

**POSITION PAPER  
SIF - SIIA**

**RUOLO DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONE E DEI  
FARMACI CHE INIBISCONO TALE SISTEMA NELLE MALATTIE  
CARDIOVASCOLARI: COMPLESSITÀ E CRITICITÀ**

**Prof. Claudio Borghi – Presidente Società Italiana dell’Ipertensione Arteriosa**

**Prof. Francesco Rossi – Presidente Società Italiana di Farmacologia**

**Prefazione: Prof. Bruno Trimarco – Presidente Società Italiana della Prevenzione  
Cardiovascolare**

# **INDICE**

## **Prefazione**

### **1. Ipertensione, insufficienza cardiaca e cardiopatia ischemica: un continuum cardiovascolare**

### **2. Trattamento di ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca e cardiopatia ischemica**

#### **2.1 Ruolo del sistema renina angiotensina: aspetti fisiopatologici e farmacologici**

#### **2.2 ACE inibitori: aspetti farmacologici**

#### **2.3 Sartani: aspetti farmacologici**

### **3. ACE inibitori e sartani: aspetti clinici**

#### **3.1 Proprietà ancillari degli inibitori del sistema renina angiotensina**

#### **3.2 ACE inibitori, sartani e aderenza alla terapia**

#### **3.3 Reazioni avverse e problematiche di sicurezza di ACE inibitori e sartani**

#### **3.4 Esistono delle differenze tra i vari ACE inibitori e sartani?**

### **4. Appropriatezza nell'uso degli inibitori del sistema renina angiotensina**

### **5. Conclusioni**

### **6. Bibliografia**

### **7. Tabelle e figure**

## **Prefazione**

**Bruno Trimarco**

**Presidente Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare**

Ho accettato con entusiasmo l'invito rivoltomi da due Illustri Colleghi, e cari Amici, di introdurre un'opera da loro realizzata come rappresentanti di due Società Scientifiche di grandissima tradizione: la Società Italiana di Farmacologia e la Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa. L'argomento affrontato, infatti, è di grande interesse scientifico ma anche pratico toccando una patologia come l'ipertensione arteriosa, rilevante per diffusione ed importanza sociale per le sue complicanze, che, a dispetto del gran numero di studi compiuti e degli importanti progressi conseguiti, presenta ancora molti lati oscuri dal punto di vista patogenetico.

L'individuazione della renina e la disponibilità di vari sistemi di dosaggio della sua attività plasmatica non hanno mai permesso di individuare precisamente il ruolo di questo sistema nelle patologie cardiovascolari. Probabilmente la mancanza di una adeguata valutazione dell'attività dei sistemi renina-angiotensina tissutali ha avuto un ruolo chiave in questo fenomeno non consentendo di stabilire un rapporto chiaro tra incremento dell'attività del sistema e sviluppo o progressione delle condizioni patologiche. Al contrario, la disponibilità di farmaci in grado di interferire a diverso livello con il sistema renina-angiotensina ha permesso di approfondire la conoscenza del suo ruolo fisiopatologico riportandolo in primo piano nella pratica clinica. In particolare, assumono rilievo in questo contesto i grandi studi clinici di intervento condotti in popolazioni diverse mediante somministrazione di farmaci ACE-inibitori ed antagonisti del recettore AT1 dell'angiotensina II.

Il primo di questi, lo studio HOPE (1), dimostrando che in pazienti ad alto rischio cardiovascolare l'aggiunta alla terapia standard di un ACE-inibitore, il ramipril, migliora la prognosi cardiovascolare sia in termini di mortalità che di morbidità (ictus e infarto miocardico non fatali, TIA, necessità di ricorso a rivascolarizzazione miocardica etc.) ha suggerito un ruolo chiave del

sistema renina angiotensina nella progressione della malattia aterosclerotica, che ha trovato piena conferma nei risultati di studi successivi quali, soprattutto, l'ONTARGET (2) ed il TRASCEND (3). L'attivazione patologica del sistema renina angiotensina tissutale cardiaco è verosimilmente responsabile delle fasi iniziali del danno d'organo, quali la disfunzione diastolica in assenza di ipertrofia ventricolare, che costituisce il primo momento clinico della cardiopatia ipertensiva e che non sembra regredire con il semplice calo dei valori pressori. Infatti, l'unica evidenza di regressione di questa anomalia funzionale è stata ottenuta in pazienti ipertesi senza ipertrofia ventricolare sottoposti ad un trattamento antiipertensivo con valsartan, mentre un'analoga riduzione dei valori pressori ottenuta con ACE-inibitore non migliora la funzione diastolica ventricolare (4). D'altra parte, è noto che la cardiopatia ipertensiva è caratterizzata più che dall'ipertrofia dei miociti da un aumento del tessuto collagene che deriva probabilmente proprio dall'abnorme attivazione del sistema renina angiotensina che stimola la collagenosintesi ed inibisce la collagenolisi inducendo un aumento della quota connettivale.

Sembra ipotizzabile perciò che effettivamente l'ipertensione arteriosa induca attivazione del sistema renina angiotensina tissutale che prima determina lo sviluppo di disfunzione diastolica e poi innesca la progressione verso l'ipertrofia. Successivamente, l'attivazione generalizzata del sistema reninico media la progressione verso la disfunzione sistolica e l'insufficienza cardiaca. Si avrebbe, in altre parole, a livello cardiaco una situazione analoga a quella dimostrata da Lewis (5) per il rene, dove l'attivazione a livello sistemico segue lo sviluppo della nefropatia. Infatti, nei pazienti con diabete di tipo I gli ACE-inibitori sono stati in grado di rallentare la progressione della nefropatia solo in coloro che all'inizio della terapia con captopril avevano già dei valori di creatininemia al di sopra della norma, mentre non hanno modificato la storia naturale di coloro che non avevano ancora evidenze cliniche di nefropatia. I risultati del programma ONTARGET portano ulteriore supporto a questa tesi dimostrando che il trattamento con bloccanti dei recettori AT1 dell'angiotensina II è più efficace di quello con ACE-inibitori nel prevenire lo sviluppo di ipertrofia ventricolare (6) e la comparsa di microalbuminuria o la sua progressione a proteinuria (7), mentre non ci sono differenze

nella capacità delle due classi di farmaci di indurre regressione della ipertrofia ventricolare o modulare la progressione della nefropatia conclamata.

I risultati dell'ultimo, in ordine cronologico di pubblicazione, grande trial condotto con antagonisti dei recettori AT1 dell'angiotensina II, lo studio NAVIGATOR (8) dimostrano il coinvolgimento del sistema renina angiotensina anche nello sviluppo di nuovo diabete nei pazienti ipertesi ad alto rischio cardiovascolare. Già lo studio HOPE (1) aveva fornito la dimostrazione nel gruppo in trattamento con ramipril di una più bassa incidenza di nuova diagnosi di diabete mellito. L'ipotesi che la minore incidenza di diabete possa essere ascritta ad un'azione protettiva del ramipril viene corroborata dai risultati degli studi SCOPE (9) e VALUE (10) i quali dimostrano una minore incidenza di nuova diagnosi di diabete mellito nei gruppi trattati con AT1 antagonisti rispetto a quelli di controllo trattati con farmaci che risultano neutri dal punto di vista del metabolismo glicidico. Anche nello studio LIFE (11) il braccio di controllo ha ricevuto atenololo, creando incertezza nell'interpretazione del dato, ma la corrispondenza del risultato con quello dello studio VALUE, in cui il braccio di controllo ha ricevuto amlodipina, parla a favore di un effetto protettivo del blocco del sistema renina angiotensina nei confronti della possibilità di sviluppare diabete mellito.

In definitiva, le acquisizioni sulla fisiopatologia del sistema renina angiotensina ottenute attraverso i grandi studi clinici di intervento, definiscono anche il ruolo della renina nella pratica clinica come meccanismo di trasduzione del danno da aterosclerosi e da ipertensione arteriosa sia di tipo strutturale che funzionale e suggeriscono di tener comunque conto del ruolo centrale di questo sistema nelle patologie cardiovascolari per sfruttarlo non solo a scopo terapeutico ma anche per la prevenzione, senza necessità di misurarne in ciascun paziente il livello di attività.

## **Bibliografia della Prefazione**

1. 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. *The New England journal of medicine*. 2000;342:145-53.
2. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, *et al*. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England journal of medicine*. 2008;358:1547-59.
3. Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACEiswcDI, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, *et al*. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1174-83.
4. Cuocolo A, Storto G, Izzo R, Iovino GL, Damiano M, Bertocchi F, *et al*. Effects of valsartan on left ventricular diastolic function in patients with mild or moderate essential hypertension: comparison with enalapril. *Journal of hypertension*. 1999;17:1759-66.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *The New England journal of medicine*. 1993;329:1456-62.
6. Verdecchia P, Sleight P, Mancia G, Fagard R, Trimarco B, Schmieder RE, *et al*. Effects of telmisartan, ramipril, and their combination on left ventricular hypertrophy in individuals at high

vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2009;120:1380-9.

7. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, *et al*. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372:547-53.

8. Group NS, McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer B, *et al*. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2010;362:1477-90.

9. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, *et al*. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *Journal of hypertension*. 2003;21:875-86.

10. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, *et al*. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022-31.

11. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, *et al*. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.

## **1. Ipertensione, insufficienza cardiaca e cardiopatia ischemica: un continuum cardiovascolare**

L'**ipertensione arteriosa** è una condizione caratterizzata da una genesi multifattoriale il cui sviluppo è, solitamente, correlato a predisposizione genetica, impatto alimentare, stress e fattori ambientali. Nella maggior parte dei casi l'ipertensione arteriosa determina un aumento delle resistenze vascolari periferiche con una gittata cardiaca normale o solo lievemente aumentata. La stabilità dei valori pressori è assicurata dal servocontrollo dei riflessi barorecettoriali mediati dal sistema nervoso simpatico, che agiscono in maniera integrata con il sistema renina-angiotensina-aldosterone coinvolgendo vasi arteriosi, cuore e funzionalità renale. Nel paziente iperteso questi stessi meccanismi fisiologici appaiono regolati ad un livello più alto di pressione arteriosa che non viene percepita come anormale. La terapia antipertensiva interviene direttamente o indirettamente su tali sistemi di controllo ed il meccanismo d'azione dei farmaci antipertensivi si serve della interazione con i sistemi fisiologici per modulare e regolare la pressione stessa.

Le definizioni di normotensione e ipertensione si basano sulla relazione di tipo sostanzialmente lineare che intercorre tra pressione arteriosa, eventi cardiovascolari e declino delle funzionalità renale (1). In senso strettamente clinico, l'ipertensione arteriosa non è una "malattia" ma un fattore di rischio che predispone allo sviluppo di gravi conseguenze a livello cardiaco (angina, infarto miocardico, insufficienza cardiaca), renale, cerebrale (ictus ischemico o emorragico e vascolare in genere). Dal momento che nella popolazione generale la pressione ha una distribuzione unimodale (2), la distinzione tra normotensione e ipertensione si basa sulla identificazione di un valore soglia universalmente accettato e comunemente utilizzato nella diagnosi clinica. Si parla, dunque, di ipertensione arteriosa quando la pressione sistolica è superiore a 140 mmHg e/o quella diastolica superiore a 90 mmHg (3) indicando che è sufficiente che uno dei due valori si collochi sopra soglia per potere classificare un paziente come iperteso. Questa classificazione è utilizzata sia per giovani, che adulti e anziani, anche se le recenti linee guida (3) hanno incrementato l'elasticità classificativa per i pazienti ultraottantenni. La prevalenza dell'ipertensione nella popolazione generale è del 30-45% con un aumento con l'avanzare dell'età (3), mentre oggi la progressiva crescita della presenza



nella popolazione di fattori coinvolti nello sviluppo di ipertensione (ad esempio, ingestione di cibi salati, aumento del sovrappeso corporeo) sembra aggiungere al dato demografico un ulteriore elemento di crescita percentuale nella popolazione. L'ipertensione rappresenta il più rilevante fattore di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari ed è, di solito, associata ad altri fattori di rischio cardiovascolare che sinergisticamente ne potenziano la capacità di indurre complicanze in accordo con meccanismi fisiopatologici più complessi rispetto al semplice impatto dei valori pressori elevati. Di conseguenza, il potenziale patologico dell'ipertensione arteriosa può essere largamente disinnescato con l'utilizzo combinato di farmaci antipertensivi e agenti finalizzati a controllare i fattori di rischio concomitanti, il tutto associato a modificazioni dello stile di vita. Questo è l'approccio raccomandato dalle linee guida internazionali per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nei pazienti ad alto rischio (4) nei quali le strategie farmacologiche per il controllo pressorio devono essere diverse e più aggressive rispetto a quelle predisposte per i pazienti a basso rischio (3) con l'intento di raggiungere gli stessi obiettivi clinici e preventivi. Lo strumento raccomandato in presenza di un profilo di rischio cardiovascolare crescente è, quindi, un maggiore ricorso alla terapia di associazione tra diverse classi di farmaci che possa produrre un adeguato e soddisfacente controllo pressorio sfruttando i principi di vantaggiosa interazione farmacologica. Accanto all'efficacia, quando si tratta di terapia antipertensiva si deve, inoltre, considerare che essa viene somministrata a pazienti quasi sempre asintomatici con lo scopo di prevenire l'insorgenza di malattie cardiovascolari nel futuro. Conseguentemente, uno dei problemi fondamentali a questo proposito è l'individuazione di una strategia terapeutica che possa essere gradita e correttamente accettata dal paziente con la finalità di ottenere una efficace *compliance* terapeutica, definita come la capacità e volontà del paziente di adeguarsi pienamente alle prescrizioni mediche in termini di regolare assunzione di farmaci (persistenza) alle dosi e nei tempi prescritti (aderenza). Questo aspetto della terapia (non solo antipertensiva) è essenziale per il raggiungimento di tutti gli obiettivi clinici e di prevenzione delle malattie cardiovascolari.

In termini epidemiologici, le malattie cardiovascolari, in particolare quelle associate alla malattia aterosclerotica, hanno raggiunto una prevalenza pandemica e interessano pazienti sempre più giovani, tanto che la malattia coronarica rappresenta, ad oggi, la prima causa di morte nel mondo (5). A cause cardiovascolari va, infatti, ricondotto il 42% delle morti delle donne europee di età inferiore ai 75 anni e il 38% dei decessi nel sesso maschile (6). In questa ottica, ancora una volta, assumono particolare importanza lo sviluppo e l'implementazione di strategie di prevenzione in grado di produrre un minor carico di malattia ed un miglioramento complessivo della qualità della vita e dei costi sanitari attraverso l'impiego di farmaci dotati di elevata tollerabilità soggettiva i quali, attraverso un miglioramento della *compliance* possano condizionare una riduzione dell'investimento economico-sanitario (4).

L'**insufficienza cardiaca** è l'ultimo stadio evolutivo della catena di eventi che, a partire dai fattori di rischio (es. ipertensione arteriosa), conduce allo sviluppo di malattie cardiovascolari. Si tratta di una sindrome clinica nella quale i pazienti hanno sintomi (dispnea, edemi periferici, astenia) e segni (elevata pressione alla vena giugulare, crepitii polmonari, battiti apicali) risultanti da anomalie cardiache strutturali con evidenti ricadute funzionali. Tali anomalie rendono il cuore incapace di mantenere un flusso sanguigno e un apporto di ossigeno adeguati ai tessuti periferici, nonostante l'attivazione di alcuni meccanismi di compenso (attivazione SNS, SRA, peptidi atriali) che, però, perdono rapidamente la loro funzione di supporto favorevole e si trasformano in meccanismi deleteri. In termini epidemiologici, circa l'1-2% della popolazione adulta nei paesi industrializzati soffre di insufficienza cardiaca con una prevalenza che supera il 10% nelle persone ultrasettantenni (7). Tra le diverse cause che conducono all'insufficienza cardiaca, la malattia coronarica (CAD) è responsabile di oltre la metà dei casi e, in questi pazienti, il diabete, le dislipidemie, ma soprattutto l'ipertensione arteriosa sono fattori di rischio presenti in molti casi (8). La prevalenza di angina negli studi di popolazione aumenta con l'età in entrambi i sessi, dal 5-7% nelle donne di età compresa tra i 45-64 anni al 10-12% nelle donne dai 65-84 anni e dal 4-7% negli uomini di età compresa tra i 45-64 anni al 12-14% in quelli di età dai 65-84 anni (9). La **malattia coronarica**

stabile (SCAD) è caratterizzata da episodi di ipoperfusione e disfunzione miocardica reversibile dovuti a ischemia a riposo o durante esercizio fisico, emozione, stress o anche in assenza di uno stimolo identificabile. Le manifestazioni cliniche di CAD sono conseguenti a ostruzione delle arterie epicardiche per la presenza di placche aterosclerotiche, disfunzione microvascolare e/o disfunzione ventricolare sinistra dovuta a storia clinica di infarto miocardico o cardiomiopia ischemica. La stessa sequenza di eventi è responsabile dello sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra e può condurre progressivamente allo sviluppo di insufficienza cardiaca, che può essere utilmente prevenuta contrastando la progressione dell'ischemia miocardica. Per una corretta gestione della CAD e dell'insufficienza cardiaca a essa conseguente è, quindi, necessario prima di tutto controllare i fattori di rischio, modificando lo stile di vita ed educando il paziente. E' possibile, inoltre, utilizzare la terapia farmacologica sia con farmaci in grado di ridurre i sintomi dell'angina (nitroglicerina) sia con farmaci in grado di influire sulla funzione ventricolare e migliorare la prognosi clinica (10).

In termini prognostici, il parametro principale utilizzato per interpretare la gravità dei sintomi e descrivere la situazione di dissesto funzionale che caratterizza l'insufficienza cardiaca è la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF). Matematicamente, la frazione di eiezione è il volume del battito (volume telediastolico meno il volume telesistolico) diviso per il volume telediastolico ed esprime la percentuale del contenuto di sangue che il ventricolo è in grado di espellere e mettere in circolo per ogni battito cardiaco. La frazione di eiezione è considerata un parametro importante per l'insufficienza cardiaca non solo per il valore prognostico (minore è la LVEF, peggiore sarà la prognosi), ma anche perché è spesso un criterio di inclusione o esclusione dei pazienti nei *trials* clinici. Il meccanismo biologico alla base della disfunzione sistolica è il rimodellamento patologico del ventricolo che si dilata e fatica a contrarsi, con la conseguente riduzione della frazione di eiezione. Nelle fasi iniziali della disfunzione sistolica (la forma più comune nei pazienti con insufficienza cardiaca), la frazione di eiezione è mantenuta da un aumento nel volume telediastolico nell'ambito di un ventricolo dilatato e quindi il cuore si adegua e pompa una frazione più piccola di

un volume ventricolare più grande. Nelle fasi avanzate questo meccanismo viene meno e la frazione di eiezione si riduce in maniera irreversibile. I due sistemi neuro-umorali chiave attivati nell'insufficienza cardiaca sono il sistema renina-angiotensina-aldosterone e il sistema nervoso simpatico. L'attivazione di questi sistemi ha effetti dannosi sui vasi sanguigni, reni, muscoli, midollo osseo, polmoni e fegato che interferiscono con molte delle caratteristiche cliniche dell'insufficienza cardiaca tra le quali l'instabilità elettrica del miocardio. Sulla base del profilo fisiopatologico generale, i trattamenti raccomandati al momento della diagnosi di insufficienza cardiaca sono i diuretici (sintomatici), ma soprattutto  $\beta$ -bloccanti e gli ACE-inibitori e sartani che combinano un effetto favorevole sul rimodellamento ventricolare con la capacità di migliorare la funzione ventricolare sinistra e la frazione di eiezione correggendo quindi gli elementi di dissesto cardiaco responsabili della elevata mortalità e morbilità nella popolazione scompensata (11).

## **2. Trattamento di ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca e cardiopatia ischemica**

Secondo le linee guida, i farmaci più importanti per il **trattamento** della **patologia ipertensiva** sono gli ACE inibitori, i sartani, i  $\beta$ -bloccanti, i calcio antagonisti e i diuretici (3).

Nel **trattamento** dell'**insufficienza cardiaca**, come riferito, i farmaci prevalentemente utilizzati sono i diuretici, usati per il controllo dei sintomi causati dalla ritenzione idrica, gli ACE inibitori, indicati in tutti gli stadi della insufficienza, i sartani che vengono utilizzati prevalentemente nei pazienti che sviluppano eventi avversi associati agli ACE-inibitori, la digossina e i  $\beta$ -bloccanti.

In ultimo, i farmaci prevalentemente utilizzati per il **trattamento della cardiopatia ischemica** sono gli ACE inibitori (talora i sartani), i  $\beta$ -bloccanti, i calcio antagonisti, i nitrati e gli antiaggreganti piastrinici.

Nel trattamento di tutte le patologie indicate svolgono un ruolo importante i farmaci che modulano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, perché tale sistema è centrale nella fisiopatologia di queste patologie cardiovascolari.

## 2.1 Ruolo del sistema renina-angiotensina-aldosterone: aspetti fisiopatologici e farmacologici

La **renina** venne indicata, già alla fine del diciannovesimo secolo, come fondamentale regolatore della pressione sanguigna ed ancora oggi è oggetto di significative ricerche sia in campo pre-clinico che clinico. Il sistema renina-angiotensina-aldosterone rappresenta, infatti, uno dei principali meccanismi di regolazione della pressione arteriosa e come tale è implicato nella patogenesi di molteplici patologie cardiovascolari, in primo luogo dell'ipertensione arteriosa e dell'insufficienza cardiaca (12).

Numerosi sono i componenti di tale sistema: la renina, la prorenina, l'*angiotensin-converting-enzyme* (ACE), l'angiotensinogeno, l'angiotensina I e l'angiotensina II; quest'ultima rappresenta l'effettore finale del sistema renina-angiotensina ed esercita i suoi effetti sull'apparato cardiovascolare mediante il legame con specifici recettori, di cui si conoscono quattro sottotipi: AT1, AT2, non AT1/non AT2, AT4.

La prima tappa della cascata enzimatica che porta alla produzione di angiotensina II consiste nella conversione dell'**angiotensinogeno** ad angiotensina I, ad opera dell'enzima proteolitico renina. La seconda tappa del processo prevede la conversione dell'angiotensina I ad angiotensina II, mediante una reazione catalizzata dall'ACE (13) (**Figura 1**).

La renina e l'ACE rappresentano, pertanto, due attori principali del sistema renina-angiotensina.

La renina è una glicoproteina (PM 35.000-40.000 Dalton) appartenente alla classe enzimatica delle aspartil proteasi, così chiamate per la presenza di due residui di acido aspartico a livello del sito attivo ed intimamente coinvolti nella reazione proteolitica. Viene sintetizzata, accumulata e secreta a livello delle cellule mioepiteliali dell'apparato juxtaglomerulare del nefrone; origina inizialmente dalla pre-prorenina dalla quale viene rimosso un peptide che subisce un processo di glicosilazione durante il trasporto nel reticolo endoplasmatico rugoso per essere trasformata in **prorenina**. Quest'ultima può, dunque, essere secreta direttamente dall'apparato del Golgi oppure può essere immagazzinata in granuli ed essere successivamente secreta in seguito a stimoli di varia natura (16).

Recenti evidenze scientifiche hanno dimostrato non solo che la prorenina possiede attività enzimatica propria, mediante il legame ad un proprio specifico recettore, ma che essa esercita anche effetti biologici indipendenti dalla suddetta attività enzimatica, esitando in ipertrofia cellulare e fibrosi (15). Un'ulteriore considerazione sulla prorenina, derivante dai recenti lavori in letteratura, riguarda il potenziale ruolo di marker che essa eserciterebbe nelle complicanze microvascolari del diabete. La prorenina ematica, infatti, risulta aumentata in pazienti con diabete mellito di tipo I e II con maggiore tendenza allo sviluppo di microalbuminuria, potendo quindi rappresentare un fattore predittivo di progressione del danno microvascolare renale (16).

La prorenina viene, successivamente, convertita in renina mediante un ulteriore taglio enzimatico di un peptide di 43 aminoacidi, che può avvenire a livello delle cellule juxtaglomerulari o, più frequentemente, a livello del letto vascolare.

Diversi meccanismi e sistemi recettoriali concorrono alla **regolazione della secrezione di renina**: barocettori, recettori neurosensoriali che rispondono a variazioni pressorie del sistema cardiovascolare, inducono, mediante un meccanismo di feedback negativo, una riduzione del rilascio di renina in risposta ad un aumento della pressione sanguigna; chemocettori, situati lungo il tubulo distale del nefrone, sensibili alla concentrazione del  $\text{Na}^+$  nella preurina, determinano un aumento della liberazione di renina in relazione ad aumenti della concentrazione di  $\text{Na}^+$  nel tubulo prossimale renale. Anche il sistema adrenergico partecipa alla regolazione della liberazione di renina; il legame dei recettori beta-1 adrenergici ai loro agonisti, in particolare all'adrenalina, determina un incremento del rilascio di renina, al contrario, il legame agli agenti beta bloccanti inibisce la liberazione di renina, così come inibente è anche la stimolazione di recettori alfa-2 adrenergici, attraverso farmaci come la clonidina (16).

Analogamente a quanto osservato per la prorenina, anche la renina possiede effetti biologici indipendenti dalla sua attività enzimatica; in studi condotti su cellule mesangiali in coltura, infatti, il legame della renina al proprio recettore produceva un incremento del TGF- $\beta$ , fattore di crescita capace di controllare la proliferazione e la differenziazione cellulare, indipendente dall'inibizione

esercitata dai farmaci ACE inibitori (17). Oltre ai suddetti effetti biologici, l'azione enzimatica della renina all'interno del sistema renina-angiotensina si estrinseca nella conversione dell'angiotensinogeno in **angiotensina I**; quest'ultima è substrato dell'ACE, l'enzima coinvolto nella seconda tappa del processo produttivo che conduce alla formazione di angiotensina II.

Tale enzima idrolizza un dipeptide dalla zona carbossiterminale dell'angiotensina I ed è quindi definito come una dipeptidil carbossipeptidasi. L'ACE è una glicoproteina ad elevato peso molecolare (135.000-150.000 Dalton) che contiene approssimativamente il 25% di carboidrati ed un atomo di zinco, indispensabile per la sua attività enzimatica. Il polmone è la sede principale in cui si localizza l'enzima, ma esso è stato riscontrato anche a livello del fegato, rene, letto vascolare sistemico, ileo, diaframma, corpo striato, ipofisi e testicoli, mentre solo una piccola quota dell'enzima è presente in forma libera nel plasma (14).

L'ACE è coinvolto anche nel metabolismo degradativo della bradichinina, potente peptide ad attività vasodilatatrice. L'inibizione farmacologica dell'ACE determina un aumento dei livelli circolanti di bradichinina, la quale, interagendo con i propri recettori di tipo B<sub>2</sub> endoteliali, provoca la liberazione di potenti agenti vasodilatanti quali la prostaciclina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) e l'ossido di azoto (NO). Questo meccanismo è ritenuto partecipare all'effetto ipotensivo degli ACE-inibitori e, inoltre, può essere considerato responsabile, insieme ad altri meccanismi, della comparsa di tosse in corso di trattamento con tali farmaci (18).

La reazione di conversione da angiotensina I in **angiotensina II**, mediata dall'ACE, non è l'unica via biosintetica conosciuta per la formazione di angiotensina II. Attualmente si ipotizza anche un **pathway alternativo**, che prevede una prima tappa in cui l'angiotensina I subisce l'azione di una aminopeptidasi, che la trasforma in des-acido-1-aspartico-angiotensina I, e una seconda tappa in cui quest'ultimo è trasformato dall'ACE in angiotensina II (19). In aggiunta, altri **enzimi non ACE** possono prendere parte alla trasformazione di angiotensina I in angiotensina II, fra questi, i più importanti sono rappresentati dalle chimasi dell'apparato cardiovascolare, dal sistema enzimatico CAGE (enzima generante angiotensina II chemiostatico sensibile) e da diverse endopeptidasi che

possono generare non solo angiotensina II, ma anche altri frammenti angiotensinici come l'angiotensina III o IV (20). Risulta evidente che l'esistenza di tali vie alternative rappresenti un limite di efficacia biologica e clinica dell'ACE inibizione. Relativamente alle attività di questi frammenti angiotensinici, è stato osservato che l'angiotensina IV, formata dall'angiotensina III per azione dell'aminopeptidasi M, esercita potenti effetti sulla memoria e la cognizione. Le azioni centrali e periferiche dell'angiotensina IV sono mediate da specifici recettori identificati come aminopeptidasi di membrana regolate dall'insulina (*insuline-responsive aminopeptidase, IRAP*), altresì conosciuti come recettori AT4. Il legame dell'angiotensina IV ai propri recettori esercita un effetto inibitorio sull'attività catalitica degli IRAP stessi e consente l'accumulo di diversi neuropeptidi legati al potenziamento della memoria. Altre attività conseguenti al legame dell'angiotensina IV con i propri recettori includono la vasodilatazione renale, la natriuresi e il rimodellamento della matrice extracellulare (21).

Dalla via biosintetica principale mediata dall'ACE, così come da vie alternative, si genera, come detto in precedenza, l'angiotensina II, che regola l'omeostasi cardiovascolare modulando i propri effetti attraverso il legame con specifici siti recettoriali; i **recettori dell'angiotensina II** finora identificati sono quattro:

- il **recettore AT1 (Figura 2)**, recettore transmembranico accoppiato a proteine G, è implicato nelle principali azioni fisiopatologiche dell'angiotensina; è situato a livello delle fibrocellule muscolari lisce delle arteriole, del rene, della zona glomerulare del surrene, del fegato, del polmone, del cervello, del cuore e dell'utero. Agisce attraverso un meccanismo trasduzionale che coinvolge il fosfatidilinositolo difosfato (PIP<sub>2</sub>), con formazione di IP<sub>3</sub> e aumento della concentrazione di Ca<sup>2+</sup>. Gli effetti del legame dell'angiotensina II sui recettori AT1 possono essere divisi in effetti a breve tempo e a lungo termine. Gli effetti a breve termine, mediati dal recettore AT1, coinvolgono la vasocostrizione arteriolare, la ritenzione idrosalina, dovuta ad un aumento della produzione e liberazione dell'aldosterone, ed il rilascio di catecolamine. La risposta lenta coinvolge il rimodellamento strutturale ed induce aumento della pressione glomerulare, ipertrofia vascolare e



ipertrofia miocardica. Questi effetti possono, pertanto, determinare nel lungo periodo nefropatia, danno endoteliale con aumento della risposta infiammatoria vasale e aterosclerosi e, infine, rimodellamento negativo cardiaco; il cambiamento conformazionale della struttura cardiaca è caratterizzato da una dilatazione della camera ventricolare sinistra che può, in ultimo, condurre a insufficienza cardiaca (22).

- il **recettore AT2**, anch'esso associato a proteine G, è distribuito a livello del surrene, dell'utero, del cervello, dei tessuti mesenchimali (feto), dei cardiomiociti, delle cellule endoteliali e dei fibroblasti. Il suo meccanismo di trasduzione si esplica attraverso una riduzione dei livelli di GMPc; benché le azioni mediate dal recettore AT2 non siano completamente note, è stato dimostrato che la sua attivazione determini effetti sul sistema vascolare opposti a quelli mediati dal recettore AT1. È stato osservato, infatti, un suo ruolo nella vasodilatazione anche attraverso la formazione di PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> e NO, che contribuiscono alla riduzione della pressione arteriosa e nel miglioramento della funzione cardiaca. Inoltre, esso è implicato anche nella modulazione dei canali ionici neuronali e nella inibizione della proliferazione cellulare.

Oltre ai recettori AT1 e AT2, l'angiotensina II può legare anche altri due sottotipi recettoriali, i recettori non AT1/non AT2 e i recettori AT4, non ancora del tutto caratterizzati da un punto di vista funzionale.

Il **recettore non AT1/non AT2**, precedentemente noto come AT3, è localizzato a livello neuronale, ed è caratterizzato da un meccanismo di trasduzione correlato all'aumento del GMP ciclico. L'attivazione di tale recettore determina la produzione di NO ed è responsabile dello sviluppo neuronale.

Infine, il **recettore AT4** è distribuito a livello della corteccia surrenalica, dei vasi sanguigni e di aree cerebrali con funzioni sensitive e motorie; esso svolge un ruolo nella regolazione del flusso ematico, nell'inibizione del riassorbimento del sodio, nei processi di memorizzazione e nella vasodilatazione (14).

E' importante sottolineare che l'angiotensina II non è l'unico prodotto che si genera dall'angiotensina I; quest'ultima, infatti, può anche essere metabolizzata ad angiotensina 1-7 attraverso l'enzima **ACE 2** umano. Quest'ultimo è una carbossipeptidasi composta da 805 aminoacidi e ha una breve sequenza di segnale; contiene un singolo dominio catalitico identico per il 42% ai due domini catalitici dell'ACE. Il substrato preferenziale dell'ACE 2 è l'angiotensina II, alla quale si lega con un'affinità circa 400 volte maggiore rispetto all'angiotensina I, determinando la formazione di angiotensina 1-7. L'ACE 2 può anche catalizzare la reazione di conversione dell'angiotensina I in angiotensina 1-9, la quale viene poi successivamente convertita in angiotensina 1-7 dall'ACE. In maniera simile, endopeptidasi plasmatiche possono convertire l'angiotensina I in angiotensina 1-7.

Il significato fisiologico dell'ACE 2 è ancora incerto; esso potrebbe operare come meccanismo controregolatore che si oppone agli effetti dell'ACE. L'ACE 2 regola, infatti, i livelli di angiotensina II e ne limita gli effetti convertendola ad angiotensina 1-7.

L'angiotensina 1-7 è pleiotropica, così come l'angiotensina II, e può influenzare le funzioni di molti organi e sistemi. I suoi effetti sono mediati da uno specifico recettore Mas-1. Il proto-oncogene Mas codifica per questo recettore orfano che agisce con un meccanismo trasduzionale mediato da una proteina G. Attraverso il legame a tale recettore, l'angiotensina 1-7 induce vasodilatazione, natriuresi e diuresi. Si ritiene, pertanto, che l'asse *ACE 2-Angiotensina 1-7-Mas-1* abbia la funzione di controbilanciare gli effetti di vasocostrizione e ritenzione idrosalina mediati dall'asse classico *ACE-angiotensina I-angiotensina II-aldosterone* (23,24).

Recenti evidenze in letteratura hanno dimostrato che l'angiotensina 1-7 può formarsi anche per azione della neprilisin. Quest'ultima è una metalloproteasi di membrana di tipo II, zinco dipendente, caratterizzata da una distribuzione ubiquitaria. E' presente principalmente a livello renale, ma è anche ampiamente rappresentata a livello del tessuto cardiovascolare e in altri tessuti. La funzione biologica più importante della neprilisin è l'idrolisi dei peptidi natriuretici atriali; tuttavia, esistono molteplici altri substrati di tale enzima tra cui la sostanza P, le chinine, i peptidi

oppioidi, la proteina  $\beta$  amiloide, le encefaline, la gastrina e, inoltre, l'angiotensina I e II (25). È stato dimostrato che il ruolo della neprilisina all'interno del sistema renina-angiotensina sia quello di convertire l'angiotensina I in angiotensina 1-7 e di idrolizzare l'angiotensina II (26).

La principale via di degradazione dell'angiotensina rimane, comunque, quella mediata dalle aminopeptidasi.

Il principale prodotto del metabolismo dell'angiotensina II, a seguito dell'attività aminopeptidasica, è l'**angiotensina III**. Qualitativamente, gli effetti dell'angiotensina III sono simili a quelli dell'angiotensina II, entrambi stimolano la secrezione di aldosterone con eguale potenza; l'angiotensina III, tuttavia, ha una potenza del 25% e del 10% ridotta se confrontata con l'angiotensina II rispettivamente nell'indurre un aumento della pressione arteriosa e nella stimolazione della midollare del surrene.

Sia l'angiotensina I che l'angiotensina II vengono, infine, inattivate dalle angiotensinasi, un termine che comprende endopeptidasi, carbossipeptidasi e varie altre peptidasi coinvolte nella degradazione ed inattivazione di tali composti e dei peptidi dell'angiotensina (27).

Nel complicato processo di regolazione dell'omeostasi pressoria, il sistema renina-angiotensina interagisce unitamente a numerosi altri sistemi (sistema nervoso simpatico, prostaglandinico, dopaminergico e serotoninergico) e mediatori (peptidi natriuretici atriali, endotelina e ossido nitrico) nella modulazione della pressione arteriosa (14).

I **farmaci** che **interagiscono** sul **sistema renina-angiotensina**, modulandone le azioni, possono agire su diverse tappe del sistema.

Da un punto di vista clinico, le classi di farmaci maggiormente utilizzati agiscono principalmente su quattro livelli:

- inibizione della liberazione di renina ( **$\beta$ - bloccanti,  $\alpha$ 2- adrenergici stimolanti**);
- inibizione dell'enzima di conversione (ACE) che trasforma l'angiotensina I in angiotensina II (**ACE inibitori**);
- antagonismo dei recettori di tipo AT1 dell'angiotensina II (**sartani**);

- inibizione della renina (**inibitori diretti della renina**).

## 2.2 ACE inibitori: aspetti farmacologici

Gli ACE inibitori sono attualmente i farmaci di riferimento e maggiormente impiegati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, dell'insufficienza cardiaca e della cardiopatia ischemica. In base alla **struttura chimica**, possono essere classificati in tre ampi gruppi: ACE inibitori contenenti un gruppo sulfidrilico (alacepril, altiopril, captopril, spirapril, zofenopril); ACE inibitori contenenti un gruppo carbossilico (benazepril, cilazapril, delapril, enalapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, teandolapril e moexipril); ACE inibitori contenenti un gruppo fosfinico (fosinopril) (**Tabella 1**). La presenza di un **gruppo sulfidrilico** all'interno della molecola varia tra i diversi ACE inibitori; captopril e zofenopril, ad esempio, posseggono il gruppo sulfidrilico che svolge un ruolo antiossidante e di *scavenger* di radicali liberi; ciò conferisce un potenziale beneficio contro gli insulti ischemici, l'aterosclerosi e altre condizioni patologiche in cui si crea un accumulo di radicali liberi. D'altra parte si ritiene che la presenza del gruppo sulfidrilico possa contribuire a specifici profili di tossicità come ad esempio la disgeusia, i rash cutanei e la proteinuria (**28**).

Il **meccanismo d'azione principale** degli ACE inibitori è l'inibizione dell'enzima ACE da parte di tutti i farmaci di questa classe. La **potenza** di tali farmaci, espressa come IC<sub>50</sub> (concentrazione necessaria ad inibire il 50% dell'enzima di conversione) è stata dimostrata sperimentalmente essere diversa fra i vari ACE inibitori. La maggior potenza è rappresentata da farmaci come lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril ed enalapril rispetto ad altri farmaci come alacepril e delapril, che hanno una più bassa potenza di inibizione dell'ACE (**29**).

Questa classe di farmaci agisce sull'ACE legandosi allo Zn<sup>2+</sup> contenuto nell'enzima, inibendo in tal modo l'enzima e bloccando la trasformazione dell'angiotensina I in angiotensina II. **L'attività antipertensiva** degli ACE inibitori è il risultato di varie azioni. Prima di tutto l'inibizione degli effetti dell'angiotensina II a livello sistemico e tissutale con vasodilatazione in vari distretti, a cui

concorre una riduzione dell'aldosterone plasmatico, che si traduce in un aumento sia della natriuresi che della diuresi. Nell'azione antipertensiva degli ACE inibitori è coinvolta anche la bradichinina. Dal momento che l'ACE è identico alla chininasi II, deputata alla degradazione della bradichinina, l'inibizione di tale enzima determina un aumento dei livelli circolanti di bradichinina, che induce vasodilatazione periferica. Tale peptide, inoltre, stimola la secrezione di prostaglandine (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>), che contribuiscono all'azione vasodilatatrice. Infine, gli ACE inibitori esercitano un'azione inibente sul rilascio di ormone antidiuretico e inducono una riduzione dell'attività simpatica sia centrale che periferica.

Gli ACE inibitori riducono, quindi, attraverso le attività descritte, le resistenze vascolari sistemiche e la pressione arteriosa (media, diastolica e sistolica).

L'effetto vasodilatatorio degli **ACE inibitori** riveste un ruolo chiave anche nella disfunzione ventricolare sinistra, con o senza sintomi di **insufficienza cardiaca (30,31)**; tali farmaci, infatti, sono in grado di determinare sia una vasodilatazione del letto arteriolare, con conseguente riduzione del post-carico, sia venodilatazione che, riducendo il pre-carico, attenua lo stress sistolico di parete determinando una riduzione globale del volume endodiastolico ventricolare sinistro. La vasodilatazione indotta dagli ACE inibitori, al contrario di quella prodotta dai farmaci vasodilatatori diretti, non induce fenomeni di tolleranza. Inoltre, attraverso gli effetti descritti, nei pazienti con insufficienza cardiaca la gittata cardiaca viene aumentata senza, tuttavia, indurre tachicardia riflessa, verosimilmente a causa dell'inibizione dei riflessi adrenergici periferici o grazie all'intervento di meccanismi parasimpatici.

Un'ulteriore attività degli ACE inibitori è la prevenzione del danno endoteliale e della formazione della placca aterosclerotica in vari modelli sperimentali (32). Essi posseggono, inoltre, effetti antiproliferativi sia a livello periferico che cardiaco. Infatti, il blocco della sintesi di angiotensina II favorisce l'inibizione della proliferazione delle cellule muscolari lisce della parete vasale oltre a ridurre l'accumulo e l'attivazione delle cellule infiammatorie, in particolare neutrofili e macrofagi, nella parete vasale. Inoltre, gli ACE inibitori, inibendo l'azione dell'angiotensina II sui recettori

AT1 a livello cardiaco, presentano effetti antimitogeni anche nel cuore, per cui riducono l'ipertrofia ventricolare sinistra; a tale riduzione contribuisce, in aggiunta, la riduzione del pre-carico conseguente alla venodilatazione periferica (33).

Tali farmaci esercitano anche un effetto globale di vasoprotezione, che è il risultato di un'azione antisclerotica diretta, a cui si aggiungono anche gli effetti antiplastrinici e antitrombotici che inducono un miglioramento della funzione endoteliale e un miglioramento della *compliance* del tono arteriolare.

In ultimo, gli ACE inibitori, in virtù dei loro effetti benefici sul rene sono anche in grado di rallentare la progressione dell'insufficienza renale cronica.

L'aumento di pressione a livello dei capillari renali è l'evento responsabile della disfunzione glomerulare in molteplici patologie renali, inclusa la nefropatia diabetica. Gli ACE inibitori sono in grado di ridurre la pressione a livello dei capillari glomerulari attraverso una riduzione della pressione arteriosa sistemica e mediante una dilatazione selettiva dall'arteriola efferente; inoltre, poiché l'angiotensina II è implicata anche nella proliferazione delle cellule mesangiali e nella produzione di matrice, gli ACE inibitori si sono dimostrati efficaci nell'inibire la crescita di tali cellule, determinando un miglioramento della funzione renale e impedendo la progressione della microalbuminuria a proteinuria conclamata (34, 35).

### **Farmacocinetica**

Tutti i farmaci ACE inibitori, ad eccezione di captopril e lisinopril, sono profarmaci che andando incontro a metabolismo epatico di primo passaggio, sono convertiti nei rispettivi composti attivi. I profarmaci sono caratterizzati da una potenza da 100 a 1000 volte inferiore rispetto ai metaboliti attivi, ma presentano il vantaggio di una biodisponibilità orale notevolmente migliore rispetto a tali metaboliti. Lo svantaggio del profarmaco, d'altra parte, è il ritardo dell'inizio dell'azione terapeutica, oltre ad una possibile variabilità inter-individuale nella metabolizzazione epatica dovuta a polimorfismi genetici (28).

In generale, la biodisponibilità degli ACE inibitori dopo somministrazione orale è di circa il 60%, e non è influenzata dal cibo, ad eccezione del captopril, per il quale la concomitante assunzione di cibo rallenta l'assorbimento. Il picco plasmatico degli ACE inibitori è di circa 1 ora e la risposta ipotensiva massima si ottiene entro 2-4 ore dalla somministrazione. In percentuali variabili gli ACE inibitori si legano alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina, tranne il lisinopril che non possiede un legame farmaco-proteico, ma si lega unicamente all'ACE. Anche l'emivita è differente tra i diversi ACE inibitori. Ad esempio, per il captopril, l'emivita è di 1,7 ore ma aumenta progressivamente durante la terapia cronica; per l'enalapril è di 11 ore; per il quinapril è di un'ora; per il lisinopril di 12,5 ore.

Ad eccezione di fosinopril e spirapril, che sono eliminati in egual misura per via epatica e renale, gli ACE inibitori hanno una *clearance* prevalentemente renale; per questo motivo, in caso di nefropatia si riduce in modo significativo l'eliminazione dal plasma della maggior parte di questi farmaci e si rende necessaria la diminuzione del dosaggio.

Vengono qui descritti in maniera più approfondita gli aspetti cinetici di alcuni dei più significativi ACE inibitori.

**Captopril:** è un farmaco attivo caratterizzato da una biodisponibilità del 60% dopo somministrazione orale. La presenza di cibo nello stomaco riduce la biodisponibilità di captopril di circa il 40%. Il picco plasmatico si raggiunge dopo circa 1 ora; il farmaco si lega alle proteine plasmatiche solo in una percentuale ridotta (circa 30%), principalmente all'albumina. Ad esclusione del sistema nervoso centrale, il farmaco si distribuisce in tutti i tessuti, presentando capacità di superare il filtro placentare e di essere escreto con il latte materno. L'emivita è di circa 1,7 ore. Il captopril viene metabolizzato a livello epatico dove, mediante reazioni di ossidazione e coniugazione con gruppi tiolici, forma metaboliti attivi. Il captopril ed i suoi metaboliti vengono, infine, escreti principalmente per via renale, mediante secrezione tubulare.

**Enalapril:** dopo l'assorbimento per via orale, l'enalapril viene rapidamente idrolizzato ad enalaprilato. La biodisponibilità di enalapril è di circa 60% e non è influenzata dalla concomitante

assunzione di cibo. Il picco di concentrazione ematica di enalaprilato si verifica circa 4 ore dopo la somministrazione per via orale di enalapril. L'emivita effettiva di accumulo di enalaprilato, dopo multiple dosi di enalapril, è di 11 ore. In individui con funzione renale normale, le concentrazioni sieriche di enalaprilato allo stato stazionario sono raggiunte dopo 4 giorni di trattamento. La percentuale di enalaprilato che si lega alle proteine plasmatiche umane non supera il 60%. L'enalaprilato viene eliminato essenzialmente per via renale. Nelle urine si ritrova principalmente l'enalaprilato (40%) e l'enalapril immodificato (circa il 20%).

**Lisinopril:** è un farmaco attivo come tale per cui non richiede metabolizzazione epatica. La biodisponibilità orale è di circa 25% e non risulta influenzata dalla presenza di cibo. Non presenta legame alle proteine plasmatiche, ma si lega unicamente all'ACE. L'emivita di lisinopril è di circa 12,5 ore e l'escrezione è prevalentemente renale attraverso filtrazione glomerulare.

**Quinapril:** il farmaco presenta una biodisponibilità di circa 60%, non influenzata dalla presenza di cibo; dopo somministrazione orale le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte dopo 1 ora. Quinapril subisce una reazione di de-esterificazione che lo converte nel suo metabolita attivo, quinaprilato, ed in altri metaboliti minori inattivi. La biodisponibilità del quinaprilato è del 30-40% della dose orale somministrata di quinapril. Le massime concentrazioni plasmatiche vengono raggiunte circa 2 ore dopo la somministrazione per via orale di quinapril. Il farmaco è caratterizzato da un elevato legame alle proteine plasmatiche (circa 97%) e viene eliminato principalmente per via renale; l'eliminazione può, dunque, risultare compromessa in pazienti con ridotta funzionalità renale.

**Ramipril:** dopo somministrazione orale, il ramipril è rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale; il picco di concentrazione plasmatica si raggiunge in 1 ora circa. Mediante metabolismo epatico, ramipril viene convertito nel suo metabolita attivo ramiprilato e le concentrazioni massime di quest'ultimo si raggiungono dopo circa 2-4 ore dall'assunzione di ramipril. Le concentrazioni del ramiprilato diminuiscono con un andamento polifasico, infatti, ad una prima fase con un tempo di dimezzamento di 3 ore, segue una fase intermedia in cui il tempo di



dimezzamento è di circa 15 ore ed un'ultima fase in cui il tempo di dimezzamento è di 4-5 ore. Parte del ramipril non metabolizzato a ramiprilato viene trasformato nell'estere ramipril dichetopiperazina e nell'acido ramiprilato dichetopiperazina. Il legame di ramipril con le proteine sieriche è di circa il 73% e quello del ramiprilato è di circa il 56%. Le concentrazioni plasmatiche del ramiprilato diminuiscono in maniera polifasica. A causa del suo potente e saturabile legame all'ACE e della lenta dissociazione dall'enzima, il ramiprilato mostra una fase terminale di eliminazione prolungata a concentrazioni plasmatiche molto basse.

L'escrezione del ramipril e dei suoi metaboliti è principalmente renale.

**Zofenopril:** dopo somministrazione per via orale, zofenopril viene rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale e viene convertito nel suo composto attivo, zofenoprilato. La presenza di cibo può rallentare la velocità di assorbimento. Il picco ematico viene raggiunto dopo 1,5 ore dall'assunzione orale. Il farmaco si lega alle proteine plasmatiche per circa l'88%. L'emivita di zofenoprilato è di circa 5,5 ore. L'eliminazione avviene sia attraverso la via renale che epatica.

### **Indicazioni d'uso**

Tutti i farmaci ACE inibitori, in virtù delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche descritte, trovano indicazione nel trattamento dell'ipertensione arteriosa (**Tabella 2**). Quando usati in monoterapia normalizzano i livelli pressori di circa il 50% dei soggetti con ipertensione lieve-moderata; questa percentuale aumenta fino al 90% quando tali farmaci sono utilizzati in associazione con un diuretico, un calcio antagonista o un beta-bloccante.

Ad eccezione di moexipril, spirapril, trandolapril e zofenopril, gli ACE inibitori hanno l'indicazione di uso nel trattamento dell'insufficienza cardiaca (**Tabella 2**).

Captopril, lisinopril, ramipril, trandolapril e zofenopril sono indicati anche nell'infarto miocardico acuto (**Tabella 2**). In particolare, captopril è indicato sia nel trattamento a breve termine dell'IMA, sia nella prevenzione secondaria dopo evento acuto; per lisinopril e zofenopril è approvato l'impiego nel trattamento entro 24 ore dall'evento ischemico; ramipril, invece, viene impiegato in

prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto. E' stato dimostrato che l'uso degli ACE inibitori nelle prime fasi del post infarto riduce l'area di necrosi nella zona ischemica. Numerosi *trials* clinici, infatti, hanno evidenziato una significativa riduzione del reinfarto, dovuto principalmente ad una riduzione del lavoro cardiaco sia nel periodo critico, dopo 1-2 mesi dall'evento acuto sia nel lungo termine (oltre un anno dall'evento). I benefici degli ACE inibitori nell'infarto miocardico sono particolarmente evidenti nei pazienti ipertesi e nei pazienti diabetici (36, 37).

Il perindopril, a differenza di tutti gli altri ACE-inibitori, è stato registrato anche per il trattamento della coronaropatia stabile come riduzione del rischio di eventi cardiaci in pazienti con anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione. Ramipril è indicato anche per la riduzione del rischio cardiovascolare (Tabella 2).

Captopril, lisinopril e ramipril trovano impiego anche nella nefropatia diabetica. Il ramipril è, altresì, indicato per il trattamento della nefropatia glomerulare non diabetica. Tali farmaci, infatti, sono in grado di rallentare la progressione della malattia renale. Come già detto in precedenza, numerosi sono i meccanismi alla base della protezione renale degli ACE inibitori: in primo luogo, vi è la riduzione della pressione a livello dei capillari glomerulari, che si ottiene sia attraverso una riduzione della pressione arteriosa sistemica sia attraverso una dilatazione selettiva dell'arteriola efferente. Inoltre, poiché l'angiotensina II esercita effetti proliferativi anche a livello dei capillari renali, gli ACE inibitori sono utili anche per attenuare la proliferazione mesangiale e la produzione di matrice (38).

### **Dati OsMed di utilizzazione**

Secondo i dati OsMed dei primi nove mesi del 2014, in linea con il trend degli ultimi anni, i farmaci per il sistema cardiovascolare si confermano al primo posto per consumi, con 468 dosi giornaliere ogni 1000 abitanti (DDD/1000 ab).

I farmaci più utilizzati sono gli ACE inibitori, come monocomposti o in associazione (120,5 DDD/1000 abitanti). In particolare, all'interno della categoria terapeutica degli ACE inibitori, il ramipril è il principio attivo più utilizzato in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN, con 59,9 DDD/1000 ab, seguito dall'enalapril con 12 DDD/1000 ab. Il ramipril figura, inoltre, anche al primo posto tra i 30 principi attivi a maggior spesa, mentre il perindopril, in combinazione con amlodipina, è al primo posto tra i primi 30 principi attivi a maggior variazione di spesa convenzionata rispetto al 2013, con un aumento rispetto agli anni precedenti del 39,8% (39).

Attualmente gli ACE inibitori per i quali è scaduto il brevetto sono: captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril,trandolapril e zofenopril; pertanto, per questi farmaci sono disponibili in commercio i corrispondenti equivalenti.

Non tutti i farmaci equivalenti hanno le stesse indicazioni dei loro farmaci *branded*. Ad esempio, l'equivalente di lisinopril non ha indicazione d'uso per la nefropatia diabetica che ha, invece, il proprio *originator*. Inoltre, tutti gli equivalenti degli ACE inibitori sono stati inseriti dall'AIFA nelle liste di trasparenza.

### 2.3 Sartani: aspetti farmacologici

Gi **antagonisti recettoriali dell'angiotensina II** o sartani costituiscono una classe di farmaci utilizzati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, dell'insufficienza cardiaca e della cardiopatia ischemica. I sartani agiscono prevalentemente inibendo il sistema renina angiotensina attraverso il blocco dei recettori dell'angiotensina II di tipo AT1. Il capostipite di questa classe di farmaci è il losartan e, attualmente, le **molecole** disponibili sono **differenziabili chimicamente** in derivati bifenilmetilici (azilsartan medoxomil, candesartan cilexetil, irbesartan, losartan, olmesartan medoxomil, telmisartan e valsartan) e derivati tienilmetilacrilici (eprosartan).

I sartani si **differenziano molecolarmente** in base all'affinità per il recettore AT1 e per il tipo di antagonismo verso tali recettori.

Infatti, il grado di affinità dei sartani per il recettore AT1 è in ordine decrescente: candesartan = olmesartan = azilsartan > irbesartan = eprosartan > telmisartan = valsartan = EXP 3174 (metabolita attivo del losartan) > losartan (**42**) (**Figura 3**).

L'antagonismo recettoriale insormontabile, che caratterizza alcuni sartani (ad esempio candesartan e olmesartan), rende ragione di una inibizione prolungata e irreversibile del recettore, a differenza di quanto accade con losartan che, invece, induce una inibizione transitoria e prontamente reversibile (**40**). Questa differenza farmacodinamica determina importanti ripercussioni sul piano clinico: relativamente all'attività antipertensiva di tali farmaci, studi clinici di confronto confermano, infatti, che l'efficacia antipertensiva di losartan sia inferiore rispetto a quella degli altri sartani (**41,42**). Come gli ACE inibitori, i sartani presentano varie attività e la loro azione antipertensiva è il risultato di diversi meccanismi. Prima di tutto, tali farmaci inibiscono gli effetti dell'angiotensina II mediati dal recettore AT1. Infatti, il blocco selettivo di tali recettori determina riduzione della vasocostrizione arteriolare, inibizione della proliferazione delle cellule muscolari lisce e ridotto rilascio di catecolamine, sia centrale che periferico, e una significativa riduzione della liberazione dell'ormone antidiuretico. Inoltre, essendo i sartani maggiormente lipofili rispetto agli ACE inibitori, penetrano con più facilità nei tessuti e ciò risulta particolarmente evidente a livello del sistema nervoso simpatico, dove il blocco degli effetti dell'angiotensina II riduce la pressione arteriosa anche attraverso una più significativa inibizione del tono simpatico.

L'effetto antipertensivo dei sartani si ottiene rapidamente dall'inizio della terapia. Uno studio clinico condotto per valutare l'efficacia di un sartano, comparato con placebo, ha dimostrato come già dopo la prima settimana di trattamento si possa osservare una caduta della pressione arteriosa sistolica e diastolica rispettivamente di 9 e 7 mmHg. La caduta dei livelli pressori correla positivamente con la riduzione del rischio cardiovascolare ed è generalmente associata ad una sostanziale riduzione della massa ventricolare sinistra nonché alla riduzione della proliferazione delle cellule muscolari lisce a livello vasale (**43**). Come gli ACE inibitori, anche i sartani inducono una intensa vasodilatazione riducendo il pre-carico e il post-carico, attenuando lo stress sistolico di

parete e riducendo il volume endodiastolico ventricolare sinistro. Tali farmaci presentano anche, bloccando gli effetti dell'angiotensina II a livello del recettore AT1 sia periferico che centrale, attività antiproliferativa sia a livello vascolare che a livello cardiaco, importante per gli effetti sulla prevenzione cardiovascolare che essi determinano.

Inoltre, il blocco selettivo del recettore AT1 dell'angiotensina II da parte dei sartani comporta una serie di vantaggi: prima di tutto vi è una inibizione anche delle azioni dell'angiotensina II che viene formata attraverso le vie non ACE dipendenti; in secondo luogo, l'angiotensina II libera, che trova occupati i recettori AT1, esercita i suoi effetti a livello dei recettori AT2, che mediano la vasodilatazione e il miglioramento della funzione vascolare e cardiaca; inoltre, i sartani mantengono attivi il sistema AT4-angiotensina IV, e la sintesi di angiotensina 1-7 entrambi meccanismi coinvolti nell'effetto di vasodilatazione.

Un altro aspetto significativo è il mancato aumento della concentrazione e di accumulo di bradichinina poiché non vi è blocco dell'enzima ACE; ciò si traduce in una riduzione della tosse secca, tipica reazione avversa degli ACE inibitori e, conseguentemente, in una possibile aderenza alla terapia da parte del paziente.

E' importante sottolineare, infine, che i sartani possono esercitare effetti benefici a livello sistemico, indipendenti dal loro legame al recettore AT1; essi infatti si sono dimostrati in grado di attivare il recettore della proliferazione perossisomiale (*peroxisome proliferator-activated receptor*, PPAR- $\gamma$ ) e possono, altresì, indurre il rilascio di adiponectina dagli adipociti. Questi effetti determinano un aumento della sensibilità all'insulina, una riduzione nei livelli dei lipidi circolanti e una promozione dell'attività antinfiammatoria (44).

### **Farmacocinetica**

Da un punto di vista farmacocinetico, i sartani hanno in comune una bassa biodisponibilità per via orale, generalmente inferiore al 50% (ad eccezione dell'irbesartan, 70%) e da un elevato legame alle proteine plasmatiche (> 99%).

Il picco plasmatico si raggiunge, in gran parte, entro 1-2 ore dalla somministrazione orale; solo per il valsartan la concomitante assunzione di cibo riduce significativamente l'assorbimento. L'emivita dei sartani è variabile, entro un *range* di 10-15 ore, eccetto il telmisartan, che è caratterizzato da un'emivita superiore alle 20 ore. Candesartan cilexetil e olmesartan medoxomil sono profarmaci inattivi che vengono convertiti, mediante metabolizzazione epatica, nei rispettivi farmaci attivi, candesartan e olmesartan, mentre il losartan, che in ogni caso possiede una propria attività di antagonista recettoriale, in seguito a metabolizzazione epatica viene convertito nel corrispondente metabolita acido 5-carbossilico, EXP 3174, con un'attività da 10 a 40 volte più potente del composto progenitore.

Losartan e ibersartan hanno un metabolismo prevalentemente epatico; tutti gli altri sartani sono scarsamente metabolizzati ed escreti in forma immodificata principalmente per via biliare e, in una percentuale di circa il 20%, per via renale.

Vengono qui descritti in maniera più approfondita gli aspetti cinetici dei sartani.

**Losartan:** dopo somministrazione per via orale la biodisponibilità del losartan è del 33% e l'assorbimento del farmaco non viene influenzato dalla concomitante presenza di cibo nel tratto gastrointestinale. Il picco ematico viene raggiunto dopo un'ora dalla somministrazione. Il farmaco si lega alle proteine plasmatiche per il 99%. L'emivita del losartan è di circa 2 ore, ma uno dei suoi metaboliti attivi (EXP3174) è caratterizzato da una emivita più lunga (6-9 ore). Sia il losartan che il suo metabolita attivo sono escreti prevalentemente per via biliare.

**Candesartan:** è il farmaco attivo che si genera dalla metabolizzazione epatica di candesartan cilexetil. Il farmaco è caratterizzato da una biodisponibilità inferiore al 50%. I valori di picco ematico vengono raggiunti dopo 3-4 ore. Candesartan presenta un legame alle proteine plasmatiche del 99%. L'emivita è di circa 9 ore e l'eliminazione avviene prevalentemente per via urinaria e biliare e solo in minima parte attraverso il metabolismo epatico.

**Telmisartan:** il farmaco, assunto per via orale, viene assorbito rapidamente dal tratto gastrointestinale e il cibo riduce solo in minima percentuale la sua biodisponibilità. Il telmisartan è

caratterizzato da una emivita maggiore rispetto agli altri sartani (circa 20 ore). La sua eliminazione avviene prevalentemente attraverso le feci, dove si ritrova in forma immodificata.

**Valsartan:** il farmaco presenta una biodisponibilità di circa il 23% e, dopo somministrazione per via orale, viene rapidamente assorbito. Si lega fortemente alle proteine plasmatiche (94-97%), in misura maggiore all'albumina. Il valsartan viene escreto in forma immodificata nella bile e nelle urine.

**Eprosartan:** il farmaco è caratterizzato da una bassa biodisponibilità (13%), dopo somministrazione per via orale la massima concentrazione plasmatica viene raggiunta dopo 1-3 ore. Il legame di eprosartan alle proteine plasmatiche è elevato (98%). L'emivita di eprosartan è tipicamente di 5-9 ore. Il farmaco viene, infine, escreto in forma prevalentemente immodificata con la bile, con le urine e con le feci.

**Irbesartan:** il farmaco presenta una biodisponibilità del 60-80% dopo assunzione per via orale. Il cibo non influenza la biodisponibilità. I picchi delle concentrazioni plasmatiche sono raggiunti 1,5-2 ore dopo la somministrazione per via orale. L'irbesartan si lega per il 96% alle proteine del plasma e subisce una metabolizzazione epatica mediante reazioni di ossidazione e glucuronazione. L'emivita di eliminazione terminale è di circa 11-15 ore. L'irbesartan ed i suoi metaboliti vengono, infine, eliminati sia per via fecale che renale.

**Olmesartan medoxomil:** è un profarmaco che viene rapidamente convertito nel metabolita attivo olmesartan. La biodisponibilità del farmaco è di circa 26% ed il cibo non influenza l'assorbimento. Il picco medio di concentrazione plasmatica massima (Cmax) di olmesartan viene raggiunto in media entro circa 2 ore dalla somministrazione per via orale di olmesartan medoxomil. L'olmesartan si lega fortemente alle proteine plasmatiche (99,7%). L'emivita di eliminazione terminale è di circa 10-15 ore; l'eliminazione avviene per escrezione renale (per circa il 40%) ed epatobiliare (per circa il 60%).

## Indicazioni d'uso

Tutti i farmaci appartenenti alla classe dei sartani sono approvati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa (**Tabella 3**). Numerosi studi hanno indagato la sovrapposibilità in termini di efficacia dei bloccanti recettoriali dell'angiotensina rispetto agli ACE inibitori nella riduzione del rischio cardiovascolare e nel miglioramento dei parametri emodinamici in pazienti con insufficienza cardiaca (**38**). Lo studio CHARM ha valutato la mortalità per causa cardiovascolare e il tasso di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in due gruppi di pazienti con frazione di eiezione ventricolare <40%, rispettivamente trattati con candesartan e con placebo in aggiunta alla terapia standard. I risultati dello studio hanno evidenziato una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare e dell'ospedalizzazione nei pazienti trattati con candesartan (**45**). Lo studio VALIANT ha dimostrato che l'efficacia del valsartan è sovrapposibile a quella del captopril nel ridurre la mortalità in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (**46**). Gli studi ELITE ed ELITE II hanno valutato il losartan *versus* captopril nella riduzione della creatinina sierica e della mortalità globale in pazienti con insufficienza cardiaca, non evidenziando differenze significative tra i due farmaci per i due *outcomes* primari (**47, 48**). Lo studio OPTIMAAL, tuttavia, comparando il losartan al captopril in pazienti con insufficienza cardiaca, ha registrato un'aumentata mortalità nel gruppo trattato con losartan (18%) rispetto al gruppo trattato con captopril (16%) (**49**). Dal momento che la differenza non è risultata statisticamente significativa ( $p=0,07$ ), losartan, insieme al valsartan e al candesartan, trova indicazione nel trattamento dell'insufficienza cardiaca; in particolare, le raccomandazioni attuali suggeriscono di usare in genere un ACE inibitore come farmaco di prima linea nel trattamento dell'insufficienza cardiaca e di riservare il trattamento con i sartani in pazienti in cui l'ACE inibitore non è tollerato o che presentino una risposta insoddisfacente alla terapia con ACE inibitori.

Valsartan trova indicazione anche nel trattamento di pazienti adulti clinicamente stabili con insufficienza cardiaca sintomatica o disfunzione ventricolare sinistra asintomatica a seguito di infarto miocardico recente (12 ore-10 giorni).



Losartan, irbesartan e telmisartan, inoltre, sono approvati per la prevenzione della nefropatia diabetica in pazienti con diabete mellito di tipo 2; tali farmaci, infatti, si sono dimostrati in grado di ridurre la proteinuria e di offrire una protezione dal danno renale al pari degli ACE inibitori (50). I meccanismi alla base della protezione renale esercitati dai sartani sono molteplici; in primo luogo, la riduzione della pressione arteriosa sistemica si ripercuote anche a livello delle arteriole renali. Inoltre, attraverso la riduzione della pressione glomerulare, i sartani riducono anche l'escrezione urinaria di albumina ed esercitano un effetto protettivo sui podociti e l'endotelio glomerulare (50). E' ipotizzabile anche un meccanismo renoprotettivo non dipendente dagli effetti antipertensivi; infatti, in uno studio condotto da Makino e coll., il telmisartan si è dimostrato in grado di ridurre l'albuminuria anche in pazienti normotesi (51).

Infine, in virtù delle evidenze emerse dallo studio LIFE, che ha dimostrato che il trattamento con losartan riduce il rischio globale di ictus ischemico in misura maggiore rispetto al trattamento con atenololo, il losartan è approvato anche per la prevenzione degli eventi ischemici cerebrali (52).

### **Dati OsMed di utilizzazione**

Secondo i dati Osmed di gennaio-settembre 2014, i sartani si collocano al secondo posto, dopo gli ACE inibitori come farmaci maggiormente utilizzati (98,1 DDD/1000 ab die). In particolare, il valsartan, come monocomposto o in associazione, è il principio attivo della classe dei sartani maggiormente utilizzato, con 14,3 DDD/1000 abitanti, seguito dal telmisartan (9,3), dall'irbesartan (9,2) e dall'olmesartan (6,9) (38).

In accordo con i dati AIFA, tutte le molecole dei sartani sono genericate, ad eccezione di olmesartan e azilsartan.

Tutti i farmaci equivalenti dei sartani presentano le stesse indicazioni d'uso dei rispettivi farmaci *originator* e tutti risultano inseriti dall'AIFA nelle liste di trasparenza.

### **3. ACE inibitori e sartani: aspetti clinici**

ACE inibitori e sartani possiedono la comune capacità di bloccare il sistema renina-angiotensina anche se il loro meccanismo d'azione è sostanzialmente diverso, come diverse sono le modificazioni secondarie dell'asse neuroormonale che sono in grado di indurre. Tali differenze possono contribuire in maniera sostanziale a determinare un diverso impatto clinico ed un diverso profilo di tollerabilità soggettiva e possono rappresentare quindi un elemento di scelta nell'ambito della interazione ottimale tra farmaco e paziente. ACE inibitori e sartani sono stati spesso accostati nella loro capacità di svolgere una azione terapeutica, ma la letteratura è ricca solo di confronti indiretti tra le due classi di farmaci, mentre il numero di studi randomizzati ed indirizzati ad una comparazione diretta è ancora esiguo. Inoltre, i pochi studi di confronto (ELITE-1, ELITE-2, ONTARGET, VALIANT) sono stati condotti su popolazioni di pazienti con caratteristiche cliniche specifiche (insufficienza cardiaca, cardiopatia ischemica, pregressa malattia cerebrovascolare, ecc.) senza, quindi, poter disporre di una valutazione circa gli aspetti comparativi nei confronti del target clinico per cui tali farmaci sono stati sviluppati e cioè i pazienti con ipertensione arteriosa.

Alcune metanalisi (53, 54) suggeriscono che i sartani siano meno efficaci degli ACE inibitori nella prevenzione dell'infarto miocardico acuto o della mortalità da tutte le cause; ciò potrebbe essere dovuto alla mancanza di un additivo meccanismo di azione sulla bradichinina e all'impatto ipoteticamente sfavorevole dell'aumentata quantità di angiotensina II prodotta in risposta al blocco del recettore AT1, anche se una parte potrebbe agire sui recettori AT2. Tuttavia, le ipotesi suggerite da queste metanalisi non sono state confermate dai risultati dell'ampio studio clinico ONTARGET. Esso ha, infatti, confrontato direttamente un ACE inibitore ed un sartano, risultando quest'ultimo equivalente all'ACE inibitore per quanto riguarda l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, ictus e mortalità da tutte le cause. Inoltre, l'analisi degli studi che hanno contribuito all'acquisizione del risultato della metanalisi di Van Vark dimostra chiaramente come la differenza "di classe" sia in realtà totalmente attribuibile agli studi condotti con perindopril, ACE inibitore con caratteristiche peculiari, e quindi diventa difficile generalizzare l'evidenza ad un confronto tra meccanismi

d'azione, mentre è probabilmente più corretto ipotizzare un ruolo specifico per perindopril nell'ambito della classe farmacologica cui appartiene (analogamente a quanto avviene per zofenopril nei pazienti con ischemia miocardica associata o meno a ipertensione e insufficienza cardiaca). Per quanto riguarda la metanalisi di Savarese e coll., essa non ha preso in considerazione gli studi condotti nei pazienti con disfunzione ventricolare e insufficienza cardiaca, sottraendo alla mole di evidenze valutate 2 su 4 dei grandi studi ( ELITE 2, VALIANT) nei quali il comportamento di ACE-inibitori e sartani era risultato del tutto sovrapponibile, il tutto controbalanciato in maniera non significativa dalla esclusione dello studio ELITE-1, favorevole a losartan, ma condotto su una popolazione di modestissime dimensioni e non in grado di spostare il risultato della metanalisi. Quindi considerare il confronto come "*hypothesis generating*" è doveroso e scientificamente corretto, immaginare che se ne possano derivare scelte terapeutiche assolute e raccomandabili, potrebbe essere considerato un realismo non sostenibile nei fatti.

In termini di indicazioni specifiche, oltre l'ipertensione arteriosa, l'uso di ACE inibitori e sartani è raccomandato dalle linee guida internazionali nei pazienti con insufficienza cardiaca a seguito dei risultati positivi in termini di mortalità ottenuti negli studi CONSENSUS, SOLVD Treatment, SAVE, CHARM, VaL-HeFT, ELITE I-II (57). In aggiunta, gli studi VALIANT e SOLV-Prevention hanno valutato l'efficacia di entrambi le classi di farmaci in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica associata a cardiopatia post-infartuale o conseguente a cause multiple. Nei pazienti con disfunzione ventricolare asintomatica o sintomatica (insufficienza cardiaca), il farmaco di primo impiego resta l'ACE inibitore, in ragione della disponibilità di evidenze di efficacia derivate da studi di confronto *versus* placebo che ne dimostrano l'efficacia assoluta e che non trovavano corrispondenti per i sartani, i quali sono stati sviluppati clinicamente quando erano già disponibili i dati di efficacia degli ACE-inibitori e, per ovvi motivi etici, hanno potuto essere studiati solo in confronto con il trattamento attivo raccomandato e cioè con gli stessi ACE-inibitori. In questa ottica, tuttavia, i sartani hanno dimostrato una efficacia analoga a quella

degli ACE-inibitori e ciò ha escluso qualsiasi ipotesi di ulteriori valutazioni per stabilire la maggiore o minore efficacia.

Per quanto riguarda il confronto con le altre classi di farmaci antipertensivi ed indicazioni cliniche diverse dalla ipertensione ed insufficienza cardiaca, le evidenze hanno dimostrato come gli inibitori del sistema renina angiotensina abbiano un effetto variabile nei confronti della prevenzione dell'ictus. Una metanalisi omnicomprensiva e condotta su oltre 180 studi e 500.000 pazienti (58) dimostra come i sartani risultino più efficaci rispetto ad altre classi nella riduzione di ictus ischemico, probabilmente in ragione dei risultati dello studio LIFE (59), mentre gli ACE-inibitori rimangono i farmaci di prima linea nel trattamento della cardiopatia ischemica e dell'infarto miocardico. L'efficacia preventiva dei sartani nei confronti dell'ictus risulta meno evidente rispetto a quella dei calcio-antagonisti, anche in questo caso per i dati provenienti dagli studi. Tale risultato non è sorprendente, in quanto la metanalisi di Law dimostra che la superiorità dei calcio antagonisti nella prevenzione cerebrovascolare si esprime nei confronti di tutte le classi di farmaci antipertensivi. Infine, nei pazienti con  $LVEF \leq 40\%$  non si evidenziano differenze in termini nel rischio di ictus a seguito della somministrazione di ACE inibitori o sartani (RR 1,63; 95% CI 0,77-3,44) (60).

La **Tabella 4** riassume le principali indicazioni di efficacia provata di ACE inibitori e sartani.

### **3.1 Proprietà ancillari degli inibitori del sistema renina angiotensina**

#### **Malattia renale**

Nei pazienti con malattia renale il controllo pressorio è fondamentale per rallentare la progressione della malattia renale e la scelta di inibitori del sistema renina angiotensina ha il duplice effetto di ridurre la pressione sistemica, contenere la pressione intraglomerulare e, di conseguenza, ridurre la proteinuria e la progressione della malattia nei cui confronti gli elevati livelli di angiotensina II plasmatica e tissutale svolgono un ruolo patogenetico deleterio. Le proprietà renoprotettive degli ACE inibitori e dei sartani sono più pronunciate nei pazienti diabetici e con elevata proteinuria e

confermate nei pazienti con malattia renale avanzata dove svolgono una azione non riproducibile con altre classi di farmaci. Molti studi clinici randomizzati hanno, infatti, dimostrato come il blocco del sistema renina angiotensina sia più efficace del placebo rispetto ad altri agenti antipertensivi nel ridurre la microalbuminuria nei pazienti con nefropatia diabetica e nefropatia non diabetica, anche sovrapposta a malattia cardiovascolare (61, 62). Più recentemente entrambe le classi di farmaci si sono dimostrate efficaci anche nel prevenire l'insorgenza di microalbuminuria (63, 64) confermando il ruolo protettivo primario del blocco del sistema renina angiotensina nei pazienti con malattia renale conclamata o potenziale.

Tali proprietà sembrano essere parzialmente indipendenti dall'azione antipertensiva di questi farmaci e conseguenti alla loro capacità di modulare il tono reciproco delle arteriole renali afferente ed efferente con conseguente miglioramento della emodinamica intraglomerulare e riduzione della iperfiltrazione, che appare un meccanismo legato alla progressione del danno renale. L'efficacia protettiva che ACE inibitori e sartani hanno dimostrato a livello renale e cardiaco emerge da una serie di studi clinici randomizzati, che indicano un'efficacia equivalente anche se sono disponibili un numero maggiore di studi di efficacia per gli ACE inibitori che, nella pratica clinica, sono anche maggiormente prescritti con finalità nefroprotettive. L'interazione tra blocco del sistema renina angiotensina e nefroprotezione ha anche indotto a ipotizzare un uso combinato di ACE inibitori e sartani che, al momento, è scarsamente sostenuto da evidenze conclusive, scoraggiato dalle linee guida ESH-ESC (3) e limitato a pazienti nei quali la proteinuria persista nonostante l'impiego adeguato di una delle due classi di inibitori del sistema renina angiotensina.

Nei pazienti in dialisi peritoneale e nei pazienti sottoposti a trapianto renale, il trattamento con inibitori del sistema renina angiotensina sembra essere benefico per la protezione della funzionalità peritoneale e per il miglioramento della velocità di filtrazione glomerulare. I dati sono, tuttavia, ancora controversi (65).

## **Fibrillazione atriale**

Il sistema renina-angiotensina sembra avere un ruolo fondamentale nel rimodellamento elettrico e strutturale alla base della fibrillazione atriale e probabilmente nel limitare lo stress ossidativo (e la conseguente attivazione del sistema renina-angiotensina) che viene oggi implicato nello sviluppo della aritmia. Il trattamento con ACE-inibitori e sartani è risultato ugualmente efficace nella riduzione della fibrillazione atriale nei pazienti con insufficienza cardiaca (ACE-inibitori OR: 0,64; 95% CI: 19-50%;  $p=0,0003$ ; sartani OR: 0,64; 95% CI: 22-48%;  $p<0,0001$ ) (66). Nella valutazione, invece, dell'insorgenza di nuove fibrillazioni, la metanalisi di Kathib e coll. ha individuato una riduzione del rischio simile tra ACE-inibitori (RR=0,79, 95%CI: 0,62–1,00) e sartani (RR=0,78; 95%: 0,66–0,92), con una robustezza del dato maggiore nel caso dei sartani (67).

## **Diabete mellito**

L'impiego di ACE-inibitori e sartani contribuisce significativamente a migliorare la prognosi cardiovascolare dei pazienti diabetici, analogamente a quanto avviene per altre categorie di pazienti ipertesi ad elevato rischio cardiovascolare. Tuttavia, l'efficacia dei bloccanti del sistema renina-angiotensina nel paziente diabetico non si limita solo alla prevenzione e protezione cardiovascolare. Le anomalie metaboliche associate al diabete mellito, anche nelle sue fasi iniziali, provocano l'attivazione del sistema renina-angiotensina con il conseguente aumento dei livelli di angiotensina II e aldosterone a livello circolante e tissutale. L'utilizzo di inibitori del sistema renina-angiotensina, attraverso il blocco degli effetti dell'angiotensina II, contribuisce alla diminuita produzione di mediatori pro-infiammatori e di stress ossidativo, migliorando la sensibilità insulinica tissutale e la propensione pro-aterogena, ritardando l'insorgenza di intolleranza glucidica e di diabete mellito (studio NAVIGATOR) e contribuendo a prevenire l'incidenza di eventi cardiaci e renali nel paziente con alterato metabolismo glicemico (68). Una metanalisi sull'incidenza di diabete in pazienti ipertesi, negli studi randomizzati su ACE-inibitori e sartani, riporta che l'utilizzo di questi

agenti ha un'azione preventiva rispetto allo sviluppo di diabete mellito (ACE inibitori RR 0,78; 95% CI 0,70–0,88,  $p < 0,0001$ ; sartani RR 0,80; 95% CI 0,75–0,86;  $p < 0,00001$ ). I meccanismi molecolari sottesi a questa attività di ACE inibitori e sartani sono diversi. Gli ACE inibitori favoriscono un aumento della sensibilità dei muscoli scheletrici all'insulina, riducendo la concentrazione di angiotensina II e aumentando quella di bradichinina; migliorano inoltre la microcircolazione nei pazienti iperglicemici prevenendo il rischio di complicazioni microvascolari spesso associate al diabete. Alcuni sartani (telmisartan ed in misura minore irbesartan), agendo anche come agonisti di PPAR- $\gamma$ , migliorano la sensibilità all'insulina e riducono lo stress ossidativo. Tuttavia, la riduzione assoluta del rischio di prevenire l'insorgenza di diabete è dell'1% con gli ACE inibitori e 2% con i sartani; questo dato non giustifica, quindi, la somministrazione preventiva di questi agenti per un controllo del diabete (69).

### **Pazienti ad alto rischio cardiovascolare**

Gli ACE inibitori e i sartani si sono dimostrati utili anche nei pazienti con aumentato rischio cardiovascolare per la presenza di aterosclerosi e con pressione sistolica  $< 130$  mm Hg. Una post-hoc analisi esplorativa ha dimostrato come la somministrazione di ACE inibitori o sartani possa ridurre il rischio combinato per morte cardiovascolare, infarto o ictus, sia su pazienti con pressione sistolica pari a 120 mm Hg (OR 0,81; 95% CI 0,73-0,91) che su quelli con pressione sistolica pari a 120-129 mm Hg (OR 0,85; 95% CI 0,77-0,95). L'analisi stratificata per tipo di agente ha rivelato un vantaggio simile nei pazienti normotesi con entrambe le classi (70). Inoltre, l'efficacia clinica degli ACE inibitori si è confermata anche nei pazienti con malattia coronarica in assenza di disfunzione ventricolare (71), in maniera indipendente dai valori di pressione arteriosa e sulla base di una protezione della circolazione coronarica e della funzione ventricolare, che ne suggerisce l'impiego primario nella popolazione ad elevato rischio cardiovascolare.

### 3.2 ACE inibitori, sartani e aderenza alla terapia

Un ulteriore ed importante aspetto da sottolineare è l'**aderenza** alla terapia, definita come mancanza del rinnovo della prescrizione dopo 3-6 mesi dall'inizio della terapia. I pazienti ipertesi effettivamente controllati con la terapia farmacologica costituiscono, infatti, solo una percentuale limitata di tutta la popolazione affetta da patologia ipertensiva. I fattori responsabili del mancato controllo della pressione arteriosa nella pratica clinica sono rappresentati dall'alto tasso di sospensione del trattamento, dovuto ad una scarsa aderenza alla terapia antipertensiva. Essa è condizionata da numerosi fattori, quali il tipo di trattamento antipertensivo, la presenza di terapie concomitanti, le condizioni cliniche e talvolta anche le condizioni e il luogo in cui il paziente vive (72). Anche lo *switch* da una molecola all'altra, sia per gli ACE inibitori che per i sartani, può influenzare l'aderenza alla terapia riducendola. Secondo i dati degli studi di Mancina e coll., nel confronto tra sartani e ACE inibitori l'aderenza alla terapia con sartani risulta essere superiore (HR, 1,33; 95% CI 1,13-1,57), seppur ancora a livelli sub-ottimali. Inoltre, all'interno della classe di ACE inibitori e sartani si osservano differenze di interruzione del trattamento. Tra gli ACE inibitori captopril e moexipril risultano tra i farmaci con la più alta frequenza di sospensione, mentre ramipril, zofenopril e fosinopril quelli con la più bassa. Tra i sartani, losartan ha il più alto tasso di interruzione e olmesartan il più basso.

### 3.3 Reazioni avverse e problematiche di sicurezza di ACE inibitori e sartani

Gli **ACE inibitori** sono farmaci generalmente ben tollerati. Gli effetti avversi che si manifestano con maggior frequenza sono la **tosse**, l'**iperkaliemia** e l'**ipotensione da prima dose**.

L'incidenza della tosse secca negli studi clinici è circa del 10% con variabilità a seconda del principio attivo; è caratteristicamente una tosse non produttiva, il cui meccanismo è attribuibile all'accumulo polmonare di bradichinina, sostanza P e prostaglandine. La tosse secca è motivo di interruzione della terapia per circa un quarto dei pazienti e colpisce maggiormente le donne (73).



L'incidenza di tosse secca con i sartani è minore, quindi può essere valutato un cambio di terapia per i pazienti che non tollerano gli ACE inibitori e aumentare l'aderenza alla terapia antipertensiva.

L'iperkaliemia è un evento avverso che raramente si manifesta in pazienti con normale funzionalità renale; è una diretta conseguenza della riduzione dell'aldosterone ed è tanto più marcata quanto maggiore è la compromissione renale. Infatti, insorge più frequentemente in pazienti con insufficienza renale cronica, diabete mellito o in soggetti che assumono contemporaneamente diuretici risparmiatori di potassio.

L'ipotensione di prima dose si osserva soprattutto in soggetti con reninemia elevata e si verifica più frequentemente con gli ACE inibitori a breve durata d'azione, mentre non è riportata nel caso degli ACE inibitori a lunga durata d'azione.

Altri effetti avversi sono rappresentati da rash cutanei di tipo morbilliforme o maculopapulari, con o senza prurito, disgeusia, neutropenia (generalmente reversibile e che tende a scomparire entro tre settimane dalla sospensione) ed epatotossicità (14, 74).

E' importante sottolineare che, in una percentuale estremamente ridotta di soggetti (0,1-0,2%) può insorgere angioedema, che si manifesta con rigonfiamento rapido di naso, labbra, lingua e glottide, accompagnato o meno da edema laringeo. Al momento della sospensione dell'ACE inibitore, l'angioedema scompare nell'arco di ore; in ogni caso, le vie aeree del paziente devono essere protette e, se necessario, vanno somministrati adrenalina, antistaminici e glucocorticoidi (75).

All'interno della classe degli ACE inibitori, le differenze nella struttura chimica possono essere responsabili di diversi profili di tossicità. Gli ACE inibitori che posseggono un gruppo sulfidrilico nella propria struttura chimica (captopril, spirapril e zofenopril) sono maggiormente inclini a dare disgeusia, rash cutanei e proteinuria. Il gruppo fosfinico, presente solo nel fosinopril, può essere responsabile di un aumento della severità delle reazioni avverse come tosse secca e ipotensione. Infine, il gruppo carbossilico, che caratterizza la maggior parte degli ACE inibitori (cilazapril, delapril, enalapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril e moexipril), è maggiormente correlato alle reazioni avverse gastrointestinali, come la nausea (76).

In virtù della loro selettività d'azione, i **sartani** furono inizialmente introdotti in commercio come farmaci potenzialmente a minor rischio di insorgenza delle tipiche reazioni avverse degli ACE inibitori. In realtà, sebbene l'incidenza di tosse e angioedema sia effettivamente minore rispetto agli ACE inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina non sono esenti dal rischio di eventi avversi. In primo luogo tali farmaci possono determinare l'insorgenza di **ipotensione sintomatica**, specialmente in soggetti che assumono già dosaggi elevati di diuretico, e possono esacerbare l'effetto di altri agenti ipotensivanti quando assunti in concomitanza.

Altre reazioni documentate sono rappresentate da cefalea, vertigini, dolori lombari e disturbi gastrointestinali. Tali farmaci, inoltre, possono essere responsabili di **aumenti dei livelli di potassio sierico** in pazienti con patologie renali o in terapia con diuretici risparmiatori di potassio.

L'incidenza di angioedema con i sartani è inferiore, pertanto, è possibile sostituire un ACE inibitore con un sartano in caso di comparsa di questo effetto avverso (77).

Per quanto riguarda gli effetti sul rene, nonostante la loro azione nefroprotettiva, sia ACE inibitori che sartani devono essere impiegati con prudenza e attenzione nei pazienti a rischio di peggioramento della funzione renale. In questi pazienti entrambe le classi di farmaci possono modificare la circolazione intrarenale in ragione della riduzione pressoria sistemica e della capacità di promuovere la vasodilatazione a livello della arteriola efferente glomerulare, che risulta uno dei punti di autoregolazione della pressione di filtrazione del glomerulo. In particolare i pazienti a rischio elevato sono i pazienti anziani che assumono altri farmaci che alterano la funzione renale (soprattutto anti-infiammatori non steroidei), i pazienti con insufficienza cardiaca grave e quelli con una elevata probabilità di stenosi dell'arteria renale (polivasculopatici e cardiopatici ischemici) nei quali il blocco eccessivo del sistema renina-angiotensina incrementa il rischio di insufficienza renale acuta. Il rischio, in generale, aumenta se il paziente assume dosi elevate di diuretici o se va incontro a disidratazione per la presenza di malattie concomitanti (es. diarrea o vomito); in questi casi, non appena i livelli di creatinina serica aumentano (> 50% indipendentemente dal valore di

base), è necessario interrompere il trattamento e indirizzare il paziente ad una indagine più approfondita sulle condizioni della sua attività renale (77).

In ultimo, sia gli **ACE inibitori** che i **sartani** sono assolutamente **controindicati in gravidanza**: nei primi mesi possono essere teratogeni, negli ultimi mesi possono causare problemi al feto e oligoidramnios (77).

In conseguenza di ciò non devono essere utilizzati (se non in rarissimi casi senza alternativa es. gravidanza in paziente con cardiomiopatia in fase di insufficienza cardiaca) anche nelle donne fertili che potrebbero andare incontro ad una gravidanza durante il trattamento e subire effetti teratogeni prima dell'accertamento dello stato di gravidanza stesso. Giova ricordare che i numerosi report clinici di assunzione di ACE-inibitori in maniera imprevedibile durante la gravidanza non hanno mai dimostrato la comparsa di complicanze riconducibili al farmaco, mentre nella maggioranza dei casi la gravidanza è proseguita e si è conclusa con successo. Ciò probabilmente in ragione della scarsa propensione dei bloccanti SRA ad attraversare la barriera emato-placentare, fenomeno che avviene con frequenza nell'animale da esperimento dal quale derivano le maggiori evidenze di teratogenicità. Tuttavia, la situazione resta ancora da definire e poichè vi sono alternative terapeutiche non esiste alcun motivo per fare use di inibitori del SRA quando esiste un ragionevole motivo per presumere la possibilità di una gravidanza.

### **3.4 Esistono delle differenze tra i vari ACE inibitori e sartani?**

Differenze tra i vari ACE inibitori e i vari sartani sono state rappresentate già nella trattazione degli aspetti farmacologici di tali farmaci. Gli ACE inibitori differiscono tra loro per la struttura chimica, la potenza, gli aspetti cinetici e per alcune indicazioni d'uso approvate. Inoltre, le varie molecole di ACE inibitori si differenziano anche per i dati di utilizzazione (dati OsMed) (38). Anche i sartani si differenziano tra loro sia per gli aspetti chimici, molecolari, cinetici, per talune indicazioni d'uso e per i dati di utilizzazione.

Vengono, qui, rappresentate anche le differenze che vi sono tra i vari ACE inibitori e i vari sartani da un punto di vista più prettamente clinico. Il confronto tra i vari agenti ACE inibitori indica che c'è una rimarchevole similarità nella capacità di ridurre la pressione arteriosa. La miglior stima di efficacia di diminuzione della pressione dei 14 principi attivi confrontati si colloca tra -6/-4 mmHg e -9/-5 mmHg (**60**). Analogamente, il confronto tra sartani indica che la stima di efficacia di diminuzione della pressione rientra nell'intervallo da -6/-3 mmHg a -10/-7 mmHg (**60**). Per entrambe le classi sono necessari studi di confronto diretto per determinare l'equivalenza tra i diversi agenti della stessa classe. Le **tabelle 5 e 6** riassumono le principali caratteristiche in termini di efficacia e sicurezza degli ACE inibitori e dei sartani.

Per quanto riguarda specifiche differenze sull'efficacia dei diversi principi attivi in varie popolazioni a rischio cardiovascolare (pazienti nel post-infarto, con insufficienza cardiaca o pregressa coronaropatia o ictus) l'evidenza, limitata agli end-point primari degli studi clinici, può essere riassunta nel modo seguente per gli ACE inibitori (si veda **tabella 5** per dettagli):

- benazepril: nessuna evidenza in sottopopolazioni a rischio
- captopril: evidenza positiva nel post-infarto e nell'insufficienza cardiaca
- enalapril: evidenza positiva nell'insufficienza cardiaca, evidenza negativa nell'infarto miocardico
- fosinopril: evidenza positiva nel post-infarto e nell'insufficienza cardiaca
- lisinopril: evidenza positiva nel post-infarto e nell'insufficienza cardiaca
- moexipril: nessuna evidenza in popolazioni a rischio
- perindopril: evidenza positiva nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica, particolarmente nei soggetti con pregresso ictus
- quinapril: evidenza negativa nei soggetti in prevenzione secondaria
- ramipril: evidenza positiva nell'infarto miocardico acuto e nella prevenzione cardiovascolare secondaria

- trandolapril: evidenza positiva nel post-infarto, evidenza non significativa nel paziente a rischio cardiovascolare
- zofenopril: evidenza positiva nell'infarto miocardico acuto, nel post-infarto e nell'insufficienza cardiaca

E per i sartani (si veda **tabella 6** per dettagli):

- candesartan: evidenza positiva nell'insufficienza cardiaca, evidenza contrastante nei pazienti con ictus
- eprosartan: evidenza positiva nei pazienti con ictus (parziale)
- irbesartan: evidenza positiva nel paziente diabetico con nefropatia (IDTN, IRMA-2); evidenza negativa nei pazienti con insufficienza cardiaca
- losartan: evidenza positiva nel paziente diabetico con nefropatia (RENAAL); evidenza positiva nell'insufficienza cardiaca, negativa nell'infarto acuto (OPTIMAAL)
- olmesartan: evidenza positiva di prevenzione microalbuminuria nei pazienti diabetici
- telmisartan: evidenza di non inferiorità nei soggetti con precedente patologia cardiovascolare o ad alto rischio o con ictus
- valsartan: evidenza positiva nell'insufficienza cardiaca e nel post-infarto, evidenza contrastante nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare

E' da tenere, inoltre, presente che la disponibilità di agenti a breve (captopril, enalapril) e lunga durata d'azione permette di modulare la terapia farmacologica in funzione delle caratteristiche del paziente e ottenere la migliore aderenza terapeutica soprattutto nella ipertensione arteriosa. Oggi è noto che la scelta di farmaci a lunga durata di azione porta ad avere un'efficacia migliore e una migliore copertura nell'arco delle 24 ore, come è stato dimostrato per i sartani nel trattamento della ipertensione arteriosa. Tre aspetti meritano di essere considerati in proposito: 1) differenti sartani

non solo mostrano differente efficacia, ma anche differente durata d'azione; 2) l'efficacia non è sempre la stessa tra i diversi composti se sono somministrati di giorno o di notte; 3) l'efficacia nelle ultime quattro ore, quelle più distanti dall'ultima assunzione, sembra essere dipendente dal tipo di sartano piuttosto che dal suo dosaggio. Ciò può dipendere dal fatto che l'influenza del dosaggio sull'efficacia antipertensiva è meno rilevante delle specifiche caratteristiche farmacologiche dei singoli principi attivi. Inoltre, le differenze sembrano essere più evidenti per la pressione diastolica.

In conclusione, i farmaci del SRA in commercio in Italia presentano caratteristiche differenziabili e appartengono a diverse classi farmacologiche cui corrispondono meccanismi d'azione complessivamente diversi a parità di effetto antipertensivo. Anche all'interno della stessa classe, i farmaci del SRA presentano differenze sia di tipo farmacocinetico che farmacodinamico, che sono alla base della differente risposta clinica a questi farmaci nelle diverse popolazioni di pazienti. Tali differenze, così come evidenziato nel documento, si esplicano non tanto nella riduzione della pressione arteriosa (dove tutti i farmaci mostrano un'efficacia sovrapponibile) quanto nell'efficacia clinica a lungo termine in pazienti con patologie correlate (ad esempio, infarto miocardico acuto, insufficienza cardiaca cronica, diabete, nefropatia o ictus) e nel profilo di tollerabilità e sicurezza di impiego, concetto alla base dell'aderenza alla terapia che risulta essere estremamente differente tra i vari farmaci anche all'interno della stessa classe.

#### **4. Appropriatezza nell'uso degli inibitori del sistema renina angiotensina**

Introdurre il concetto di appropriatezza per una classe di farmaci come gli inibitori del SRA, le cui evidenze di efficacia si applicano a pazienti spesso gravati da co-morbidità più o meno complesse, non è un esercizio semplice. Come sempre, se si considera la capacità di controllare la pressione arteriosa, il discorso che ne deriva è elementare ed ogni farmaco appare adeguato anche se alcune differenze sono emerse nei confronti diretti soprattutto tra le molecole di sartani e soprattutto a favore di olmesartan. Tuttavia, oggi prendere in considerazione soltanto il trattamento

antipertensivo non è giustificabile poichè meno del 20% dei pazienti presenta soltanto valori pressori elevati, mentre in oltre il 75% della popolazione ipertesa è presente almeno un fattore di rischio associato (in media 2 o 3). In questa ottica la scelta più appropriata non può essere la più generica, bensì, quella che risulta meglio integrata con le caratteristiche ed il profilo di rischio globale del paziente. Inoltre, uno dei problemi ancora insoluti oggi è quello della tolleranza soggettiva, che appare buona in assoluto per i farmaci inibitori del SRA e migliore per i sartani nell'ambito della famiglia degli inibitori del sistema renina-angiotensina. Questo è un altro aspetto della appropriatezza che non può essere trascurato soprattutto nei due estremi: i pazienti che assumono un solo farmaco e che potrebbero essere tentati a non assumerlo regolarmente se intrusivo della loro vita ed i soggetti (assai numerosi ed in buona salute!) che sono trattati con schemi di terapia complessa e nei quali il rischio di interruzione del trattamento è inversamente proporzionale alla tollerabilità soggettiva delle molecole.

Oggi gli inibitori del sistema renina-angiotensina trovano la loro applicazione prevalente in tutte le condizioni di ipertensione associate ad ogni forma di cardiopatia sia ischemica sia disfunzione ventricolare sinistra di vario grado. In questa ottica, non tutte le molecole possiedono evidenze dirette sia sul versante dei sartani che degli ACE-inibitori e i dati specifici sono riassunti nelle tabelle 2-6. In particolare, la distribuzione delle evidenze appare non uniforme per il trattamento dei pazienti con IMA in fase acuta (solo lisinopril, zofenopril e captopril hanno dati di efficacia) e per il trattamento dell'insufficienza cardiaca dove solo enalapril ed in parte lisinopril hanno in pratica dati diretti di efficacia, mentre le altre molecole hanno soprattutto evidenze legate alla disfunzione ventricolare post-infartuale. Conseguentemente, l'appropriatezza di impiego si applica anche nella identificazione delle molecole specifiche in quanto una semplice "equivalenza" basata sulle caratteristiche del meccanismo d'azione prevalente, come abbiamo visto nei capitoli precedenti, potrebbe tradursi in diversi livelli di efficacia. Un ruolo prioritario per gli inibitori del sistema renina-angiotensina è svolto nei pazienti con malattia diabetica, soprattutto se complicata da alterata funzione renale e proteinuria. In questo ambito, i dati di intervento sembrano privilegiare i sartani

per una maggiore selettività di azione, ma appare chiaro che in questo tipo di pazienti non si possa prescindere da queste classi di farmaci. Per quanto attiene alla differenza tra le due classi principali di farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina, soltanto valsartan e telmisartan hanno dati di confronto con placebo in popolazioni peraltro non ipertese e intolleranti agli ACE-inibitori e con evidenze di efficacia diverse e più evidenti per valsartan. A questi si aggiungono i dati nella nefropatia diabetica ottenuti con irbesartan e losartan che ne hanno dimostrato l'efficacia a largo spettro. Per questo motivo, oggi l'impiego di sartani appare appropriato in termini clinici nei pazienti con questa condizione ed in termini soggettivi in tutti i pazienti intolleranti agli ACE-inibitori o nei quali la complessità dello schema di terapia fa supporre che l'impiego di un farmaco in assoluto meglio tollerato possa tradursi in una efficacia più persistente. In tutti gli altri casi, gli ACE-inibitori conservano un loro ruolo prevalente che, come abbiamo sottolineato in precedenza, deriva soprattutto da un aspetto cronologico che li ha visti sviluppare con successo più precocemente e, di conseguenza, acquisire lo status di trattamento di riferimento. Naturalmente l'appropriatezza dell'impiego di farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina dipende anche da alcuni aspetti gestionali della terapia rappresentati dalla preferenza del paziente (oggi determinante per ogni farmaco), dalla necessità di assicurare una stabilità temporale delle terapie di successo, dalla stima periodica del risultato clinico e della tollerabilità soggettiva e dal livello di fidelizzazione del paziente nei confronti dello specifico prodotto che ha dimostrato, in quel caso, di essere efficace. Modifiche della terapia di tipo quantitativo e qualitativo dovrebbero essere prese in considerazione alla luce di risultati clinici insoddisfacenti o parziali e dopo l'accertamento che i principi di adeguatezza terapeutica (tipo di paziente, dosi e modalità di somministrazione) siano stati rispettati.



## 5. Conclusioni

In particolare, i dati discussi in questo documento consentono di trarre le seguenti conclusioni:

- tutti i farmaci inibitori del SRA presentano un'efficacia sovrapponibile nel ridurre la pressione arteriosa;
- tuttavia, essi si differenziano sia per quanto riguarda le caratteristiche farmacologiche (farmacocinetica e farmacodinamica) che per l'efficacia nel trattamento delle diverse comorbidità cardiovascolari spesso associate a patologie come l'ipertensione arteriosa (es. infarto miocardico acuto, insufficienza cardiaca cronica, diabete mellito, ictus e nefropatia con o senza proteinuria);
- per questi motivi nella scelta dell'inibitore del SRA più appropriato è fondamentale tenere in considerazione sia le caratteristiche cliniche del paziente ed in particolare la presenza di comorbidità, sia le caratteristiche farmacologiche dei diversi composti con la finalità di scegliere il farmaco in grado di garantire la maggiore efficacia a breve e lungo termine in termini di prevenzione cardiovascolare e non solo di controllo della patologia;
- si sottolinea, inoltre, come una volta raggiunti gli obiettivi terapeutici previsti, sia fondamentale mantenere la terapia efficace in corso per consolidare il risultato in termini di efficacia a lungo termine. Aspetto nodale di tale strategia è la promozione dell'aderenza al trattamento che è un obiettivo concreto che si può agevolmente raggiungere con i farmaci inibitori del SRA in ragione della loro elevata tollerabilità soggettiva a patto però di orientare la scelta in termini di:  
a) adeguatezza del farmaco rispetto al paziente, b) caratteristiche intrinseche di tollerabilità delle diverse molecole e c) continuità nelle scelte terapeutiche efficaci.

In conclusione, anche se il sistema renina-angiotensina è stato molto studiato, le recenti ricerche su di esso stanno dimostrando che vi sono tanti aspetti ancora da chiarire e soprattutto ulteriori mediatori da prendere in considerazione, anche per lo sviluppo di nuove molecole che possano agire

su tale sistema. Al momento i farmaci più importanti che modulano il sistema renina-angiotensina, ACE-inibitori e sartani, agiscono, come dimostrato da dati sperimentali e da molti dati clinici, in maniera efficace nell'ipertensione arteriosa, nell'insufficienza cardiaca e nella cardiopatia ischemica. Sono farmaci dotati oltre che di buona efficacia anche di ottima tollerabilità e questo è dimostrato dal fatto che sono i farmaci più prescritti per le patologie indicate. Tali farmaci presentano differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche tra loro, per cui resta il ruolo centrale del medico, di medicina generale e/o specialista, che deve scegliere di volta in volta il farmaco che ritiene più appropriato, tenendo conto anche di co-morbidità che potrebbe presentare il paziente in trattamento.

Il Position Paper tratta proprio questi aspetti e cerca di dare risposte agli interrogativi che il medico si pone quotidianamente nella propria pratica clinica.

## **6. Bibliografia**

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N *et al.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903–1913.
2. Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972; 52:570–583.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K *et al.* Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press.* 2014 Feb;23:3-16.
4. Perk J, De Backer G, Gohlke H *et al.* European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European society of cardiology and other

societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Int J Behav Med.* 2012;19:403-88.

5. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J *et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106–1110.

6. European Heart Network. *European Cardiovascular Disease Statistics.* 2008 Edition.

7. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137–1146.

8. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S *et al.* HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011;8: 1308–1339.

9. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ *et al.* Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001;141:735–741.

10. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34:2949-3003.

11. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD *et al.* ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:803-69.

12. Chen D, Coffman TM. AT1 Angiotensin receptors-vascular and renal epithelial pathways for blood pressure regulation. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2015;21:122-126.

13. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB *et al.* Classical Renin-Angiotensin system in kidney physiology. *Compr Physiol.* 2014;4:1201-28.

14. Capuano A, Rossi F. Farmaci del sistema cardiovascolare del sangue e del rene. In: Rossi F, Cuomo V, Riccardi C. Farmacologia: principi di base e applicazioni terapeutiche – II Ed. Torino: Edizione Minerva Medica, 2011.
15. Batenburg WW, Danser AH. (Pro)renin and its receptors: pathophysiological implications. *Clin Sci (Lond)*. 2012;1;123:121-33.
16. Hamada K, Taniguchi Y, Shimamura Y *et al*. Serum level of soluble (pro)renin receptor is modulated in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17:848-56.
17. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J *et al*. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int*. 2006;69:105-13.
18. Beril T, Dendorfer A, De Vries R *et al*. Bradykinin potentiation by ACE inhibitors: a matter of metabolism. *Br J Pharmacol*. 2002; 137: 276–284.
19. Sim MK. Des-aspartate-angiotensin I, a novel angiotensin AT1 receptor drug. *Eur J Pharmacol*. 2015.
20. John N. Chymase: the other ACE?. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010; 298: F35–F36.
21. Romero CA, Orias M, Weir MR. Novel RAAS agonist and antagonists: clinical applications and controversies. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:242-252.
22. Dzau VJ. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med*. 1993;153:937-42
23. Ferrão FM, Lara LS, Lowe J. Renin-angiotensin system in the kidney: What is new? *World J Nephrol*. 2014;3:64-76.
24. Etelvino GM, Peluso AA, Santos RA. New components of the renin-angiotensin system: alamandine and the MAS-related G protein-coupled receptor D. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16:433.

- 25.** Von Lueder T, Atar D, Krum H. Current role of neprilysin in hypertension and heart failure. *Pharmacology & Therapeutics*. 2014;144; 41-49.
- 26.** Lagenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*. 2012; 9:4.
- 27.** Dandan RH. Renin and angiotensin. In: Brunton LB, Chabner B, Knollman B et al. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
- 28.** Reid JL. From kinetics to dynamics: are there differences between ACE inhibitors? *Eur Heart J*. 1997;18 Suppl E:E14-8
- 29.** Piepho RW. Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Am J Health Syst Pharm*. 2000;57 Suppl 1:S3-7.
- 30.** Konstam MA. Angiotensin converting enzyme inhibition in asymptomatic left ventricular systolic dysfunction and early heart failure. *Eur Heart J*. 1995; Suppl N:59-64.
- 31.** Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW *et al*. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation*. 1992;86:431-8.
- 32.** Tiefenbacher CP, Friedrich S, Bleeke T *et al*. ACE inhibitors and statins acutely improve endothelial dysfunction of human coronary arterioles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286: 1425-32.
- 33.** Ruilope LM, Redón J, Schmieder R. Cardiovascular risk reduction by reversing endothelial dysfunction: ARBs, ACE inhibitors, or both? Expectations from the ONTARGET Trial Programme. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3:1-9.
- 34.** Brenner BM, Zagrobelny J. Clinical renoprotection trials involving angiotensin II-receptor antagonists and angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Kidney Int Suppl*. 2003;S77-85.

- 35.** Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Cardiovascular Drugs. Circulation.* 1998; 97: 1411-1420.
- 36.** Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD. 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;12:665-72.
- 37.** Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study *Circulation.* 1997;96:4239-45.
- 38.** Brenner BM, Zagrobelny J. Clinical renoprotection trials involving angiotensin II-receptor antagonists and angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Kidney Int Suppl.* 2003;S77-85.
- 39.** L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed (gennaio-settembre 2014).
- 40.** Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;302:237-43.
- 41.** Meredith P. Comparative ARB pharmacology. *Br J Cardiol* 2010; 17:s3-s5.
- 42.** Makani H, Bangalore S, Supariwala A. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers as monotherapy as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35:1732-42.
- 43.** Sandset EC, Bath PM, Boysen G *et al.* The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet.* 2011;377:741-50.
- 44.** Nickenig G, Ostergren J, Struijker-Boudier H. Clinical evidence for the cardiovascular benefits of angiotensin receptor blockers. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006;7:S1-7.

45. Ostergren JB J. Angiotensin receptor blockade with candesartan in heart failure: findings from the Candesartan in Heart failure--assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. *Hypertens Suppl.* 2006;24:S3-7.
46. Shamsad F, Kenchaiah S, Finn P *et al.* Fatal myocardial rupture after acute myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both: the VALsartan In Acute myocardial iNfarctIon Trial (VALIANT). *Am Heart J.* 2010;160:145-51.
47. Pitt B, Segal R, Martinez FA. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE *Lancet.* 1997;349:747-52.
48. Willenheimer R. Angiotensin receptor blockers in heart failure after the ELITE II trial *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2000;1:79–82.
49. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan.* *Lancet.* 2002;360:752-60.
50. Kobori H, Mori H, Masaki T *et al.* Angiotensin II blockade and renal protection. *Curr Pharm Des.* 2013;19:3033-42.
51. Makino H, Haneda M, Babazono T *et al.* Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:1577-8.
52. Kizer JR, Dahlöf B, Kjeldsen SE *et al.* Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension.* 2005;45:46-52.
53. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33:2088–2097.

- 54.** Strauss MH, Hall AS. Do angiotensin receptor blockers increase the risk of myocardial infarction?: Angiotensin Receptor Blockers May increase risk of Myocardial Infarction: Unraveling the ARB-MI Paradox. *Circulation* 2006; 114:838–854.
- 55.** Savarese G, Costanzo P, Cleland JG *et al.* A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and Angiotensin receptor blockers: a critical review of the evidence. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014 Jun;14:167-73.
- 56.** ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547–1559.
- 57.** 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *Journal of Hypertension* 2013, 31:1281–1357.
- 58.** Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies *BMJ*. 2009;338:b1665.
- 59.** Verdecchia P, Gentile G, Angeli F *et al.* Beyond blood pressure: evidence for cardiovascular, cerebrovascular, and renal protective effects of renin-angiotensin system blockers. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2012;6:81-91.
- 60.** Heran BS, Musini VM, Bassett K *et al.* Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;4.
- 61.** Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP *et al.* Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369:1208–1219.
- 62.** Kunz R, Friedrich C, Wolbers M *et al.* Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the rennin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148:30–48.



- 63.** Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP *et al.* Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial. *J Hypertens* 2011; 29:207–216.
- 64.** Haller H, Ito S, Izzo JL Jr *et al.* ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364:907– 917.
- 65.** Kolesnyk I, Struijk DG, Dekker FW *et al.* Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in patients with chronic kidney disease. *Neth J Med.* 2010 Jan;68:15-23.
- 66.** Schneider MP, Hua TA, Böhm M *et al.* Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;25;55:2299-307.
- 67.** Khatib R, Joseph P, Briel M *et al.* Blockade of the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) for primary prevention of non-valvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol;* 2012.
- 68.** Cooper M. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes and its vascular complications. *Am J Hypertens,* 2004; 17: 16S–20S.
- 69.** Al-Mallah M, Khawaja O, Sinno M *et al.* Do angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers prevent diabetes mellitus? A meta-analysis. *Cardiol J.* 2010;17:448-56.
- 70.** McAlister FA. Renin Angiotension System Modulator Meta-Analysis Investigators. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers are beneficial in normotensive atherosclerotic patients: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2012;33:505-14.
- 71.** Danchin N, Cucherat M, Thuillez C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166:787-96.

- 72.** Mancia G, Zambon A, Soranna D *et al.* Factors involved in the discontinuation of antihypertensive drug therapy: an analysis from real life data. *J Hypertens* 2014; 32:1708–1716.
- 73.** Cleland JG, Tendera M, Adamus J *et al.* PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006 Oct;27(19):2338-45.
- 74.** Parish RC, Miller LJ. *Drug Saf.* Adverse effects of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. An update 1992;7:14-31.
- 75.** Campo P, Fernandez TD, Canto G *et al.* Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13:337-44..
- 76.** Sangole NV, Dadkar VN. Adverse drug reaction monitoring with angiotensin converting enzyme inhibitors: A prospective, randomized, open-label, comparative study. *Indian J Pharmacol.* 2010;42:27-31.
- 77.** Ritter JM. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension. *Brit Med J.* 2011;342: 1673-1680.

## 7. Tabelle e figure

**Tabella 1. Classificazione, in base alla struttura chimica, degli ACE inibitori.**

<b>Gruppo sulfidrilico</b>	<b>Gruppo carbossilico</b>	<b>Gruppo fosfinico</b>
alecepril	benazepril	fosinopril
altiopril	cilazapril	
captopril	delapril	
spirapril	enalapril	
zofenopril	lisinopril	
	perindopril	
	quinapril	
	ramipril	
	trandolapril	
	moexipril	

---

**Tabella 2. Indicazioni d'uso degli ACE inibitori.**

ACE-inibitore	Indicazioni d'uso					
	Ipertensione arteriosa	Insufficienza cardiaca	IMA	Nefropatia diabetica	Nefropatia non diabetica	Riduzione rischio CV
captopril	sì	sì	sì	sì		
cilazapril	sì	sì				
delapril	sì	sì				
enalapril	sì	sì				
fosinopril	sì	sì				
lisinopril	sì	sì	sì	sì		
moexipril	sì					
perindopril	sì	sì				coronaropatia stabile: pazienti con una anamnesi di infarto miocardico e/o rivascularizzazione
quinapril	sì	sì				
ramipril	sì	sì	sì	sì	si	sì
spirapril	sì					
trandolapril	sì		sì			
zofenopril	sì		sì			

**(Fonte dati: Banca Dati AIFA 2015)**

**Tabella 3. Indicazioni d'uso dei sartani.**

Sartano	Indicazioni d'uso				
	Ipertensione arteriosa	Prevenzione cardiovascolare	Insufficienza cardiaca	Nefropatia diabetica	IMA
azilsartan	sì				
candesartan	sì		sì		
eprosartan	sì				
irbesartan	sì			trattamento della malattia renale nei pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2 come parte di un trattamento farmacologico antipertensivo	
losartan	sì	riduzione del rischio di eventi CV maggiori e di ictus in pazienti adulti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata con ECG	sì	trattamento della patologia renale in pazienti adulti con ipertensione e diabete mellito di tipo 2 con proteinuria $\geq 0,5$ g/die nel contesto di una terapia antipertensiva	
olmesartan	sì				
telmisartan	sì	storia di coronaropatia, ictus o malattia arteriosa periferica o diabete mellito di tipo 2 con danno documentato degli organi bersaglio		sì	
valsartan	sì		sì		sì

(Fonte dati: Banca Dati AIFA 2015)

**Tabella 4. Indicazioni specifiche di ACE inibitori e sartani (Mancia, 2013) (\*no RCT)**

	<b>ACEI</b>	<b>ARB</b>
<b>Ipertensione arteriosa</b>	+	+
<b>Ipertrofia ventricolare sinistra</b>	+	+
<b>Aterosclerosi asintomatica</b>	+	-
<b>Arteriopatia periferica</b>	+	-
<b>Microalbuminuria</b>	+	+
<b>Disfunzione renale</b>	+	+
<b>Infarto miocardico acuto</b>	+	-
<b>Disfunzione ventricolare post-IMA</b>	+	+
<b>Insufficienza cardiaca</b>	+	+
<b>Prevenzione della fibrillazione atriale</b>	+	+
<b>Sindrome metabolica</b>	+(*)	+(*)
<b>Diabete mellito</b>	+	+

**Tabella 5. Efficacia e sicurezza dei singoli principi attivi per gli ACE inibitori in base ai vari studi condotti.**

<b>Principio attivo</b>	<b>Efficacia nel controllo della pressione</b> [Heran 2009; Matchar, 2010]	<b>Efficacia sulla mortalità e morbilità</b> [Ma, 2010]	<b>Tollerabilità</b> [Magellan, 2012]
<b>benazepril</b>	Dose 20- 80 mg/die. Riduzione SBP -8.70 (95% CI: -11.43, -5.97) mm Hg Riduzione DBP - 4.92 (95% CI: -6.47, -3.36) mm Hg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio ACCOMPLISH (2008) riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ipertesi ad alto rischio in combinazione con calcio-antagonista o diuretico</li> </ul>	Cefalea 6.2% Vertigini 3.6% Tosse 1.2% Angioedema 0.5%
<b>captopril</b>	Dose 37.5 mg/die Riduzione SBP -9.68 (95% CI -11.73, -7.63) mm Hg Riduzione DBP -5.43 (95% CI -6.47, -4.40) mm Hg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio ISIS 4 (1995) nell'immediato post-infarto: riduzione della mortalità del 7% (p=0.02)</li> <li>• Studio CCS-1 (1995) nell'immediato post-infarto: riduzione non significativa della mortalità a 4 settimane (p=0.300)</li> <li>• Studio SAVE (1992) nel post-infarto con insufficienza cardiaca: riduzione della mortalità 19% (p=0.019)</li> </ul>	Cefalea 0.5-2% Vertigini 0.5-2% Tosse 0.5-2% Angioedema 0.001%
<b>enalapril</b>	Dose 20 mg/die Riduzione SBP -8.66 (95% CI -10.48, -6.84) mm Hg Riduzione DBP -4.80 (95% CI -5.81, -3.79) mm Hg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio CONSENSUS nell'insufficienza cardiaca (1987): riduzione mortalità a 6 mesi del 40% (p=0.002); riduzione mortalità a 1 anno 31% (p=0.001).</li> <li>• Studio CONSENSUS-II somministrazione immediata nel post-infarto (1992): nessun effetto significativo sulla mortalità</li> <li>• Studio SOLVD Treatment (1991) nell'insufficienza cardiaca e FE ≤ 35%(1991): riduzione mortalità 16% (p=0.0036) alla dose di 2.5-20 mg b.i.d.</li> <li>• Studio SOLVD Prevention (1992) in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica non in trattamento (FE ≤ 35%) riduzione di mortalità cardiovascolare o insorgenza insufficienza cardiaca conclamata del 29% (p&lt;0.001) alla dose di 2.5-10 mg b.i.d.</li> <li>• Studio V-HeFT II nell' insufficienza cardiaca (1991): riduzione della mortalità a 2 anni del 28% (p=0.02)</li> </ul>	Cefalea 3% Vertigini 4.3% Tosse 2.2% Angioedema 0.2%
<b>fosinopril</b>	Dose 20 mg/die Riduzione SBP -7.62 (95% CI -11.07, -4.17) mm Hg Riduzione DBP -5.00 (95% CI -6.94, -3.05) mm Hg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio FEST nell'insufficienza cardiaca (1995): riduzione del peggioramento dell'insufficienza cardiaca (8 vs. 20%; p=0.002), senza modificare la mortalità</li> <li>• Studio FAMIS (1997) nel post-infarto: riduzione del 30% di mortalità e insufficienza cardiaca (p=0.05)</li> </ul>	Cefalea >1% Vertigini 1.6% Tosse 2.2% Angioedema 0.2-1%
<b>lisinopril</b>	Dose 10-80 mg/die Riduzione SBP -8.00 (95% CI -10.14, -5.85) mm Hg Riduzione DBP -4.76 (95% CI -5.92, -3.60) mm Hg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio GISSI 3 nel post-infarto (1997) riduzione della mortalità a 6 settimane 12% (p&lt;0.05); riduzione della mortalità a 6 mesi 6% (p=0.03)</li> <li>• Studio ATLAS (1999) nell'insufficienza cardiaca riduzione del 12% della mortalità o ospedalizzazione con alta rispetto a bassa dose (p&lt;0.002)</li> <li>• Studio ALLHAT (2002) in pazienti ipertesi efficacia sovrapponibile a amlodipina nella riduzione della mortalità cardiovascolare e insorgenza di infarto miocardico non fatale</li> </ul>	Cefalea 5.3% Vertigini 2.5% Tosse 3.5% Angioedema 0.1%
<b>moexipril</b>	Dose 15 mg/die Riduzione SBP -8.45 (95% CI -11.99, -4.91) mm Hg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nessuna evidenza</li> </ul>	Cefalea >1% Vertigini 4.3% Tosse 6.1%

	Riduzione DBP -4.38 (95% CI -6.29, -2.46) mm Hg		Angioedema <0.5%
<b>perindopril</b>	Dose 4-16 mg/die Riduzione SBP -7.09 (95% CI -9.56, -4.61) mm Hg Riduzione DBP -5.02 (95% CI -6.22, -3.82) mm Hg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio PROGRESS nella prevenzione secondaria dell'ictus (2001): riduzione del rischio di ictus 28% (p&lt;0.0001)</li> <li>• Studio EUROPA (2003) in pazienti coronaropatici riduzione del 20% del rischio di eventi cardiovascolari (p=0.0003)</li> <li>• Studio PREAMI (2006) in pazienti anziani con precedente infarto riduzione del 78% del rischio di eventi cardiovascolari (p&lt;0.001)</li> <li>• Studio ADVANCE (2007) in combinazione con indapamide in pazienti diabetici di tipo II riduzione del 9% del rischio di eventi maggiori micro e macrovascolari (p=0.04) e della mortalità cardiovascolare del 18% (p=0.03.)</li> <li>• Studio HYVET (2008) in combinazione con indapamide in pazienti ipertesi con età ≥ 80 anni riduzione del 30% di ictus fatale e non (p=0.06)</li> </ul>	Cefalea 23.8% Vertigini 8.2% Tosse 12% Angioedema 0.1%
<b>quinapril</b>	Dose 20 mg/die Riduzione SBP -7.05 (95% CI -11.26, -2.84) mm Hg Riduzione DBP -3.35 (95% CI -5.98, -0.72) mm Hg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio QUIET (2001) in pazienti con coronaropatia: simile incidenza di eventi ischemici rispetto al placebo</li> </ul>	Cefalea 5.6% Vertigini 3.9% Tosse 2% Angioedema 0.1%
<b>ramipril</b>	Dose 5-10 mg/die Riduzione SBP -6.29 (95% CI -9.26, -3.32) mm Hg Riduzione DBP -4.14 (95% CI -5.81, -2.48) mm Hg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio HOPE (2000) nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare in prevenzione secondaria (2001): riduzione della mortalità del 16% (p=0.005)</li> <li>• Studio AIRE (1993) nei soggetti post infarto miocardico e insufficienza cardiaca: riduzione della mortalità del 27% (p=0.002)</li> <li>• Studio AIREX (1997) (estensione di AIRE) conferma del beneficio a lungo termine (3 anni di follow-up)</li> </ul>	Cefalea 5.4% Vertigini 2.2% Tosse 12% Angioedema 0.3%
<b>trandolapril</b>	Dose 1-16 mg/die Riduzione SBP -7.31 (95% CI -8.85, -5.77) mm Hg Riduzione DBP -4.42 (95% CI -5.24, -3.60) mm Hg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio TRACE (1995) nel post-infarto: riduzione della mortalità, morte improvvisa e progressione dell'insufficienza cardiaca del 25-30% (p&lt;0.05)</li> <li>• Studio PEACE (2004) pazienti con patologia coronarica e funzione ventricolare normale o leggermente ridotta: riduzione non significativa degli eventi cardiovascolari del 4% (p=0.43)</li> </ul>	Cefalea >1% Vertigini 1.3% Tosse 1.9% Angioedema 0.13%
<b>zofenopril</b>	Dose 30-60 mg/die Riduzione SBP -18 mm Hg Riduzione DBP -14 mm Hg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio SMILE Pilota (1991) con obiettivo di safety nel trattamento precoce dell'infarto miocardico acuto</li> <li>• Studio SMILE (1995) nel post-infarto: riduzione della mortalità o insufficienza cardiaca a 6 mesi del 34% (p=0.018)</li> <li>• Studio SMILE-2 (2003) nel post-infarto: minore ipotensione con zofenopril</li> <li>• Studio SMILE-3 (2007) nel post-infarto: maggiore efficacia di zofenopril rispetto al placebo sugli eventi ischemici post -infartuali (p=0.001)</li> <li>• Studio SMILE-4 (2012) nel post infarto con disfunzione ventricolare sinistra: superiore riduzione del 30% (p=0.028) con zofenopril + ASA rispetto a ramipril + ASA degli eventi cardiovascolari</li> </ul>	Cefalea, vertigini, tosse nelle stesse percentuali degli altri ACEI*

Dose= dose che ha dimostrato una risposta significativamente migliore della dose inferiore ad essa, ma che non ha mostrato differenza significativa nella grandezza dell'effetto rispetto alle dosi maggiori (*Heran, 2009*).



**Tabella 6. Efficacia e sicurezza dei singoli principi attivi per i sartani in base ai vari studi condotti.**

<b>Principio attivo</b>	<b>Efficacia nel controllo della pressione</b> [Heran, 2009]	<b>Efficacia sulla mortalità e morbilità</b> [Ma, 2010]	<b>Tollerabilità</b> [Synergies, 2011]
<b>candesartan</b>	Dose 4-32 mg/die Riduzione SBP -8.93 (95% CI -11.37, -6.50) mm Hg Riduzione DBP -5.59 (95%vCI -6.95, -4.22) mm Hg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio CHARM (2003) nei pazienti con insufficienza cardiaca: riduzione della mortalità cardiovascolare e di ospedalizzazione per arresto cardiaco del 23% (p&lt;0.001)</li> <li>• Studio ACCESS (2003) in pazienti con ictus: riduzione del rischio di mortalità del 60% (p=0.07) e del numero di eventi vascolari 47.6% (p=0.026)</li> <li>• Studio SCOPE (2003) in anziani: riduzione del rischio di ictus non fatale 27.8% (p=0.04) e di tutti gli ictus 23.6% (p=0.056)</li> </ul>	Vertigini 4% Edema <1% Infezioni alle vie respiratorie superiori 6%
<b>eprosartan</b>	Dose 600-1200 mg/die Riduzione SBP -6.79 (95% CI -9.35,-4.22) mm Hg Riduzione DBP mm Hg -5.12 (95% CI -6.64, -3.60)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio MOSES (2005) nei pazienti con ictus: riduzione del rischio combinato di eventi cardiovascolari del 21% (p=0.014) e di eventi cerebrovascolari del 25% (p=0.03) rispetto a un calcio-antagonista</li> </ul>	Vertigini ≥1% Edema <1% Infezioni alle vie respiratorie superiori 8%
<b>irbesartan</b>	Dose 75-300 mg/die Riduzione SBP -7.91 (95% CI -9.16, -6.67) mm Hg Riduzione DBP mm Hg -5.09 (95% CI -5.82, -4.36)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio I-PRESERVE (2010) nell' insufficienza cardiaca con funzione ventricolare sinistra conservata: nessuna efficacia sulla mortalità.</li> <li>• Studio IDNT (2001) in pazienti ipertesi con diabete tipo 2 e nefropatia riduzione dell' end point primario (raddoppio concentrazione creatinina serica basale; sviluppo di nefropatia end-stage; mortalità da tutte le cause) del 20% vs placebo (p=0.02) e del 23% vs amlodipina (p=0.006)</li> </ul>	Vertigini ≥1% Edema ≥1% Infezioni alle vie respiratorie superiori NR
<b>losartan</b>	Dose 50-150 mg/die Riduzione SBP -6.64 (95% CI -7.59, -5.68) mm Hg Riduzione DBP -3.59 (95% CI -4.17, -3.00) mm Hg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio ELITE (1997) in anziani con insufficienza cardiaca: riduzione del 46% delle morti rispetto a captopril (p=0.035)</li> <li>• Studio ELITE II (2000) in anziani con insufficienza cardiaca: rispetto a captopril simile efficacia</li> <li>• Studio LIFE (2002) in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata mediante ecg: rispetto a atenololo riduzione del rischio di ictus del 25% (p=0.001)</li> <li>• Studio OPTIMAAL (2002) in pazienti con insufficienza cardiaca o disfunzione ventricolare sinistra post-infarto captopril meglio di losartan sulla mortalità totale; losartan meglio tollerato e meno interrotto</li> <li>• Studio RENAAL (2001) in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e nefropatia riduzione dell' end point primario (raddoppio concentrazione creatinina serica basale; sviluppo di nefropatia end-stage; mortalità da tutte le cause) del 16% (p=0.02)</li> </ul>	Vertigini 3% Edema ≥1% Infezioni alle vie respiratorie superiori 8%
<b>olmesartan</b>	Dose 20-40 mg/die Riduzione SBP -10.39 (95% CI -13.36,-7.42) mm Hg Riduzione DBP -7.31 (95% CI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio Lin [Hypertension, 2014] e Walker [Pharmacoepidemiology and drug safety, 2014] mortalità ridotta in pazienti ipertesi con olmesartan in maniera simile ad altri</li> </ul>	Vertigini 1% Edema Riportato Infezioni alle vie respiratorie

	-8.92, -4.40) mm Hg	ARB <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio ROADMAP (2001) in pazienti diabetici riduzione dell'end-point primario(tempo d'insorgenza di microalbuminuria) del 23% (p=0.01); lieve incremento di eventi cardiovascolari fatali (0,7%) vs placebo (0,1%)</li> </ul>	superiori NR
<b>telmisartan</b>	Dose 20-160 mg/die Riduzione SBP 8.38 (95% CI -9.69,-7.07) mm Hg Riduzione DBP -6.69 (95% CI -7.74, -5.64) mm Hg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio PROFESS (2008) in pazienti con ictus: non riduce significativamente il rischio di recidiva di ictus o altri eventi cardiovascolari</li> <li>• Studio TRANSCEND (2008) in pazienti con precedente patologia cardiovascolare intolleranti agli ACE-inibitori: non riduce significativamente il rischio di complicanze CV</li> <li>• Studio ONTARGET (2008) in pazienti con precedente patologia cardiovascolare: telmisartan equivalente a ramipril ed alla combinazione dei due nella prevenzione di eventi cardiovascolari</li> </ul>	Vertigini 1% Edema >0.3% Infezioni alle vie respiratorie superiori 7%
<b>valsartan</b>	Dose 80-320 mg/die Riduzione SBP -7.10 (95% CI -8.30,-5.90) mm Hg Riduzione DBP -4.34 (95% CI -4.96, -3.72) mm Hg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio JIKEI (2007) in pazienti ad alto rischio cardiovascolare: riduzione del rischio di mortalità cardiovascolare 39% (P=0.0002)</li> <li>• Studio VaL-HeFT (2001) nell' insufficienza cardiaca: riduzione del 13% della mortalità e morbilità (p=0.009)</li> <li>• Studio VALIANT (2003) in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra post-infarto valsartan efficace come captopril</li> <li>• Studio VALUE (2004) in pazienti ad alto rischio cardiovascolare: nessuna differenza nella mortalità e morbilità rispetto ad amlodipina</li> </ul>	Vertigini >1% Edema >1% Infezioni alle vie respiratorie superiori >1%

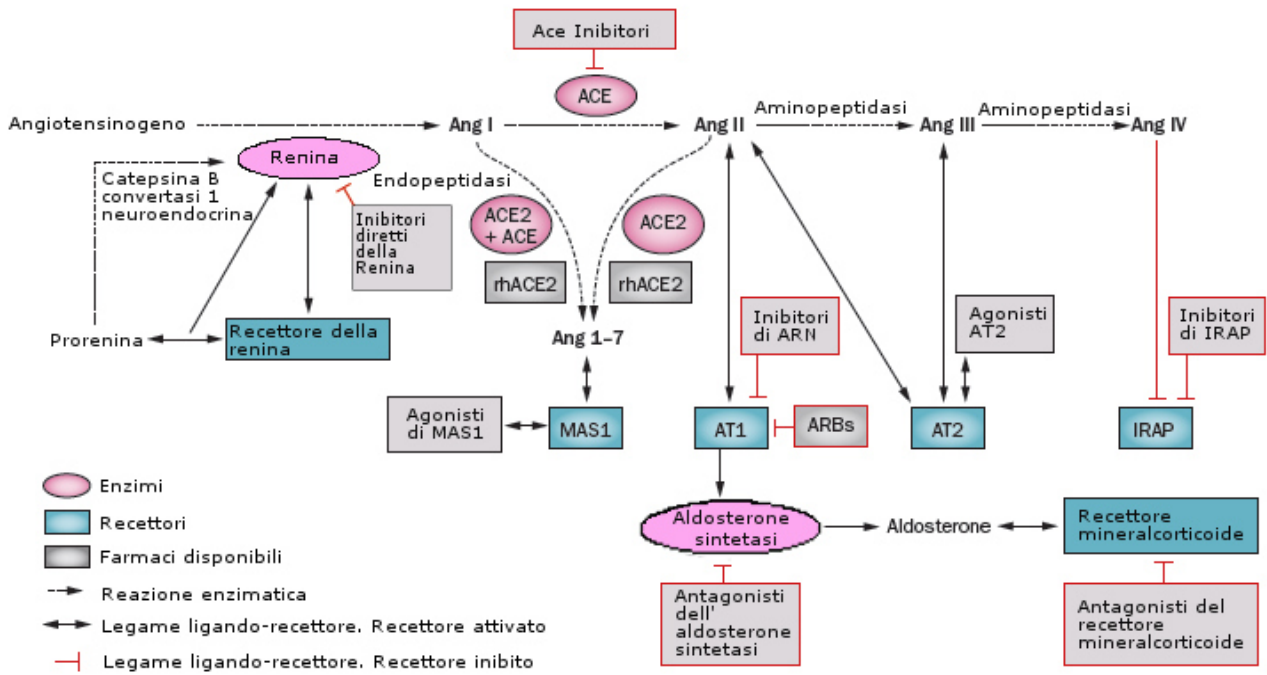


Figura 1. Sistema renina angiotensina aldosterone e sua modulazione (modificata da *Romero et al. 2015*).

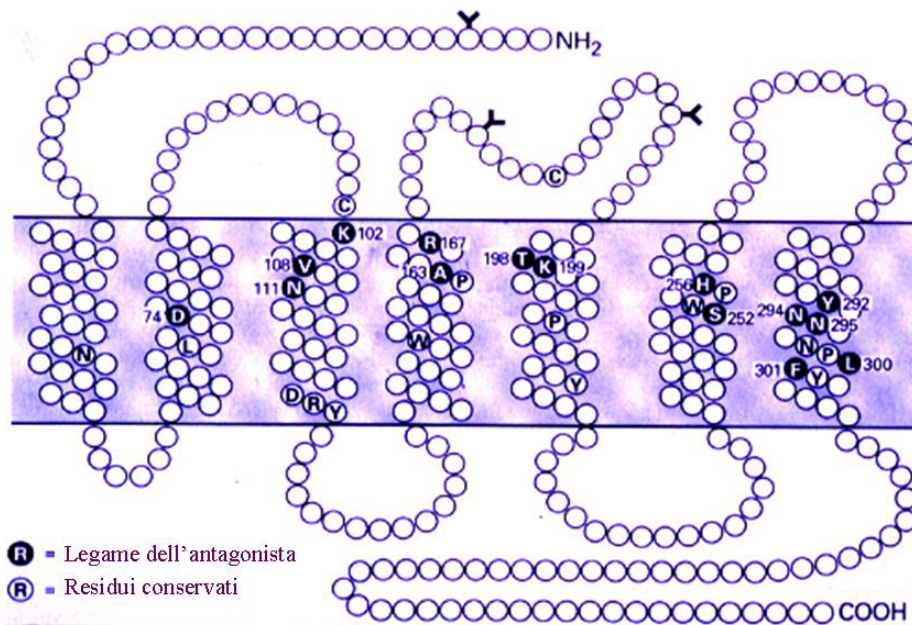


Figura 2. Recettore AT1 per l'angiotensina II (modificata da *American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. Pharmacological Reviews, ed.2000*).

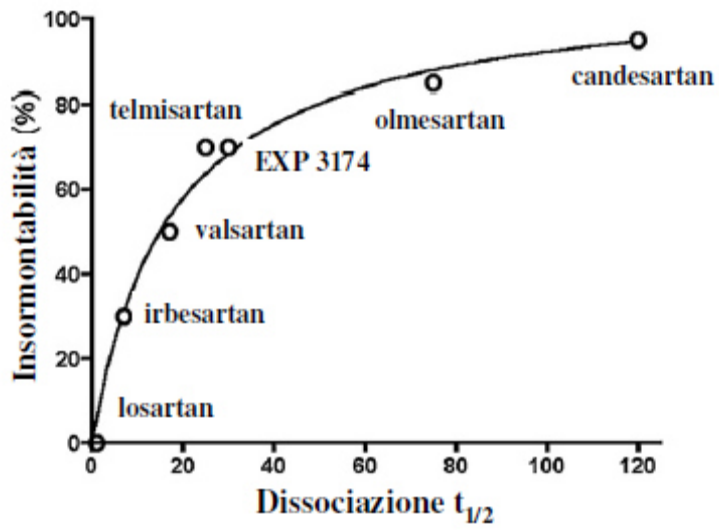


Figura 3. Grado di insormontabilità di legame di alcuni dei principali sartani. (da *Van Liefde et al. 2009*).