

# Il punto sui nuovi farmaci contro l'ipertensione

## *New drugs against hypertension: an update*

G. Pinna,\* A. La Grotta\*\*

\*Responsabile nazionale FADOI Area Ipertensione

\*\*Dirigente Medicina Interna, Responsabile Ambulatorio Ipertensione ed Endocrinologia ASL 19, Asti

### Abstract

**Background.** Considerate le dimensioni mondiali, gli altissimi costi determinati dall'ipertensione arteriosa e la necessità di prolungare la terapia per tutta la vita si rende necessaria l'utilizzazione di farmaci sempre più efficaci, manovrabili e privi di effetti collaterali.

**Materiali e metodi.** È stata effettuata una ricerca bibliografica sui lavori pubblicati in lingua inglese negli ultimi 3 anni utilizzando le parole chiave: hypertension treatment, aliskiren, eplerenone, omapatrilat.

**Conclusioni.** La ricerca sui nuovi farmaci antipertensivi, oltre a individuare alcuni aspetti innovativi di molecole pur non recentissime (quali la doppia inibizione con ACEI e ARB), punta soprattutto sul sistema renina-angiotensina (RAS) con l'aliskiren, primo inibitore della renina in fase di lancio commerciale, e per il futuro sulla terapia genica e sulla vaccinazione contro costituenti del sistema. Ha subito invece un arresto la terapia con inibitori delle vasopeptidasi, che pure avevano delle prospettive teoriche molto promettenti, vista la capacità di esercitare una doppia inibizione sull'ACE e sulle endopeptidasi, a causa della possibilità di provocare angioedema. L'eplerenone, inibitore dell'aldosterone molto selettivo ma meno attivo e più costoso dello spironolattone, trova impiego dove si renda necessario limitare gli effetti antiandrogeni di quest'ultimo. Per quanto riguarda il principale inibitore dell'endotelina, il bosentan, ormai trova applicazione solo nell'ipertensione polmonare.

**Parole chiave:** Aliskiren, Eplerenone, Omapatrilat, Sartani, Vasopeptidasi

**Background.** Considered the world-wide dimensions, the highest costs determined from the hypertension and the necessity to extend the therapy for all the life it's really necessary the use of more and more effective, manoeuvrable drugs and with minimal side effects.

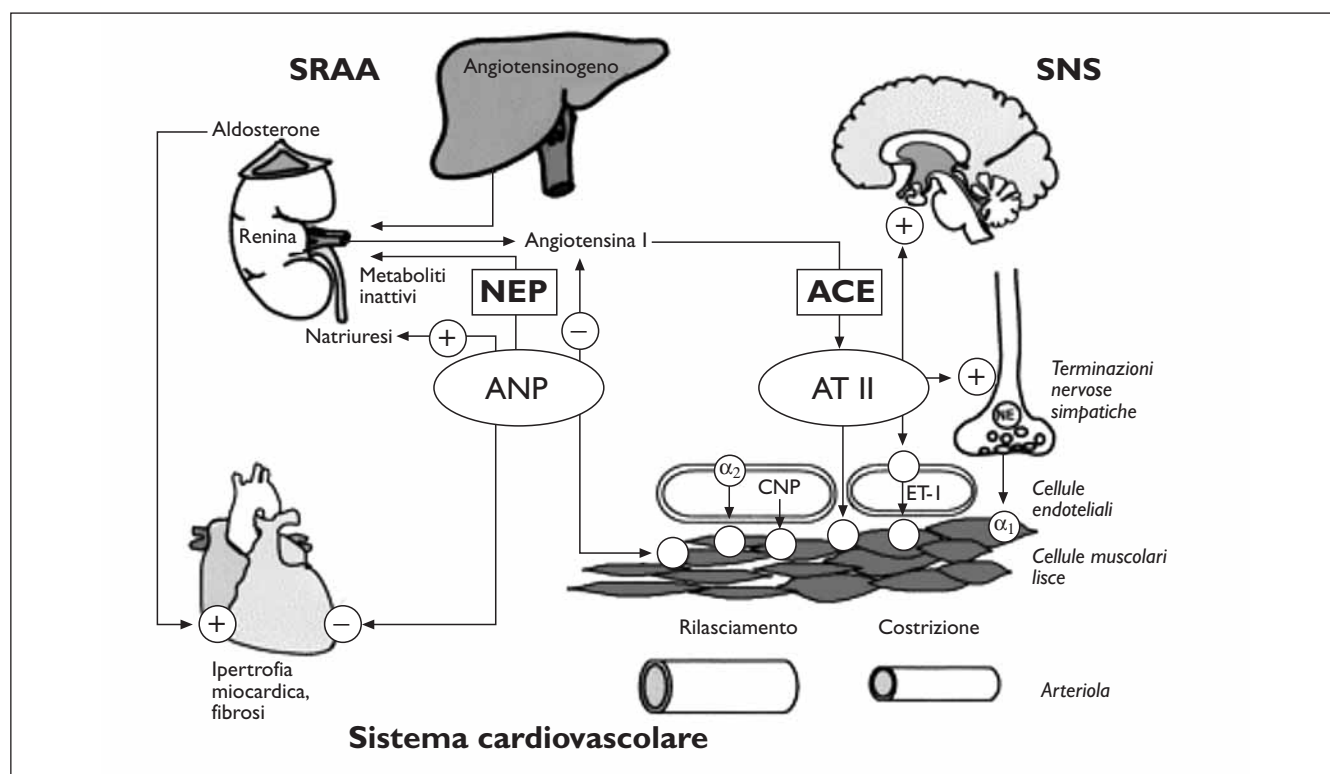
**Materials and methods.** It has been carried out a bibliographical search about epidemiological and intervention study data published in English language in the last 3 years using the key words: hypertension treatment, aliskiren, eplerenone, omapatrilat.

**Conclusions.** The search on new antihypertensive drugs, besides determining some innovative aspects of molecules even if not latests news (which the double inhibition with ACEI and ARBs), aims mainly on the renin-angiotensin system (RAS) with the aliskiren, the most advanced of the newclass of orally active, non-peptide, low-molecular-weight renin inhibitors, and for the future on the genic therapy and the vaccination against constituent of the system. On the contrary, the therapy with vasopeptidase inhibitors has been stopped, even if it had very promising theoretical perspectives because of the ability to exercise a double inhibition on the ACE and the endopeptidase, for the possibility to provoke angioedema with two omapatrilat-treated subjects experiencing airway compromise. The eplerenone, inhibitor of the aldosterone is more selective but less active and more expensive then spironolattone, find employment where becomes necessary to limit the antiandrogens effects of this last one. Regarding bosentan, main inhibitor of the endothelin, by now finds application in the pulmonary hypertension only.

**Key words:** Aliskiren, ARBs, Eplerenone, Omapatrilat, Vasopeptidase

L'ipertensione colpisce più di un terzo della popolazione mondiale ed è direttamente coinvolta nell'insorgenza delle malattie cardiovascolari in genere e dell'insufficienza renale. È noto che curare bene l'ipertensione, prevenirla o almeno ritardarne l'insorgenza,

abbassa notevolmente l'incidenza e la gravità di queste patologie, con risvolti sociali ed economici enormi, ed è paradossale che le istituzioni pubbliche siano poco presenti in un settore così delicato, lasciando all'industria privata gran parte dell'iniziativa ma subendone



**Figura 1.** Regolazione cardiovascolare tramite SNS, SRAA, ANP mediatori locali. (Da: Corti R, et al. Vasopeptidase inhibitors: a new therapeutic concept in cardiovascular disease? *Circulation* 2001;104:1856-1862.)

le inevitabili logiche di mercato, salvo poi intervenire con atteggiamenti colpevolizzanti se non repressivi.

Comunque, attualmente disponiamo di agenti molto efficaci nel ridurre la pressione arteriosa (PA), facili da assumere e con effetti collaterali sempre più modesti, cosa che facilita molto la compliance del paziente. Ci si pone quindi la domanda sulla necessità di ricercare nuovi farmaci, considerato l'armamentario terapeutico di cui già disponiamo e considerato che, ad esempio, la "vecchia" terapia diuretica viene da molti considerata insuperata.<sup>1</sup>

Crediamo che la risposta sia comunque affermativa. Primo, perché alcuni farmaci tradizionali hanno importanti effetti collaterali, tanto che alcuni di essi non sono considerati farmaci consigliabili nella terapia iniziale dell'ipertensione.<sup>2</sup> Secondo, perché la ricerca non si può fermare e cercherà sempre di arrivare al farmaco "ideale". Terzo, perché la maggior parte degli ipertesi ha delle patologie associate, soprattutto nella popola-

zione anziana. Quarto, perché i target pressori da raggiungere sono sempre più bassi,<sup>3</sup> specialmente nei diabetici e nei nefropatici. L'associazione farmacologica è quindi molto frequente, e spesso i farmaci interferiscono tra loro sia in senso potenziante sia in senso inibitorio, per cui avere a disposizione nuove molecole può certamente servire ad ampliare le possibilità terapeutiche.

Nella Figura 1 sono indicati i principali sistemi coinvolti nella regolazione pressoria e sono schematizzate le loro interconnessioni. Tra questi sistemi uno dei più importanti e studiati è il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA). L'SRAA è vitale nello sviluppo del feto e in certe condizioni di deplezione di liquidi o di sodio, ma diventa molto pericoloso per il sistema cardiovascolare al di fuori di queste condizioni. Si sa che l'angiotensina II (Ang II) è una delle sostanze vasoattive più potenti dell'organismo e che l'aldosterone è il principale responsabile della ritenzione sodica.

Bloccare in qualche modo l'SRAA significa abbassare la pressione e limitarne notevolmente i danni, oltre che evitarne altri, anche indipendenti dalla pressione.

## ACEI E ARB

Sono vari i punti di attacco individuati per interrompere la catena (Figura 1): il più studiato negli ultimi anni è quello su cui agisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), che catalizza la trasformazione di Ang I ad Ang II, e il blocco dell'ACE con gli ACE-inibitori (ACEI) ha costituito una pietra miliare nella terapia dell'ipertensione.

Successivamente sono stati introdotti i sartani (*angiotensin receptor blockers*, ARB), che agiscono sui recettori AT<sub>1</sub> (AT<sub>1</sub>R) dell'Ang II, coinvolti nelle principali azioni vasoattive dell'Ang II. Sono farmaci ormai consolidati e non ne parleremmo se recentemente non si fossero evidenziati alcuni aspetti che ne giustificano un posto in questa rassegna.

Un primo aspetto è l'associazione tra ACEI e ARB: colpendo l'SRAA in due punti diversi (doppia inibi-

zione) si ottiene un blocco più completo e questo dovrebbe portare alcuni vantaggi rispetto al singolo farmaco. Per ora i risultati sono incoraggianti, anche se non conclusivi,<sup>4</sup> e sembrano particolarmente positivi nella malattia renale.<sup>5-7</sup> Nei pazienti con malattia renale prevalentemente non diabetica (Tabella 1) il vantaggio sembra essere indipendente dal controllo pressorio, mentre nei pazienti con nefropatia diabetica l'effetto vantaggioso sembra essere legato al migliore controllo della PA. Nonostante il doppio blocco non sia ancora definito come trattamento di primo impiego per tutti i pazienti con nefropatia diabetica, può essere utile in singoli pazienti. Studi dimostrano che la doppia inibizione causa ipotensione nel 5% dei casi, ipokaliemia nel 3% e aumento della creatinina nell'8%.<sup>8</sup>

Per quanto riguarda la patologia cardiaca, l'aggiunta di un ARB all'ACEI è supportata dalle linee guida correnti. Infatti, pazienti con scompenso cardiaco sintomatico o dovuto a disfunzione sistolica progressiva nonostante dosi ottimali di ACEI e beta-bloccanti (βB) devono ricevere un ARB (livello di evidenza A).<sup>9</sup> Con grado di evidenza C si è visto che gli ARB debbono essere iniziati in combinazione con gli ACEI in

**Tabella 1.** Studi di efficacia della combinazione ACEI + sartani nei pazienti con alterazioni della funzionalità renale

| Studio                         | Campione dello studio | Tipo di nefropatia                       | Farmaci                    | Risultato                                                       |
|--------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| COOPERATE, 2003                | 336                   | Non diabetica                            | Trandolapril<br>Losartan   | Ridotta progressione della nefropatia                           |
| Campbell et al, 2003           | 24                    | Non diabetica                            | Benazepril<br>Valsartan    | Ridotta proteinuria                                             |
| Imura O et al, 2003            | 10                    | Non diabetica (IgA)                      | Perindopril<br>Candesartan | Ridotta proteinuria ed escrezione urinaria di collagene tipo IV |
| Segura J et al, 2003           | 36                    | Non diabetica                            | Benazepril<br>Valsartan    | Ridotta proteinuria                                             |
| Kim MJ et al, 2003             | 19<br>24              | Non diabetica (IgA)<br>Diabetica tipo II | Ramipril<br>Candesartan    | Ridotta proteinuria<br>Nessun effetto additivo                  |
| Jacobsen P et al, 2003         | 20                    | Diabetica tipo I                         | Benazepril<br>Valsartan    | Ridotta proteinuria <sup>§</sup>                                |
| Ferrari et al, 2002            | 10                    | Non diabetica                            | Fosinopril<br>Irbesartan   | Ridotta proteinuria                                             |
| Mogensen CA, 2000 (CALM Study) | 199                   | Diabetica tipo II                        | Lisinopril<br>Candesartan  | Ridotta proteinuria <sup>§</sup>                                |

<sup>§</sup>Riduzione significativa della pressione arteriosa

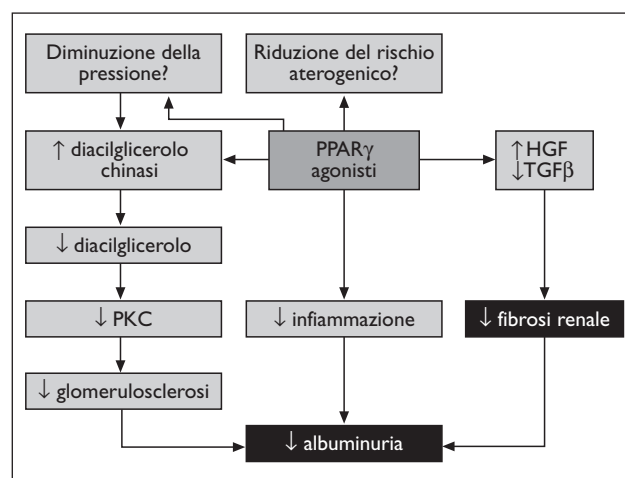
pazienti intolleranti ai  $\beta$ B e scompenso cardiaco progressivo. Tuttavia, l'aggiunta di ARB agli ACEI e ai  $\beta$ B non è raccomandata dopo un infarto recente e disfunzione ventricolare.

È in corso l'Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) che paragona l'effetto di un ARB da solo, confrontato con un ACEI o in combinazione su un endpoint cardiovascolare composito (morte cardiovascolare, infarto, scompenso, ictus) in 23.400 pazienti non necessariamente ipertesi ma ad alto rischio di eventi.<sup>10,11</sup> I risultati dovrebbero essere noti entro l'inizio del 2008.

Un altro aspetto interessante degli ARB è costituito, nell'ambito di quella che in modo controverso viene chiamata sindrome metabolica, dal rapporto che hanno con i *peroxisome proliferator activated receptors* (PPAR), fattori di trascrizione nucleare attivati da ligandi che eterodimerizzano con il recettore retinoide X e si legano a specifiche sequenze di DNA, regolando l'espressione di geni coinvolti nel metabolismo lipidico e glucidico e migliorando in definitiva l'insulino-sensibilità. Ad oggi sono note tre isoforme di PPAR, codificate da diversi geni e differenzialmente espresse nei tessuti: PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  e PPAR $\gamma$ . Quest'ultimo può essere attivato da alcune prostaglandine endogene, dai farmaci insulino-sensibilizzanti tiazolidinedioni (ad es., pioglitazone e rosiglitazone) e in modo minore, ma più selettivo sull'insulino-sensibilità, dagli ARB (in particolare telmisartan, per le sue analogie strutturali col pioglitazone)<sup>12</sup> [Figura 2]. La maggiore selettività permette di agire sull'insulino-sensibilità senza gli effetti non desiderati dei tiazolidinedioni, quali aumento di peso e edemi.

## INIBITORI DELLA RENINA

Come già accennato, gli ACEI e gli ARB agiscono su due punti della catena (Figura 3), rispettivamente sulla trasformazione di Ang I in Ang II e sul recettore dell'Ang II, ottenendo così un importante blocco del sistema. Ma il blocco del sistema a livello dell'ACE e del recettore AT $_1$  provoca un aumento reattivo della renina e quindi dell'Ang I, che pur essendo inattiva ha la possibilità di trasformarsi in Ang II attraverso le

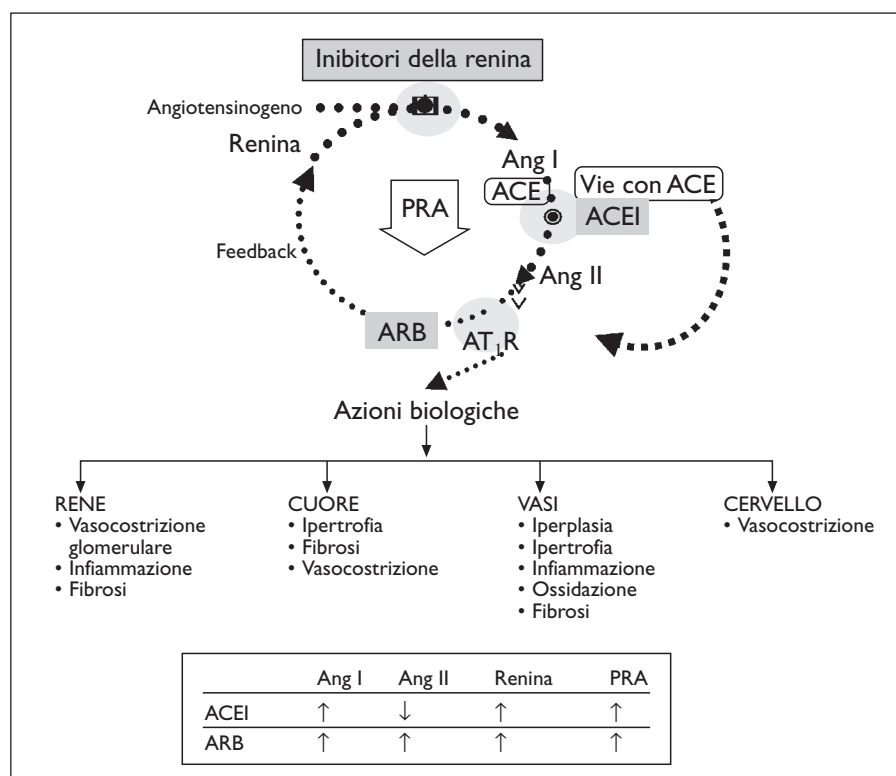


**Figura 2.** Potenziali effetti renoprotettivi degli agonisti dei PPAR $\gamma$  agonisti (glitazonici).

vie alternative. Gli ARB, bloccando il recettore AT $_1$ , dovrebbero superare questo problema, ma recentemente sono stati scoperti dei recettori per la prorenina/renina nelle cellule mesangiali e nel subendotelio delle arterie che sembra abbiano un ruolo nell'induzione di un potente agente profibrotico, il TGF $\beta$ . Si sa che l'Ang II è un potente stimolatore del TGF $\beta$ , ma la stimolazione dei recettori per la prorenina/renina potrebbe avere un ruolo in una sua produzione diretta.<sup>13-15</sup>

È evidente dunque che l'inibizione della renina può costituire un ulteriore vantaggio nel blocco dell'SRAA. È dagli anni '80 che si ricercano molecole capaci di inibire la renina, ma erano peptidi non attivi per via orale. Abbastanza recentemente è stata sviluppata una molecola, l'aliskiren [(2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-carbamoyl-2-methylpropyl)-5-amino-4-hydroxy-2,7 diisopropyl-8-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy) fenil]-octanamide emifumarato, SPP100; Speedel/Novartis, Basilea, Svizzera] che è il più avanzato delle nuove classi degli inibitori della renina non peptidici attivi per os.<sup>16</sup>

Aliskiren ha un'emivita di circa 40 ore, permettendo quindi una notevole tranquillità nella monosomministrazione giornaliera; è dose dipendente<sup>17</sup> con una tollerabilità simile a quella degli ARB. I più comuni effetti collaterali sono costituiti da cefalea, vertigini, diarrea.<sup>17</sup>



**Figura 3.** Il sistema renina-angiotensina e i punti di attacco dei vari farmaci. (Modificata da Müller DN, Luft FC. Direct renin inhibition with aliskiren in hypertension and target organ damage. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:221-228.)

In 226 pazienti con ipertensione lieve moderata l'aliskiren 37,5-300 mg/die ha ottenuto una riduzione della pressione delle 24 ore in un periodo di 4 settimane.<sup>18</sup>

In associazione con ACEI ne accentua l'azione, come si è dimostrato in uno studio con ramipril,<sup>19</sup> nel quale si è avuta anche una diminuzione della tosse. Associato all'idroclorotiazide ne potenzia l'azione e inibisce l'aumento dell'attività reninica plasmatica (PRA) dovuto ad essa.<sup>20</sup> In associazione all'amlodipina 5 mg ha gli stessi effetti dell'amlodipina 10 mg, ma con minori edemi. Anche il trattamento con valsartan con dosi 75/80 mg, 150/160 mg o 300/320 mg ha ottenuto risultati aggiuntivi rispetto alla monoterapia nell'ipertensione lieve moderata.<sup>22</sup>

Al momento sono in programma ulteriori studi.

#### 1) Studi di prevenzione secondaria:

- *Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT)*, che confronterà placebo e 150 mg di aliskiren per un periodo di 12 settimane in soggetti ipertesi affetti da insufficienza cardiaca con-

gestizia stabile. L'endpoint principale sarà la riduzione del peptide natriuretico cerebrale (*brain natriuretic peptide*, BNP).

- *Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes (AVOID)*, che confronterà gli effetti di 300 mg di aliskiren e placebo per un periodo di 6 mesi in soggetti affetti da diabete di tipo 2 con proteinuria, già trattati con sartani. L'endpoint principale sarà la riduzione percentuale del rapporto albumina/creatinina urinarie.
  - *Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY)*, di confronto tra 300 mg di aliskiren, losartan e l'associazione delle due molecole per un periodo di 9 mesi in soggetti affetti da ipertrofia ventricolare sinistra. L'endpoint sarà rappresentato dalla massa ventricolare sinistra misurata mediante risonanza magnetica.
- 2) Studi di prevenzione primaria e secondaria su oltre 40.000 soggetti a rischio cardiovascolare e renale, AVIATOR e ALTITUDE verranno presentati entro i prossimi 5-7 anni.

## ANTAGONISTI DELL'ALDOSTERONE

Erroneamente si parla di sistema renina-angiotensina, mentre si dovrebbe parlare di sistema renina-angiotensina-aldosterone: l'aldosterone è stato riconosciuto come il principale ormone mineraloattivo (trattiene sodio ed elimina potassio a livello del tubulo distale e in maniera minore in alcuni siti epiteliali, come le ghiandole salivari e tratti del tubo gastroenterico), ma è importante nel rimodellamento e nella fibrosi del cuore e dei vasi,<sup>23-25</sup> dove sono stati scoperti dei suoi recettori non epiteliali.<sup>26-28</sup> Nel rene può determinare glomerulosclerosi anche indipendentemente dai valori pressori.<sup>29</sup>

Finora il farmaco di riferimento come antagonista dell'aldosterone è stato lo spironolattone, che però ha notevoli limitazioni, le più importanti delle quali sono gli effetti antiandrogeno e proestrogenico, che nel maschio provocano ginecomastia e impotenza: nello studio RALES il 10% dei maschi presentava ginecomastia.<sup>30</sup>

Su questa base è stato studiato un nuovo antagonista dell'aldosterone, ottenuto rimpiazzando il gruppo 17 $\alpha$ -tioacetilico dello spironolattone con un gruppo carbometossilico. Questo ha determinato un'affinità per i recettori androgeni e progestinici 100-1000 volte inferiore dello spironolattone riducendo gli effetti indesiderati dal 10% all'1,7%. La sua efficacia, però, è ridotta rispetto allo spironolattone del 50-75%, e anche la sua emivita è decisamente inferiore (4-6 ore rispetto alle 17-22 ore). Il farmaco va quindi assunto in duplice somministrazione giornaliera.<sup>31</sup>

Lo studio EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study)<sup>32</sup> multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo ha valutato l'uso di eplerenone in aggiunta alle terapie standard per contrastare l'infarto e il successivo scompenso. Tra i 6632 partecipanti, l'87% ha ricevuto un ACEI o un ARB, il 75% un  $\beta$ B, l'88% ASA e il 60% un diuretico. Il trattamento aggiuntivo, con eplerenone o placebo, è iniziato in media dopo 7 giorni dall'infarto.

Nel gruppo eplerenone si è osservata una riduzione

del 23% nel numero di ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco e del 21% nei decessi per infarto improvviso, in confronto al gruppo cui era stato somministrato placebo. Rispetto all'endpoint combinato, morte e ricovero per cause cardiovascolari, il rischio relativo è diminuito del 13%.

Gli effetti dell'eplerenone sono stati studiati anche sull'ipertrofia ventricolare sinistra e sulla funzione renale associate a ipertensione lieve moderata in uno studio durato 9 mesi che ha confrontato l'eplerenone con l'enalapril e una loro combinazione;<sup>33</sup> si è visto che nonostante l'abbassamento della pressione fosse simile l'eplerenone riduceva la massa ventricolare sinistra ( $-14,5 \pm 3,36$  g; n: 50; [7,6%]), l'enalapril ( $-19,7 \pm 3,20$  g; n: 54; [10,5%] p = 0,258), ma la combinazione eplerenone/enalapril la riduceva in modo significativamente maggiore ( $-27,2 \pm 3,39$  g; n: 49 [14,1%] p = 0,007). Anche nell'escrezione urinaria di albumina si è visto l'effetto additivo dell'associazione (-52,6%) versus eplerenone (-24,9%) e versus enalapril (-37,4%). Come prevedibile, si è avuta più tosse con l'enalapril rispetto all'eplerenone (14,1 vs 3,1%, p = 0,033).

In un piccolo studio è stata confrontata anche l'associazione tra ACEI da soli e ACEI + eplerenone nel ridurre la pressione. Questo è stato fatto anche con un ARB, e si è riscontrato che l'associazione funziona meglio con l'ARB, mentre con l'ACEI diminuisce maggiormente solo la sistolica.<sup>34</sup>

Ulteriori trial hanno confrontato l'eplerenone con il losartan<sup>35</sup> e con l'amlodipina<sup>36</sup> confermandone l'efficacia, ma in realtà saranno necessari altri studi per ottenere dati definitivi (Tabella 2): è in corso lo studio PREDICT: Eplerenone in Reversing Endothelial and Diastolic Dysfunction and Improving Collagen Turnover in Diastolic Heart Failure, che si prefigge lo scopo di determinare, in pazienti con scompenso diastolico, l'efficacia dell'eplerenone nella regressione del rimodellamento cardiaco e nel miglioramento della funzione diastolica. In conclusione, l'eplerenone risulta interessante più per il suo uso nel postinfarto che nell'ipertensione e al momento può trovare indicazione nell'ipertensione resistente e nell'iperaldosteronismo, mentre sono necessari più dati, anche in rapporto al suo maggiore costo, su alcune fondamentali azioni,

**Tabella 2.** Trial comparativi con eplerenone nell'ipertensione essenziale

| Autore            | Popolazione                       | Trial                               | Durata (settimane) | Farmaci confrontati (mg) | Dosaggio eplerenone (mg) | Riduzione PA                             | Effetti collaterali (%) |
|-------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------------------|-------------------------|
| White et al.      | >50 anni, n = 269                 | Random, titolazione a PAS <140 mmHg | 24                 | Amlodipina 2,5-10        | 50-200 media: 155        | Ep = Am per PAS e PP;<br>Am > Ep per PAD | Am: 70<br>Ep: 64        |
| Flack et al.      | Neri: n = 348<br>Bianchi: n = 203 | Random                              | 16                 | Losartan 50-100          | 50-200                   | Ep = Lo nei bianchi<br>Ep > Lo nei neri  | Nessuna differenza      |
| Williams et al.   | n = 499                           | Random                              | 24                 | Enalapril                |                          | Ep = En<br>Ep > En per l'albuminuria     | Nessuna differenza      |
| Weinberger et al. | Bassa renina, n = 168             | Random                              | 16                 | Losartan 50-100          | 100-200                  | Ep > Lo                                  | Lo: 72<br>Ep: 63        |

(Da: P. Gosse P, Macfadyen RJ. Does eplerenone have a future in the management of hypertension in Europe? J Hum Hypertens 2006;20:829-832.)

Am, amlodipina; En, enalapril; Ep, eplerenone; Lo, losartan; PA, pressione arteriosa; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica.

come quella natriuretica e l'efficacia diuretica. In monoterapia non rappresenta quindi un grande progresso nel trattamento dell'ipertensione, ma è risultato molto utile in associazione con ACEI o ARB, probabilmente per l'effetto sull'escape dell'aldosterone.

Un altro punto d'attacco all'aldosterone è costituito dal blocco dell'aldosterone sintetasi, che è l'enzima che catalizza la trasformazione di corticosterone in aldosterone. Del resto, un'iperespressione transgenica dell'aldosterone sintetasi si traduce in un'aumentata fibrosi perivascolare delle coronarie.<sup>37</sup> Sono comparsi degli studi, ancora in fase molto precoce, orientati al blocco di quest'enzima, e i primi risultati sembrano incoraggianti, anche perché si ha il vantaggio di non aumentare in modo reattivo la renina.<sup>38</sup>

## Inibitori delle vasopeptidasi

Un altro sistema coinvolto nell'omeostasi cardiovascolare è il sistema degli ormoni natriuretici (ANP, BNP, CNP) che antagonizzano l'Ang II. Questi peptidi vengono rimossi dalla circolazione principalmente dalle endopeptidasi (NEP), che hanno anche la capacità di catalizzare la degradazione delle chinine vasodilatatrici e dell'adrenomedullina.<sup>39</sup> Inoltre, hanno delle somiglianze strutturali con l'ACE e agiscono sugli

stessi siti, per cui è divenuta molto interessante la ricerca di molecole che possano inibire questa duplice azione. In effetti, fin dagli anni '90 sono stati sperimentati molti di questi inibitori (inibitori delle vasopeptidasi, VPI), che in varia misura inibiscono l'ACE o le NEP, in particolare: omapatrilat, SA 7060, MDL 100240, MDL 10017, fasidotril, sampatrilat, alatriopril, CGS 30440 e S 21402.<sup>38,40</sup>

La molecola che sembrava avere maggiori prospettive è stata senza dubbio l'omapatrilat, che pareva superiore agli ACEI nel trattamento dell'ipertensione e dello scompenso,<sup>41</sup> ma nonostante le notevoli aspettative, i grandi trial sono stati un insuccesso soprattutto per l'insorgenza di angioedema (Omapatrilat Cardiovascular Treatment Versus Enalapril, OCTAVE),<sup>42</sup> probabilmente dovuto a un rapido incremento delle bradichinine. Il trend all'aumento dell'angioedema si è riscontrato anche nello studio Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE),<sup>43</sup> dove pure l'omapatrilat aveva ridotto il rischio di morte e di ospedalizzazione rispetto all'enalapril, anche se non gli era superiore nella riduzione degli eventi primari. Il farmaco quindi è stato ritirato prima di essere messo in commercio. Si è in attesa di altri VPI, come l'M100240 (Sanofi Aventis), che sono nelle prime fasi di sperimentazione nell'uomo.<sup>38</sup>

## Transattivazione del recettore del growth factor dell'Ang II

Ormai è acquisito che l'Ang II non è solo un ormone vasoattivo, ma che agisce anche come fattore di crescita in specifici tessuti, come il tessuto cardiovascolare<sup>44,45</sup> e il rene.

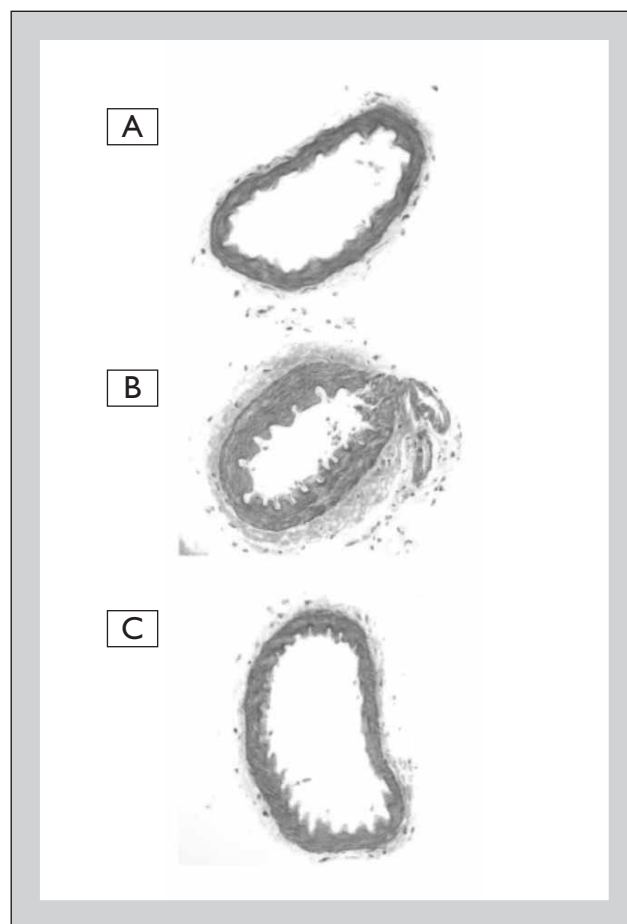
Questi effetti "like growth factor" includono l'ipertrofia cellulare<sup>46,47</sup> e la sintesi di matrice extracellulare.<sup>48,49</sup> Inoltre, attraverso i suoi recettori AT<sub>1</sub>, si è visto che l'Ang II opera un complesso meccanismo di "transattivazione" dell'epidermal growth factor (EGF) receptor tyrosine kinase<sup>50,51</sup> e del growth factor derivato dalle piastrine (PDGF).<sup>38,52,53</sup> Si è notato che infondendo Ang II in topi che esprimono una dominante negativa per i recettori EGF della tirosin chinasi si ha minore proteinuria rispetto ai controlli (Tabella 3). A seguito di questo tipo di studi la Novartis sta sperimentando uno specifico inibitore per l'EGF (PKI 166) che riduce anche i danni in ratti affetti da nefropatia diabetica.<sup>54</sup>

Anche per il PDGF si è constatato che l'inibizione del suo recettore può diminuire drammaticamente l'effetto di rimodellamento vascolare dell'Ang II,<sup>55</sup> come è stato dimostrato con l'imatinib<sup>38</sup> (Figura 4).

## ACE2

Nella ricerca futura trova molto interesse anche l'azione dell'ACE2. Ormai si sa che non esiste un solo enzima di conversione (ACE) ma anche un suo omologo, identificato nel 2000, che invece di clivare due amminoacidi terminali ne cliva solo uno, convertendo l'Ang II in Ang (1-7) e l'Ang I in Ang (1-9). L'Ang (1-9) viene a sua volta convertita dall'ACE in Ang (1-7). L'Ang (1-7) ha effetti controbilanciati quelli dell'Ang II e quindi vasodilatatori, natriuretici e antinfiammatori.<sup>56</sup>

Infatti la sua iperespressione sembra avere effetti cardioprotettivi.<sup>57</sup> Al momento, una terapia modulante che tenda a potenziare l'attività dell'ACE2 è in stadi molto precoci e gli studi si orientano verso un peptide ricombinante<sup>58</sup> e sulla terapia genica<sup>59</sup> (Figura 5).



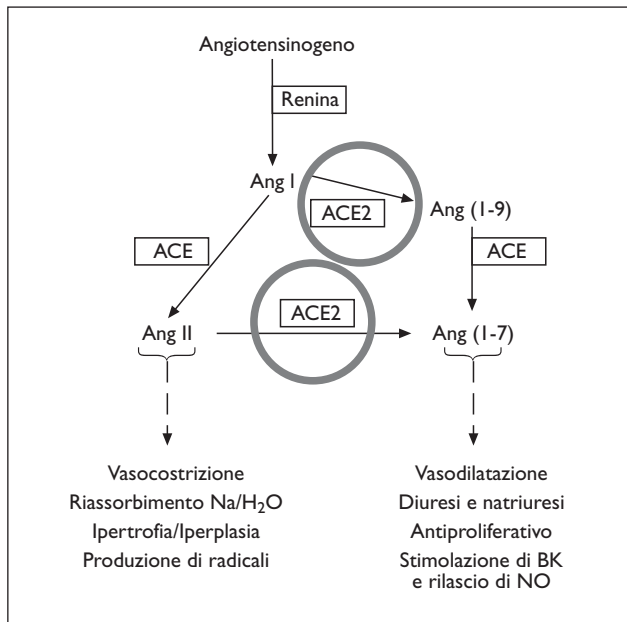
**Figura 4.** Fotomicrografie delle arterie mesenteriche rispetto al controllo (A), infuse con Ang II (B) e infuse con Ang II e imatinib (C). (Da: Kelly DJ, et al. Platelet-derived growth factor receptor transactivation mediates the trophic effects of angiotensin II in vivo. *Hypertension* 2004;44:195-202.)

## Blocco del RAS con la terapia antigenica

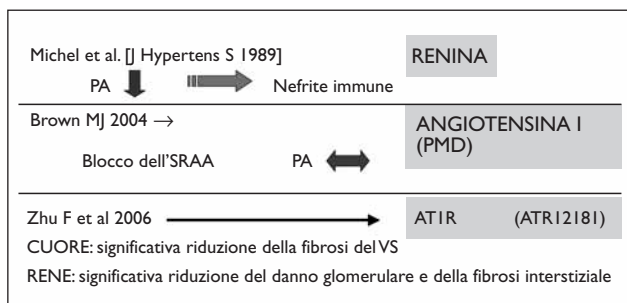
Bloccando i geni dell'angiotensinogeno e dell'ACE o dei recettori AT<sub>1</sub> nei modelli SHR o in altri modelli animali si sono ottenuti buoni risultati,<sup>60</sup> ma siamo ancora in fasi molto sperimentali.

## Vaccino

Da anni si sperimenta l'eventualità di un vaccino contro qualche componente dell'SRAA, ma si è ancora



**Figura 5.** Overview delle vie del RAS (Da: Der Sarkissian S, et al. ACE2: a novel therapeutic target for cardiovascular diseases. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;91:163-198.)



**Figura 6.** Vaccino contro l'attività dell'SRAA.

alle fasi preliminari (Figura 6).<sup>61-63</sup> Un recente trial multicentrico in doppio cieco in fase IIa ha testato versus placebo un vaccino contro l'Ang II (CYT006-AngQb) constatando che durante il giorno, quando l'SRAA è attivato, ha ridotto l'ipertensione lieve moderata in modo significativo.<sup>64,65</sup> Permangono comunque delle perplessità sulla completa inibizione dell'SRAA, indispensabile per lo sviluppo del feto e per la sopravvivenza in alcune situazioni critiche (disidratazione, mancanza di sale).

**Tabella 3.** Inibitori degli inibitori della "small molecule tyrosine kinase" negli sviluppi clinici

| Target                                                      | Composti                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Epidermal growth factor receptor family of tyrosine kinases | Gefitinib (ZD1839), Astra Zeneca<br>Erlotinib (OSI774), Roche/Genetech/OSI<br>PD183805, Pfizer<br>EKB569, Wyeth-Ayerst<br>GW2016, Glaxo Smith-Kline |
| Platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinases    | SU6668, Sugen/Pfizer<br>SU11248, Sugen/Pfizer<br>CHR200131, Chiron<br>CEP7055, Cephalon<br>AG13736, Pfizer/Aguron                                   |

(Da: Krum H, Gilbert RE. Novel therapies blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in the management of hypertension and related disorders. *J Hyperten* 2007;25:25-35. Citato in: Brilla CG, Rupp H, Funck R, Maisch B. The renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial collagen matrix remodeling in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1995;16[suppl. O]:107-109.)

## Diidropiridinici

Recentemente è stato introdotto un nuovo calcioantagonista diidropiridinico (barnidipina) che sembra reggere il confronto con l'amlodipina, ma mancano ancora dati definitivi. Sono in fase di sperimentazione la benidipina e l'azelnidipina.

## Farmaci che si legano ai recettori imidazolinici (moxonidina e rilmenidina)

È un nuovo gruppo di agenti centrali che agisce sui recettori imidazolinici ( $I_1$ ) nella regione rostro-ventromidollare causando un'inibizione simpatica periferica e una riduzione della pressione. Il meccanismo coinvolge anche gli  $\alpha_2$  recettori, ma in modo minore rispetto a vecchie molecole come la clonidina e l'alfa-metildopa, limitando gli effetti collaterali.

Mancano trial su larga scala, ma piccoli studi hanno evidenziato un effetto favorevole sul profilo metabolico e sull'insulino-sensibilità.<sup>66</sup>

## Inibitori dell'endotelina

Molte aspettative erano state riposte sul bosentan, inibitore recettoriale dell'endotelina, potentissimo agente vasocostrittivo, ma ormai il suo utilizzo è limitato all'ipertensione polmonare e non fa parte dell'armamentario della terapia antipertensiva sistemica.

### INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Giuliano Pinna  
Via Bertola, 86  
10122 Torino  
Tel. 011-541072; 3465141488  
giulipin@inwind.it

## Bibliografia

1. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997
2. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-1553
3. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)
4. Doulton TW, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 2005;45:880-886
5. Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive anti-proteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002;20:125-130
6. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system vs maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;63:1874-1880
7. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-124
8. Nicholls K. ACE inhibitor and angiotensin II antagonist combination treatment. *Nephrology* 2006;11 (Suppl 1):S98-S99
9. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-added trial. *Lancet* 2003;362:767-771
10. Weber MA. The 24-hour blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? *Am J Cardiol* 2002;89 (Suppl 2A):27A-33A
11. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002;89 (Suppl):18A-26A
12. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR $\gamma$ -modulating activity. *Hypertension* 2004;43:993-1002
13. Oliver JA. Receptor-mediated actions of renin and prorenin. *Kidney Int* 2006;69:13-15
14. 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;69:105-113
15. Nguyen G, Burckle C, Sraer JD. The renin receptor: the facts, the promise and the hope. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:51-55
16. Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308:698-705
17. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111:1012-1018
18. Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* 2003;42:1137-1143
19. Uresin Y, Taylor A, Kilo C, et al. Aliskiren, a novel renin inhibitor, has greater BP lowering than ramipril and additional BP lowering when combined with ramipril in patients with diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2006;24 (Suppl 4):S82
20. Calhoun D, Chrysant S, Villamil, et al. The novel oral renin inhibitor aliskiren decreases plasma renin activity (PRA) and neutralizes hydrochlorothiazide-induced RAAS activation in hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2006;8 (Suppl A):A77
21. Munger MA, Drummond W, Essop MR, et al. Aliskiren add-on to amlodipine provides significant additional blood pressure lowering without increased edema associated with doubling the amlodipine dose. World Congress of Cardiology, 2-6 settembre 2006, Barcellona, Spagna. Abstract P784
22. Sverre EK. Direct renin inhibition with focus on aliskiren and cardiovascular outcome studies. *European cardiovascular disease* 2006;2
23. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;83:1849-1865
24. Young M, Head G, Funder J. Determinants of cardiac fibrosis in experimental hypermineralocorticoid states. *Am J Physiol* 1995;269:E657-E662
25. Robert V, Silvestre JS, Charlemagne D, et al. Biological determinants of aldosterone-induced cardiac fibrosis in rats. *Hypertension* 1995;26:971-978
26. Rocha R, Williams GH. Rationale for the use of aldosterone antagonists in congestive heart failure. *Drugs* 2002;62:723-731
27. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;83:1849-1865
28. Robert V, Silvestre JS, Charlemagne D, et al. Biological determinants of aldosterone-induced cardiac fibrosis in rats. *Hypertension* 1995;26:971-978
29. Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 1996;15:1063-1068
30. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717

31. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:709-716
32. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al.; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Eng J Med* 2003;348:1309-1321
33. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003;108:1831-1838
34. Prisant LM, Krum H, Roniker B, et al. Can renin status predict the antihypertensive efficacy of eplerenone add-on therapy? *J Clin Pharmacol* 2003;43:1203-1210
35. Weinberger MH, White WB, Ruilope LM, et al. Effects of eplerenone versus losartan in patients with low-renin hypertension. *Am Heart J* 2005;150:426-433
36. White WB, Duprez D, St Hilaire R, et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003;41:1021-1026
37. Heymes C, Garnier A, Fuchs S, et al. Aldosterone-synthase overexpression in heart: a tool to explore aldosterone's effects. *Mol Cell Endocrinol* 2004;217:213-219
38. Krum H, Gilbert RE. Novel therapies blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in the management of hypertension and related disorders. *J Hypertens* 2007;25:25-35
39. Gerbes AL, Vollmar AM. Degradation and clearance of atrial natriuretic factors (ANF). *Life Sci* 1990;47:1173-1180
40. Weber MA. Vasoepitaxide inhibitors. *Lancet* 2001;358:1525-1532
41. Corti R, Burnett JC Jr, Rouleau JL, et al. Vasoepitaxide inhibitors: a new therapeutic concept in cardiovascular disease? *Circulation* 2001;104:1856-1862
42. Tabrizchi R. Omapatrilat Bristol-Myers Squibb. *Curr Opin Invest Drugs* 2001;2:1414-1422
43. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVER-TURE). *Circulation* 2002;106:920-926
44. Sadoshima J, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ Res* 1993;73:413-423
45. Egido J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 1996;49:578-597
46. Geisterfer AA, Peach MJ, Owens GK. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res* 1988;62:749-756
47. Guh JY, Yang ML, Yang YL, et al. Captopril reverses high-glucose-induced growth effects on LLC-PK1 cells partly by decreasing transforming growth factor-beta receptor protein expressions. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1207-1215
48. Hahn AW, Kern F, Buhler FR, Resink TJ. The renin-angiotensin system and extracellular matrix. *Clin Invest* 1993;71(5 Suppl):S7-S12
49. Ruiz-Ortega M, Gomez-Garre D, Alcazar R, et al. Involvement of angiotensin II and endothelin in matrix protein production and renal sclerosis. *J Hypertens* 1994;12(Suppl):S51
50. Murasawa S, Mori Y, Nozawa Y, et al. Angiotensin II type 1 receptor-induced extracellular signal-regulated protein kinase activation is mediated by Ca2+/calmodulin-dependent transactivation of epidermal growth factor receptor. *Circ Res* 1998;82:1338-1348
51. Eguchi S, Numaguchi K, Iwasaki H, et al. Calcium-dependent epidermal growth factor receptor transactivation mediates the angiotensin II-induced mitogen-activated protein kinase activation in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1998;273:8890-8896
52. Heeneman S, Haendeler J, Saito Y, et al. Angiotensin II induces transactivation of two different populations of the platelet-derived growth factor beta receptor: Key role for the p66 adaptor protein Shc. *J Biol Chem* 2000;275:15926-15932
53. Linseman DA, Benjamin CW, Jones DA. Convergence of angiotensin II and platelet-derived growth factor receptor signaling cascades in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1995;270:12563-12568
54. Wassef L, Kelly DJ, Gilbert RE. Epidermal growth factor receptor inhibition attenuates early kidney enlargement in experimental diabetes. *Kidney Int* 2004;66:1805-1814
55. Kelly DJ, Cox AJ, Gow RM, et al. Platelet-derived growth factor receptor transactivation mediates the trophic effects of angiotensin II in vivo. *Hypertension* 2004;44:195-202
56. Nicholls J, Peiris M. Good ACE, bad ACE do battle in lung injury, SARS. *Nat Med* 2005;11:821-822
57. Santos RA, Ferreira AJ, Nadu AP, et al. Expression of an angiotensin-(1-7)-producing fusion protein produces cardioprotective effects in rats. *Physiol Genom* 2004;17:292-299
58. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112-116
59. Huentelman MJ, Grobe JL, Vazquez J, et al. Protection from angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and fibrosis by systemic lentiviral delivery of ACE2 in rats. *Exp Physiol* 2005;90:783-790
60. Raizada MK, Der Sarkissian S. Potential of gene therapy strategy for the treatment of hypertension. *Hypertension* 2006;47:6-9
61. Michel JB, Galen FX, Guettier C, et al. Immunological approach to blockade of the renin-substrate reaction. *J Hypertens Suppl* 1989;7:S63-S70
62. Brown MJ, Coltart J, Gunewardena K, et al. Randomized double-blind placebo-controlled study of an angiotensin immunotherapeutic vaccine (PMD3117) in hypertensive subjects. *Clin Sci (Lond)* 2004;107:167-173
63. Zhu F, Liao YH, Li LD, et al. Target organ protection from a novel angiotensin II receptor (AT1) vaccine ATR12181 in spontaneously hypertensive rats. *Cell Mol Immunol* 2006;3:107-114
64. Tissot AC, Maurer P, Nussberger J, et al. Vaccination against Angiotensin II reduces day-time ambulatory blood pressure: results of a randomized placebo-controlled phase IIa study with Cyt006-AngQb. Seventeenth European Meeting on Hypertension, 15-19 giugno 2007, Milano. Abstract
65. Ambühl PM, Tissot AC, Fulurija A, et al. A vaccine for hypertension based on virus-like particles: preclinical efficacy and phase I safety and immunogenicity. *J Hypertens* 2007;25:63-72
66. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007;25:909-920

L'Editore ha provveduto a inoltrare le richieste di autorizzazione per la riproduzione di figure e tabelle agli aventi diritto e dichiara inoltre la propria disponibilità a regolarizzare eventuali omissioni o errori di attribuzione.