

# Iperensione, scompenso, infarto miocardico, prevenzione secondaria: l'esperienza con il perindopril

Claudio Rapezzi, Paolo Ciliberti, Maddalena Graziosi, Letizia Riva

Istituto di Cardiologia, Università degli Studi, Bologna

*Key words:*

Angiotensin II;  
ACE-inhibitors;  
Bradykinin;  
Cardiovascular disease;  
Perindopril.

Perindopril is a long-acting, once-daily lipophilic angiotensin-converting enzyme inhibitor with high tissue angiotensin-converting enzyme affinity, lowering angiotensin II and potentiating bradykinin. Efficacy, safety, and tolerability of perindopril are well established in the treatment of hypertension and heart failure. Moreover, large morbidity-mortality trials, such as the EUROPA, PROGRESS, and PREAMI have shown that treatment with perindopril reduces morbidity and mortality and prevents cardiovascular disease in a large range of patients with vascular diseases, whether or not they are hypertensive. Thus, the outcomes of these and other trials support the concept of cardiovascular protective properties of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril in addition to the obvious blood-pressure-lowering effect. Considering its properties and the clinical evidence on efficacy and tolerability that has been gathered, perindopril should be considered a first-line therapeutic agent in hypertension, heart failure and acute myocardial infarction and a tool of secondary prevention of coronary artery disease.

(Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 7): 40S-47S)

© 2005 CEPI Srl

*Per la corrispondenza:*

Prof. Claudio Rapezzi

Istituto di Cardiologia  
Università degli Studi  
Policlinico

S. Orsola-Malpighi

Via Massarenti, 9

40138 Bologna

E-mail:

crapezzi@orsola-malpighi.med.unibo.it

Il modo di percepire e di usare clinicamente gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) è profondamente cambiato negli ultimi 20 anni (Tab. I). Negli anni '80 la comunità scientifica percepiva essenzialmente questa classe di farmaci come vasodilatatori o comunque antagonisti degli effetti vasocostrittori e sodiorientivi dell'angiotensina II e li usava nella terapia dello scompenso cardiaco e dell'ipertensione arteriosa. Negli anni '90 importanti lavori sperimentali e clinici hanno messo in evidenza la loro capacità di rallentare il rimodellamento post-infartuale del ventricolo sinistro e il loro impiego clinico si è esteso ai pazienti infartuati indipendentemente dalla presenza o meno di scompenso cardiaco. Negli ultimi 5-10 anni sono emerse le proprietà antiaterosclerotiche ed antiproliferative degli ACE-inibitori; ciò ha determinato il loro impiego clinico in prevenzione secondaria delle vasculopatie.

Il perindopril ha attraversato tutte queste "stagioni" terapeutiche. La storia del suo impiego nell'ipertensione, nello scompenso cardiaco, nell'infarto miocardico e nella prevenzione secondaria della coronaropatia è di fatto la storia stessa della grande saga dell'ACE-inibizione.

## Profilo farmacologico del perindopril

Il perindopril è un profarmaco che viene convertito nel fegato e nel plasma a perindoprilato, un ACE-inibitore potente lipofilo a lunga durata di azione<sup>1,2</sup>.

L'assorbimento del perindopril è rapido e la biodisponibilità compresa tra il 66 e il 95%. Allo "steady-state" il farmaco è legato alle proteine plasmatiche nella misura del 74%<sup>1,2</sup>. A dosi terapeutiche sia il perindopril, sia il metabolita perindoprilato mostrano una farmacocinetica lineare. A 96 ore dalla somministrazione orale il 75% del farmaco risulta escreto con le urine. L'eliminazione è rallentata in corso di insufficienza renale moderata o severa. In tali condizioni la dose terapeutica giornaliera suggerita scende pertanto da 8 a 2 mg<sup>1,2</sup>. Lo scompenso cardiaco cronico di per sé non comporta invece la necessità di riaggiustamenti posologici. L'affinità del perindopril nei confronti dell'ACE è particolarmente elevata come pure la sua affinità tissutale.

Sotto un profilo farmacodinamico, l'inizio dell'attività emodinamica è lento: l'inibizione massimale dell'enzima è infatti riscontrabile dopo circa 8 ore dall'assunzione di una dose orale singola di 8 mg e ri-

**Tabella I.** Evoluzione nel tempo della collocazione terapeutica degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

Anni	Percezione	Utilizzo terapeutico
'80	Vasodilatatori	Ipertensione, scompenso cardiaco
1990-1995	Antineurormonali/antirimodellamento	Ipertensione, scompenso cardiaco + postinfarto
1995-2005	Antiproliferativi/antiaterosclerotici/stabilizzatori di placca	Ipertensione, scompenso cardiaco + postinfarto + renoprotezione + prevenzione secondaria

mane > 70% dopo 24 ore<sup>1,2</sup>. Né l'età, né il sesso sembrano influenzare significativamente tali parametri. Gli effetti dell'assunzione orale del farmaco sulla frequenza cardiaca sono pressoché nulli.

La tabella II riassume i principali effetti farmacodinamici del perindopril.

### I dati disponibili sull'impiego clinico del perindopril

**Ipertensione arteriosa.** L'effetto antipertensivo del perindopril è ampiamente documentato da più di 15 anni di esperienze cliniche. Nella terapia dell'ipertensione arteriosa il farmaco viene generalmente utilizzato ad una dose iniziale di 4 mg con una successiva up-titration sino ad 8 mg/die. Se la risposta alla monoterapia è insufficiente, il passo successivo è in genere rappresentato dall'associazione con un diuretico. Nei trial clinici controllati, riferiti generalmente a pazienti con ipertensione da lieve a moderata, l'effetto antipertensivo è dose-dipendente. I dati post-marketing, riferiti a più di 40 000 pazienti con almeno 1 anno di trattamento, a dosi comprese tra 2 e 8 mg/die, indicano una riduzione assoluta media di pressione arteriosa di 28/18 mmHg<sup>3</sup>. Sono disponibili numerosi studi controllati di confronto fra perindopril ed altri ACE-inibitori così come calcioantagonisti e betabloccanti<sup>4-12</sup>. A parte una superiorità rispetto al captopril, l'efficacia del perindopril appare nel complesso paragonabile a quella degli altri antipertensivi. Sono interessanti però i dati che emergono da un vasto studio di comunità "open-label" che ha incluso più di 10 000 pazienti nordamericani con iperten-

sione essenziale di nuova diagnosi, oppure con documentata intolleranza ad altri antipertensivi, oppure con documentata inefficacia di precedenti monoterapie<sup>13</sup>. In questo contesto, che riflette uno scenario clinico frequente, l'impiego del perindopril ha consentito il raggiungimento di valori pressori < 140/90 mmHg in circa la metà dei pazienti trattati.

Di particolare interesse sono inoltre i recenti risultati provenienti dallo studio ASCOT-BPLA che aveva lo scopo di confrontare gli effetti sulla morbilità-mortalità delle moderne terapie antipertensive basate su amlodipina e perindopril rispetto alle più vecchie basate su betabloccanti e diuretici, nella prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari del paziente iperteso<sup>14</sup>.

Il trial ha arruolato 19 257 pazienti ipertesi (pressione arteriosa al basale  $\geq$  160/100 mmHg se non trattati o  $\geq$  140/90 mmHg se già trattati) con almeno tre altri fattori di rischio cardiovascolare, randomizzati a ricevere amlodipina 5-10 mg con la possibile aggiunta di perindopril 4-8 mg oppure atenololo 50-100 mg con la possibile aggiunta di bendroflumetiazide 1.25-2.5 mg, con lo scopo di raggiungere il target pressorio di 140/90 o 130/80 mmHg nei pazienti diabetici.

Lo studio è stato interrotto prematuramente dopo una media di 5.5 anni di follow-up, dopo la decisione del Data Safety Monitoring Board, per gli evidenti benefici registrati nel gruppo trattato con amlodipina/perindopril rispetto al gruppo trattato con atenololo/tiazidico. Al termine del trial il 78% dei pazienti assumeva almeno due antipertensivi: era rimasto in monoterapia con amlodipina solo il 15% e il 9% con atenololo. La principale ragione alla base dell'interruzione precoce del trial è stata la significativa differenza tra i gruppi nella mortalità per tutte le cause, con una riduzione del rischio nel gruppo amlodipina/perindopril pari all'11% rispetto al gruppo atenololo/tiazidico ( $p = 0.025$ ), con in particolare una riduzione del 24% della mortalità cardiovascolare. Si è evidenziata una riduzione del 10%, non significativa, dell'endpoint primario di infarto miocardico non fatale e cardiopatia ischemica fatale, da attribuire alla prematura interruzione dello studio, che non ha consentito di raggiungere una sufficiente potenza statistica: al momento dell'interruzione erano stati, infatti, registrati 903 eventi contro i 1150 stabiliti dal disegno dello studio. Sono invece emerse riduzioni altamente significative in diversi endpoint prespecificati, in particolare una riduzione del 13% dell'infarto miocardico ( $p < 0.05$ ) e del 30% di svilup-

**Tabella II.** Principali effetti farmacologici e biologici del perindopril.

Inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina nel plasma e nei tessuti
Riduzione dei livelli plasmatici di aldosterone
Riduzione della massa ventricolare sinistra negli ipertesi
Riduzione dell'ipertrofia della tonaca media carotidea negli ipertesi
Riduzione dell'albuminuria negli ipertesi con nefropatia e/o diabete
Riduzione dell'uricemia negli ipertesi
Aumento della fibrinolisi endogena
Aumento dell'attività della sintetasi costitutiva endoteliale dell'ossido nitrico
Miglioramento della funzione meccanica endoteliale

po di nuovi casi di diabete mellito ( $p < 0.0001$ ). La pressione arteriosa è risultata più precocemente controllata con amlodipina/perindopril. La differenza media dei livelli di pressione è stata di 2.9/1.8 mmHg nel corso dello studio, valore non in grado di spiegare il grande divario tra i due approcci emerso in termini di outcome clinici, suggerendo l'operatività di meccanismi farmocospicifici, in parte indipendenti dalla riduzione pressoria.

**Scompenso cardiaco.** Gli ACE-inibitori rappresentano il cardine della terapia farmacologica della disfunzione ventricolare sinistra asintomatica e dello scompenso cardiaco con effetti clinici rilevanti documentati per differenti farmaci all'interno della classe. Studi clinici sul perindopril, nel paziente con scompenso cardiaco, sono concentrati sul profilo della tollerabilità<sup>15-17</sup>. In uno studio relativo a 320 pazienti, in classe funzionale NYHA III e IV, trattati con dosi iniziali di 2 mg/die, con un successivo aumento fino a 4 mg dopo 2 settimane, il farmaco è risultato mediamente ben tollerato ed ha indotto miglioramenti significativi della classe NYHA, della tolleranza allo sforzo e dello score complessivo di severità dei sintomi<sup>15</sup>. Uno dei principali vantaggi clinici del perindopril rispetto a captopril, enalapril e lisinopril appare l'assenza dell'effetto ipotensivo legato all'assunzione della singola dose. Con 2 mg di perindopril la riduzione della pressione sistolica è intorno a 5 mmHg rispetto a valori di 16, 13 e 15 mmHg rispettivamente con captopril (6.25 mg), enalapril (2.5 mg) e lisinopril (2.5 mg). Pertanto, nella terapia dello scompenso cronico, il perindopril viene suggerito ad una dose iniziale di 2 mg ed una dose di mantenimento di 4 mg.

Recentemente uno studio europeo, l'IMPROVE-MENT, ha fotografato l'approccio dei medici di medicina generale di 15 paesi di fronte al paziente con scompenso cardiaco<sup>18</sup>. Fra gli altri dati, lo studio riporta come, all'interno della classe degli ACE-inibitori, il perindopril sia il farmaco che più frequentemente viene utilizzato alla dose target (90% dei casi, contro valori medi del 50% per le altre molecole). La sua elevata tollerabilità e la sua facilità di titolazione sono probabilmente alla base di tale osservazione<sup>18</sup>.

**Infarto miocardico.** Lo studio PREAMI (Perindopril and Remodelling in the Elderly with Acute Myocardial Infarction), recentemente completato e in via di pubblicazione, ha documentato la capacità del perindopril di ridurre il rimodellamento postinfartuale del ventricolo sinistro nei pazienti di età > 65 anni con infarto miocardico acuto o subacuto. L'argomento è oggetto di trattazione specifica all'interno di questo Supplemento dell'*Italian Heart Journal*.

**Prevenzione secondaria nel paziente con coronaropatia stabile.** Si tratta dell'aspetto del perindopril maggiormente studiato, grazie allo studio EUROPA<sup>19</sup>. In questo fondamentale trial prospettico sono stati rando-

mizzati 12 218 pazienti al trattamento con perindopril (8 mg) in monosomministrazione (in aggiunta alla terapia standard) oppure con placebo, sempre in aggiunta alla terapia standard. La randomizzazione seguiva una fase di run-in con assunzione di 4 mg/die di farmaco per 2 settimane seguite da altre 2 settimane di 8 mg/die. Il follow-up previsto era di 4 anni. I criteri di inclusione erano: età > 18 anni e coronaropatia documentata (precedente infarto da più di 3 mesi, precedente angioplastica coronarica o bypass aortocoronarico almeno 6 mesi prima), evidenza coronarografica di almeno una stenosi > 70% e, solo nei maschi, dolore toracico e test da sforzo positivo. Rappresentavano criteri di esclusione: segni clinici di scompenso cardiaco, rivascolarizzazione già programmata.

L'endpoint primario era un endpoint combinato di tipo clinico: mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, arresto cardiaco rianimato. Rappresentavano endpoint secondari i singoli componenti dell'endpoint primario anche in combinazione parziale, la mortalità totale, l'angina instabile, l'ictus, la necessità di rivascolarizzazione. I pazienti erano già trattati al meglio prima dello studio: il 92% dei pazienti erano in terapia con antiaggreganti, il 62% con betabloccanti e il 57% con statine (alla fine, il 69% dei pazienti erano in terapia con statine).

Il perindopril ha ridotto del 20% l'endpoint primario ( $p = 0.0003$ ). L'analisi delle curve di sopravvivenza mostra già dopo 1 anno una riduzione di eventi del 10% che aumenta progressivamente negli altri 3 anni di follow-up. Per quanto riguarda il rischio assoluto, la riduzione è stata dell'1.9%, con degli intervalli di confidenza che vanno dallo 0.8 al 2.9%. Il numero di pazienti da trattare per 4 anni per evitare un evento è risultato di 50.

Per quanto riguarda gli endpoint secondari, il perindopril ha ridotto, in particolare, del 24% il rischio di infarto fatale e non ( $p < 0.001$ ), e del 39% l'incidenza di scompenso cardiaco ( $p = 0.002$ ).

Il beneficio appare costante all'interno dei sottogruppi predefiniti: uomini e donne, pazienti con e senza ipertensione, con e senza diabete, con e senza precedente infarto miocardico, età < 56 anni, compresa tra 57 e 65 anni, > 65 anni. La riduzione del rischio risulta indipendente dal trattamento concomitante ed in particolare con betabloccanti, statine e calcioantagonisti. La tollerabilità del perindopril è stata ottima, in quanto l'aderenza al trattamento è stata uguale a quella del placebo.

Quindi, in una popolazione di pazienti con documentata coronaropatia clinicamente stabile, il trattamento con perindopril (8 mg/die) in monosomministrazione riduce del 20% il rischio relativo di mortalità cardiovascolare, infarto non fatale e arresto cardiaco rianimato, del 24% il rischio di infarto fatale e non, del 39% l'incidenza di scompenso cardiaco. Trattando circa 50 pazienti per 4 anni si previene un evento cardiovascolare maggiore.

Lo studio EUROPA rappresenta il punto di arrivo di una vera e propria rivoluzione culturale, quella che ha visto gli ACE-inibitori imporsi progressivamente come farmaci capaci di un'azione antiaterosclerotica e di riduzione degli eventi cardiovascolari al di là dei loro effetti emodinamici nella cura dell'ipertensione e dello scompenso cardiaco. Lo studio è indubbiamente importante anche per altre considerazioni:

- è lo studio più vasto e di più lunga durata in tema di ACE-inibizione in pazienti coronaropatici;
- è rappresentativo dell'intera popolazione europea.

Si tratta di uno studio volutamente semplice con criteri di arruolamento di tipo esclusivamente clinico. I pazienti del trial pertanto sono rappresentativi della realtà clinica del cardiologo. Un marker di tale rappresentatività è costituito dal fatto che è stato possibile arruolare il 90% dei 13 655 pazienti inizialmente considerati.

I pazienti dello studio EUROPA si caratterizzano per una terapia concomitante in linea con le attuali linee guida, con percentuali di trattamento di antiaggreganti, betabloccanti e statine rispettivamente al 92, 62 e 57%. L'accuratezza del follow-up risulta particolarmente elevata, con soli 3 pazienti persi o con informazioni incomplete su 12 218. Inizialmente l'endpoint primario dello studio includeva la combinazione di mortalità totale, infarto non fatale, arresto rianimato ed angina instabile. Nell'arco dello studio, il Safety Committee ha deciso di prendere in considerazione la mortalità cardiovascolare invece di quella totale, dato che quest'ultima era risultata nettamente inferiore alle previsioni iniziali (probabilmente dato l'elevato uso di statine). Poiché nel frattempo, inoltre, le linee guida avevano cambiato la definizione di infarto miocardico includendo anche casi che sarebbero stati in precedenza definiti come angina instabile (a troponina positiva), l'angina instabile è stata eliminata dalla combinazione di eventi dell'endpoint primario. Entrambe le scelte appaiono giustificabili. Va rilevato peraltro come anche l'endpoint primario iniziale sia risultato alla fine ridotto del 14% ( $p = 0.0009$ ).

Storicamente i primi trial sugli ACE-inibitori hanno arruolato pazienti con scompenso cardiaco e/o disfunzione ventricolare sistolica. Nel corso degli anni '90 i numerosi trial che si sono succeduti hanno arruolato pazienti sempre meno compromessi sul piano funzionale e in un timing sempre più ravvicinato rispetto all'infarto miocardico acuto. Negli ultimi anni lo studio HOPE<sup>20</sup> aveva documentato l'efficacia dell'ACE-inibitore ramipril nel ridurre la mortalità e gli eventi in una popolazione di soggetti ad alto rischio vascolare, indipendentemente dalla presenza di disfunzione ventricolare. Lo studio EUROPA estende i risultati dell'HOPE documentando l'efficacia dell'ACE-inibizione in una popolazione di pazienti con coronaropatia stabile, in aggiunta a un trattamento medico molto più completo e razionale.

I risultati dello studio EUROPA e dell'HOPE non sono stati confermati dal più recente studio PEACE<sup>21</sup>, che ha utilizzato il trandolapril alla dose di 4 mg/die per

ridurre l'endpoint combinato di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico e bypass aortocoronarico in un contesto di prevenzione vascolare secondaria (Tab. III). Lo studio ha dato un risultato negativo nonostante una durata del follow-up simile a quella degli altri due studi ed una potenza statistica adeguata (il numero di eventi osservati nel gruppo placebo è risultato addirittura superiore a quello atteso). L'interpretazione della discrepanza rispetto all'HOPE e all'EUROPA è complessa e probabilmente multifattoriale (Tab. III), ma non può prescindere dall'ipotesi che all'interno della classe degli ACE-inibitori esistano significative differenze fra le singole molecole per quanto riguarda la loro capacità di azione biologica a livello della parete vascolare.

**Prevenzione secondaria nel paziente con cerebrovasculopatia.** L'ipertensione è il singolo più importante fattore di rischio modificabile per incidenti cerebrovascolari. Sia fra gli ipertesi sia fra i normotesi è documentabile una relazione lineare diretta fra valore di pressione arteriosa e rischio di primo stroke. Non è sorprendente pertanto che in tutti gli studi controllati sugli effetti dei vari farmaci antipertensivi, il trattamento si sia rivelato più efficace del placebo. Una riduzione di pressione arteriosa sistolica di poco più di 3.3 mmHg si associa mediamente ad una riduzione del rischio relativo di stroke del 15%<sup>21</sup>.

Il perindopril è stato studiato in modo specifico in un grande studio prospettico controllato relativo a 6105 pazienti con pregresso stroke o attacco ischemico transitorio, il PROGRESS<sup>22</sup>. Il braccio "trattamento" riceveva 4 mg di perindopril da solo o in combinazione con indapamide (a discrezione dell'investigatore), mentre il gruppo di controllo riceveva placebo in aggiunta alla preesistente terapia antipertensiva. Il trattamento attivo ha ridotto il rischio di stroke (endpoint primario dello studio) nella misura del 28% ( $p < 0.00001$ ), oltre a ridurre in maniera altamente significativa il rischio di eventi coronarici maggiori e di scompenso cardiaco. È significativo notare come tutti i tipi di stroke (fatale o invalidante, ischemico o emorragico) siano andati incontro a riduzione. La riduzione del rischio di stroke nello studio PROGRESS, passa indubbiamente attraverso una maggiore riduzione dei valori pressori nel gruppo in trattamento attivo (indapamide più perindopril nel 58% dei casi), rispetto al gruppo di controllo. L'assenza di un braccio costituito da pazienti in sola terapia diuretica non consente di attribuire al solo perindopril l'efficacia in termini di prevenzione secondaria dello stroke. Lo studio PROGRESS però documenta nel suo complesso l'estrema efficacia di un trattamento antipertensivo basato sul perindopril in termini di prevenzione secondaria dello stroke.

**Diabete mellito.** Esiste un consenso unanime nel ritenere che gli ACE-inibitori (grazie fondamentalmente alle loro proprietà nefroprotettive) rappresentino il trattamento antipertensivo di prima scelta nei soggetti dia-

**Tabella III.** Principali caratteristiche dei tre grandi trial prospettici randomizzati che hanno utilizzato gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina nella prevenzione vascolare<sup>19-21</sup>.

	HOPE	EUROPA	PEACE
Farmaco e dose target giornaliera	Ramipril 10 mg	Perindopril 8 mg	Trandolapril 4 mg
N. pazienti	9539	12 218	8290
Età media (anni)	66	60	64
Donne (%)	27	14.5	18
Fumo (%)	ND	15	14.5
Iperensione (%)	47	27	46
Valore medio di pressione arteriosa nel run-in (mmHg)	139/79	137/82	134/78
Diabete (%)	38	12	17
Pregresso infarto miocardico (%)	53	64	56
Pregressa rivascularizzazione (%)	29	55	72
Coronaropatia nota (%)	80	100	100
Pregresso TIA/ictus (%)	11	3.3	6.5
Frazione di eiezione ventricolare sinistra (%)	ND	ND	58 ± 9
Ipercolesterolemia (%)	66	63	ND
Colesterolemia (mg/dl)	ND	ND	192 ± 3
Creatininemia (mg/dl)	ND	ND	1 ± 0.2
Pazienti con dose target a 3 anni (%)	71	93	67
Terapie concomitanti (%)			
Farmaci ipolipemizzanti	29	58	70
Antiaggreganti	76	92	90.5
Betabloccanti	39	62	60
Frequenza di eventi attesa nel gruppo placebo (%)	20	ND	19
Eventi osservati nel gruppo placebo (%)			
Endpoint primario	17.8	9.9	22.5
Mortalità	12.2	7.4	8.1
Mortalità cardiovascolare	8.1	4.4	3.7
Infarto miocardico non fatale	3.2	2.1	5.3
Follow-up medio (anni)	5	4.2	4.8
Potenza del trial (%)	90	90	90
Riduzione attesa degli eventi dell'endpoint primario (%)	13.5	21	18
Riduzione osservata degli eventi dell'endpoint primario (%)	22	20	4

ND = non disponibile; TIA = attacco ischemico transitorio.

betici. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e proteinuria gli ACE-inibitori riducono la velocità di progressione della nefropatia e le complicanze renali del diabete.

Più in generale la presenza di diabete mellito di tipo 2 si è rivelata una cassa di amplificazione dell'effetto terapeutico benefico degli ACE-inibitori, sia nell'ipertensione arteriosa sia nello scompenso cardiaco sia nel postinfarto sia nel soggetto ad alto rischio vascolare. I dati disponibili sul perindopril confermano questa regola generale. Il sottostudio "diabetici" del PROGRESS<sup>23</sup> ha documentato come la condizione diabetica di per sé conferisca un rischio incrementale di stroke del 35%. Il trattamento comprensivo di perindopril ha determinato, nel PROGRESS, una riduzione delle recidive di stroke particolarmente marcata (38 vs 28%).

Nello studio PERSUADE<sup>24</sup> (relativo a 1502 diabetici all'interno dello studio EUROPA) il trattamento con perindopril ha indotto una riduzione del rischio relativo di sviluppare l'endpoint primario pari al 19%, di entità analoga cioè all'intera popolazione dello studio EUROPA.

Sono disponibili studi (di piccole dimensioni) relativi a pazienti con diabete mellito di tipo 1 o 2 e microal-

buminuria<sup>25-27</sup>. L'effetto protettivo del farmaco si estrinseca in una maggiore riduzione dell'escrezione albuminurica rispetto sia al placebo sia alla nifedipina. Analogamente, rispetto al placebo, il perindopril migliora in modo significativo il rapporto albumina/creatinina in un gruppo di 89 pazienti normotesi trattati per 3 anni.

### Profilo di tollerabilità

Sia dai trial controllati sia dalla sorveglianza post-marketing si delinea, per il perindopril, un profilo di elevata tollerabilità per tutti gli impieghi clinici del farmaco. La tosse e i disturbi gastrointestinali sono, come per tutti i farmaci della classe, quelli più frequentemente riportati dai pazienti. In uno studio osservazionale post-marketing relativo a più di 47 000 ipertesi in trattamento per 1 anno con 2-8 mg/die di perindopril, la frequenza di eventi avversi è risultata del 14.3% con una frequenza di sospensione del trattamento dell'8.5%, prevalentemente legata a tosse e a dispepsia<sup>13</sup>. Da notare come solo in 14 casi siano stati riportati eventi allergici "seri", compresi 3 casi di edema angioneurotico.

Per quanto riguarda i soggetti con recente stroke, uno studio dedicato<sup>28</sup> ha documentato come il trattamento con perindopril non determini riduzioni significative della perfusione cerebrale nonostante una riduzione media di pressione arteriosa di 19/11 mmHg.

I dati disponibili sull'impiego del perindopril nello scompenso cardiaco cronico indicano una frequenza particolarmente bassa di effetto ipotensivo legato all'assunzione della prima dose (2 mg)<sup>15,17</sup>.

Il contesto in cui la tollerabilità del perindopril si conferma elevatissima è quello dello studio EUROPA in cui più di 12 000 pazienti con coronaropatia hanno assunto perindopril ad una dose target di 8 mg in monosomministrazione giornaliera. A 3 anni il 93% dei pazienti sta ancora assumendo la dose di 8 mg, mentre solo il 7% assume 4 mg/die. La tosse e l'ipotensione rappresentano motivi di sospensione del trattamento solo nel 2.7 e nell'1% dei casi rispettivamente<sup>19</sup>.

### Meccanismi di azione e aspetti problematici

I meccanismi di azione con cui il perindopril determina i suoi effetti benefici in uno spettro così ampio di condizioni cliniche sono solo parzialmente conosciuti. Indubbiamente, come tutti i farmaci ACE-inibitori, il perindopril antagonizza gli effetti sistemici dell'angiotensina II determinando tra l'altro una riduzione dei valori pressori. Si tratta di un effetto clinicamente utile che non spiega però l'insieme degli effetti terapeutici e preventivi documentati dai vari trial. Occorre considerare in modo particolare alcuni dati di fatto:

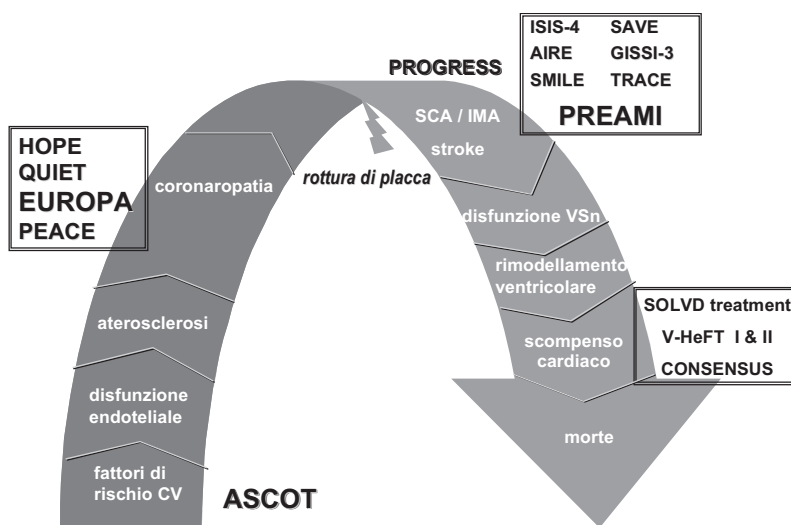
- all'interno dello studio EUROPA l'effetto benefico del trattamento si riscontra sia fra i normotesi che fra gli ipertesi;
- sempre nello studio EUROPA l'entità con cui il perindopril riduce il rischio di eventi cardiovascolari non può essere interamente giustificato dalla modesta ridu-

zione media dei valori pressori (5 mmHg della sistolica e di 2 mmHg della diastolica);

- in un contesto clinico paragonabile a quello dello studio EUROPA, il trandolapril non ha prodotto gli stessi risultati all'interno dello studio PEACE;
- il perindopril è altamente lipofilo. Ciò determina la capacità del farmaco di penetrare nei tessuti e di raggiungere la placca aterosclerotica;
- il perindopril regola l'espressione della sintetasi costitutiva endoteliale dell'ossido nitrico in coronarie umane (si tratta del principale enzima responsabile della produzione di ossido nitrico, responsabile del mantenimento della funzione endoteliale)<sup>1,2</sup>;
- in molti studi sull'animale e nei sottostudi dell'EUROPA dedicati a chiarirne il meccanismo di azione, il perindopril si rivela in grado di aumentare le concentrazioni tissutali di bradichinina, di ripristinare la vasodilatazione coronarica endotelio-dipendente, di arrestare la progressione delle placca aterosclerotica, di ridurre i livelli dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1 e di aumentare quelli dell'attivatore tissutale del plasminogeno, di migliorare la funzione meccanica dell'endotelio, di ridurre l'apoptosi endoteliale, di ridurre la produzione endoteliale del fattore di von Willebrand<sup>1,2</sup> (Ferrari R., 2004, comunicazione personale).

Emerge pertanto uno scenario complessivo in cui il perindopril, oltre ad antagonizzare gli effetti sistemici e tissutali dell'angiotensina II, è in grado, attraverso la via bradichinica, di ripristinare l'integrità o comunque di migliorare nettamente la funzione dell'endotelio vascolare interferendo quindi favorevolmente su tutti gli step dell'aterogenesi inclusa la fissurazione di placca e la conseguente trombosi acuta.

In conclusione, la ricerca clinica e sperimentale sul perindopril è stata particolarmente intensa negli ultimi anni e ha riguardato pressoché tutte le tipologie di pazienti in medicina cardiovascolare (Fig. 1). I dati pro-



**Figura 1.** Il ruolo terapeutico del perindopril (gli acronimi si riferiscono ai trial clinici disponibili) all'interno del continuum patogenetico della medicina cardiovascolare (CV). IMA = infarto miocardico acuto; SCA = sindromi coronariche acute; VSn = ventricolare sinistra.

dotti appaiono solidi e supportano l'uso del farmaco in un ventaglio particolarmente ampio di situazioni cliniche: il postinfarto con funzione sistolica ventricolare sinistra preservata, il trattamento dell'ipertensione arteriosa e dello scompenso cardiaco, la coronaropatia stabile, la prevenzione secondaria dell'infarto miocardico e dell'ictus cerebrale, la prevenzione primaria nel soggetto iperteso.

## Riassunto

Il perindopril è un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina lipofilo a lunga durata di azione e con elevata affinità tissutale in grado di antagonizzare efficacemente l'angiotensina II e di aumentare le concentrazioni di bradichinina. L'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del perindopril sono state documentate da numerosi trial condotti in differenti condizioni cliniche: ipertensione, scompenso cardiaco cronico, infarto miocardico recente, coronaropatia clinicamente stabile. In particolare tre grandi trial (EUROPA, PREAMI e PROGRESS) hanno dimostrato la superiorità del farmaco rispetto al placebo in termini di riduzione di endpoint primari clinicamente rilevanti quali mortalità cardiovascolare/reinfarto, rimodellamento postinfartuale, recidiva di stroke.

Il perindopril può essere annoverato fra i farmaci di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione e dello scompenso nonché componente essenziale del cocktail farmacologico per la prevenzione del rimodellamento postinfartuale e per la prevenzione secondaria degli eventi vascolari.

*Parole chiave:* ACE-inibitori; Angiotensina II; Bradichinina; Malattie cardiovascolari; Perindopril.

## Bibliografia

1. Ferrari R, Pasanisi G, Notarstefano P, Campo G, Gardini E, Ceconi C. Specific properties and effect of perindopril in controlling the renin-angiotensin system. *Am J Hypertens* 2005; 18 (Part 2): 142S-154S.
2. Hurst M, Jarvis B. Perindopril: an updated review of its use in hypertension. *Drugs* 2001; 61: 867-96.
3. Speirs C, Wagniar F, Poggi L. Perindopril postmarketing surveillance: a 12 month study in 47 351 hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 63-70.
4. Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Finardi G, et al. Perindopril versus captopril: efficacy and acceptability in an Italian multicenter trial. *Am J Med* 1992; 92: 79S-83S.
5. Grandi AM, Venco A, Barzizza F, et al. Double-blind comparison of perindopril and captopril in hypertension effects on left ventricular morphology and function. *Am J Hypertens* 1991; 4: 516-20.
6. Lees KR, Reid JL, Scott MG, Hosie J, Herpin D, Santoni JP. Captopril versus perindopril: a double-blind study in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 17-22.
7. Alcocer L, Campos C, Bahena JH, et al. Clinical accept-

- ability of ACE inhibitor therapy in mild to moderate hypertension, a comparison between perindopril and enalapril. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9: 431-6.
8. Yusoff K, Razak TA, Yusof N, Rafee NM. Comparative efficacy of perindopril and enalapril once daily using 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 277-80.
  9. Yoshinaga K, Saruta T, Abe K. Clinical evaluation of monotherapy with perindopril in the treatment of hypertension: a double-blind parallel comparison with enalapril. *Rinsho Fyaku* 1997; 13: 4259-97.
  10. Polonia J, Pego M. A double-blind comparison of perindopril and enalapril on 24-h control of blood pressure. (abstr) *Am J Hypertens* 1996; 9: 162.
  11. Zannad F, Bernaud CM, Fay R. Double-blind, randomized, multicenter comparison of the effects of amlodipine and perindopril on 24-h therapeutic coverage and beyond in patients with mild-to-moderate hypertension. *General Physicians Investigators' Group. J Hypertens* 1999; 17: 137-46.
  12. Canadian Study Group on Perindopril. Once-daily perindopril versus slow release diltiazem in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. *Can J Cardiol* 1994; 10 (Suppl D): D8-D12.
  13. Julius S, Cohn JN, Neutel J, et al. Antihypertensive utility of perindopril in a large, general practice-based clinical trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6: 10-7.
  14. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
  15. Desche P, Antony I, Lerebours G, Violet I, Robert S, Weber C. Acceptability of perindopril in mild-to-moderate chronic congestive heart failure. Results of a long-term open study in 320 patients. *Am J Cardiol* 1993; 71: 61E-68E.
  16. Lechat P, Garnham SP, Desche P, Bounhoure JP. Efficacy and acceptability of perindopril in mild-to-moderate chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 1993; 126: 798-806.
  17. Bounhoure JP, Bottineau G, Lechat P, Garnham J, Lapeyre G. Value of perindopril in the treatment of chronic congestive heart failure. Multicenter double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Hypertens* 1989; 11 (Suppl 2): 575-86.
  18. Cleland JG, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al, for the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme Committees and Investigators. Improvement programme in evaluation and management. Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002; 360: 1631-9.
  19. Fox KM, for the 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 trial). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
  20. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
  21. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-68.
  22. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among

- 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
23. Berthet K, Neal BC, Chalmers JP, et al, for the Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study Collaborative Group. Reductions in the risks of recurrent stroke in patients with and without diabetes: the PROGRESS Trial. *Blood Press* 2004; 13: 7-13.
  24. Daily CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons ML, on behalf of the EUROPA Investigators. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005; 26: 1369-78.
  25. Kvetny J, Gregersen G, Pedersen RS. Randomized placebo-controlled trial of perindopril in normotensive, normoalbuminuric patients with type 1 diabetes mellitus. *QJM* 2001; 94: 89-94.
  26. Jerums G, Allen TJ, Campbell DJ, et al. Long-term comparison between perindopril and nifedipine in normotensive patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 890-9.
  27. Nakervis A, Nicholls K, Kilmartin G, Allen P, Ratnaik S, Martin FI. Effects of perindopril on renal histomorphometry in diabetic subjects with microalbuminuria: a 3-year placebo-controlled biopsy study. *Metabolism* 1998; 47 (Suppl 1): 12-5.
  28. Dyker AG, Grosset DG, Lees K. Perindopril reduces blood pressure but not cerebral blood flow in patients with recent cerebral ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 580-3.