

Il lungo cammino degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina nella lotta per le malattie cardiovascolari

Roberto Ferrari, Giuseppe Ambrosio*, Massimo Chiariello**

*Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi, Ferrara e Centro di Fisiopatologia Cardiovascolare, IRCCS Fondazione S. Maugeri, Gussago (BS), *Cardiologia, Università degli Studi e Azienda Ospedaliera, Perugia, **Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi "Federico II", Napoli*

(Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 7): 3S-4S)

È proprio il caso di dire che la classe farmacologica degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) di strada ne ha fatta molta!

L'origine è sud-americana. Gli ACE-inibitori sono infatti estratti dal veleno di un serpente "*Bothrops Jaracaca*" dei rettili crotalidi che vive prevalentemente nelle foreste al confine tra Argentina e Brasile. Sono pensati e nascono come farmaci anti-pertensivi e, come tali, danno dignità clinica al noto concetto fisiopatologico che l'angiotensina è un potentissimo vasocostrittore e la bradichinina un vasodilatatore.

Inizialmente si crede agiscano prevalentemente sull'ACE circolante, anche se gli addetti ai lavori intuiscono l'importanza dell'ACE tissutale, in particolare della quota di enzima localizzato nei vari tessuti del sistema cardiovascolare (endotelio, muscolo liscio vascolare, miociti, connettivo, ecc.).

Nei primi anni di vita, quindi, si affermano come vasodilatatori. Per questo motivo vengono anche utilizzati nell'ormai storico trial dei "Veterans" per contrastare l'incremento delle resistenze periferiche nello scompenso cardiaco. Non solo ci riescono, ma, contrariamente ai classici vasodilatatori (idralazina), migliorano la prognosi. Sono gli anni in cui la "evidence-based medicine" invade la cardiologia. Il risultato è eclatante e viene confermato da una serie di studi in pazienti scompensati più o meno gravi. L'approdo allo scompenso cardiaco è suffragato da una solida interpretazione fisiopatologica: gli ACE-inibitori contrastano l'attivazione neuroendocrina che si attua nello scompenso cardiaco e che, a lungo termine, non solo non è utile,

ma dannosa, al punto tale da condizionare la prognosi. Sono gli anni in cui si riscoprono gli intrecci tra i vari sistemi ormonali e si attesta l'idea che gli ACE-inibitori non tengono a bada solo l'angiotensina, ma interferiscono anche con il sistema simpatico, idrosalino e delle citochine, riducendo le concentrazioni di noradrenalina, aldosterone e fattore di necrosi tumorale- α . Quindi da antipertensivi, divengono farmaci antineuroendocrini.

L'eziologia dello scompenso cardiaco è nella maggior parte dei casi legata alla cardiopatia ischemica, per non dire all'infarto miocardico. Non stupisce quindi che gli ACE-inibitori si facciano strada nell'affollato "mondo del postinfarto". Inizialmente con prudenza, solo in pazienti con infarto e residua insufficienza ventricolare sinistra. Onde evitare guai sono somministrati non nell'immediato postinfarto bensì alla dimissione. Poi, nonostante i primi dati negativi del CONSENSUS II, con un po' di coraggio, due megatrials, il GISSI-3 e l'ISIS-4, sanciscono l'utilità della somministrazione precoce (entro 24 ore) degli ACE-inibitori in tutti i pazienti con infarto del miocardio indipendentemente dalla compromissione ventricolare. Entrano in tutte le linee guida e con questa nuova indicazione si modifica anche la percezione del loro meccanismo d'azione fisiopatologico. Prende decisamente quota l'effetto antirimodellamento. La riduzione del rimodellamento ventricolare è però un "target" tipicamente d'organo. Non stupisce quindi che sul piano fisiopatologico si rivalutino gli effetti sulla rilevante quota di ACE tissutale ed in particolare su quella miocardica ed endoteliale che, guarda caso, è "up-regolata" in

seguito all'insulto ischemico. L'iperproduzione di angiotensina è proapoptotica e al tempo stesso un importante fattore di crescita. Quindi potrebbe essere alla base dell'apoptosi e dell'ipertrofia dei miociti, due aspetti patognomoni del rimodellamento tardivo, a distanza, tipico delle zone ancora vitali. Non solo, ma si chiarisce anche l'effetto antiapoptotico ed antipertrofico della bradichinina, ed il gioco è fatto: gli ACE-inibitori da un lato riducono l'angiotensina (cattiva) dall'altro incrementano la bradichinina (buona) e quindi da farmaci antipertensivi ed antineuroendocrini divengono sostanze ideali per l'effetto antirimodellamento.

Ma il lungo cammino degli ACE-inibitori non finisce con la terapia dell'infarto miocardico.

La sfida va ben oltre. L'ambizione è quella di "prevenire" piuttosto che "curare" l'infarto e le sindromi coronariche acute in generale. Incoraggiata da dati positivi ed inaspettati di alcuni trial clinici nello scompenso, attestanti la riduzione della percentuale di infarti e della necessità di rivascolarizzazione nei gruppi trattati con ACE-inibitori, la comunità scientifica decide di testare la loro efficacia nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari. Prima ci si rivolge con lo studio HOPE a pazienti con elevato rischio, poi all'universo dei pazienti coronaropatici con l'EUROPA e il PEACE. I risultati sono eccellenti a patto che i dosaggi siano appropriati e tali da inibire l'ACE tissutale. Questo spiega perché nell'HOPE e nell'EUROPA il ramipril e il perindopril siano somministrati a dosi doppie di quelle utilizzate nell'ipertensione. Lo stesso approccio non è seguito dagli sperimentatori del PEACE che utilizzano il trandolapril a dosaggi antipertensivi, probabilmente non sufficienti a bloccare l'ACE tissutale. In prevenzione se-

condaria, però, oltre all'effetto ipotensivo il "target" da colpire è l'"up-regulation" dell'ACE endoteliale che condiziona un eccessivo stress ossidativo con incremento dell'apoptosi dell'endotelio e conseguente progressione dell'aterosclerosi. Gli ACE-inibitori quindi, divengono farmaci antiaterosclerotici e si completa così il lungo cammino di queste sostanze.

Questo cammino certamente è avvenuto in modo casuale, non troppo coordinato, ma se lo esaminiamo correttamente offre spunti importanti. Oggi infatti si può dire che gli ACE-inibitori sono utili per la prevenzione delle malattie cardiovascolari, sono indicati nei pazienti con angina per i loro effetti prognostici, sono essenziali nella terapia dell'infarto acuto e del postinfarto, sono il caposaldo della terapia dello scompenso cardiaco. In altre parole, sebbene con meccanismi fisiopatologici che di volta in volta mutano e si adattano (forse un po' troppo arbitrariamente) alla condizione clinica, gli ACE-inibitori sono farmaci che agiscono positivamente sul *continuum* cardiovascolare, che altro non è se non un termine per descrivere la stessa condizione patologica di base che si esprime con fenotipi clinici diversi a seconda della gravità della malattia.

Nel lungo cammino degli ACE-inibitori mancava solo un aspetto: la loro utilità nei pazienti anziani con coronaropatia e normale funzione ventricolare. Il tassello del mosaico è completato da un recente studio clinico, il Perindopril and Remodelling in the Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI). Questo Supplemento dell'*Italian Heart Journal* è incentrato sul razionale, disegno, risultati ed implicazioni cliniche del PREAMI.

Buona lettura.