2002 Jan 1;22(1):9–15.
26. Mallion JM. An evaluation of the initial and long-term antihypertensive efficacy of zofenopril compared with enalapril in mild to moderate hypertension. *Blood Press Suppl*. 2007 Oct;2:13–8.
27. Malacco E, Piazza S, Omboni S, Zofenopril Study Group. Zofenopril versus Lisinopril in the Treatment of Essential Hypertension in Elderly Patients: A Randomised, Double-Blind, Multicentre Study. *Clin Drug Investig*. 2005;25(3):175–82.
28. Nilsson P. Antihypertensive efficacy of zofenopril compared with atenolol in patients with mild to moderate hypertension. *Blood Press Suppl*. 2007 Oct;2:25–30.
29. Leonetti G, Rappelli A, Omboni S, on Behalf of the Study Group. A similar 24-h blood pressure control is obtained by zofenopril and candesartan in primary hypertensive patients. *Blood Pressure*. 2006 Jan 1;15(sup1):18–26.
30. Narkiewicz K. Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan. *Blood Press Suppl*. 2007 Oct;2:7–12.
31. Farsang C. Blood pressure control and response rates with zofenopril compared with amlodipine in hypertensive patients. *Blood Press Suppl*. 2007 Oct;2:19–24.
32. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Oct;36(10):1953–2041.
33. Omboni S, Malacco E, Parati G. Zofenopril Plus Hydrochlorothiazide Fixed Combination in the Treatment of Hypertension and Associated Clinical Conditions. *Cardiovascular Therapeutics*. 2009;27(4):275–88.
34. Parati G, Omboni S, Malacco E, on Behalf of the Study Group. Antihypertensive efficacy of zofenopril and hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure. *Blood Pressure*. 2006 Jan 1;15(sup1):7–17.
35. Malacco E, Omboni S. Antihypertensive effect of zofenopril plus hydrochlorothiazide versus zofenopril monotherapy in patients with essential hypertension according to their cardiovascular risk level: A post hoc analysis. *Current Therapeutic Research*. 2008 Jun 1;69(3):232–42.
36. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. Early treatment of acute myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibition: safety considerations. SMILE pilot study working party. *Am J Cardiol*. 1991 Nov 18;68(14):101D-110D.
37. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, Bignamini A, Magnani B, Ambrosioni E. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation. *Am J Hypertens*. 1999 Jul;12(7):665–72.
38. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, Ambrosioni E, SMILE Study. Effects of the early ACE inhibition in diabetic nonthrombolized patients with anterior acute myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2003 Jun;26(6):1862–8.
39. Borghi C, Cicero AFG, Ambrosioni E. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE Study. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(3):665–71.
40. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, Ambrosioni E. Effects of early angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with non-ST-elevation acute anterior myocardial infarction. *American Heart Journal*. 2006 Sep 1;152(3):470–7.
41. Borghi C, Cicero AFG, Bacchelli S, Esposti DD, Ambrosioni E, Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study. Serum cholesterol levels on admission and survival in patients with acute myocardial infarction treated with zofenopril: a post hoc analysis of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation trial. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009 Oct;23(5):641–8.
42. Borghi C, Ambrosioni E, Survival of Myocardial Infarction

- Long-term Evaluation-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J.* 2003 Jan;145(1):80–7.
43. Borghi C, Ambrosioni E, Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am Heart J.* 2007 Mar;153(3):445.e7-14.
  44. Borghi C, Omboni S, Novo S, Vinereanu D, Ambrosio G, Ambrosioni E. Early Treatment With Zofenopril and Ramipril in Combination With Acetyl Salicylic Acid in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction After Acute Myocardial Infarction: Results of a 5-Year Follow-up of Patients of the SMILE-4 Study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2017 May;69(5):298–304.
  45. Borghi C, Omboni S, Novo S, Vinereanu D, Ambrosio G, Ambrosioni E. Zofenopril and ramipril in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: A propensity analysis of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) 4 study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2016 Oct 5;17(4):1470320316656480.
  46. Borghi C, Omboni S, Reggiardo G, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. Cardioprotective role of zofenopril in patients with acute myocardial infarction: a pooled individual data analysis of four randomised, double-blind, controlled, prospective studies. *Open Heart.* 2015 Sep 8;2(1):e000220.

# Gli ACE-inibitori nel trattamento dell'ipertensione: focus su Perindopril

Giovambattista Desideri

Dipartimento di Medicina Clinica Sanità Pubblica Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila

Perindopril è un farmaco ACE-inibitore indicato per il trattamento dell'ipertensione, dell'insufficienza cardiaca sintomatica e della coronaropatia stabile.

## 1. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (SRAA) e ipertensione

Il Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (SRAA) è un meccanismo ormonale di vitale importanza per la regolazione della pressione sanguigna e l'omeostasi idroelettrolitica. Il sistema viene innescato dalla secrezione dell'enzima renina, prodotto dai reni in risposta a stimoli quali ridotta pressione sanguigna, ipovolemia o scarsità di sodio (1). Al suo rilascio, consegue una reazione a catena che conduce alla produzione di angiotensina II ad opera dell'**enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)**, presente nelle cellule endoteliali di piccoli e grandi vasi. Angiotensina II è un potente vasocostrittore, attiva il sistema simpatico e stimola la secrezione surrenalica di aldosterone con conseguente ritenzione di sodio (1). L'angiotensina II può essere sia circolante che tissutale ed è responsabile dell'aumento della pressione sanguigna attraverso l'attivazione del suo recettore di tipo 1 (AT1) (3). ACE non è l'unico enzima che media la produzione di angiotensina II: anche il complesso enzimatico CAGE (enzima generante angiotensina II chemiostatico-sensibile), la chimasin e la catepsina G possono convertire angiotensina I in angiotensina II (4,5). Fondamentale è anche l'azione dell'aldosterone, ormone terminale

del SRAA, che regola l'equilibrio dei liquidi corporei e di vari elettroliti, tra cui sodio e potassio (1). Il SRAA regola dunque la pressione sanguigna, mantiene la tonicità vascolare e l'omeostasi idroelettrolitica corporea fondamentale per un corretto funzionamento di cuore e reni, senza rispettivi sovraccarichi (2). Tuttavia, la sua attivazione cronica, in molteplici patologie, comporta svariati effetti negativi, soprattutto a livello cardiovascolare.

L'**iperattivazione del SRAA** ha un'azione fortemente vasocostrittiva, ipertrofica, pro-fibrotica e pro-infiammatoria, a livello della muscolatura liscia, e conduce all'ipertensione sistemica e al rimodellamento dei tessuti cardiovascolari e renali. Inoltre favorisce l'insorgenza e la progressione del danno cardiovascolare in patologie quali ipertensione, infarto miocardico acuto e insufficienza cardiaca cronica. L'attivazione cronica del SRAA è anche coinvolta nello sviluppo di malattie renali croniche, complicazioni epatiche (alimentate dall'azione pro-infiammatoria), obesità (per l'azione sugli adipociti), diabete e disturbi del sistema nervoso (2). Di fatto, la disregolazione del SRAA alimenta il rischio cardiovascolare e di danno d'organo a cui conseguono eventi clinici anche fatali. Per questa ragione, sono molti i farmaci ideati per agire sull'iperattivazione

del SRAA: gli ACE-inibitori impediscono la conversione di angiotensina I in angiotensina II; i sartani bloccano il legame dell'angiotensina II al suo recettore AT1; e, infine, gli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi agiscono a valle, frenando le conseguenze dell'azione dell'aldosterone.

## 2. Farmaci antipertensivi: gli ACE-inibitori

Il primo farmaco ACE-inibitore messo in commercio per il trattamento dell'ipertensione è stato captopril, nel 1980, seguito rapidamente da numerosi altri quali enalapril, perindopril, lisinopril, ramipril, quinapril, benazepril, cilazapril, trandolapril, fosinopril, moexipril, imidapril e zofenopril (3). Tutte queste sono molecole analoghe alla 2-metilpropionil-L-prolina (6). Il target molecolare di questa classe di medicinali è l'enzima **ACE, responsabile della conversione da angiotensina I ad angiotensina II**. ACE è una zinco-metalloproteasi, generalmente ancorata alla membrana cellulare – solo una piccola parte viene rilasciata in circolo – e localizzata in vari tessuti i cui principali sono l'endotelio, di piccoli e grandi vasi, e i tessuti polmonari (3,7). Dato il suo strategico posizionamento, ACE regola la quantità di angiotensina II circolante, la quale ha un ruolo di potente vasocostrittore. Di conseguenza, gli ACE-inibitori attuano un significativo effetto vasodilatatore che riduce la resistenza anche di piccole arteriole. La riduzione di angiotensina II **augmenta la natriuresi, abbassa la pressione sanguigna e previene il rimodellamento del muscolo liscio e dei miociti cardiaci**; ne consegue una riduzione della pressione arteriosa e venosa che riduce il pre- e il post-carico del cuore (8). La gittata e il battito cardiaco rimangono invariati e non viene riportata ipotensione posturale. Inoltre, gli ACE-inibitori interferiscono con la degradazione della bradichinina ossia un peptide, anch'esso substrato di ACE, che induce la vasodilatazione stimolando il rilascio di ossido nitrico (3,6).

Le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di ciascun ACE-inibitore dipendono dalla loro specifica affinità, potenza, lipofilia e ritenzione da parte dei tessuti che esprimono ACE; tali fattori ne determinano il perdurare dell'inibizione. Sebbene gli ACE-inibitori non agiscano sulla produzione di angiotensina II che si verifica per vie enzimatiche alternative – le quali potrebbero attenuare l'effetto antipertensivo nel lungo termine (9) –, questa classe di farmaci dimostra un adeguato controllo pressorio per mesi o anni. Tale effetto

sembra essere dovuto alla mancata degradazione di peptidi vasodilatatori, tra cui la bradichinina (3). L'efficacia terapeutica antipertensiva degli ACE-inibitori riduce il rischio di quelle problematiche cardiovascolari e coronariche tipicamente associate ad elevati valori di pressione sanguigna (8). La loro azione correla con una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, una riduzione dell'irrigidimento di piccole e grandi arterie e un miglioramento della funzione endoteliale (10,11). Inoltre, alcuni ACE-inibitori sembrano esercitare un effetto nefroprotettivo nei pazienti con nefropatia diabetica, grazie all'efficace riduzione della pressione sanguigna (3,12).

## 3. Perindopril

### PERINDOPRIL A COLPO D'OCCHIO:



INDICATO NEL TRATTAMENTO DI IPERTENSIONE, INSUFFICIENZA CARDIACA E CORONAROPATIA STABILE



IMPIEGATO SIA IN MONOTERAPIA CHE IN ASSOCIAZIONE AD ALTRE CLASSI DI ANTIPERTENSIVI



SOMMINISTRATO PER VIA ORALE IN UN'UNICA DOSE GIORNALIERA AL MATTINO PRIMA DI UN PASTO



RIDUCE LE RESISTENZE VASCOLARI PERIFERICHE



RIDUCE IL LAVORO DEL CUORE ATTRAVERSO UNA RIDUZIONE DEL PRE-CARICO E DEL POST-CARICO

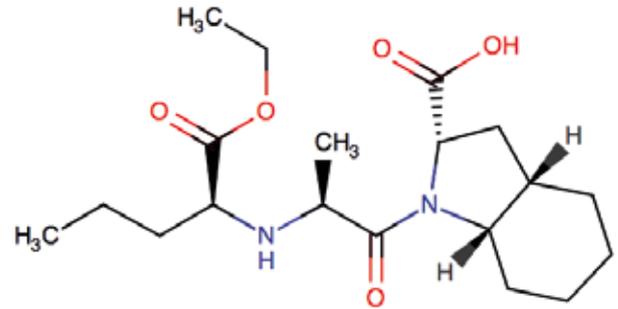
### 3.1. Indicazioni e posologia

Perindopril è un farmaco ACE-inibitore indicato per il trattamento di **ipertensione, insufficienza cardiaca sintomatica e coronaropatia stabile**. La struttura e la formula chimica della molecola sono illustrate nella Figura 1.

Per i **pazienti ipertesi**, la posologia di Perindopril deve essere stabilita in base al profilo del paziente e alla risposta pressoria; tale farmaco può essere impiegato sia in monoterapia che in associazione con altre classi di antipertensivi. La posologia iniziale raccomandata è di 4 mg al mattino (una volta al giorno), eccetto nei **pazienti con SRAA fortemente attivato** (in particolare ipertensione renovascolare, deplezione salina e/o volemica, scompenso cardiaco o ipertensione grave) ove può verificarsi un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa in seguito all'assunzione della dose iniziale. In tali pazienti, si raccomanda di iniziare il trattamento alla posologia di 2 mg e sotto controllo medico. In **pazienti che sono contemporaneamente trattati con diuretici**, è più probabile che si verifichi ipotensione sintomatica all'inizio della terapia; pertanto, si raccomanda cautela e, se possibile, di interrompere il diuretico 2 o 3 giorni prima di iniziare il trattamento con Perindopril. Se il diuretico non può essere sospeso, il trattamento con Perindopril deve essere iniziato alla posologia di 2 mg e la funzionalità renale e la potassiemia sierica devono essere tenute sotto controllo. Il dosaggio successivo di Perindopril deve essere adattato in funzione della risposta pressoria; se richiesto, il trattamento diuretico può essere reintrodotta. Nei **pazienti anziani** il trattamento deve essere iniziato alla posologia di 2 mg che, se necessario, può essere progressivamente aumentata a 4 mg dopo un mese di trattamento e quindi a 8 mg in base alla funzionalità renale.

Nei **pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica**, si raccomanda che il trattamento con Perindopril – generalmente in associazione con un diuretico non risparmiatore di potassio e/o con digossina e/o con un beta-bloccante – sia istituito sotto stretto controllo medico alla posologia iniziale consigliata di 2 mg assunti al mattino. Se tollerata, tale posologia può essere aumentata dopo due settimane fino a 4 mg una volta al giorno, sempre al mattino. Gli aggiustamenti posologici devono avvenire in base alla risposta clinica individuale del paziente. Nei **pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica** (e.g. pazienti con deplezione salina con o senza iponatremia, pazienti ipovolemici o

#### Struttura chimica di Perindopril



Formula chimica:  $C_{19}H_{32}N_2O_5$

Modificato da  
<https://go.drugbank.com/structures/DB00790/image.svg>

Figura 1

pazienti in trattamento con dosi massive di diuretici) si deve procedere, ove possibile, a una correzione di tali fattori prima di intraprendere la terapia con Perindopril. La pressione arteriosa, la funzionalità renale e le concentrazioni plasmatiche di potassio devono essere controllate attentamente sia prima che durante il trattamento con Perindopril.

Nei **pazienti con coronaropatia stabile**, il trattamento con Perindopril deve essere iniziato alla posologia di 4 mg una volta al giorno per 2 settimane, poi aumentato fino a 8 mg una volta al giorno in base alla funzionalità renale e a condizione che la dose da 4 mg sia ben tollerata. Se durante il primo mese di trattamento si dovesse manifestare un episodio di angina pectoris instabile (sia esso severo o meno), deve essere effettuata un'attenta valutazione del rischio/beneficio prima di continuare il trattamento. I **pazienti anziani** devono iniziare il trattamento con 2 mg una volta al giorno per una settimana, da aumentare a 4 mg una volta al giorno nella settimana successiva, prima di passare a 8 mg una volta al giorno in base alla funzionalità renale e a condizione che la dose inferiore precedente sia ben tollerata. Nel caso di **pazienti con compromissione renale**, la posologia deve essere adattata in base alla clearance della creatinina ( $Cl_{CR}$ ): se  $Cl_{CR} > 60$  mL/min la posologia raccomandata corrisponde a 4 mg al giorno, se  $30 < Cl_{CR} < 60$  mL/min corrisponde a 2 mg al giorno, se  $15 <$

$Cl_{CR} < 30$  mL/min corrisponde a 2 mg a giorni alterni e se  $Cl_{CR} < 15$  mL/min (pazienti emodializzati) corrisponde a 2 mg al giorno della dialisi (la *clearance* di dialisi del perindoprilato, metabolita attivo, è di 70 ml/min). Nei pazienti in emodialisi, la dose deve essere somministrata dopo la dialisi.

Nei **pazienti con compromissione epatica** non è richiesto alcun adattamento della posologia. Infine, nella **popolazione pediatrica**, l'impiego del farmaco non è attualmente raccomandato poiché l'efficacia e la sicurezza d'impiego non sono state ancora stabilite.

### 3.2 Meccanismo d'azione

Perindopril è un inibitore dell'enzima ACE responsabile della conversione di angiotensina I in angiotensina II, un agente vasoconstrictore che conduce a un aumento di attività della renina plasmatica e a una ridotta secrezione di aldosterone. Inoltre, ACE inattiva la bradichinina, un vasodilatatore, determinando un aumento dell'attività del sistema callicreina-chinina a livello circolatorio e locale (e quindi anche un'atti-

vazione delle prostaglandine). È probabile che tale meccanismo contribuisca alla riduzione della pressione arteriosa da parte degli ACE-inibitori e che sia parzialmente responsabile di alcuni effetti collaterali. Perindopril viene somministrato come perindopril sale di *tert*-butilamina (nota anche come erbumina) e **agisce attraverso il suo metabolita attivo, il perindoprilato**; gli altri metaboliti non mostrano inibizione dell'attività di ACE nelle analisi *in vitro*. Tra i suoi effetti farmacodinamici si annovera la riduzione delle resistenze vascolari periferiche e il conseguente aumento del flusso sanguigno periferico (senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca). Inoltre, studi condotti in pazienti affetti da insufficienza cardiaca, hanno evidenziato una riduzione della pressione di riempimento ventricolare sinistro e destro, una diminuzione delle resistenze vascolari periferiche totali, un aumento della portata cardiaca e un miglioramento dell'indice cardiaco. Infine, in pazienti con anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione, riduce il rischio di eventi cardiaci (Figura 2).



Figura 2

### 3.3 Farmacocinetica

Perindopril è un farmaco somministrato per via orale, il cui **assorbimento** è rapido, raggiunge il picco di concentrazione entro 1 ora e ha un'emivita plasmatica di 1 ora. Essendo un profarmaco, il 27% della dose somministrata di Perindopril raggiunge il torrente circolatorio in forma di **metabolita attivo** perindoprilato, il cui picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto in 3-4 ore. Esistono altri cinque metaboliti di Perindopril, tutti inattivi. L'assunzione di cibo riduce la conversione a perindoprilato e dunque la biodisponibilità. Perindopril deve essere somministrato per via orale in un'unica dose giornaliera al mattino prima di un pasto. È stata dimostrata una relazione lineare tra la dose di Perindopril e la sua esposizione plasmatica. Il volume di **distribuzione** del perindoprilato libero è di circa 0,2 L/kg. Il legame del perindoprilato con le proteine plasmatiche, principalmente con ACE, è del 20% ma è concentrazione-dipendente. L'**eliminazione** del perindoprilato libero avviene tramite urine e l'emivita terminale della frazione libera è di circa 17 ore, con il raggiungimento dello stato stazionario entro 4 giorni. L'eliminazione del perindoprilato è ridotta nell'anziano, come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale (caso in cui la posologia va aggiustata in funzione della *clearance* della creatinina). La *clearance* di dialisi del perindoprilato è di 70 ml/min. Nel paziente cirrotico, la cinetica del Perindopril viene modificata: la *clearance* epatica della molecola madre è ridotta della metà. Tuttavia, la quantità di perindoprilato formatasi non viene ridotta e non è quindi necessario un adattamento della posologia.

### 3.4 Sicurezza e tollerabilità

Il profilo di sicurezza di Perindopril è coerente con quello degli ACE-inibitori e gli **eventi avversi** più frequenti riportati negli studi clinici sono: capogiro, cefalea, parestesia, vertigini, disturbi visivi, tinnito, ipotensione, tosse, dispnea, dolore addominale, costipazione, diarrea, disgeusia, dispepsia, nausea, vomito, prurito, eruzione cutanea, crampi muscolari e astenia.

Perindopril è **controindicato** nei casi di: 1) ipersensibilità al principio attivo, a uno degli eccipienti o a qualunque altro ACE-inibitore; 2) angioedema ereditario, idiopatico o associato a precedente terapia con ACE-inibitori; 3) uso concomitante con la terapia Sacubitril/Valsartan (il trattamento con Perindopril può essere iniziato una volta trascorse 36 ore dall'ultima dose di Sacubitril/Valsartan); 4) gravidanza al secondo e terzo tri-

Perindopril può essere somministrato in aggiunta ad altri agenti antipertensivi ottenendo un effetto cardioprotettivo sinergico.

mestre; 5) uso concomitante con medicinali contenenti aliskiren nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare < 60 mL/min/L 1,73 m<sup>2</sup>); 6) trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici caricate negativamente; 7) stenosi bilaterale significativa dell'arteria renale o stenosi unilaterale in pazienti con rene unico funzionante.

Gli ACE-inibitori possono provocare una **riduzione della pressione arteriosa**. Raramente è stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata: tale evento può manifestarsi con più probabilità in pazienti ipovolemici o con insufficienza cardiaca sintomatica (più probabile se di grado severo), associata o meno a insufficienza renale. Nei pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari, un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa può portare a un infarto miocardico o a un accidente cerebrovascolare. Si veda la sezione "Indicazioni e posologia" relativa a questa condizione.

**Nei casi di compromissione renale** la posologia iniziale del Perindopril deve essere adattata alla  $Cl_{CR}$  e devono essere monitorati i livelli di potassio. Nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, l'ipotensione conseguente all'inizio della terapia con ACE-inibitori può determinare un'ulteriore compromissione della funzionalità renale. In tale situazione, è stata segnalata insufficienza renale acuta generalmente reversibile.

L'**angioedema** è stato raramente segnalato in pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso Perindopril. In questi casi, Perindopril deve essere immediatamente sospeso e il paziente tenuto sotto osservazione fino a completa risoluzione dei sintomi. Il decorso può essere più o meno grave in base alla regione coinvolta (meno grave se limitato a volto e labbra, più grave, o addirittura fatale, se di tipo laringeo). L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti in trattamento con ACE-inibitori e che presentano dolore addominale. L'uso concomitante di ACE-inibitori con Sacubitril/Valsartan è controindicato a seguito dell'aumento del rischio di angioedema. Per la stessa ragione, si raccomanda cautela nell'uso concomitante di ACE-inibitori con inibitori di mTOR.

Stando agli esiti dello studio EUROPA, Perindopril riduce il rischio di eventi cardiaci in pazienti con documentata coronaropatia senza segni clinici di insufficienza cardiaca.

I pazienti in trattamento con ACE-inibitori nei quali compaia **ittero o un aumento elevato degli enzimi epatici** devono sospendere l'ACE-inibitore ed essere posti sotto stretto controllo medico a causa di una rara sindrome, dal meccanismo sconosciuto, che può evolvere in necrosi epatica fulminante.

A seguito della somministrazione di ACE-inibitori è stata segnalata la comparsa di **tosse** secca e persistente che si risolve alla sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE-inibitori deve essere tenuta in considerazione come parte della diagnosi differenziale della tosse.

Poiché inibiscono il rilascio dell'aldosterone, gli ACE-inibitori possono causare **iperpotassiemia** in particolare in quei pazienti con funzione renale compromessa e/o in pazienti che assumono integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, trimetoprim o co-trimoxazolo e specialmente antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina.

Raramente, sono state osservate **reazioni anafilattoidi** in risposta alla somministrazione di ACE-inibitori nel caso di pazienti sottoposti a LDL aferesi con destrano solfato, durante un trattamento desensibilizzante (e.g. veleno di imenotteri) e nei pazienti in emodialisi con membrane ad alto flusso. In questi ultimi dovrebbe essere preso in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe diversa di agenti antipertensivi.

In pazienti trattati con ACE-inibitori sono stati segnalati casi di **neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia** e anemia. Per questa motivazione, Perindopril deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con collagenopatie, trattati con agenti immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che presentino una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di compromissione renale preesistente.

### 3.5 Studi più rilevanti

#### • Studio EUROPA (13): Perindopril migliora significativamente l'esito di pazienti con coronaropatia stabile senza insufficienza cardiaca

Gli ACE-inibitori sono farmaci antipertensivi e cardioprotettivi; nello specifico, Perindopril, ha documentata

te proprietà anti-ischemiche, anti-aterosclerotiche e di rimodellamento vascolare (13). Lo studio EUROPA (*European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in patients with stable coronary Artery disease*) è stato istituito per testare l'efficacia di Perindopril in termini di riduzione della mortalità per cause cardiovascolari, infarto miocardico e arresto cardiaco, e ha coinvolto un'ampia popolazione di pazienti con coronaropatia stabile senza insufficienza cardiaca o ipertensione essenziale. Questo studio è stato uno tra i più importanti per l'impegno terapeutico di Perindopril, specialmente nel contesto dei pazienti con coronaropatia stabile. Il reclutamento dei partecipanti è avvenuto tra Ottobre 1997 e Giugno 2000: tutti i soggetti erano al di sopra dei 18 anni, senza evidenze cliniche di insufficienza cardiaca ma con coronaropatia documentata da un precedente infarto miocardico (> 3 mesi), da una procedura di rivascolarizzazione coronarica percutanea o chirurgica (> 6 mesi), o con evidenza angiografica di un restringimento di almeno il 70% di una o più arterie coronarie principali.

Prima della randomizzazione, tutti i soggetti inclusi sono stati sottoposti ad un periodo di *run-in* in cui hanno ricevuto Perindopril 4 mg/die per due settimane (al mattino), seguite da altre due settimane alla dose di 8 mg/die (con possibilità di riduzione se questa non fosse risultata tollerata). In seguito, 6.110 pazienti sono stati assegnati al trattamento con Perindopril 8 mg e 6.108 al placebo, per una durata minima di 3 anni. Il trattamento con Perindopril poteva essere ridotto a 4 mg nel caso in cui la dose più alta non fosse stata tollerata, possibilità che si è poi verificata soltanto nel 7% dei pazienti (valutando a studio completato). I pazienti randomizzati erano perlopiù uomini (85%), con età media di 60 anni e con varie tipologie di patologie pregresse o croniche: il 65% aveva sofferto di un infarto miocardico, il 55% erano stati sottoposti a rivascolarizzazione, il 12% soffriva di diabete, il 27% era iperteso (> 160/95 mmHg, sistolica/diastolica), il 63% soffriva di ipercolesterolemia e l'1,3% aveva storia di insufficienza cardiaca congestizia. Nessuno dei pazienti aveva segni clinici di insufficienza cardiaca al momento della randomizzazione e la maggior parte dei pazienti ha assunto Perindopril o placebo in aggiunta alla terapia convenzionale (farmaci antiaggreganti piastrinici, ipolipemizzanti e beta-bloccanti). I soggetti sono stati monitorati a 3, 6 e 12 mesi dalla randomizzazione, per poi proseguire ogni 6 mesi. L'utilizzo medio del farmaco in studio è stato di 3,7 anni nei 4,2 di follow-up.

Durante il periodo di *run-in*, in cui tutti i pazienti ricevevano Perindopril, la pressione arteriosa era scesa da una media di 137/82 mmHg a una media di 128/78 mmHg (sistolica/diastolica). I benefici del trattamento attivo sono iniziati dopo 1 anno dall'inizio della terapia e sono andati crescendo nel corso del trial. Il trattamento con Perindopril ha comportato una significativa riduzione dell'endpoint primario, costituito dalla frequenza composita di mortalità per cause cardiovascolari, infarto non fatale e arresto cardiaco (con rianimazione riuscita). **488 (8%) pazienti del gruppo trattato con Perindopril sono andati incontro all'endpoint primario contro i 603 (10%) del gruppo placebo, per una riduzione significativa del 20% del rischio relativo e dell'1,9% del rischio assoluto** (Figura 3). L'effetto benefico di Perindopril sull'endpoint primario era consistente in molti dei sottogruppi valutati (pazienti con o senza ipertensione, affetti da diabete, che hanno subito un precedente infarto miocardico o che assumono beta-bloccanti o terapia ipocolesterolemizzante). In pazienti con anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione, è stata osservata una riduzione significativa del 22,4% del rischio relativo e del 2,2% del rischio assoluto.

L'endpoint composito secondario – costituito dalla frequenza di mortalità totale, infarto cardiaco non fatale, angina instabile e arresto cardiaco – è risultato significativamente ridotto del 14% nel gruppo Perindopril (Figura 3). La mortalità totale è risultata ridotta dell'11%, sebbene questo calo non comportasse una significatività statistica. Rivascolarizzazione, ictus e scompenso cardiaco sono risultati poco frequenti, con un tasso rispettivo di 9,6%, 1,6% e 1,4%. L'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca è risultata significativamente ridotta del 39% e, infine, l'insorgenza di effetti avversi specifici (tosse, ipotensione o aumento anomalo della creatinina) sono risultati poco frequenti.

In sintesi, questo studio ha mostrato che nei pazienti con coronaropatia stabile, senza insufficienza cardiaca evidente, Perindopril può migliorare significativamente l'esito cardiovascolare e l'applicazione di questo trattamento per una durata di 4 anni può significativamente prevenire l'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori. Come affermato dagli autori dello studio EUROPE, stando a questi esiti, il trattamento con Perindopril dovrebbe essere considerato, in aggiunta ad altri farmaci preventivi, in tutti i pazienti con coronaropatia indipendentemente dalla funzionalità cardiaca.

• **Studio ASCOT-BPLA (14): il regime antipertensivo calcio-antagonista+Perindopril previene più efficacemente gli eventi cardiovascolari rispetto alla terapia beta-bloccante+diuretico**

Lo studio ASCOT-BPLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm*) è stato un ampio trial clinico randomizzato e controllato che ha coinvolto 19.257 pazienti ipertesi, atto a confrontare la prevenzione cardiovascolare di due differenti regimi antipertensivi basati sulla combinazione di più classi di farmaci (14). Le linee guida ESC/ESH raccomandano l'impiego di più agenti antipertensivi nei molti pazienti in cui la monoterapia non è sufficiente al raggiungimento dei livelli di pressione arteriosa raccomandati (15). In questo studio è stata presa a riferimento una combinazione convenzionale di frequente utilizzo (beta-bloccante+diuretico: Atenololo+Bendroflumetiazide) e confrontata con una di più recente utilizzo quale Amlodipina+Perindopril (calcio-antagonista+ACE-inibitore). Il protocollo terapeutico prevedeva l'aggiunta del secondo farmaco (Bendroflumetiazide o Perindopril) su necessità, possibilità che si è poi verificata nel 78% dei

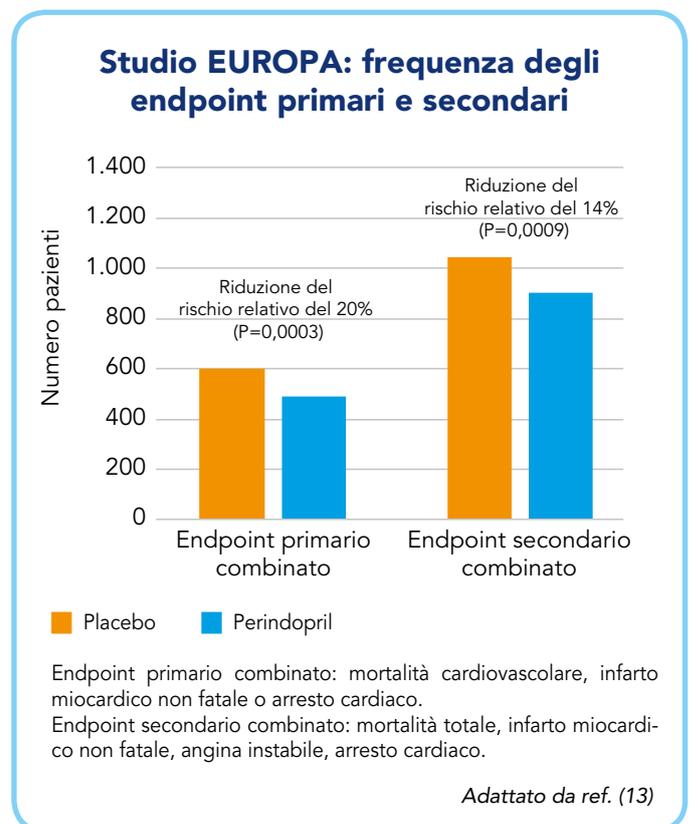


Figura 3

soggetti inclusi nello studio. I partecipanti, provenienti da paesi scandinavi e anglosassoni, avevano un'età compresa tra i 40 e i 79 anni e valori di pressione sistolica/diastolica  $\geq 140/90$  mmHg (se già in terapia con antipertensivi) o  $\geq 160/100$  mmHg (se privi di terapia antipertensiva). Lo studio è durato 5,5 anni alla fine dei quali il 53% dei pazienti ha raggiunto gli obiettivi di pressione arteriosa (il 60% dei pazienti non diabetici e il 32% di quelli diabetici) per una riduzione media complessiva di 26,6/16,6 mmHg. **I valori della pressione arteriosa sono risultati più bassi durante tutto lo studio nei soggetti a cui è stato somministrato il regime a base di Amlodipina+Perindopril**, rispetto a

coloro a cui è stato somministrato il regime a base di Atenololo+Bendroflumetiazide.

Come endpoint primario combinato è stato valutato il tasso di infarti miocardici non fatali (inclusi quelli denominati "silenti") e malattia coronarica fatale: il gruppo Amlodipina+Perindopril ha mostrato una riduzione non significativa del 10% del rischio relativo rispetto al gruppo di confronto (Figura 4). Il gruppo trattato con Amlodipina+Perindopril ha poi mostrato una significativa riduzione di diversi endpoint secondari (Figura 4): -13% del rischio relativo di infarti miocardici non fatali (esclusi quelli "silenti") e malattia coronarica fatale, -13% del rischio relativo di eventi coronarici totali, -16% del rischio relativo di eventi e procedure cardiovascolari totali, -11% del rischio relativo di mortalità per tutte le cause, -24% del rischio relativo di mortalità cardiovascolare, -23% del rischio relativo di ictus fatale e non fatale, -16% del rischio relativo di insufficienza cardiaca fatale e non fatale, -32% del rischio relativo di angina instabile, -35% del rischio relativo di malattia arteriosa periferica, -30% del rischio relativo di sviluppo di diabete, -15% del rischio relativo di sviluppo di insufficienza renale.

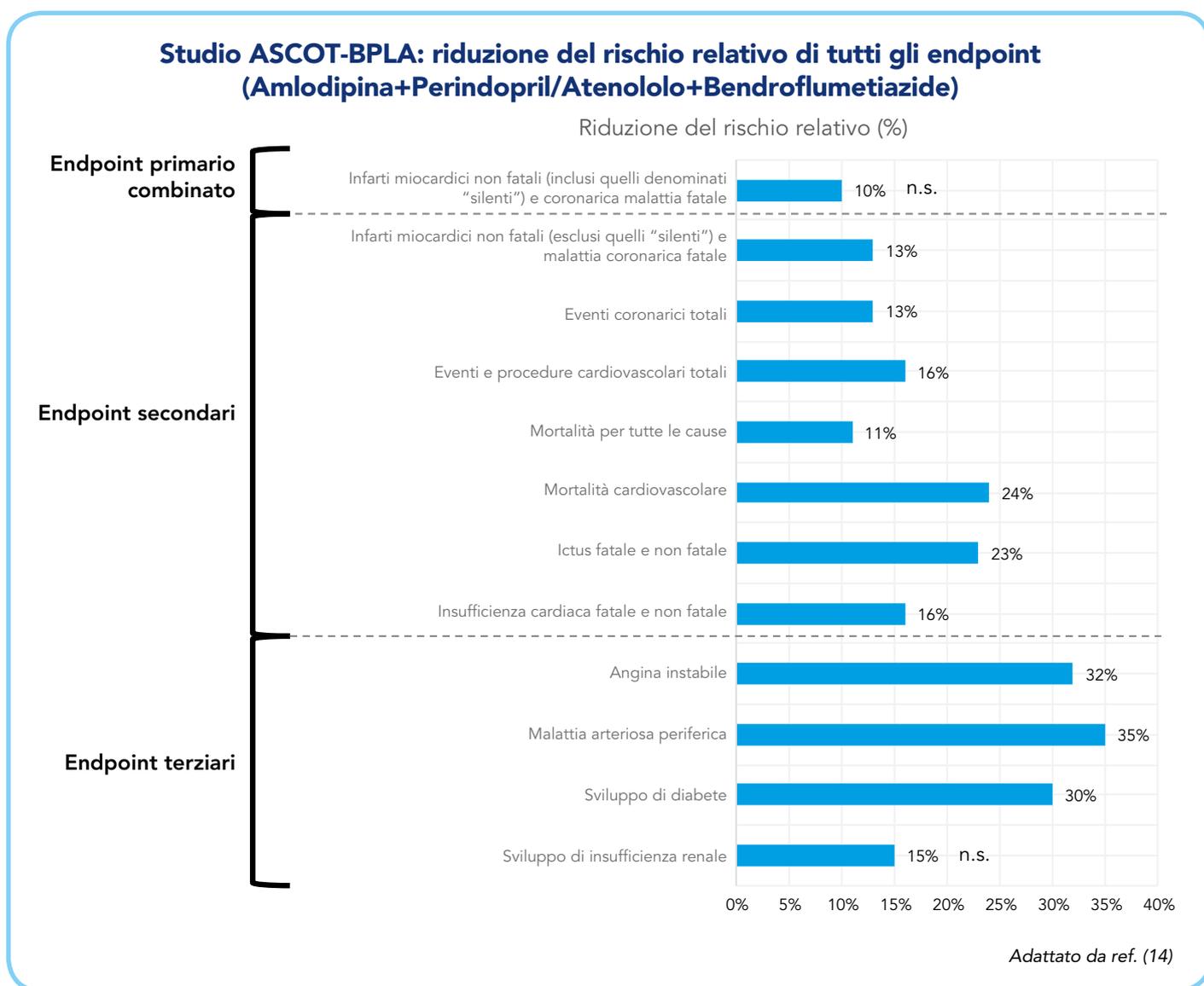


Figura 4

tali, -16% del rischio relativo di eventi e procedure cardiovascolari totali, -11% del rischio relativo di mortalità per tutte le cause, -24% del rischio relativo di mortalità cardiovascolare e -23% del rischio relativo di ictus fatale e non fatale. Il rischio relativo di insufficienza cardiaca fatale e non fatale è risultato ridotto, in modo non significativo, del 16% sempre nel gruppo Amlodipina+Perindopril (Figura 3). Infine, anche la valutazione degli endpoint terziari si è mostrata in favore del regime Amlodipina+Perindopril con una riduzione significativa del rischio relativo di angina instabile (-32%), malattia arteriosa periferica (-35%), sviluppo di diabete (-30%) e sviluppo di insufficienza renale (-15%).

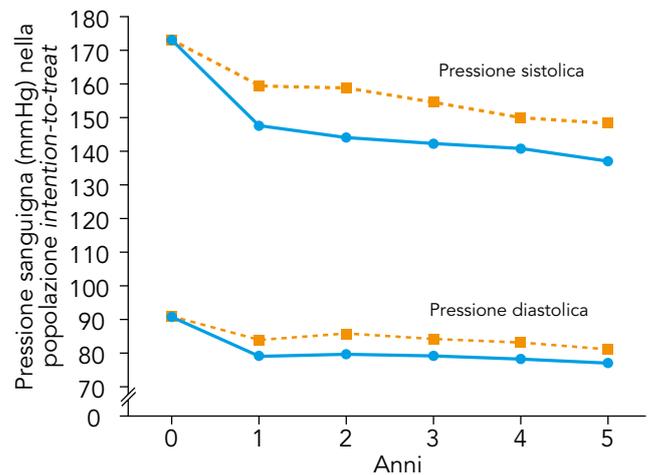
**La strategia antipertensiva Amlodipina+Perindopril ha prevenuto un maggior numero di eventi cardiovascolari principali e ha indotto meno diabete di nuova insorgenza rispetto al regime convenzionale di confronto.** Questi effetti potrebbero non essere interamente spiegati da un migliore controllo della pressione arteriosa, come è stato poi evidenziato in un'analisi di compendio che ha valutato il ruolo di questa e altre variabili nei tassi differenziali di eventi cardiovascolari (16). La pressione arteriosa è risultata essere il maggiore singolo contributore all'insorgenza di ictus, mentre le differenze nel colesterolo HDL erano più importanti per il verificarsi di eventi coronarici.

• **Studio HYVET (17): efficacia della terapia antipertensiva di diuretico+Perindopril nei pazienti ipertesi con più di 80 anni**

Lo studio HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*), pubblicato nel 2008, è stato un altro trial clinico di grande rilevanza per l'impiego di Perindopril nel trattamento dell'ipertensione. Quest'analisi ha coinvolto esclusivamente pazienti ipertesi (sistolica > 160 mmHg) di 80 anni o più (n = 3.845), età in cui l'associazione tra pressione arteriosa e insorgenza di ictus è meno evidente rispetto a soggetti più giovani (17). Dopo la randomizzazione, i pazienti hanno ricevuto Indapamide (diuretico a rilascio prolungato, 1,5 mg) o placebo e, a ogni visita (o a discrezione del clinico), era possibile aggiungere Perindopril 2 mg o 4 mg (o il placebo corrispondente) al fine di raggiungere la pressione sanguigna target (sistolica/diastolica < 150/80 mmHg). L'endpoint primario ha valutato la frequenza di ictus fatali e non fatali lungo un follow-up medio di 1,8 anni. Alla fine dello studio, il 73,4% dei pazienti del gruppo trattato con diuretico aveva ricevuto Perindo-

pril (2 o 4 mg) come agente antipertensivo aggiuntivo. **Il gruppo trattato ha mostrato una riduzione dei livelli di pressione sistolica/diastolica di 29,5/12,9 mmHg (vs 14,5/18/5 mmHg nel gruppo placebo)** (Figura 5). L'endpoint primario (ictus fatali e non) si è verificato in 51 casi nel gruppo trattato contro i 69 del gruppo placebo, per una riduzione non significativa del 30%. Si è poi osservata una riduzione significativa del tasso del 21% di mortalità per tutte le cause, del 64% della frequenza di insufficienza cardiaca (fatale o non fatale) e del 34% di eventi cardiovascolari complessivi (morte per cause cardiovascolari, ictus, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca), mentre il tasso di mortalità per cause cardiovascolari da solo ha mostrato una riduzione non significativa del 39%. Nei 2 anni della durata dello studio, non sono state riportate differenze significative tra i due gruppi in termini di livelli sierici di potassio, mentre un numero significativamente inferiore di eventi avversi si è verificato nei pazienti ricevanti il trattamento attivo rispetto a quelli assegnati al placebo (358 vs 448).

**Studio HYVET: pressione arteriosa media misurata da seduti**



Pazienti a rischio (n)	
Gruppo placebo	1.912 1.468 701 330 191 116
Tattamento attivo	1.933 1.540 754 373 207 118

---■--- Gruppo placebo  
—●— Tattamento attivo  
Modificato da ref. (17)

Figura 5

In conclusione, questo studio mostra che il trattamento antipertensivo con diuretico+Perindopril (aggiunta che si è verificata in più del 70% dei pazienti) comporta benefici in termini di outcome nei pazienti ipertesi con 80 anni o più.

### Conclusioni

Perindopril è un farmaco ACE-inibitore impiegato nel trattamento di ipertensione, insufficienza cardiaca sintomatica e coronaropatia stabile. Esso agisce attraverso un metabolita attivo che blocca la conversione di angiotensina I in angiotensina II attuata dall'enzima ACE, favorendo un effetto vasodilatatorio e riducendo il lavoro cardiaco di pre-carico e post-carico. L'impiego di Perindopril comporta le cautele di utilizzo tipiche di altri ACE-inibitori ed è per questo importante monitorare i valori pressori a inizio terapia, la funzionalità renale (da cui può dipendere la posologia) e i livelli degli elettroliti. Perindopril è stato ampiamente studiato in grandi studi clinici che ne hanno dimostrato l'efficacia antipertensiva e di prevenzione di eventi cardiovascolari in diversi profili di rischio. La terapia di combinazione con altri agenti antipertensivi è un'opzione importante nella pratica clinica e Perindopril ha mostrato evidenze di eccellente efficacia antipertensiva e cardioprotettiva in associazione ad alcuni calcio-antagonisti e diuretici.

### Bibliografia

- Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med.* 2019 Mar;33(2):363–82.
- Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother.* 2017 Oct;94:317–25.
- Laurent S. Antihypertensive drugs. *Pharmacol Res.* 2017 Oct;124:116–25.
- Ram CVS. Angiotensin receptor blockers: current status and future prospects. *Am J Med.* 2008 Aug;121(8):656–63.
- Borghesi C, Rossi F, Trimarco B. Ruolo del sistema renina-angiotensina- aldosterone e dei farmaci che inibiscono tale sistema nelle malattie cardiovascolari: complessità e criticità. :29.
- Piepho RW. Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2000 Oct 1;57(suppl\_1):S3–7.
- Dzau VJ. Mechanism of action of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in hypertension and heart failure. Role of plasma versus tissue ACE. *Drugs.* 1990;39 Suppl 2:11–6.
- Herman LL, Padala SA, Ahmed I, Bashir K. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI). In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jul 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431051/>
- Petrie MC, Padmanabhan N, McDonald JE, Hillier C, Connell JM, McMurray JJ. Angiotensin converting enzyme (ACE) and non-ACE dependent angiotensin II generation in resistance arteries from patients with heart failure and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Mar 15;37(4):1056–61.
- 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 Jul;48(1):80–6.
- Agabiti-Rosei E, Heagerty AM, Rizzoni D. Effects of antihypertensive treatment on small artery remodelling. *J Hypertens.* 2009 Jun;27(6):1107–14.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993 Nov 11;329(20):1456–62.
- 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 Sep 6;362(9386):782–8.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. 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 Sep 10;366(9489):895–906.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018 Oct;36(10):1953–2041.
- Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet.* 2005 Sep 10;366(9489):907–13.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008 May 1;358(18):1887–98.

# Gli ACE-inibitori nel trattamento dell'ipertensione: focus su Ramipril

Claudio Ferri  
Università dell'Aquila - Dipartimento MeSVA  
Ospedale San Salvatore - UOC Medicina Interna e Nefrologia, L'Aquila

Ramipril è un profarmaco, approvato alla fine degli anni '80, indicato per il trattamento a lungo termine dell'ipertensione, in prevenzione cardiovascolare e prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto, e per il trattamento delle patologie renali, riducendo anche il rischio di sviluppo di diabete.

## 1. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (SRAA) e ipertensione

Il Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (SRAA) è un meccanismo ormonale di vitale importanza per la regolazione della pressione sanguigna e l'omeostasi idroelettrolitica. Il sistema viene innescato dalla secrezione dell'enzima renina, prodotto dai reni in risposta a stimoli quali ridotta pressione sanguigna, ipovolemia o scarsità di sodio (1). Al suo rilascio, consegue una reazione a catena che conduce alla produzione di angiotensina II ad opera dell'**enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)**, presente nelle cellule endoteliali di piccoli e grandi vasi. Angiotensina II è un potente vasocostrittore, attiva il sistema simpatico e stimola la secrezione surrenalica di aldosterone con conseguente ritenzione di sodio (1). L'angiotensina II può essere sia circolante che tissutale ed è responsabile dell'aumento della pressione sanguigna attraverso l'attivazione del suo recettore di tipo 1 (AT1) (3). ACE non è l'unico enzima che media la produzione di angiotensina II: anche il complesso enzimatico CAGE (enzima generante angiotensina II chemiostatico-sensibile), la chimasin e la catepsina G possono convertire angiotensina I in angiotensina II (4,5). Fondamentale è anche l'azione dell'aldosterone, ormone terminale

del SRAA, che regola l'equilibrio dei liquidi corporei e di vari elettroliti, tra cui sodio e potassio (1). Il SRAA regola dunque la pressione sanguigna, mantiene la tonicità vascolare e l'omeostasi idroelettrolitica corporea fondamentale per un corretto funzionamento di cuore e reni, senza rispettivi sovraccarichi (2). Tuttavia, la sua attivazione cronica, in molteplici patologie, comporta svariati effetti negativi, soprattutto a livello cardiovascolare.

L'**iperattivazione del SRAA** ha un'azione fortemente vasocostrittiva, ipertrofica, pro-fibrotica e pro-infiammatoria, a livello della muscolatura liscia, e conduce all'ipertensione sistemica e al rimodellamento dei tessuti cardiovascolari e renali. Inoltre favorisce l'insorgenza e la progressione del danno cardiovascolare in patologie quali ipertensione, infarto miocardico acuto e insufficienza cardiaca cronica. L'attivazione cronica del SRAA è anche coinvolta nello sviluppo di malattie renali croniche, complicazioni epatiche (alimentate dall'azione pro-infiammatoria), obesità (per l'azione sugli adipociti), diabete e disturbi del sistema nervoso (2). Di fatto, la disregolazione del SRAA alimenta il rischio cardiovascolare e di danno d'organo a cui conseguono eventi clinici anche fatali. Per questa ragione, sono molti i farmaci ideati per agire sull'iperattivazione

del SRAA: gli ACE-inibitori impediscono la conversione di angiotensina I in angiotensina II; i sartani bloccano il legame dell'angiotensina II al suo recettore AT1; e, infine, gli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi agiscono a valle, frenando le conseguenze dell'azione dell'aldosterone.

## 2. Farmaci antipertensivi: gli ACE-inibitori

Il primo farmaco ACE-inibitore messo in commercio per il trattamento dell'ipertensione è stato captopril, nel 1980, seguito rapidamente da numerosi altri quali enalapril, perindopril, lisinopril, ramipril, quinapril, benazepril, cilazapril, trandolapril, fosinopril, moexipril, imidapril e zofenopril (3). Tutte queste sono molecole analoghe alla 2-metilpropionil-L-prolina (6). Il target molecolare di questa classe di medicinali è l'enzima **ACE, responsabile della conversione da angiotensina I ad angiotensina II**. ACE è una zinco-metalloproteinasi, generalmente ancorata alla membrana cellulare – solo una piccola parte viene rilasciata in circolo – e localizzata in vari tessuti i cui principali sono l'endotelio, di piccoli e grandi vasi, e i tessuti polmonari (3,7). Dato il suo strategico posizionamento, ACE regola la quantità di angiotensina II circolante, la quale ha un ruolo di potente vasocostrittore. Di conseguenza, gli ACE-inibitori attuano un significativo effetto vasodilatatore che riduce la resistenza anche di piccole arteriole. La riduzione di angiotensina II **aumenta la natriuresi, abbassa la pressione sanguigna e previene il rimodellamento del muscolo liscio e dei miociti cardiaci**; ne consegue una riduzione della pressione arteriosa e venosa che riduce il pre- e il post-carico del cuore (8). La gittata e il battito cardiaco rimangono invariati e non viene riportata ipotensione posturale. Inoltre, gli ACE-inibitori interferiscono con la degradazione della bradichinina ossia un peptide, anch'esso substrato di ACE, che induce la vasodilatazione stimolando il rilascio di ossido nitrico (3,6).

Le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di ciascun ACE-inibitore dipendono dalla loro specifica affinità, potenza, lipofilia e ritenzione da parte dei tessuti che esprimono ACE; tali fattori ne determinano il perdurare dell'inibizione. Sebbene gli ACE-inibitori non agiscano sulla produzione di angiotensina II che si verifica per vie enzimatiche alternative – le quali potrebbero attenuare l'effetto antipertensivo nel lungo termine (9) –, questa classe di farmaci dimostra un adeguato controllo pressorio per mesi o anni. Tale effetto

sembra essere dovuto alla mancata degradazione di peptidi vasodilatatori, tra cui la bradichinina (3). L'efficacia terapeutica antipertensiva degli ACE-inibitori riduce il rischio di quelle problematiche cardiovascolari e coronariche tipicamente associate ad elevati valori di pressione sanguigna (8). La loro azione correla con una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, una riduzione dell'irrigidimento di piccole e grandi arterie e un miglioramento della funzione endoteliale (10,11). Inoltre, alcuni ACE-inibitori sembrano esercitare un effetto nefroprotettivo nei pazienti con nefropatia diabetica, grazie all'efficace riduzione della pressione sanguigna (3,12).

## 3. Ramipril

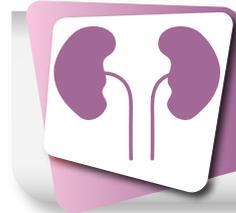
### RAMIPRIL A COLPO D'OCCHIO:



**INDICATO PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE E DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA SINTOMATICA**



**INDICATO IN PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE E PREVENZIONE SECONDARIA DOPO INFARTO MIocardICO ACUTO**



**INDICATO PER IL TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE RENALI ED EFFICACIA NEFROPROTETTIVA**



**EFFICACIA A LUNGO TERMINE DIMOSTRATA**



**RIDUZIONE DELL'INCIDENZA DI SVILUPPO DI NUOVO DIABETE**

### 3.1. Indicazioni e posologia

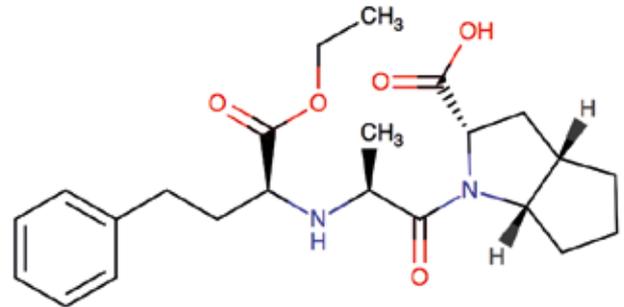
Ramipril, sviluppato alla fine degli anni '80 (13), è un profarmaco appartenente alla classe degli ACE-inibitori. Ramipril (Figura 1) viene metabolizzato in ramiprilato, un potente inibitore competitivo di ACE nel fegato e, in misura minore, nei reni. **Ramipril è indicato:**

- per il trattamento dell'ipertensione;
- in prevenzione cardiovascolare;
- per il trattamento delle patologie renali;
- per il trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica;
- in prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto.

In prevenzione cardiovascolare, Ramipril ha mostrato di ridurre morbilità e mortalità in pazienti con patologie cardiovascolari aterotrombotiche conclamate (pregresse patologie coronariche o ictus, o patologie vascolari periferiche) o con diabete con almeno un fattore di rischio cardiovascolare. Per il trattamento delle patologie renali, Ramipril è indicato nello specifico nella nefropatia glomerulare diabetica incipiente, definita dalla presenza di microalbuminuria, nella nefropatia glomerulare diabetica conclamata, definita da macroproteinuria in pazienti con almeno un fattore di rischio cardiovascolare, e nella nefropatia glomerulare non diabetica conclamata (macroproteinuria  $\geq 3$  g/die). In prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto, Ramipril ha mostrato efficacia di riduzione della mortalità dopo la fase acuta dell'infarto miocardico in pazienti con segni clinici di insufficienza cardiaca quando iniziato dopo 48 ore dall'insorgenza dell'infarto miocardico acuto.

L'RCP raccomanda che Ramipril venga assunto, deglutito per via orale con un liquido e non masticato o sbriciolato, ogni giorno alla stessa ora. Ramipril può essere assunto prima, durante o dopo i pasti, in considerazione del fatto che l'assunzione di cibo non modifica la sua biodisponibilità. Per quanto riguarda **i pazienti adulti in trattamento con un diuretico**, dopo l'inizio del trattamento con Ramipril è possibile che si verifichi ipotensione. Per questo motivo, è raccomandata cautela in quanto questi pazienti potrebbero presentare deplezione di volume plasmatico e/o di sali. Inoltre, il diuretico dovrebbe essere sospeso 2 o 3 giorni prima dell'inizio della terapia con Ramipril. Nell'eventualità in cui il diuretico non sia stato sospeso nei pazienti ipertesi, si raccomanda di iniziare la terapia con una dose di 1,25 mg di Ramipril, di monitorare la funzione renale e il potassio sierico e di aggiustare la dose suc-

#### Struttura chimica di Ramipril



Formula chimica:  $C_{23}H_{32}N_2O_5$

Modificato da <https://go.drugbank.com/structures/DB00178/image.svg>

Figura 1

cessiva in base al valore della pressione arteriosa che si vuole raggiungere. **Nel paziente iperteso**, la dose deve essere individualizzata in accordo con il profilo del paziente e con il controllo della pressione arteriosa. Inoltre, Ramipril, che può essere usato in monoterapia o in combinazione con altre classi di farmaci antipertensivi, deve essere iniziato gradualmente con la dose raccomandata di 2,5 mg al giorno. I pazienti con una iperattivazione del SRAA possono presentare un calo eccessivo della pressione arteriosa dopo l'assunzione della prima dose, per cui si raccomanda di iniziare con una dose di 1,25 mg, sotto il controllo del medico. Tale dose può essere raddoppiata a intervalli di 2-4 settimane in modo da raggiungere progressivamente il valore richiesto di pressione arteriosa; non va comunque superata la dose massima di 10 mg al giorno. La dose viene di solito assunta in un'unica somministrazione giornaliera. Nel caso della **prevenzione cardiovascolare**, la dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg una volta al giorno. Questo dosaggio deve essere gradualmente incrementato sulla base della tollerabilità del paziente al principio attivo. Si raccomanda di raddoppiare la dose dopo 1-2 settimane di trattamento e, dopo ulteriori 2-3 settimane, di incrementarla fino a raggiungere la dose target di mantenimento di 10 mg, sempre una volta al giorno. Per quanto riguarda il trattamento delle **patologie renali**, la dose iniziale raccomandata nei

pazienti con diabete e microalbuminuria è di 1,25 mg una volta al giorno. Questo dosaggio va gradualmente aumentato sulla base della tollerabilità al principio attivo. Si raccomanda di raddoppiare la dose singola giornaliera a 2,5 mg dopo 2 settimane e a 5 mg dopo 2 ulteriori settimane. Nei pazienti con diabete e almeno un fattore di rischio cardiovascolare, la dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg una volta al giorno, da incrementare gradualmente sulla base della tollerabilità. Nello specifico, si raccomanda di raddoppiare la dose singola giornaliera a 5 mg dopo 1-2 settimane e quindi a 10 mg – dose giornaliera target – dopo ulteriori 2-3 settimane. Nei pazienti con nefropatia non diabetica, definita da macroproteinuria  $\geq 3$  g/die, la dose iniziale raccomandata è 1,25 mg una volta al giorno, dosaggio che va gradualmente incrementato sulla base della tollerabilità. Si raccomanda di raddoppiare la dose singola giornaliera a 2,5 mg dopo 2 settima-

ne e quindi a 5 mg dopo 2 ulteriori settimane. Per il trattamento dell'**insufficienza cardiaca sintomatica**, nei pazienti stabilizzati, con concomitante terapia diuretica, la dose iniziale raccomandata è di 1,25 mg al giorno. Ramipril deve essere titolato raddoppiando la dose ogni 1-2 settimane fino ad una dose massima giornaliera di 10 mg. In questa casistica, sono preferibili due somministrazioni al giorno. Nella **prevenzione secondaria in pazienti con progresso infarto miocardico acuto e con insufficienza cardiaca**, dopo 48 ore dall'infarto del miocardio, quando clinicamente ed emodinamicamente stabili, la dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg due volte al giorno per 3 giorni. Se questo dosaggio non è tollerato, deve essere somministrata una dose di 1,25 mg due volte al giorno per 2 giorni prima di aumentarla a 2,5 mg e a 5 mg due volte al giorno. Se la dose non può essere aumentata a 2,5 mg due volte al giorno, il trattamento deve essere

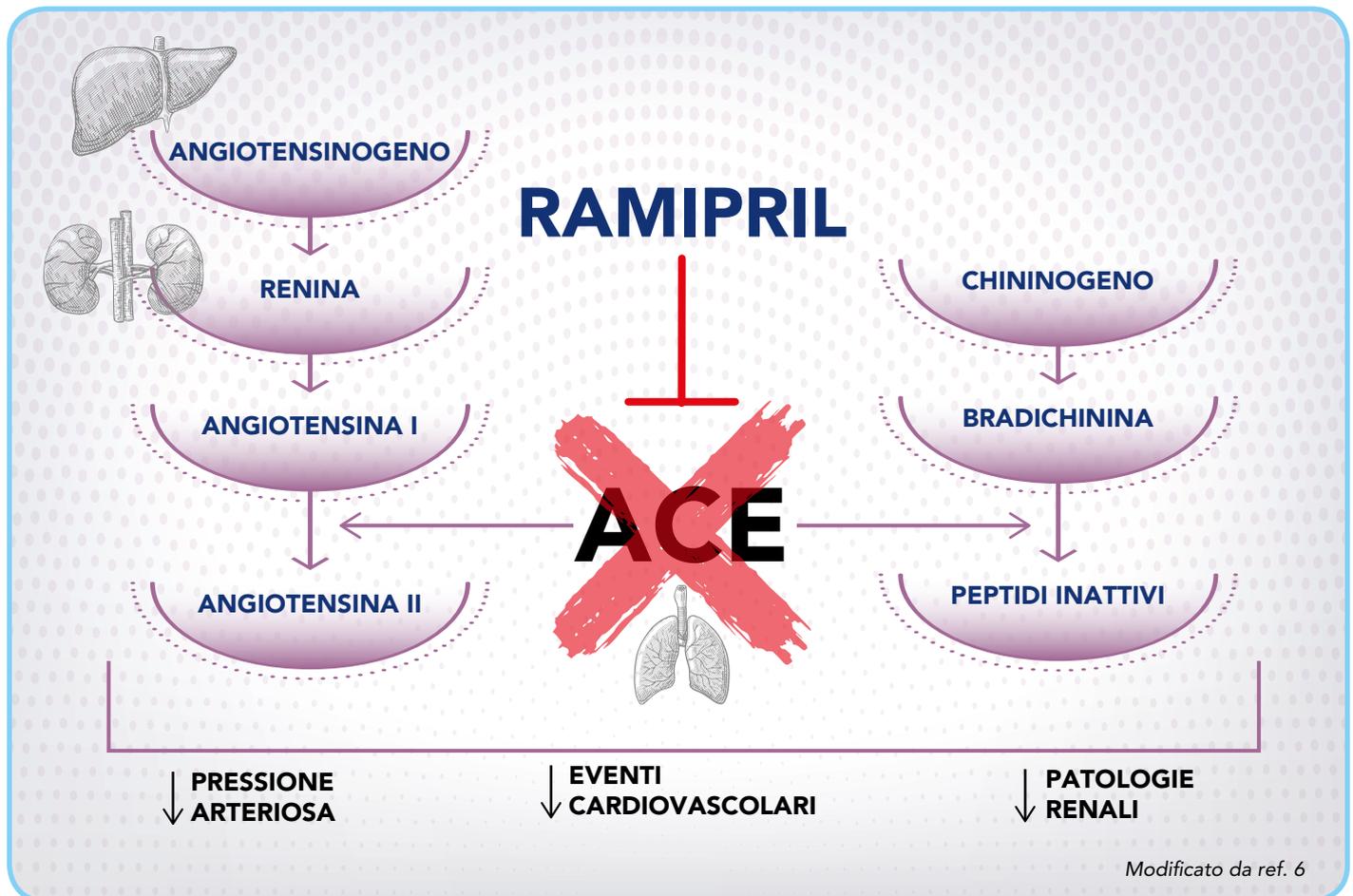


Figura 2

interrotto. La dose giornaliera va successivamente aumentata raddoppiandola a intervalli da 1 a 3 giorni fino alla dose di mantenimento di 5 mg due volte al giorno. Quando possibile, la dose di mantenimento viene suddivisa in due somministrazioni al giorno. Al momento non esistono ancora dati sufficienti in pazienti con insufficienza cardiaca grave (New York Heart Association – NYHA – classification IV) immediatamente dopo infarto del miocardio. Se si decide di trattare questi pazienti si raccomanda di iniziare la terapia con una dose da 1,25 mg una volta al giorno e di incrementare la dose con particolare cautela. Nei pazienti **con insufficienza renale** la dose giornaliera deve essere basata sulla clearance della creatinina: se questa è  $\geq 60$  mL/min, non è necessario aggiustare la dose iniziale (2,5 mg/die) e la dose massima giornaliera è di 10 mg; se questa è compresa tra 30-60 mL/min non è necessario aggiustare la dose iniziale (2,5 mg/die) e la dose massima giornaliera è di 5 mg; se questa è compresa tra 10-30 mL/min, la dose iniziale è 1,25 mg/die e la dose massima giornaliera è di 5 mg. In pazienti **ipertesi in emodialisi** Ramipril è scarsamente dializzabile: la dose iniziale è quindi di 1,25 mg/die – dose massima giornaliera, 5 mg – da somministrare poche ore dopo la dialisi. Nei pazienti con **insufficienza epatica**, il trattamento con Ramipril deve essere iniziato solo sotto stretto controllo medico e la dose massima giornaliera è di 2,5 mg. Negli anziani, deve essere presa in considerazione una dose iniziale ridotta di 1,25 mg e la titolazione deve essere molto graduale a causa della maggiore probabilità di comparsa di effetti indesiderati in particolare in pazienti molto anziani o debilitati. La sicurezza e l'efficacia di Ramipril nei **bambini** non è stata ancora stabilita e non può quindi essere fatta alcuna raccomandazione specifica riguardante la posologia.

### 3.2. Meccanismo d'azione

Il SRAA è un importante sistema di regolazione della pressione sanguigna, dell'emodinamica e dell'equilibrio idrico ed elettrolitico nel corpo umano. Quando l'angiotensina I passa attraverso i polmoni, viene ulteriormente convertita in angiotensina II da ACE, presente nelle cellule endoteliali vascolari dei polmoni. L'angiotensina II ha diversi effetti che contribuiscono all'ottimizzazione della pressione sanguigna: agisce nel cervello e aumenta il rilascio di vasopressina che, riassorbendo i liquidi dai reni, migliora la pressione sanguigna; provoca la vasocostrizione arteriolare che

In prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto, Ramipril ha mostrato efficacia di riduzione della mortalità dopo la fase acuta dell'infarto miocardico in pazienti con segni clinici di insufficienza cardiaca quando iniziato dopo 48 ore dall'insorgenza dell'infarto miocardico acuto.

a sua volta aumenta la pressione sanguigna incrementando la resistenza periferica totale; agisce sulla corteccia surrenale e promuove il rilascio di aldosterone. L'aldosterone agisce ulteriormente sulle cellule tubulari renali e determina il riassorbimento del sodio, che provoca il riassorbimento dell'acqua nei dotti collettori, e aumenta il deflusso di adrenalina dal sistema nervoso centrale, con conseguente aumento della pressione sanguigna. Ramipril inibisce il SRAA legandosi ad ACE e inibendolo, impedendo così la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II (14). **La conseguente diminuzione dell'attività simpatica, la diminuzione del riassorbimento di sodio e acqua dai reni e il rilassamento della muscolatura liscia delle arterie hanno l'effetto finale di diminuire la pressione sanguigna.** Quando i livelli plasmatici di angiotensina II diminuiscono, si verifica una minore attivazione dei recettori accoppiati a proteine G dell'angiotensina I (AT1R) e dell'angiotensina II (AT2R). AT1R media la vasocostrizione, l'infiammazione, la fibrosi e lo stress ossidativo attraverso una serie di vie di segnalazione. **La conseguente vasocostrizione e la riduzione dell'infiammazione mediano gli effetti nefroprotettivi, antipertensivi e cardioprotettivi di Ramipril.** AT2R agisce in opposizione agli effetti di AT1R portando alla vasodilatazione. ACE è anche responsabile della degradazione della bradichinina, un vasodilatatore. Il conseguente accumulo di bradichinina dovuto all'inibizione di ACE, oltre a indurre una maggiore vasodilatazione e una riduzione della pressione sanguigna, è ritenuto anche responsabile della caratteristica tosse secca, effetto collaterale dei farmaci ACE-inibitori, incluso Ramipril.

### 3.3. Farmacocinetica

Ramipril è un profarmaco inattivo che viene convertito in ramiprilato nel fegato, principale sito di attivazione, e nei reni. L'entità dell'**assorbimento** di Ramipril è almeno del 50-60%. Il cibo diminuisce la velocità di assorbimento dal tratto gastrointestinale senza influen-

zarne l'entità. Le **biodisponibilità** assoluta di Ramipril e del ramiprilato sono rispettivamente del 28% e del 44% quando la somministrazione orale è confrontata con quella endovenosa. La concentrazione sierica di ramiprilato rimane invariata quando le capsule vengono aperte e il contenuto sciolto in acqua, in succo di mela o sospeso in salsa di mela. Il legame proteico di Ramipril è di circa il 73% e quello del ramiprilato di circa il 56%, ed è indipendente dalla concentrazione nell'intervallo 0,1 µg/mL - 10 µg/mL. Il 25% del **metabolismo epatico** produce il metabolita attivo ramiprilato attraverso gli enzimi epatici esterasi. Il 100% del **metabolismo renale** converte Ramipril in ramiprilato. Gli altri metaboliti sono inattivi. Dopo la somministrazione orale, circa il 60% della dose viene eliminata nelle urine come Ramipril immutato (< 2%) e i suoi metaboliti. Circa il 40% della dose si ritrova nelle feci, rappresentando sia il farmaco non assorbito che il farmaco e i metaboliti eliminati attraverso l'**escrezione biliare**. L'**escrezione urinaria** di Ramipril può essere ridotta nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Il rapido declino iniziale rappresenta la distribuzione nei tessuti e ha un'emivita di 2-4 ore. L'emivita della fase di eliminazione apparente è di 9-18 ore, che si ritiene rappresenti la clearance del farmaco libero. L'emivita della fase di eliminazione terminale è > 50 ore e si ritiene che rappresenti la clearance del farmaco legato ad ACE a causa della sua lenta dissociazione. L'emivita di ramiprilato dopo dosi giornaliere multiple (DDM) è dose-dipendente e varia da 13-17 ore con DDM da 5-10 mg a 27-36 ore con DDM da 2,5 mg. La **clearance renale** di Ramipril e del ramiprilato è stata riportata a 7,2 e 77,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, rispettivamente, mentre in pazienti anziani sani con funzionalità renale normale è stata riportata a 10,7 e 126,8 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, rispettivamente; inoltre la concentrazione plasmatica massima del ramiprilato è circa il 20% più alta in questa popolazione. Mentre la farmacocinetica di Ramipril sembra non essere influenzata da una ridotta funzionalità renale, la concentrazione plasmatica e l'emivita del ramiprilato sono aumentate. Nei pazienti con insufficienza epatica la concentrazione di Ramipril è inizialmente aumentata mentre il tempo massimo necessario al raggiungimento della concentrazione plasmatica massima del ramiprilato è prolungato a causa della ridotta capacità di metabolizzare il farmaco. Tuttavia, le concentrazioni allo stato stazionario di ramiprilato sono le stesse nell'insufficienza epatica e nei pazienti sani.

### 3.4. Sicurezza e tollerabilità

Il profilo di sicurezza di Ramipril include tosse secca persistente e reazioni dovute all'ipotensione. Reazioni avverse gravi comprendono angioedema, angioedema intestinale (con dolore addominale con o senza nausea o vomito), iperkaliemia, compromissione epatica o renale, pancreatiti, reazioni cutanee gravi, sindrome da inappropriata secrezione di ormone anti-diuretico e conseguente iponatriemia e, più raramente, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia, e depressione del midollo osseo. Tra le reazioni avverse meno gravi si notano tachicardia, congestione nasale e rinite, congiuntivite, tremore e orticaria. I sintomi associati al sovradosaggio di ACE-inibitori possono includere vasodilatazione periferica eccessiva (con marcata ipotensione, shock), bradicardia, alterazione degli elettroliti, scompenso renale. Alcuni effetti indesiderati (ad esempio sintomi del calo pressorio quali capogiri) possono interferire con la capacità di concentrazione e di reazione del paziente e perciò rappresentano un rischio in situazioni in cui queste capacità siano particolarmente importanti. Questo può verificarsi in modo particolare all'inizio del trattamento o quando si sta sostituendo un'altra terapia. Dopo la prima dose o incremento di dose non è consigliabile guidare o usare macchinari per diverse ore.

Ramipril è **controindicato**, oltre che nei casi di ipersensibilità al principio attivo, a uno qualsiasi degli eccipienti elencati in RCP, o ad altri ACE-inibitori, anche nei casi di riscontro anamnestico di angioedema (ereditario, idiosintattico o pregresso angioedema con ACE-inibitori o sartani), nei trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici caricate negativamente, nei casi di stenosi bilaterale significativa dell'arteria renale o stenosi unilaterale in pazienti con rene unico funzionante, e in **gravidanza**. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si raccomanda di ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con Ramipril. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa. Poiché le informazioni sull'uso di Ramipril durante l'allattamento sono insufficienti, esso non è raccomandato ed è preferibile ricorrere a trattamenti alternativi con profilo di sicurezza meglio stabilito durante l'allattamento, specialmente quando si allatta un neonato o un

neonato pretermine. Ramipril è inoltre controindicato nei pazienti con **ipotensione** o emodinamicamente instabili, concomitantemente all'uso di medicinali contenenti aliskiren, e nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Esiste inoltre l'evidenza che l'**uso combinato di ACE-inibitori, sartani o aliskiren** aumenta il rischio di ipotensione e iperkaliemia e riduce la funzionalità renale (insufficienza renale acuta inclusa). Il duplice blocco del SRAA attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, sartani o aliskiren non è pertanto raccomandato. Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e i sartani non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. I pazienti con iperattivazione del SRAA sono a rischio di forte ipotensione e deterioramento della funzione renale dovuto all'inibizione di ACE, specialmente quando l'ACE-inibitore o un diuretico in associazione sono somministrati per la prima volta o al primo incremento della dose. Deve essere prevista un'attivazione rilevante del SRAA ed è necessaria una supervisione medica che includa il monitoraggio della pressione per esempio in pazienti con ipertensione grave, pazienti con insufficienza cardiaca congestizia scompensata, pazienti con ostacolo emodinamicamente rilevante all'afflusso o al deflusso ventricolare sinistro (ad esempio stenosi valvolare aortica o mitralica), pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale con secondo rene funzionante, pazienti in cui vi è o si può sviluppare deplezione di fluidi o di sali (inclusi i pazienti in trattamento con i diuretici), pazienti con cirrosi epatica e/o ascite, durante interventi chirurgici importanti o durante anestesia con farmaci che causano ipotensione. In genere si raccomanda di correggere la disidratazione, l'ipovolemia o la deplezione di sali prima di iniziare il trattamento (tuttavia nei pazienti con insufficienza cardiaca tale azione correttiva deve essere attentamente valutata contro il rischio di un sovraccarico). In caso di insufficienza cardiaca transitoria o persistente post infarto miocardico, e nei pazienti a rischio di ischemia cardiaca o cerebrale in caso di ipotensione acuta, la fase iniziale del trattamento richiede un attento controllo medico. Se possibile, si raccomanda di interrompere il trattamento con Ramipril un giorno prima dell'intervento chirurgico.

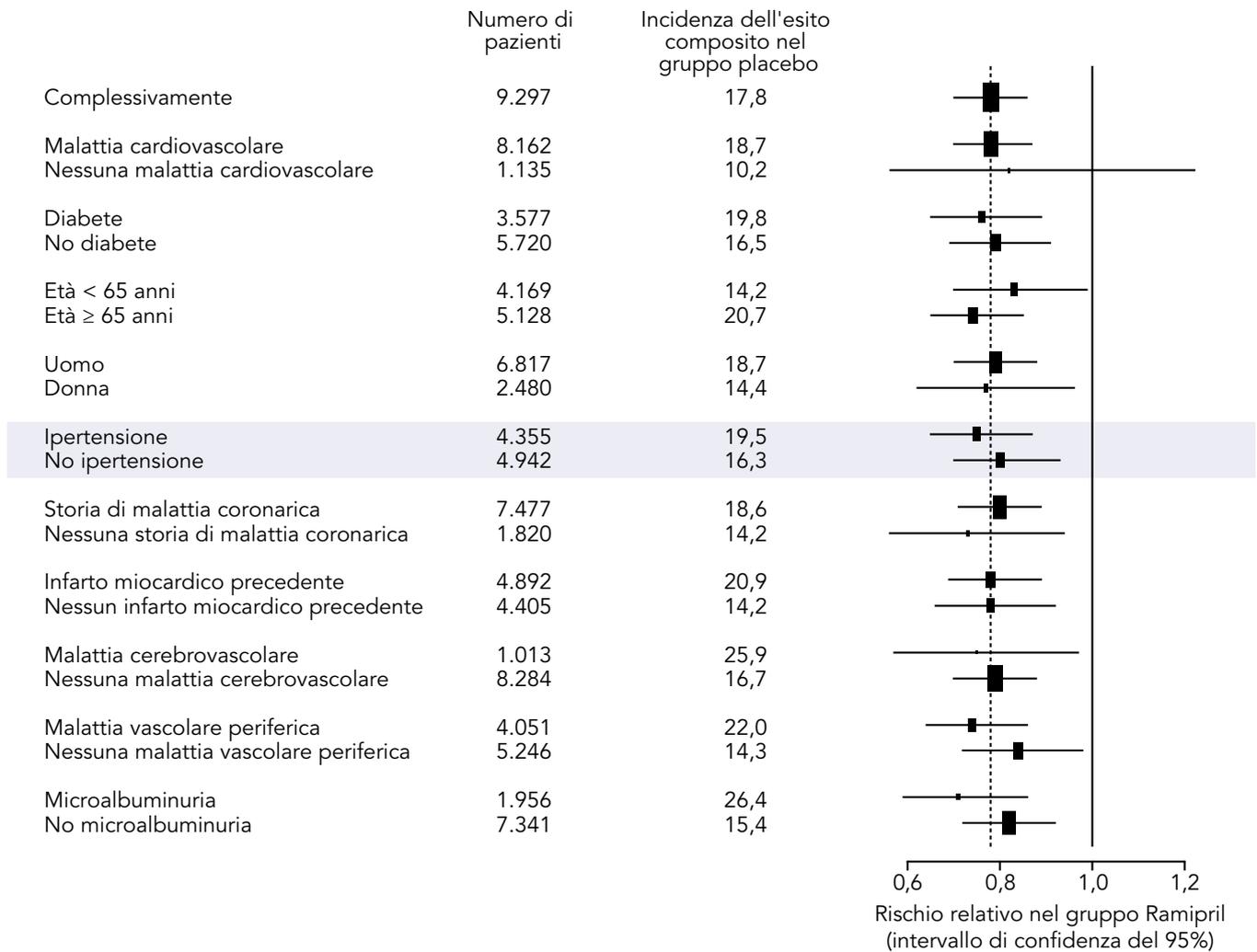
Ramipril ha sia effetti cardioprotettivi che nefroprotettivi in pazienti con diabete, sia riduce l'incidenza di sviluppo di diabete di nuova insorgenza in pazienti con malattia vascolare.

### 3.5. Studi più rilevanti

#### • Gli studi HOPE (15) e HOPE-TOO (16): l'efficacia a lungo termine di Ramipril nella prevenzione cardiovascolare

L'efficacia terapeutica di Ramipril nella **prevenzione cardiovascolare** è supportata da diversi studi (17,18), tra cui lo studio principale HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) (15) e lo studio secondario HOPE-TOO (*HOPE-The Ongoing Outcome*) (16). Lo studio HOPE (15), randomizzato in doppio cieco, ha coinvolto, per una media di 5 anni, un totale di 9.297 **pazienti ≥ 55 anni ad alto rischio cardiovascolare**. Di questi pazienti, 2.480 erano donne, 5.128 avevano almeno 65 anni, 8.162 erano affetti da malattie cardiovascolari, 4.355 (quindi circa il 50%) soffrivano di ipertensione controllata, 3.577 avevano il diabete. Lo studio ha valutato gli effetti del trattamento con Ramipril 10 mg vs placebo nel prevenire l'endpoint primario composto di infarto del miocardio, ictus o morte per cause cardiovascolari. Lo studio ha valutato inoltre gli effetti su ciascun esito separatamente e, come esiti secondari includeva il decesso per tutte le cause, la necessità di rivascolarizzazione, l'ospedalizzazione per angina instabile o insufficienza cardiaca e le complicanze legate al diabete, il peggioramento dell'angina, l'insufficienza cardiaca e lo sviluppo del diabete. Ramipril ha ridotto significativamente i tassi, sia individuali che composti, di ictus, infarto del miocardio o morte cardiovascolare, in confronto al placebo ( $p < 0,001$ ). Degno di nota, il 14% dei pazienti assegnati a Ramipril raggiungevano l'endpoint primario, contro il 18% di quelli assegnati al placebo. È stato inoltre riscontrato un rischio significativamente ridotto di mortalità per cause cardiovascolari, rivascolarizzazione, complicazioni legate al diabete, infarto del cardiaco, scompenso cardiaco per tutte le cause, peggioramento dell'angina o nuova diagnosi di diabete nei pazienti trattati con Ramipril rispetto a quelli trattati con placebo. Inoltre, in un'analisi sul sottogruppo di pazienti **anziani** di età  $\geq 75$  anni ( $n = 998$ ), il trattamento con Ramipril riduceva il rischio cardiovascolare nella stessa entità dello studio principale, mentre non vi erano dif-

### Effetto benefico del trattamento con Ramipril sull'esito composito



L'effetto benefico del trattamento con Ramipril sull'esito composito di infarto miocardico, ictus o morte per cause cardiovascolari nel complesso e in vari sottogruppi predefiniti. La malattia cerebrovascolare è definita come ictus o attacchi ischemici transitori. La dimensione di ciascun simbolo è proporzionale al numero di pazienti in ciascun gruppo. La linea tratteggiata indica il rischio relativo complessivo.

Adattato da ref. 15

Figura 3

ferenze significative tra i due gruppi di età (55-75 anni vs ≥ 75 anni) nei due outcome, primario e secondario, ad eccezione dell'incidenza di rivascolarizzazione che era significativamente minore nei pazienti più anziani (17.1% vs 10.7%) (19). Per riassumere, l'effetto benefico del trattamento con Ramipril sull'esito composito è stato costantemente osservato tra i seguenti sottogruppi predefiniti: donne e uomini (20), pazienti con **iperten-**

**sione** al basale e quelli senza, pazienti con evidenza di malattia cardiovascolare e quelli senza tale evidenza, pazienti di età inferiore a 65 anni e quelli di età pari o superiore a 65 anni, pazienti con diabete e quelli senza diabete, e pazienti con microalbuminuria e quelli senza (si vedano gli approfondimenti di questi ultimi due confronti nei prossimi paragrafi) (Figura 3). In aggiunta, un sottostudio ha valutato gli effetti di una bassa dose

di Ramipril (2,5 mg al giorno vs 10 mg al giorno vs placebo) su un gruppo di 244 pazienti. Circa il 14% dei pazienti trattati con una bassa dose di Ramipril hanno raggiunto l'endpoint composito, contro il 13% di quelli assegnati all'assunzione di 10 mg di Ramipril al giorno e il 17% di quelli assegnati al placebo. L'inclusione dei dati del gruppo a basso dosaggio non ha modificato i risultati (15). I risultati dello studio HOPE (15) sono stati confermati anche dallo studio SECURE (*Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, treated with Ramipril and vitamin E*) (21) che ha mostrato, in aggiunta, l'efficacia di Ramipril e vitamina E nel rallentamento della progressione dell'aterosclerosi (i.e. i cambiamenti dell'ecografia carotidea).

Per valutare se i benefici osservati nello studio HOPE (15) perdurassero, lo studio è stato prolungato di 2,6 anni, risultando nello studio di estensione HOPE-TOO (16). Dello studio principale, 4.528 pazienti hanno ac-

cettato di essere sottoposti a un ulteriore follow-up. I pazienti erano equamente distribuiti tra gruppo di trattamento con Ramipril (72%) e gruppo placebo (68%). Durante questo follow-up, i pazienti assegnati a Ramipril hanno riportato un rischio relativo di infarto del miocardio ulteriormente ridotto del 19% (95% CI, da 0,65 a 1,01), un rischio relativo di rivascolarizzazione ridotto del 16% (95% CI, 0,70-0,99) e un ridotto rischio relativo di nuova diagnosi di diabete del 34% (95% CI, 0,46-0,95). Riduzioni simili dei rischi relativi degli eventi vascolari sono state osservate durante e dopo la fase attiva dello studio, indipendentemente dal rischio al basale o dai trattamenti accessori (aspirina, beta-blocanti, ipoglicemizzanti), avvalorando i risultati dello studio principale HOPE (15) ed estendendoli nel **lungo termine** (Figura 4).

• **Lo studio MICRO-HOPE (22): effetti nefroprotettivi di Ramipril**

Lo studio MICRO-HOPE (*Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes-HOPE*) (22) ha invece misurato, in un totale di 3.577 pazienti  $\geq$  55 anni con diabete (sia di tipo 1 che di tipo 2, anche se l'esatta proporzione nel campione non è specificata) assegnati in modo casuale a Ramipril (10 mg/die) o placebo, e a vitamina E o placebo (confronto tra questi ultimi due n.s.), l'incidenza del rischio cardiovascolare e dello sviluppo di nefropatia. I pazienti avevano storia di un precedente evento cardiovascolare o almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare, e non riportavano proteinuria clinica, insufficienza cardiaca o ridotta frazione di eiezione, e non assumevano ACE-inibitori. Lo studio, interrotto con 6 mesi di anticipo a causa di un consistente beneficio di Ramipril rispetto al placebo, ha mostrato come Ramipril abbia ridotto il rischio dell'endpoint primario composito del 25%, di infarto miocardico del 22%, di ictus del 33%, di morte cardiovascolare del 37%, di mortalità totale del 24%, di rivascolarizzazione del 17%. Importante, Ramipril ha ridotto del 24% il **rischio di nefropatia conclamata** sia nei partecipanti che presentavano sia in quelli che non presentavano microalbuminuria al basale. Inoltre, il trattamento con Ramipril ha portato a un rapporto albumina/creatinina più basso rispetto al placebo a 1 anno e alla fine dello studio (Figura 5). Ramipril si è quindi dimostrato efficace non solo nella riduzione degli eventi cardiovascolari ma anche della nefropatia conclamata nelle persone con diabete. Da notare,

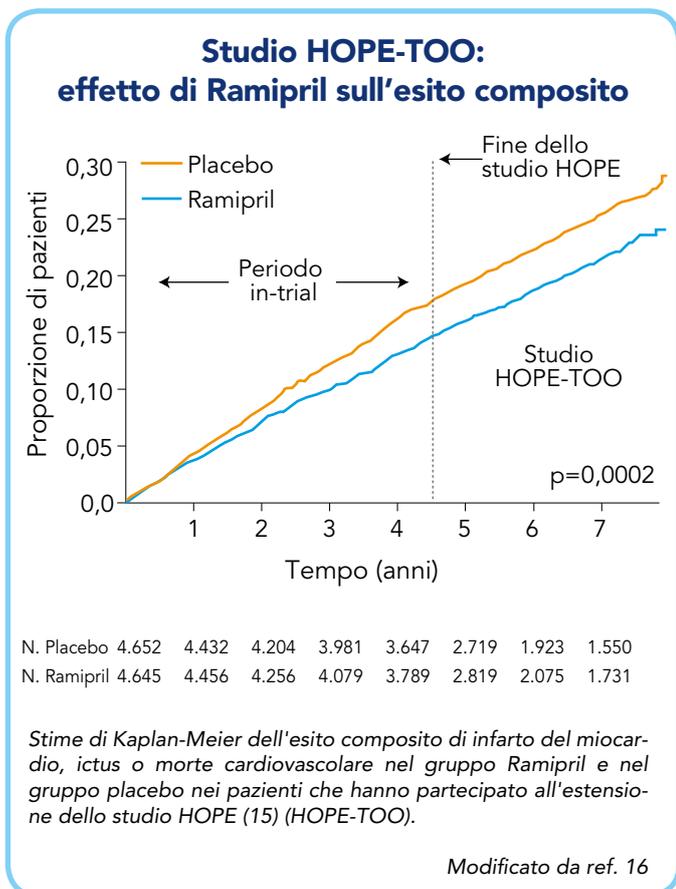
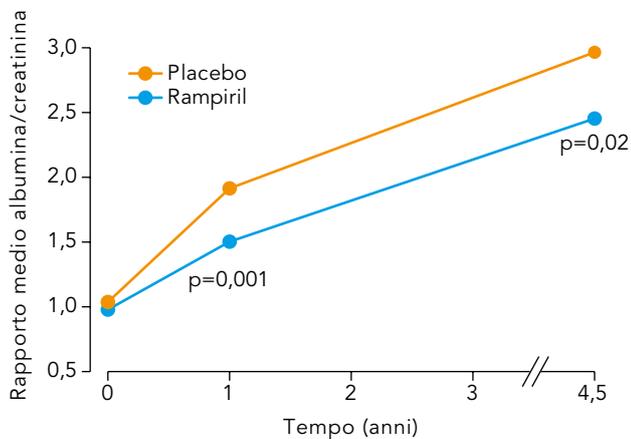


Figura 4

### Effetti di Ramipril sul grado di albuminuria

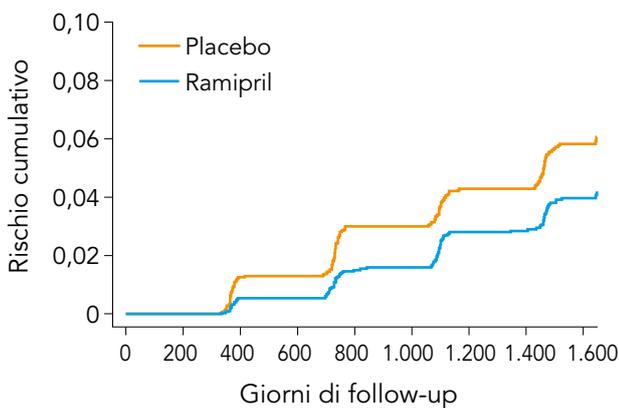


Media geometrica albumina/creatinina di tutti i partecipanti allo studio con raccolta di urine nelle 24 h.

Modificato da ref. 22

Figura 5

### Sviluppo di diabete di nuova insorgenza



Numero di pazienti a rischio	
Placebo	2883 2.867 2.800 2.765 2.682 2.645 2.571 2.497 1.279
Ramipril	2.837 2.807 2.772 2.725 2.672 2.635 2.571 2.528 1.317

Il rischio relativo di sviluppare diabete di nuova insorgenza tra pazienti in trattamento con Ramipril vs placebo è di 0,60 (CI 95%, 0,51-0,85,  $p < 0,001$ )

Modificato da ref. 24

Figura 6

tuttavia, che Ramipril non ha avuto alcun effetto sullo sviluppo della microalbuminuria in pazienti normoalbuminurici al basale. Inoltre, a sostegno dei risultati degli studi principali, il beneficio cardiovascolare era maggiore di quello attribuibile alla mera riduzione della pressione arteriosa. Ramipril ha quindi **sia effetti cardioprotettivi che nefroprotettivi nei pazienti con diabete**. Questi risultati sono stati confermati anche da studi successivi, ponendo l'attenzione sul ruolo di Ramipril nella modulazione del SRAA, la cui azione non solo comporta la regolazione della pressione sanguigna e del metabolismo idrosalino, ma svolge anche un ruolo importante nello sviluppo della nefropatia diabetica (23).

#### • Ramipril riduce l'incidenza di sviluppo di diabete di nuova insorgenza in pazienti con malattia vascolare

Considerando che gli studi precedentemente riportati coinvolgevano anche pazienti con diabete (22), entrando ancora più nel merito dell'argomento, una sottanalisi del 2001 dello stesso gruppo di lavoro dello studio HOPE (15) ha valutato gli effetti di Ramipril sullo **sviluppo di diabete di nuova insorgenza** (24). Degli oltre 9.000 pazienti con malattia vascolare coinvolti nello studio HOPE (15), oltre un terzo presentava diabete e sono quindi stati esclusi da questa sottanalisi. I restanti pazienti senza diabete erano distribuiti equamente tra gruppo con trattamento con Ramipril 10 mg e gruppo placebo. Solo il 3,6% dei pazienti inclusi nel gruppo Ramipril, contro il 5,4% di quelli inclusi nel gruppo placebo, hanno sviluppato diabete ex novo negli anni a venire (Figura 6). Tale diagnosi era documentata da livelli di emoglobina glicosilata HbA1c maggiori rispetto al limite superiore dell'intervallo normale e dalla prescrizione di un farmaco ipoglicemizzante o insulina: il confronto tra i due gruppi su entrambe queste misure era significativo (cumulativamente  $p < 0,003$ ). Inoltre, il glucosio a digiuno aumentava maggiormente durante il trattamento con placebo che con Ramipril. Poiché Ramipril ha ridotto il rischio di eventi cardiovascolari e di nefropatia diabetica – da notare come questi risultati siano paralleli a quelli dello studio MICRO-HOPE (22) in pazienti che al contrario avevano diabete – gli autori di questo studio hanno anche valutato se la maggiore incidenza di questi eventi clinici nei pazienti con diabete fosse responsabile dell'aumentata probabilità di sviluppare diabete, ma questo non si è rivelato essere il caso.

I risultati in merito agli effetti di Ramipril su pazienti con diabete sono stati confermati anche da studi più recenti (e.g. 25).

### Conclusioni

Ramipril, un profarmaco approvato alla fine degli anni '80, viene metabolizzato in ramiprilato, un potente inibitore competitivo di ACE nel fegato e, in misura minore, nei reni. Ramipril è indicato per il trattamento dell'ipertensione, in prevenzione cardiovascolare, per il trattamento delle patologie renali, per il trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica e in prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto. Ramipril è efficace nella prevenzione cardiovascolare in pazienti con età uguale o superiore ai 55 anni ad alto rischio cardiovascolare, in egual misura nei pazienti con ipertensione e nei pazienti più anziani. Questa efficacia, inoltre, è stata dimostrata perdurare nel lungo termine. Ramipril ha inoltre effetti cardioprotettivi e nefroprotettivi nei pazienti con diabete, riducendone l'incidenza del rischio di nefropatia conclamata. nei pazienti senza diabete, invece, Ramipril riduce l'incidenza di sviluppo di diabete di nuova insorgenza, dimostrando ancora una volta le sue proprietà preventive.

### Bibliografia

- Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med.* 2019 Mar;33(2):363–82.
- Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother.* 2017 Oct;94:317–25.
- Laurent S. Antihypertensive drugs. *Pharmacol Res.* 2017 Oct;124:116–25.
- Ram CVS. Angiotensin receptor blockers: current status and future prospects. *Am J Med.* 2008 Aug;121(8):656–63.
- Borghi, C. B., Rossi, F. R., & Trimarco, B. T. (2015). Ruolo Del Sistema Renina Angiotensina Aldosterone E Dei Farmaci Che Inibiscono Tale Sistema Nelle Malattie Cardiovascolari: Complessità E Criticità. Position Paper SIF – SIIA. Disponibile al sito: <https://siia.it/wp-content/uploads/2015/07/03-PositionPaper-43-71.pdf>
- Piepho RW. Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2000 Oct 1;57(suppl\_1):S3–7.
- Dzau VJ. Mechanism of action of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in hypertension and heart failure. Role of plasma versus tissue ACE. *Drugs.* 1990;39 Suppl 2:11–6.
- Herman LL, Padala SA, Ahmed I, Bashir K. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jul 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431051/>
- Petrie MC, Padmanabhan N, McDonald JE, Hillier C, Connell JM, McMurray JJ. Angiotensin converting enzyme (ACE) and non-ACE dependent angiotensin II generation in resistance arteries from patients with heart failure and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Mar 15;37(4):1056–61.
- 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 Jul;48(1):80–6.
- Agabiti-Rosei E, Heagerty AM, Rizzoni D. Effects of antihypertensive treatment on small artery remodelling. *J Hypertens.* 2009 Jun;27(6):1107–14.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993 Nov 11;329(20):1456–
- Vasmant D, Bender N. The renin-angiotensin system and ramipril, a new converting enzyme inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1989;14 Suppl 4(SUPPL. 4). doi:10.1097/00005344-198900000-00011
- Renin and Angiotensin | Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e | AccessMedicine|McGrawHillMedical. Accessed August 31, 2022. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=170106980&bookid=2189#194547191>
- Yusuf, Sleight, Pogue, Bosch, Davies, Dagenais. Effects Of An Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, On Cardiovascular Events In High-Risk Patients. *The New England Journal of Medicine* . Published online 2000.
- Bosch J, Lonn E, Pogue J, Arnold JMO, Dagenais GR, Yusuf S. Long-Term Effects of Ramipril on Cardiovascular Events and on Diabetes. *Circulation.* 2005;112(9):1339–1346. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548461
- Anderson VR, Perry CM, Robinson DM, Bertrand ME. Ramipril A Review of its Use in Preventing Cardiovascular Outcomes in High-Risk Patients. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2006;6(6):417–432.
- Frampton James E, Peters DH, Ball S, et al. DRUG EVALUATION Ramipril An Updated Review of Its Therapeutic Use in Essential Hypertension and Heart Failure. Vol 49.; 1995.
- Bosch J, Probstfield J. Beneficial effects of ramipril on cardiovascular events in high-risk patients older than 75 years of age: Secondary outcomes from the HOPE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(6):154. doi:10.1016/s0735-1097(03)81763-1
- Lonn E, Roccaforte R, Yi Q, et al. Angiotensin Antagonism Effect of Long-Term Therapy With Ramipril in High-Risk Women.; 2002.
- Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of Ramipril and Vitamin E on Atherosclerosis. *Circulation.*

- 2001;103(7):919-925. doi:10.1161/01.CIR.103.7.919
22. Gerstein HC, Yusuf S, Mann JFE, et al. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355(9200):253-259. doi:10.1016/S0140-6736(99)12323-7
23. Aladár Megyei Oktató Kórház P, Osztály K. The role of ramipril in the therapy of diabetic nephropathy. *Orv Hetil*. 2014;155(7):263-269. doi:10.1556/OH.2014.29827
24. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the Development of Diabetes. *J Am Med Assoc*. Published online 2001. <https://jamanetwork.com/>
25. Bhardwaj RK, Kazal HL, Kohli K, et al. Effects of antihypertensive agents on the quality of life in diabetic hypertensive patients: A prospective study. *Perspect Clin Res*. 2022;13(3):137-144. doi:10.4103/picr.PICR\_15\_20







# UNA SCELTA DI VALORE

# PER FAVORIRE L'ADERENZA

rosuvastatina/ezetimibe  
**Cholecomb**

**TRIVERAM**<sup>®</sup>  
ATORVASTATINA PERINDOPRIL AMLODIPINA

**COSYREL**<sup>®</sup>  
Bisoprololo fumarato Perindopril arginina

**TERAXANS**<sup>®</sup>  
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE

**TRIPLIAM**<sup>®</sup>  
perindopril / indapamide / amlodipina

**COVERLAM**<sup>®</sup>  
perindopril / amlodipina

**Preterax**<sup>®</sup>  
perindopril arginina / indapamide



Depositato in AIFA in data 21/10/2022  
COD. AZ. M-CHOLE-IT-00090

#### REGIME DI FORNITURA

Medicinali soggetti a prescrizione medica (RR), Classe A. TRIVERAM e CHOLECOMB con Nota 13.

#### PREZZO AL PUBBLICO

CHOLECOMB 5 mg/10 mg: € 16,04;  
CHOLECOMB 10 mg/10 mg: € 18,14;  
CHOLECOMB 20 mg/10 mg: € 18,14.  
TRIVERAM 10 mg/5 mg/5 mg: € 13,58 - TRIVERAM 20 mg/5 mg/5 mg: € 13,58 - TRIVERAM 20 mg/10 mg/5 mg: € 13,98  
TRIVERAM 20 mg/10 mg/10 mg: € 15,20 - TRIVERAM 40 mg/10 mg/10 mg: € 15,20.  
COSYREL 5 mg/5 mg: € 10,48 - COSYREL 5 mg/10 mg: € 10,48  
COSYREL 10 mg/5 mg: € 10,89 - COSYREL 10 mg/10 mg: € 10,89  
TERAXANS 10 mg/2,5 mg: € 15,59  
TRIPLIAM 5 mg/1,25 mg/5 mg: € 13,36 - TRIPLIAM 5 mg/1,25 mg/10 mg: € 13,36  
TRIPLIAM 10 mg/2,5 mg/5 mg: € 13,03 - TRIPLIAM 10 mg/2,5 mg/10 mg: € 13,84  
COVERLAM 5 mg/5 mg: € 15,15 - COVERLAM 5 mg/10 mg: € 15,15  
COVERLAM 10 mg/5 mg: € 15,70 - COVERLAM 10 mg/10 mg: € 17,41  
PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg: € 16,50 - PRETERAX 5 mg/1,25 mg: € 16,50  
Tali prezzi potrebbero essere soggetti a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.  
RCP consultabili mediante click sul pulsante.

[Consulta RCP](#)