

La doppia inibizione del sistema renina-angiotensina in Medicina Interna: dopo lo studio ONTARGET

The dual blockade of the renin-angiotensin system in Internal Medicine: after ONTARGET trial

F. Rondoni¹, F. Rossetti^{2,*}

¹ SC Medicina Interna, Ospedale di Assisi (PG), AUSL 2 dell'Umbria

² Modulo di Cardiologia, Ospedale di Assisi (PG), AUSL 2 dell'Umbria

KEY WORDS

Renin-Angiotensin System (RAS)
Angiotensin-Converting Enzyme (ACE)-inhibitors
Angiotensin-Receptor Blockers (ARBs)
Combination Drug Therapy

Summary **BACKGROUND** In the increasing progress of scientific knowledge, every new discovery is a basis for new problems. In fact, after the success of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE)-inhibitors in different cardiovascular diseases, the evidence of the "escape" of ACE and the discovery of Angiotensin-Receptor Blockers (ARBs) became the basis for a new question: is a dual blockade of the Renin-Angiotensin System (RAS) correct? **DISCUSSION** The different trials carried out (also the latest ONTARGET) didn't give reliable answers, because differences were found both in the various diseases (hypertension, heart failure, coronary disease, nephropathy, diabetic or not), and between the single drugs of the class. We can say that this combination treatment didn't show reliable clinical efficacy yet, except in heart failure and in some subgroups of hypertensive patients, checking carefully serum electrolytes and renal function. But even though we haven't got certain outcomes, the research goes on quickly and some other sites of modulation of RAS were identified, from its first phases (aliskiren as prototype of direct renin inhibitors).

Premessa

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) e gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARB) rappresentano due classi di farmaci distinte e non assimilabili [1-4], in quanto differiscono non solo per il meccanismo d'azione, ma anche per la tollerabilità e per alcuni aspetti relativi all'azione clinica.

L'azione degli ACE-I, rispetto a quella degli ARB, viene riconosciuta incompleta, non specifica e non selettiva, poiché sono note vie enzimatiche alternative all'ACE nella degradazione dell'angiotensina. L'ACE-I, infatti, agisce a livello dell'angiotensina II, ma non a livello dell'effettore finale, che invece può essere influenzato da altri sistemi enzimatici. Ne consegue che nel trattamento cronico, dopo un'iniziale riduzione, la concentrazione plasmatica di angiotensina II tende a ritornare ai valori iniziali. Staessen *et al.* [5] hanno evidenziato che pazienti in terapia con ACE-I, dopo un'inibizione inizialmente efficace, manifestavano un pro-

gressivo incremento dell'angiotensina II circolante, per effetto di quel fenomeno che viene definito *escape* dell'ACE.

La classe degli ARB antagonizza il legame tra l'effettore del sistema e l'isoforma recettoriale specifica AT1, la cui stimolazione, invece, favorisce gli effetti metabolici ed emodinamici che concorrono all'evoluzione del danno d'organo. Si ritiene pertanto che gli ARB realizzino un blocco specifico, più completo e selettivo, del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (SRAA), rispetto agli ACE-I. La **Fig. 1** mostra una sintesi grafica del SRAA con i siti ove è attualmente possibile effettuare un blocco farmacologico.

Ipotesi e campi d'indagine

L'idea di poter attuare una doppia inibizione del SRAA non è recentissima [6]. Come esposto in premessa, essa trae origine dal riscontro che l'inibizione del SRAA mediante l'impiego degli ACE-I tende a perdere di efficacia nel tempo, e dall'ipotesi di poter ottenere risultati terapeutici migliori mediante l'uso di un ACE-I e di un ARB in associazione, di particolare interesse clinico in vari settori della patologia cardiovascolare. I primi studi in proposito hanno preso pre-

* Corrispondenza:

Francesco Rossetti, via Santureggio 6, 06081 Assisi (PG),
e-mail: franrossetti@libero.it

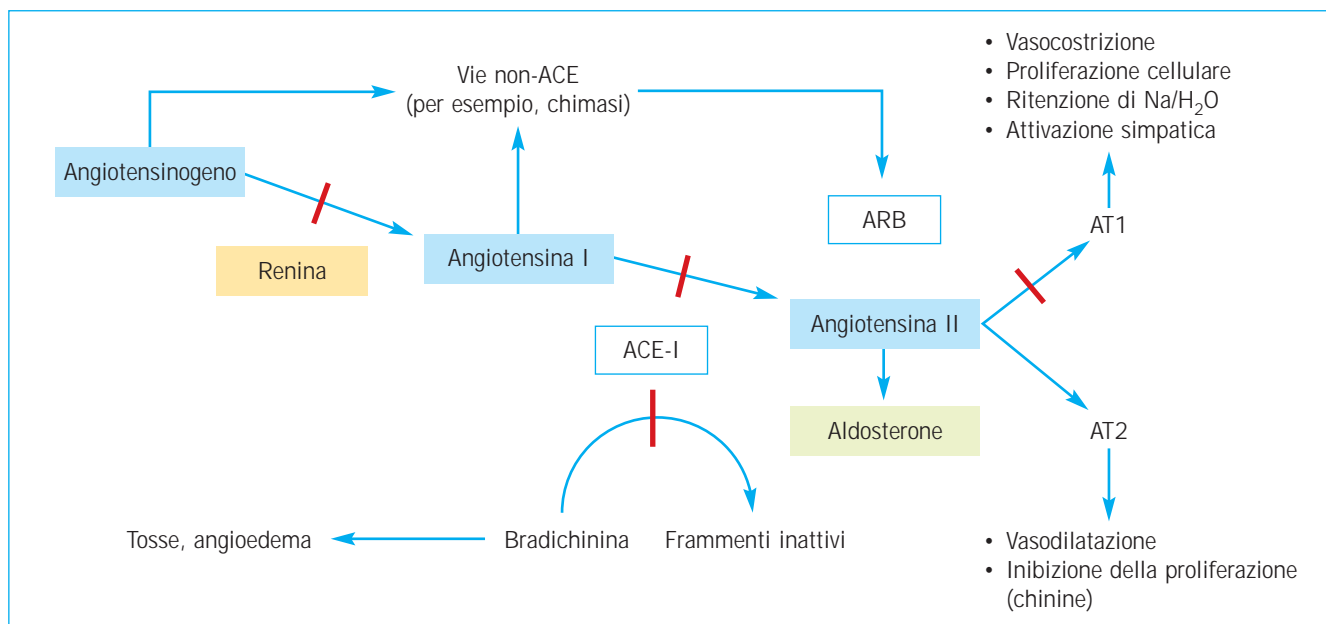


Figura 1 Sistema renina-angiotensina-aldosterone

valentemente in considerazione gli effetti clinici dell'aggiunta di un ARB a una terapia tradizionale, rappresentata anche da un ACE-I, e successivi studi hanno testato anche l'efficacia terapeutica dell'aggiunta di un ACE-I all'ARB.

Ipertensione arteriosa

È dimostrato [7-9] che solo un terzo degli ipertesi in terapia raggiunge il target pressorio e che un singolo farmaco antipertensivo normalizza i valori pressori in circa il 40% degli ipertesi. Per raggiungere il target pressorio (Fig. 2), è spesso necessaria l'associazione di due o più farmaci, e tale scelta viene indicata non solo per un migliore controllo pressorio, ma anche e soprattutto per un'efficace azione protettiva verso il danno d'organo.

Una metanalisi [10] dei trial randomizzati estraibili dai database di Medline, Embase e Cochrane, è stata pubblicata su *Hypertension* nel 2005, e rappresenta una revisione sistematica degli studi che avevano come oggetto la doppia inibizione del SRAA, relativamente all'ipertensione arteriosa. Gli aspetti discussi dagli autori erano l'insufficiente durata degli studi in oggetto, nonché l'ampiezza del campione in esame; ciò nonostante, veniva notato un piccolo effetto addizionale sul decremento della pressione arteriosa (PA) quando all'ACE-I veniva aggiunto un ARB (Tab. 1).

Nel controllo ambulatoriale, lo studio evidenziava che quando un ARB veniva associato all'ACE-I si otteneva una riduzione della pressione arteriosa sistolica (PAS) e di quella diastolica (PAD) pari a 4,7/3,0 mmHg; viceversa, quando all'ARB veniva associato un ACE-I la riduzione dei valori pressori era rispettivamente di 3,8 e 2,9 mmHg.

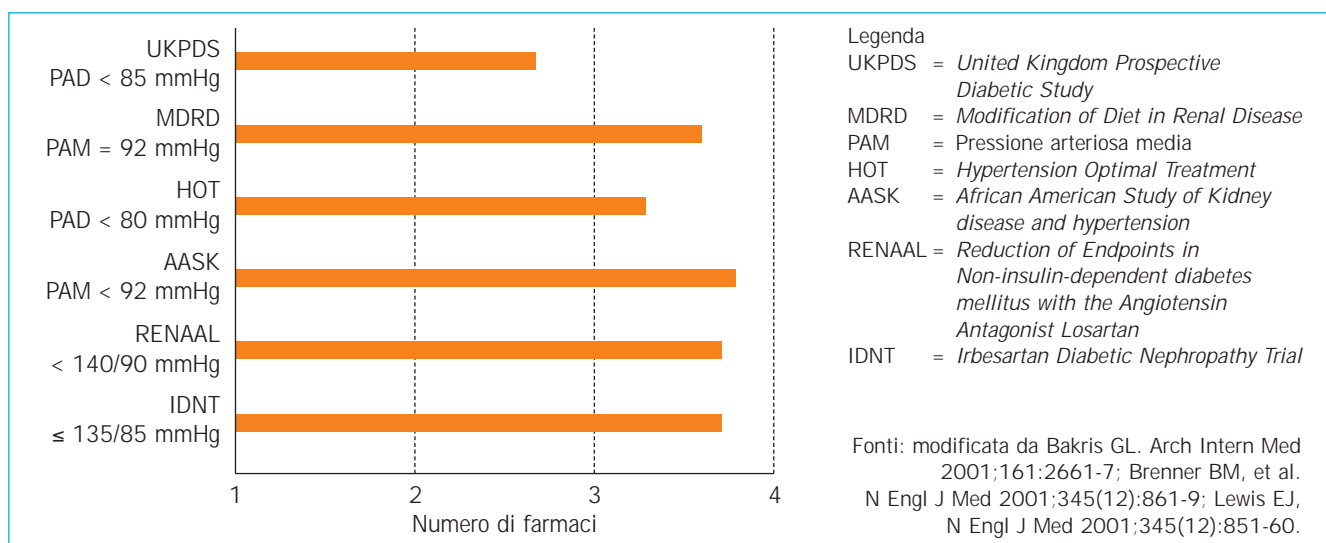


Figura 2 Numero di farmaci necessario per raggiungere il target pressorio

Tabella 1 Variazione dei valori pressori con la doppia inibizione

Associazione farmacologica	ACE-I + ARB	ARB + ACE-I
PAS (mmHg)	-4,7	-3,8
PAD (mmHg)	-3,0	-2,9

Legenda: PAS = pressione arteriosa sistolica; PAD = pressione arteriosa diastolica

Un aspetto critico rilevato dagli analisti riguarda il dosaggio farmacologico: la maggior parte degli studi era stata condotta con dosi submassimali di ACE-I o in una somministrazione unica di farmaci a breve durata d'azione. Tuttavia, sia aumentando i dosaggi, sia prendendo in esame l'uso di ACE-I a lunga durata d'azione, non veniva riscontrato alcun effetto aggiuntivo.

La conclusione degli autori era di un modesto effetto addizionale nell'efficacia antipertensiva della doppia inibizione. A livello sperimentale, un possibile beneficio della doppia inibizione a livello cardiovascolare, nel paziente iperteso, è stato evidenziato da un interessante studio effettuato presso il Dipartimento di Medicina Interna e Terapia dell'Università di Osaka, pubblicato su *Hypertension* nel 2004 [11] e riportato nell'edizione italiana di *Lancet* nel giugno del 2007. Tale studio ha dimostrato, su un gruppo di ratti maschi, che l'aggiunta di un ARB all'ACE-I produce un beneficio nello stadio avanzato dello scompenso cardiaco (SC) *diastolico* secondario a ipertensione arteriosa.

Partendo dall'ipotesi che il SRAA favorisce, soprattutto attraverso il recettore di tipo I per l'angiotensina II, la fibrosi e l'ipertrofia miocardica [4], l'aggiunta di un ARB all'ACE-I ha fatto evidenziare, *indipendentemente dall'azione sui valori pressori*, una riduzione dell'indice di massa del ventricolo sinistro, della costante del tempo di rilasciamento e di rigidità miocardica, nonché dell'area di fibrosi. La terapia di combinazione ha bloccato la progressione della fibrosi e dell'ipertrofia parietale del ventricolo sinistro con miglioramento della rigidità parietale e del rilasciamento diastolico. Come si può vedere dai parametri presi in esame (Tab. 2), i benefici aggiuntivi della doppia inibizione riguardano anche la regressione delle alterazioni strutturali e funzionali del miocardio ventricolare, nonché gli effetti sulla fibrosi miocardica che sono stati attribuiti all'inibizione della sintesi del collagene.

Questo studio, pur valido, è sperimentale e condotto su animali, e necessita ovviamente di conferme nell'uomo.

Scompenso cardiaco

I primi e più estesi studi sulla doppia inibizione hanno riguardato lo SC. Dopo i primi, incoraggianti risultati dello studio ELITE I [12], relativi ai benefici riportati dalla terapia con gli ARB in soggetti anziani con SC, fu intrapreso un secondo studio: l'ELITE II. Lo studio, pubblicato nel 2000 [13], mise a confronto un ARB, il losartan, con un ACE-I, il captopril, nel trattamento dello SC. I risultati non evidenziarono alcun vantaggio nell'utilizzo del losartan rispetto al captopril, né in termini di mortalità né in termini di morbilità, anzi, emerse un risultato sfavorevole per il losartan. Allo studio è seguito un commento relativo alla dose non elevata del losartan, considerata insufficiente per dimostrare l'efficacia dell'ARB in esame. In base a questi primi elementi di valutazione, fu fornita l'indicazione all'impiego degli ARB nello SC solo in caso di intolleranza agli ACE-I.

Risultati non soddisfacenti erano comunque già stati ottenuti dallo studio RESOLVD, pubblicato nel 1999 [14, 15]: dopo 43 settimane lo studio era stato interrotto a causa di una maggiore incidenza di mortalità nel gruppo con doppia inibizione, candesartan + enalapril, rispetto al gruppo enalapril: 8,7% vs 3,7%. I primi risultati positivi, con la doppia inibizione del SRAA, si sono avuti nel Val-HeFT [16]. Lo studio, che ha preso in esame oltre 5.000 pazienti, ha messo a confronto il valsartan e il placebo in aggiunta a una terapia tradizionale, in cui il 93% dei soggetti in esame già assumeva ACE-I: l'aggiunta di valsartan ha permesso il miglioramento della classe NYHA (*New York Heart Association*) nel 5% degli esaminati e una riduzione del rischio relativo (RR) per SC del 24%.

È successivo lo studio CHARM-Overall Programme sull'utilizzo del candesartan nello SC [17]. L'obiettivo dello studio, diviso in tre bracci, era quello di valutare l'azione degli ARB rispetto agli ACE-I, in alternativa o in associazione. Nel braccio CHARM-added sono stati arruolati 2.548 pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA II-IV e disfunzione ventricolare (frazione di eiezione, FE \leq 40%) già in trattamento con ACE-I, randomizzati alla doppia inibizione o al placebo.

Dopo circa 4 anni di follow-up, la riduzione dell'end-point combinato è stata del 15% nei pazienti che erano trattati con la doppia inibizione. Tra i due farmaci, candesartan e valsartan, il primo ha dimostrato efficacia anche in tripla inibizione (ACE-I + ARB + beta-bloccanti), mentre il secon-

Tabella 2 Studio sperimentale su ratti: analisi dei parametri esplorati

Gruppo	Non trattato	Solo ACE-I	ACE-I + ARB
Creatinina sierica	0,48 \pm 0,03	0,50 \pm 0,29	0,46 \pm 0,29
Pressione telediastolica ventricolo sinistro	17 \pm 2	13 \pm 3	6 \pm 3*
Indice di massa ventricolare sinistra	3,6 \pm 0,2	3,5 \pm 0,2	3,0 \pm 0,1*
Spessore parete posteriore ventricolo sinistro	2,1 \pm 0,1	1,9 \pm 0,1	1,8 \pm 0,1*
Dimensione telediastolica ventricolo sinistro	9,2 \pm 0,2	9,0 \pm 0,3	9,1 \pm 0,2
Area di fibrosi	8,9 \pm 1,5	5,9 \pm 0,7	3,5 \pm 0,3*

* p < 0,05

Tabella 3 Riduzione degli end-point con la doppia inibizione nel braccio CHARM-added

End-point	Candesartan (%)	Placebo (%)	Rischio relativo
Morte cardiovascolare	37,9	42,3	RR = 0,85
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco			p = 0,011
Morte cardiovascolare	23,7	27,3	RR = 0,84
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco	24,2	28,0	p = 0,029
			RR = 0,83
			p = 0,014

do è stato sconsigliato in associazione al beta-bloccante, ma ritenuto efficace in aggiunta all'ACE-I o in alternativa. I risultati del CHARM-added sono sintetizzati nella **Tab. 3**.

Cardiopatía ischemica

Nella continua ricerca del trattamento più efficace per le diverse forme di cardiopatía, dopo i positivi risultati ottenuti con l'utilizzo degli ARB nello SC, alcuni studi sono stati indirizzati verso la cardiopatía ischemica per valutare il possibile ruolo terapeutico degli ARB nel postinfarto, sia singolarmente che in associazione con gli altri farmaci già efficacemente utilizzati [18].

Precedenti studi, quali SAVE, AIRE, TRACE, avevano ben inquadrato l'azione protettiva degli ACE-I nella cardiopatía ischemica. Bisognava dimostrare se gli ARB fossero più o meno efficaci degli ACE-I o se l'azione dei due farmaci fosse equivalente. Lo studio OPTIMAAL [19] non era stato in grado di dirimere il dubbio: un ARB, il losartan, sicuramente sottodosato, ha dimostrato una modesta minore, anche se non significativa, efficacia rispetto al captopril, riguardo sia alla mortalità per tutte le cause che all'ospedalizzazione per SC (RR = 1,37 vs 1,13).

Anche lo studio VALIANT [20] ha preso in esame la doppia inibizione del SRAA nella cardiopatía ischemica. I pazienti arruolati venivano randomizzati entro 12 ore e per i primi 10 giorni dall'infarto miocardico acuto (IMA) a uno dei tre trattamenti: captopril, valsartan, valsartan e captopril in associazione. Dopo 24 mesi di follow-up, le due opzioni di utilizzo del farmaco singolo ACE-I o ARB si sono rivelate sovrapponibili in termini di efficacia. È stata rilevata soltanto una maggiore tollerabilità, peraltro prevedibile, per l'ARB. Nel gruppo di pazienti trattati con la doppia inibizione, valsartan + captopril, l'end-point finale di mortalità totale risultava sovrapponibile a quanto ottenuto mediante trattamento con i singoli farmaci: ACE-I o ARB. Un editoriale del *British Medical Journal*, cui ha fatto seguito un articolo su *The Medical Letter*, ha di conseguenza messo in discussione l'uso degli ARB nella cardiopatía ischemica.

Pur nella dimostrazione, riferita alla globalità della casistica, che una terapia con doppia inibizione a livello del SRAA non è stata più efficace della monoterapia, vanno fatte alcune considerazioni:

- i pazienti con classi di gravità Killip più elevate hanno maggiormente beneficiato della terapia di combinazione ACE-I + ARB;

- la contemporanea somministrazione di betabloccanti, frequente nel post-IMA, che interessava circa il 70% degli arruolati, non ha fatto recedere dalla doppia inibizione, in quanto ben tollerata. La cosiddetta tripla terapia non ha determinato né peggioramento delle condizioni cliniche né incrementi di mortalità;
- con la doppia inibizione non è stato rilevato alcun effetto negativo, rispetto al singolo farmaco, né sulla mortalità né sulla morbilità.

Dall'analisi *post hoc*, il tasso di ricoveri per infarto miocardico o insufficienza cardiaca è risultato inferiore nel gruppo di pazienti che erano stati sottoposti alla doppia inibizione: 17,1% vs 18,7% del gruppo valsartan e 19,3% del gruppo captopril.

A conclusione si può argomentare che la doppia inibizione non ha trovato nella cardiopatía ischemica una razionale indicazione, in quanto non ha portato benefici clinici aggiuntivi; tuttavia, può risultare utile ed efficace nei casi più gravi di SC da cardiopatía ischemica, anche associata al beta-blocco.

Nefropatia diabetica e non diabetica

Il SRAA ha un ruolo prevalente nella progressione della nefropatia, sia in soggetti diabetici che non diabetici [1,2]. Riferiti ai pazienti diabetici, nel 2001 sono stati pubblicati tre studi di particolare interesse: IDNT [21], RENAAL [22], IRMA 2 [23]; questi hanno dimostrato l'efficacia sia degli ACE-I che degli ARB nel contrastare la progressione della nefropatia. Successivamente, altri studi sono stati condotti per valutare l'efficacia anche della doppia inibizione nei soggetti nefropatici, diabetici o non diabetici. Una recente metanalisi [24] dei lavori pubblicati sulla terapia di combinazione ha preso in esame l'eventuale presenza di un beneficio addizionale: si tratta dell'analisi di cinque trial disegnati per gruppi paralleli e 16 trial in cross-over, tutti di piccole dimensioni, in cui un eguale numero di pazienti era stato trattato o con il solo ACE-I, o con l'associazione di ACE-I e ARB. L'end-point primario è stato l'escrezione delle proteine urinarie nelle 24 ore; gli end-point secondari i valori di PA, kaliemia e filtrato glomerulare. Nel breve periodo in esame, compreso tra 8 e 12 settimane, è stato rilevato che l'associazione dei due farmaci riduce la proteinuria delle 24 ore (p = 0,01) in maniera maggiore rispetto all'ACE-I da solo. Con la doppia inibizione la PAS/PAD era ridotta di 5,2 e 5,3 mmHg rispetto alla terapia con solo ACE-I.

Una seconda metanalisi [25] è stata pubblicata nel maggio 2007. Si tratta dell'analisi di 10 piccoli studi in cui veniva confermata, in soggetti con nefropatia diabetica, un'efficacia statisticamente significativa della doppia inibizione, rispetto alla monoterapia con ACE-I, sulla proteinuria delle 24 ore. Accanto agli aspetti positivi delle due metanalisi si riscontrava, tuttavia, un modesto aumento della creatinina sierica e della kaliemia, e una modesta riduzione del filtrato glomerulare. Gli autori delle metanalisi concludono che per potersi esprimere con certezza sull'efficacia clinica della doppia inibizione del SRAA occorre avere a disposizione studi più estesi nel tempo, con un maggior numero di soggetti di entrambi i sessi e con più classi d'età.

Un recente studio [26] ha valutato l'efficacia della doppia inibizione mediante la somministrazione di lisinopril e telmisartan in soggetti diabetici e ipertesi con microalbuminuria. Dopo 28 settimane di terapia la doppia inibizione, rispetto ai due singoli farmaci, ha fatto rilevare una significativa maggiore riduzione ($p < 0,001$) della PAS/PAD e una significativa ($p < 0,001$) riduzione dell'albuminuria: 80 mg/24 ore vs 98 mg/24 ore. Il trattamento è stato tollerato in eguale misura in tutti i gruppi. Gli autori dello studio propongono la doppia inibizione come nuovo approccio terapeutico nei pazienti diabetici e ipertesi con microalbuminuria anche se da parte di alcuni autori [27] viene richiamata l'attenzione sui possibili effetti collaterali. Un trial più recente, lo studio COOPERATE [28], ha confermato l'efficacia della terapia con trandolapril + losartan anche in soggetti non diabetici.

Un altro piccolo studio [29] ha anche dimostrato che la doppia inibizione con fosinopril e irbesartan, in corso di glomerulonefrite, determina una più marcata riduzione della proteinuria rispetto al singolo farmaco. Dopo 6 settimane di trattamento, preceduto da un wash-out di 4 settimane, la proteinuria iniziale di 7,9 g/24 ore era scesa a 5,3 g/24 ore con l'ACE-I, a 5,0 g/24 ore con l'ARB, a 3,3 g/24 ore con la doppia inibizione ($p = 0,039$).

Lo studio ONTARGET

È stato pubblicato [30], subito dopo la presentazione ufficiale nella sessione annuale 2008 dell'American College of Cardiology, il megatrial ONTARGET, che ha preso in esame 25.620 pazienti ad alto rischio (con precedenti eventi vascolari o diabete mellito con danno d'organo), ma con valori di PA ben controllati e senza insufficienza cardiaca. Lo studio, durato 56 mesi, dopo 3 settimane di run-in ha assegnato i pazienti rispettivamente a telmisartan + ramipril (8.502), ramipril (8.576) e telmisartan (8.542).

Gli elementi principali dello studio possono essere sintetizzati nei due quesiti essenziali:

- l'efficacia della terapia con il telmisartan è "non inferiore" rispetto al trattamento con il ramipril?
- la combinazione dei due farmaci, telmisartan e ramipril, manifesta una maggiore efficacia rispetto al singolo farmaco?

Tabella 4 Studio ONTARGET: variazioni della pressione arteriosa

Farmaco	Ramipril	Telmisartan	Combinazione
PAS (mmHg)	-6,0	-6,9	-8,4
PAD (mmHg)	-4,6	-5,2	-6,0

Legenda: PAS = pressione arteriosa sistolica; PAD = pressione arteriosa diastolica.

Gli outcome predefiniti erano rappresentati da *morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus e ospedalizzazione per SC*. Le caratteristiche dello studio (centri partecipanti, numero di arruolati, estensione temporale, outcome) lo rendevano di notevole interesse clinico per cui molte erano le attese. I risultati, alla prima lettura, non sono stati entusiasmanti. Lo studio ha risposto positivamente al primo quesito, ma non al secondo. Se la terapia con telmisartan è "non inferiore" a quella con ramipril, l'associazione dei due farmaci non ha dimostrato una maggiore efficacia bensì un aumento di effetti collaterali. A fronte di un decremento della PAS/PAD (Tab. 4), rilevato con la terapia d'associazione rispetto ai due farmaci presi singolarmente, non vi sono stati miglioramenti degli endpoint primari predefiniti.

La riduzione di *morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus e ospedalizzazione per SC* è stata del 16,7% nei soggetti trattati con telmisartan; del 16,5% in quelli trattati con ramipril, del 16,3% in quelli in terapia con entrambi i farmaci.

A fronte di questi primi dati, che complessivamente possono essere giudicati neutri, con la doppia inibizione del SRAA vi sono stati, in un'elevata percentuale di casi, effetti collaterali tali da far sospendere la terapia di associazione, come è facilmente rilevabile dalla Tab. 5.

Peraltro, già gli studi CHARM-added [17] e Val-HeFT [16], la metanalisi di Mogensen [26] e lo studio di Phillips [27] avevano dimostrato che l'inibizione del SRAA può portare ad alterazioni elettrolitiche e della funzione renale.

Dallo studio CHARM era emerso quanto segue.

- Incremento della creatinina: 7,8% (ACE-I + ARB); 4,2% placebo.
- Iperpotassiemia: 3,4% (ACE-I + ARB); 0,7% placebo.
- $p < 0,001$.

Il Val-HeFT aveva fatto rilevare a fine studio, con la doppia inibizione ACE-I + ARB, un incremento dell'acido urico e della creatinina sierica e una lieve riduzione dell'emoglobina.

- Inizio dello studio: acido urico 372,9 mMol/L; creatinina 101,2 mMol/L; emoglobina 140,8 g/L.
- Fine dello studio: acido urico 394,0 mMol/L; creatinina 108,1 mMol/L; emoglobina 137,5 g/L.

Questi dati, ricavati da studi su ampie popolazioni, impongono un controllo periodico della funzione renale e dell'equilibrio idroelettrolitico tutte le volte che si procede alla doppia inibizione. Non va dimenticato che molti cardiopatici, i più gravi, vengono sottoposti a un'inibizione del SRAA con tre o quattro farmaci (ACE-I + ARB + spironolattone e/o beta-bloccante), per cui ancora più pressante è l'indicazione a controlli longitudinali.

Tabella 5 Studio ONTARGET: cause di sospensione della terapia

Causa	Ramipril	Ramipril + telmisartan	Significatività
Ipotensione	149	406	< 0,0001
Sincope	15	29	0,032
Tosse	360	392	0,1885
Diarrea	12	39	0,0001
Angioedema	25	18	0,30
Insufficienza renale	60	94	0,0050
Totale effetti collaterali	2.099/8.576	2.495/8.502	< 0,0001

Il futuro prossimo

È di recente interesse [31] l'impiego nella pratica clinica di nuovi farmaci che possano antagonizzare il SRAA con azione diretta sul *primo passaggio* della cascata enzimatico-proteica che porta alla formazione dell'angiotensina II.

L'aliskiren, prototipo di questa nuova classe di farmaci inibitori della renina, è già stato testato in studi clinici di fase III. Il farmaco è stato provato in monosomministrazione orale in volontari sani con dosaggi da 40 a 300 mg/die, e gli aspetti più interessanti che sono emersi riguardano: l'emivita estremamente lunga (20-45 ore), l'eliminazione per via epatica in forma immodificata, l'effetto antipertensivo dose-dipendente. Il farmaco ha anche dimostrato che l'azione sulla PA è potenziata non solo dai diuretici tiazidici, ma anche da ACE-I e ARB.

Quest'ultimo aspetto ha una particolare rilevanza. Si torna a provare, anche con questa nuova classe di farmaci, l'efficacia clinica della doppia inibizione del SRAA: una via, secondo gli esperti, da percorrere per ottenere in futuro una terapia di combinazione più efficace per il trattamento dell'ipertensione e delle patologie a essa correlate.

Uno studio in doppio cieco, coordinato da S. Oparil dell'Università dell'Alabama [32], ha valutato l'associazione aliskiren-valsartan in soggetti ipertesi. Tale terapia di combinazione è stata confrontata con il trattamento con i singoli farmaci e con il placebo.

La riduzione dei valori pressori è stata maggiore con l'associazione dei due farmaci, con un successo terapeutico, all'ottava settimana, del 66% con la combinazione, del 53% con aliskiren, del 55% con valsartan. Con la terapia di combinazione veniva rilevato un maggiore incremento della potassiemia e della concentrazione plasmatica della renina, rispetto alla monoterapia. Finora si tratta di studi brevi e con pochi soggetti arruolati, ma è già evidente che la terapia di associazione debba essere indirizzata a pazienti selezionati, con un monitoraggio frequente dei vari parametri biologici.

Conclusioni

Dall'analisi dei vari studi, si può affermare che la doppia inibizione non ha ancora raggiunto un grado di sicurezza tale da poter essere attuata con tranquillità in tutti i pa-

zienti che teoricamente potrebbero beneficiarne. Il recente editoriale del *New England Journal of Medicine* [33] ha commentato lo studio ONTARGET con senso critico, giungendo alla conclusione che solo nello SC la doppia inibizione ha portato un beneficio clinico apprezzabile.

Dall'analisi dei piccoli studi in campo nefrologico si può ritenere che anche pazienti ipertesi con insufficienza renale cronica e/o nefropatia diabetica possano trarre giovamento da una doppia inibizione del SRAA quando gli elettroliti sierici e la funzione renale sono ben controllati. È anche ipotizzabile che, dall'analisi di sottogruppi dei soggetti inclusi nello studio ONTARGET, possano emergere alcune interessanti indicazioni in contrasto con quanto finora emerso. Allo stato attuale delle nostre conoscenze vale quanto espresso nella presentazione dello studio all'annuale sessione scientifica dell'American College of Cardiology a Chicago il 31 marzo 2008: «Telmisartan is as effective as ramipril, with a slightly better tolerability»; «Combination therapy is not superior to ramipril, and has increased side effects».

Bibliografia

- [1] Volpe M. Il sistema renina-angiotensina come target della terapia cardiovascolare. Milano: Kurtis 2002.
- [2] Ferri C, Croce G, Grassi D, Desideri G. Approprietezza prescrittiva di ACE-inibitori e sartani. Il punto di vista dell'internista. *Vascular Health Trends* 2006;1:11-20.
- [3] Levy BI. How to explain the differences between renin-angiotensin system modulators. *Am J Hypertens* 2005;18(9 Pt 2):134-41S.
- [4] Volpe M, Tocci G, Pagannone E. L'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone nello scompenso cardiaco. *Ital Heart J* 2005;6(Suppl 1):16-32S.
- [5] Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschueren LJ, Amery A. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol* 1981;91(3):457-65.
- [6] Miura S, Ideishi M, Sakai T, et al. Angiotensin II formation by an alternative pathway during exercise in humans. *J Hypertens* 1994;12(10):1177-81.
- [7] Marques-Vidal P, Tuomilehto J. Hypertension awareness, treatment and control in the community: is the 'rule of halves' still valid? *J Hum Hypertens* 1997;11(4):213-20.
- [8] Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover

- rotation of four major classes. *Lancet* 1999;353(9169):2008-13.
- [9] Tedesco MD, Natale F, Calabrò R. Effetti della monoterapia e della terapia di combinazione sul controllo della pressione arteriosa e sul danno d'organo: studio di intervento randomizzato, prospettico, in un'ampia popolazione di pazienti ipertesi. *J Clin Hypertens* 2006;8:634-41.
- [10] Doultou T, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 2005;45(5):880-6.
- [11] Yoshida J, Yamamoto K, Mano T, et al. AT1 receptor blocker added to ACE inhibitor provides benefits at advanced stage of hypertensive diastolic heart failure. *Hypertension* 2004;43(3):686-91.
- [12] Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349(9054):747-52.
- [13] Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355(9215):1582-7.
- [14] McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999;100(10):1056-64.
- [15] Barry M, Greenberg MD. Role of angiotensin receptor blockers in heart failure not yet resolved. *Circulation* 1999;100:1032-4.
- [16] Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(23):1667-75.
- [17] Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall Programme. *Lancet* 2003;362(9386):759-66.
- [18] Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141(9):693-704.
- [19] Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. 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(9335):752-60.
- [20] Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349(20):1893-906.
- [21] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-60.
- [22] Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-9.
- [23] Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):870-8.
- [24] MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006;48(1):8-20.
- [25] Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI, Manierski C, Yee J. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabet Med* 2007;24(5):486-93.
- [26] Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321(7274):1440-4.
- [27] Phillips CO, Kashani A, Ko DK, Francis G, Krumholz HM. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 2007;167(18):1930-6.
- [28] Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. 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(9352):117-24.
- [29] Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002;20(1):125-30.
- [30] ONTARGET Investigators; Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358(15):1547-59.
- [31] O'Brien E, Barton J, Nussberger J, et al. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007;49(2):276-84.
- [32] Oparil S, Yarows SA, Patel S, et al. The direct renin inhibitor aliskiren in combination with the angiotensin receptor blocker valsartan provides additional blood pressure-lowering effects compared with either agent alone in patients with hypertension. Presented at ACC.07: 56th Scientific Session of the American College of Cardiology; May 24-27, 2007.
- [33] McMurray JJ. ACE inhibitors in cardiovascular disease – unbeatable? *N Engl J Med* 2008;358(15):1615-6.