- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.141.24.134 Mon, 29 Apr 2024, 02:36:45

ACE-inibitori, sartani e sindrome respiratoria acuta da coronavirus 2

Paolo Verdecchia[1], Gianpaolo Reboldi[2], Claudio Cavallini[1], Giovanni Mazzotta[3], Fabio Angeli[4]

[1]*Fondazione Umbra Cuore e Ipertensione-ONLUS e S.C. Cardiologia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia*
[2]*Dipartimento di Medicina, Università degli Studi, Perugia*
[3]*S.C. Cardiologia, Ospedale "G. Mazzoni", Ascoli Piceno*
[4]*Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria, Varese; Dipartimento di Medicina e Riabilitazione Cardio-Respiratoria, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS, Tradate (VA)*

Some Authors recently suggested that angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARBs) should be discontinued, even temporarily, given the current pandemic of SARS-CoV-2 virus. The suggestion is based on the hypothesis that ACE-inhibitors and ARBs may favor the entry and diffusion of SARS-CoV-2 virus into the human cells. ACE-inhibitors and ARBs may increase the expression of ACE2 receptors, which are the sites of viral entry into the human organism. ACE2 receptors are ubiquitous, although they are extremely abundant on the cell surface of type 2 pneumocytes. Type 2 pneumocytes are small cylindrical alveolar cells located in close vicinity to pulmonary capillaries and responsible for the synthesis of alveolar surfactant, which is known to facilitate gas exchanges. The increased expression of ACE2 for effect of ACE-inhibitors and ARBs can be detected by increased production of angiotensin$_{1-7}$ and mRNA related to ACE2. There is the fear that the increased expression of ACE2 induced by ACE-inhibitors and ARBs may ultimately facilitate the entry and diffusion of the SARS-CoV-2 virus. However, there is no clinical evidence to support this hypothesis. Furthermore, available data are conflicting and some counter-intuitive findings suggest that ARBs may be beneficial, not harmful. Indeed, studies conducted in different laboratories demonstrated that ACE2 receptors show a down-regulation (i.e. the opposite of what would happen with ACE-inhibitors and ARBs) for effect of their interaction with the virus. In animal studies, down-regulation of ACE2 has been found as prevalent in the pulmonary areas infected by virus, but not in the surrounding areas. In these studies, virus-induced ACE2 down-regulation would lead to a reduced formation of angiotensin$_{1-7}$ (because ACE2 degrades angiotensin II into angiotensin$_{1-7}$) with consequent accumulation of angiotensin II. The excess angiotensin II would favor pulmonary edema and inflammation, a phenomenon directly associated with angiotensin II levels, along with worsening in pulmonary function. Such detrimental effects have been blocked by ARBs in experimental models.

In the light of the above considerations, it is reasonable to conclude that the suggestion to discontinue ACE-inhibitors or ARBs in all patients with the aim of preventing or limiting the diffusion of SARS-CoV-2 virus is not based on clinical evidence. Conversely, experimental studies suggest that ARBs might be useful in these patients to limit pulmonary damage through the inhibition of type 1 angiotensin II receptors. Controlled clinical studies in this area are eagerly awaited. This review discusses facts and theories on the potential impact of ACE-inhibitors and ARBs in the setting of the SARS-CoV-2 pandemic.

Key words. ACE-inhibitors; Angiotensin receptor blockers; Coronavirus; Heart failure; Hypertension; Ischemic heart disease; SARS-CoV-2.

G Ital Cardiol 2020;21(5):321-327

Il coronavirus SARS-CoV-2, responsabile dell'attuale epidemia iniziata in Cina[1] e successivamente dichiarata pandemia dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ha finora provocato più morti di quelli causati dal SARS-CoV (anni 2002-2003) e dal MERS-CoV (anno 2013) messi insieme[2]. Lo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) stima che nelle prossime settimane il rischio di completa saturazione della capacità dei sistemi sanitari sia estremamente elevato (https://www.ecdc.europa.eu).

Un recente editoriale di Di Pasquale ha discusso i principali aspetti di interesse cardiovascolare legati a questa infezione[3].

In questo contesto, alcuni Autori hanno sollevato il problema se sia auspicabile sospendere, anche temporaneamente, la somministrazione di farmaci ACE-inibitori e di farmaci bloccanti i recettori AT_1 dell'angiotensina II (sartani). La sospensio-

© 2020 Il Pensiero Scientifico Editore
Ricevuto 14.03.2020; nuova stesura 18.03.2020; accettato 19.03.2020.
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.
Per la corrispondenza:
Dr. Paolo Verdecchia Fondazione Umbra Cuore e Ipertensione-ONLUS, S.C. Cardiologia, Ospedale S. Maria della Misericordia, S. Andrea delle Fratte, 06156 Perugia
e-mail: verdecchiapaolo@gmail.com

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.141.24.134 Mon, 29 Apr 2024, 02:36:45

ne potrebbe essere presa in considerazione nei pazienti positivi al virus, o addirittura in tutti quelli a rischio di infezione. Il problema è nato da alcune lettere di commento ad un recente editoriale pubblicato dal *British Medical Journal*[4] ed è stato ripreso, nei giorni successivi, da altri Autori anche su riviste internazionali qualificate[5,6] suscitando, come immaginabile, notevole apprensione in medici e pazienti, considerando il grande utilizzo di questi farmaci e la loro dimostrata utilità.

Come spesso accade quando si interpretano i dati della letteratura medica, sono anche comparsi pareri del tutto opposti, sempre motivati da osservazioni plausibili, consistenti nella potenziale *utilità* dei sartani in questo tipo di pazienti[7].

Seppure digiuni di molte e complesse acquisizioni in tema di virologia, dovremmo cercare di riflettere da un punto di vista cardiologico su alcuni meccanismi di base in grado di spiegare l'ingresso di questa famiglia di virus nelle cellule del nostro organismo e la loro patogenicità.

INGRESSO DEL SARS-CoV-2 NELLE CELLULE

Il primo punto importante da chiarire è che il SARS-CoV-2, così come molti altri virus, entra nelle cellule del nostro organismo attraverso i recettori ACE2[8,9] (Figura 1). Il recettore ACE2 è *pressoché* ubiquitario: è stato isolato sulla mucosa orale e nasale, nel nasofaringe, polmoni, stomaco, intestino tenue, colon, linfonodi, timo, midollo osseo, milza, fegato, reni e cervello, vasi, cuore (particolarmente, endotelio dei vasi coronarici e cellule muscolari lisce della parete vasale)[10,11]. Tuttavia, l'83% delle cellule che esprimono ACE2 sembrano essere pneumociti di tipo 2[12]. Il recettore ACE2 è anche espresso sul versante luminale dell'epitelio intestinale, fungendo da co-recettore per l'assorbimento di amminoacidi. Come è noto, gli pneumociti di tipo 2 sono cellule cilindriche che rivestono gli alveoli occupando solo il 5% della superficie alveolare. Gli pneumociti di tipo 2 sono responsabili della rigenerazione degli pneumociti di tipo 1 (che occupano il 90% della superficie alveolare) e della produzione di surfattante (fosfolipoproteina che facilita gli scambi gassosi).

Non è ben chiaro perché le infezioni severe causate dal virus SARS-CoV-2 interessino principalmente i polmoni, nonostante l'ubiquitarietà dei recettori ACE2. È vero che i pazienti con infezione grave da SARS-CoV-2 presentano spesso anche danni miocardici (aumento degli enzimi miocardici di necrosi, disfunzione contrattile, aritmie)[5], o anche lesioni multiorgano[13,14], ma resta il fatto che i danni principali sembrano avvenire a livello polmonare.

Studi eseguiti su cellule isolate ottenute da primati (cellule 'Vero E6'), particolarmente sensibili all'ingresso di SARS-CoV virus, hanno dimostrato che il pre-trattamento con anticorpi anti-ACE2 inibisce la successiva infezione con virus[15].

Come avviene l'ingresso del virus

Una proteina virale (*spike protein*), detta proteina S, situata sulla superficie esterna del virus, si lega al recettore ACE2. Il legame sembra avvenire tra i residui 272 e 537 della proteina S virale[16]. La proteina S del virus SARS-CoV-2 è strutturalmente identica alla proteina S dei virus SARS-CoV e MERS-CoV per ben il 76.5%[17]. Studi eseguiti circa 15 anni fa in pazienti con sindrome respiratoria acuta severa (SARS) da coronavirus hanno dimostrato che gli anticorpi che l'organismo sviluppa contro il virus, presenti già 24 h dopo l'inizio dell'infezione, sono diretti proprio contro la proteina virale S[18]. Inoltre, alcuni vaccini contro la SARS sono stati sviluppati utilizzando la proteina S ricombinante[19]. Questi dati potrebbero giustificare il fatto che una precedente esposizione ai coronavirus, anche di 15 anni fa, possa essere almeno in parte protettiva verso l'attuale SARS-CoV-2.

L'ingresso del virus nella cellula attraverso il recettore ACE2 sarebbe molto più lento e difficile se non fosse "aiutato" da alcune proteasi. Moltissimi studi suggeriscono che

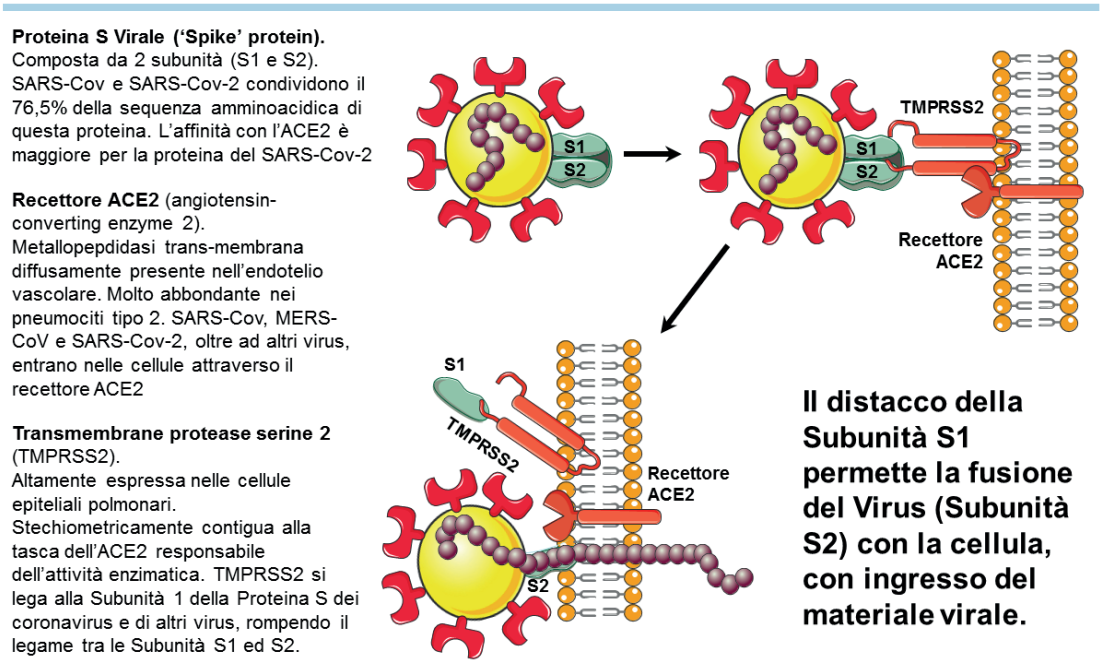

Figura 1. Meccanismi di ingresso del SARS-CoV-2 nelle cellule attraverso il recettore ACE2.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.141.24.134 Mon, 29 Apr 2024, 02:36:45

alcune proteasi situate sulla superficie cellulare, in strettissima vicinanza con il recettore ACE2 (possiamo immaginarle come "adese" al recettore ACE2), facilitano l'ingresso del virus nella cellula. Altre proteasi facilitano la diffusione del virus una volta che questo è penetrato all'interno della cellula. In particolare, la serin-proteasi TMPRSS2 (*transmembrane protease serine 2*, un membro della sottofamiglia Hepsin-TMPRSS) è un enzima proteolitico transmembrana, che strutturalmente e funzionalmente fa parte del recettore ACE2 (sebbene sia stechiometricamente separato dal sito enzimatico dell'ACE2). È proprio il TMPRSS2 che "attacca" l'unità S1 della proteina S virale e, grazie alla sua attività enzimatica, la distacca dall'unità S2. A distacco avvenuto, l'unità S2 virale si fonde con la cellula e attraverso tale unità avviene il trasferimento del contenuto virale all'interno della cellula[8,20,21].

Tale attività enzimatica (distacco dell'unità S1) aumenta di quasi 100 volte l'ingresso del virus nella cellula attraverso il recettore ACE2.[20] La serin-proteasi TMPRSS2 facilita l'ingresso nella cellula di molti virus oltre i coronavirus, inclusi quelli dell'influenza A e i metapneumovirus[22].

Gli inibitori delle proteasi di superficie e di altri tipi di proteasi sono in grado di frenare l'ingresso dei coronavirus, così come di altri tipi di virus, nella cellula[20,23]. Esiste un farmaco inibitore del TMPRSS2, il camostat mesilato (Foipan®), approvato in Giappone per l'uso umano in alcune condizioni non di tipo infettivo come la pancreatite cronica. Il farmaco è stato testato in animali infettati con virus SARS-CoV[24], ma non con SARS-CoV-2[24,25].

Sulla base di questi dati, è possibile ipotizzare che una maggiore espressione a livello alveolare polmonare delle proteasi di superficie all'interno del recettore ACE2 potrebbe contribuire a spiegare la maggiore tendenza del SARS-CoV-2, rispetto a ceppi virali similari, a causare gravi infezioni a livello bronchiolo-alveolare. Si tratta ovviamente di un'ipotesi da verificare. In altri termini, nessuno ha ancora dimostrato che la maggiore espressione dei recettori ACE2 specificamente indotta da ACE-inibitori e sartani sia un fattore determinante indipendente di maggiore penetranza e diffusione locale del virus. Peraltro, una maggiore espressione dei recettori ACE2 è stata dimostrata in pazienti con scompenso cardiaco, con relazione diretta tra attività ACE2 e severità dello scompenso sulla base della classificazione NYHA, della frazione di eiezione e dei livelli di peptide natriuretico cerebrale[26]. Pertanto, si potrebbe anche ipotizzare che lo scompenso cardiaco, in quanto tale, possa favorire l'ingresso e la replicazione virale.

RUOLO DELL'ACE2 NELL'INFEZIONE VIRALE

La down-regulation

Studi eseguiti con SARS-CoV e MERS-CoV hanno dimostrato che, per effetto del legame con il virus, il recettore ACE2 subisce una down-regulation[27]. Si tratta di un fenomeno biologico comune a varie situazioni di stimolazione recettoriale (si pensi alla stimolazione dei recettori beta-adrenergici, che induce down-regulation degli stessi recettori)[27,28]. In altri termini, il recettore ACE2 "attaccato" dal virus si internalizza (potremmo dire "si chiude in casa" all'interno della cellula) e quindi smette quasi di "funzionare".

È curioso notare che anche la proteasi TMPRSS2 subisce fenomeni di down-regulation, risultando maggiormente espressa nelle aree polmonari circostanti a quelle sperimentalmente infette dal virus, e meno espressa proprio nelle aree polmonari con maggiore infezione attiva[29]. Non è noto, anche se è molto verosimile, se questo fenomeno sia dimostrabile anche nell'attuale infezione da virus SARS-CoV-2[8].

Le implicazioni della down-regulation dell'ACE2 sono potenzialmente importanti. Un recettore ACE2 non più funzionante, o quasi, implica una minore trasformazione dell'angiotensina II in angiotensina$_{1-7}$. Come è noto, l'enzima ACE2 è una dipeptil-carbossipeptidasi che rompe il legame tra prolina e il residuo carbossi-terminale della fenilalanina dell'angiotensina II, trasformando così l'angiotensina II (8 amminoacidi) in angiotensina$_{1-7}$ (7 amminoacidi) (Figura 2). D'altra parte, l'ACE rompe il legame tra fenilalanina e istidina dell'angiotensina I, trasformando l'angiotensina I (10 amminoacidi) in angiotensina II (8 amminoacidi).

L'angiotensina$_{1-7}$ ha effetti del tutto "opposti" (vasodilatazione, effetto antiproliferativo e antifibrotico) a quelli che l'angiotensina II esplica sui recettori AT_1. È evidente che una down-regulation dei recettori ACE2 implicherebbe una minore sintesi di angiotensina$_{1-7}$ e, parallelamente, una maggiore disponibilità di angiotensina II per il legame con i recettori AT_1. In effetti, uno studio eseguito in topi con sindrome da distress respiratorio acuto indotta da sepsi o aspirazione di acidi ha chiaramente dimostrato che i recettori ACE2, cosi come i recettori AT_2 (recettori di tipo 2 dell'angiotensina II) proteggono questi animali dalle lesioni polmonari (edema polmonare e ridotta funzione)[30]. Lo studio ha anche dimostrato che i sartani, bloccando i recettori AT_1, riducono le lesioni polmonari indotte da sepsi o aspirazione di acidi[30]. D'altra parte, la somministrazione di ACE2 umano ricombinante attenuava le lesioni polmonari[30]. Un altro importante studio dello stesso gruppo, eseguito in animali da laboratorio, ha dimostrato che il virus SARS-CoV, attraverso la proteina S, riduce chiaramente l'espressione dell'enzima ACE2 con conseguente aumento dell'angiotensina II e peggioramento delle lesioni polmonari[27]. Queste venivano notevolmente attenuate dalla somministrazione di sartano[27]. Un gruppo italiano ha dimostrato che l'angiotensina$_{1-7}$, la cui sintesi è bloccata dalla down-regulation dei recettori ACE2, riduce in maniera notevole le lesioni infiammatorie polmonari e la successiva fibrosi in modelli sperimentali di danno polmonare[31]. Lo stesso gruppo ha anche dimostrato, in un modello animale, che la somministrazione di angiotensina$_{1-7}$ riduce il danno diaframmatico (disfunzione contrattile ed atrofia) comunemente osservabile in corso di ventilazione meccanica[32].

Nel complesso, questi dati suggeriscono che la down-regulation dei recettori ACE2 dovuta al contatto con il virus induce una riduzione dell'angiotensina$_{1-7}$ ed un aumento dell'angiotensina II, con conseguenti deleteri effetti pro-infiammatori, particolarmente a livello polmonare.

Le dimostrazioni cliniche dei presupposti sperimentali e farmacologici sopra indicati sono ancora scarse. Uno studio condotto su ben 50119 pazienti ricoverati per polmonite ha selezionato 11498 pazienti che assumevano costantemente ACE-inibitori, sartani o statine e 11498 pazienti omogenei (*propensity score matching*) che non li assumevano. La mortalità a 30 giorni è stata del 13% in tutta la popolazione, del 34% in chi assumeva statine, del 30% in chi assumeva ACE-inibitori e solo del 4% in chi assumeva sartani.[33] In analisi multivariate, il trattamento con sartani prima (odds ratio [OR] 0.73, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.58-0.92) e durante (OR 0.47, IC 95% 0.30-0.72) il ricovero si è associato ad una più bassa mortalità, così come il trattamento con ACE-inibitori e con statine[33].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.141.24.134 Mon, 29 Apr 2024, 02:36:45

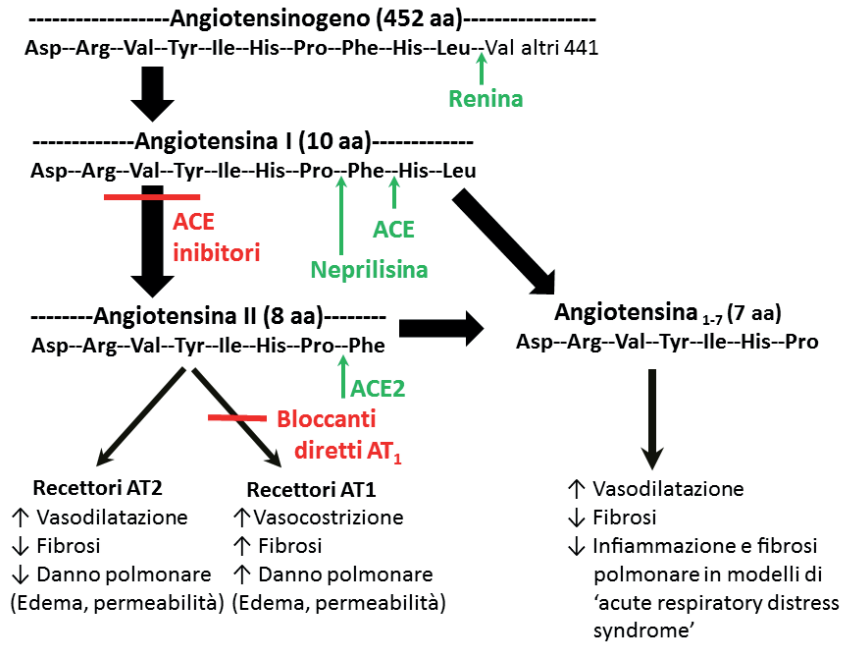

Figura 2. Diversi livelli d'azione delle varie proteasi nel sistema renina-angiotensina. ACE, enzima di conversione dell'angiotensina.

Studi eseguiti in pazienti con influenza A virus H5N1 hanno chiaramente dimostrato un aumento dei livelli di angiotensina II in questi pazienti, ed un'associazione diretta tra livelli di angiotensina II e lesioni polmonari[34]. Sempre nella stessa pubblicazione gli Autori hanno confermato, in uno studio supplementare su animali da laboratorio, che non solo l'esposizione al virus induceva down-regulation dei recettori ACE2, ma anche che il trattamento con ACE2 ricombinante migliorava la severità delle lesioni polmonari[34].

Questi risultati sono stati confermati in un recentissimo studio eseguito in pazienti cinesi ricoverati per polmonite da SARS-CoV-2, che ha mostrato un'associazione diretta tra entità delle lesioni polmonari, in corso di infezione, e livelli circolanti di angiotensina II[35]. Gli Autori concludono suggerendo l'utilità potenziale dei sartani in questi pazienti, da confermare in ricerche cliniche controllate[35].

IL PROBLEMA DELL'UP-REGULATION DEL RECETTORE ACE2 IN CORSO DI TRATTAMENTO CON FARMACI CHE INTERFERISCONO SUL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Il recettore ACE2, identico al 42% per sequenza amminoacidica con l'ACE, non viene inibito dagli ACE-inibitori perché il suo sito enzimatico attivo è contenuto in una tasca più piccola di quella dell'ACE[36]. Pertanto, l'ACE2 trasforma molto lentamente l'angiotensina I in angiotensina II, mentre trasforma molto rapidamente l'angiotensina II in angiotensina$_{1-7}$[36].

Nel 2005, Ferrario et al.[37] dimostrarono, in modelli sperimentali su ratti, che l'ACE-inibitore lisinopril e il sartano losartan inducevano iper-espressione ("up-regulation") dei recettori ACE2, di 5 e 3 volte, rispettivamente. Ma cosa significa esattamente? Significa che, in questi animali, lisinopril e losartan aumentano i livelli circolanti di angiotensina$_{1-7}$ (indicando che l'enzima ACE2 "lavora" a maggior regime) ed i livelli tessutali miocardici di mRNA dell'ACE2 (indicando una maggiore "quantità" di ACE2)[37].

Questi risultati furono accolti favorevolmente, contribuendo a spiegare l'effetto antipertensivo degli ACE-inibitori e dei sartani attraverso un'aumentata produzione di angiotensina$_{1-7}$, in grado non solo di degradare l'angiotensina II, ma anche di indurre vasodilatazione per effetto diretto. Questi risultati sono stati confermati da altri Autori in laboratori diversi[38-40].

Peraltro, queste dimostrazioni si riferiscono ad up-regulation dimostrata a livello cardiaco e renale, ma non ancora a livello polmonare[41]. Inoltre, sebbene la maggior parte degli studi sulla up-regulation del ricettori ACE2 sia stata eseguita con sartani, non è chiaro se tale fenomeno sia effettivamente più spiccato con i sartani rispetto agli ACE-inibitori.

Non è noto se la neprilisina, metalloproteasi in grado di degradare molti polipeptidi (peptidi natriuretici, amiloide beta, bradichinina) e soprattutto l'angiotensina I in angiotensina$_{1-7}$ mediante la rimozione di tre amminoacidi (Figura 2), sia in grado di indurre up-regulation dei recettori ACE2. Studi eseguiti in pazienti con nefropatia diabetica hanno dimostrato un'elevata escrezione urinaria sia di neprilisina che di recettori ACE2, tanto maggiore quanto maggiore era il danno renale[42], ma ciò non può essere interpretato come un segno di up-regulation recettoriale. In ogni caso, è evidente che le implicazioni, in termini di up-regulation dei recettori ACE2, sono applicabili alla combinazione sacubitril/valsartan (LCZ696), se non altro per la presenza di valsartan nella molecola.

Studi cinesi pubblicati nelle ultime settimane hanno mostrato che su 100 pazienti con infezione polmonare severa da SARS-CoV-2, 58 avevano ipertensione arteriosa, 25 una qualsiasi cardiopatia, e 44 presentavano aritmie cardiache[14]. Come discusso da Di Pasquale in un recente editoriale, la

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.141.24.134 Mon, 29 Apr 2024, 02:36:45

mortalità per SARS-CoV è risultata maggiore nei pazienti con pregresse o coesistenti malattie cardiovascolari[3]. Yang et al.[43] hanno mostrato che tra i pazienti deceduti per SARS-CoV-2, il 22% aveva coesistenti malattie cardiovascolari e il 22% aveva diabete mellito.

Sulla base di tutti questi dati, è stato ipotizzato che gli ACE-inibitori ed i sartani, attraverso l'iper-espressione dei recettori ACE-2, ubiquitari ma molto abbondanti a livello polmonare e cardiaco, potrebbero favorire la replicazione o comunque la patogenicità virale.

In una recente lettera a *Lancet Respiratory Medicine*, Fang et al.[6] suggeriscono, in assenza di qualsiasi supporto sperimentale o clinico, che l'aumentata espressione dei recettori ACE2 presente nei pazienti in terapia con ACE-inibitori o sartani, così come nei diabetici, faciliterebbe l'infezione da COVID-19 («*the increased expression of ACE2 would facilitate infection with COVID-19*»). Questi Autori concludono che tutti i pazienti ipertesi, diabetici o comunque cardiopatici, in terapia con ACE-inibitori o sartani dovrebbero essere 'monitorati' («*should be monitored for ACE2-modulating medications*»), non si capisce bene come, e possibilmente trattati con calcio-antagonisti («*could be a suitable alternative treatment*»), che non alterano l'espressione dell'ACE2[6].

Una posizione più equilibrata sembra essere quella di Murray e Danielle Esler[41]. Questi Autori iniziano con il suggerimento che l'aumentata espressione dell'ACE2 non sembra essere cosa positiva («*would not be beneficial, and could be adverse*») anche perché, fanno notare, alcuni vaccini contro il virus SARS-CoV-2 sfruttano proprio l'antagonismo immunologico dei recettori ACE2[41]. Gli stessi Autori continuano l'editoriale suggerendo che, forse, i sartani potrebbero essere sostituiti con altri farmaci antipertensivi in corso di malattia acuta, ma concludono che, sebbene questa sia un'opzione da considerare, la raccomandazione finale è quella di non sospendere i sartani fino alla disponibilità di nuovi studi in merito («*not to discontinue angiotensin receptor blockers prior to to the confirmation of the hypothesis*»)[41].

Un'ulteriore considerazione ci pare opportuna: se è vero che anche le metanalisi, qualora ben condotte, possano contribuire a determinare il "livello scientifico" di una raccomandazione formulata mediante linee guida, nessuna metanalisi di studi randomizzati e controllati ha mai mostrato, nemmeno come "segnale", un eccesso di patologie infettive e/o infiammatorie, ovvero di mortalità, con i farmaci ACE-inibitori così come con i sartani[44-47].

COME COMPORTARSI NELLA PRATICA CLINICA?

È inutile ricordare in che misura gli ACE-inibitori ed i sartani abbiano modificato, in senso positivo, la prognosi nei pazienti con scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa e diabete mellito, nonché in altre condizioni cliniche.

In questo contesto, non dobbiamo dimenticare che non solo il virus SARS-CoV-2, ma anche altri coronavirus oltre a virus diversi, entrano nelle cellule dell'organismo attraverso i recettori ACE2. Pertanto, è evidente che la presunta "interferenza" tra virus ed ACE-inibitori o sartani non è affare di oggi, ma fenomeno presente anche negli ultimi decenni, quando i benefici degli ACE-inibitori e dei sartani venivano ampiamente documentati in ricerche cliniche controllate su vaste popolazioni di pazienti certamente non immuni da infezioni da virus utilizzatori dei recettori ACE2 per il loro ingresso nell'organismo. Come detto sopra, nessuna revisione sistematica o metanalisi di studi randomizzati e controllati ha dimostrato un eccesso di patologie infettive, infiammatorie, o di mortalità, con i farmaci ACE-inibitori e con sartani[44-47].

Potrebbe essere utile cercare di identificare correttamente i pazienti di cui stiamo parlando. Possiamo considerare tre scenari diversi.

1. Primo scenario: *pazienti in terapia con ACE-inibitori o sartani e negatività al SARS-CoV-2, ovvero pazienti in terapia con questi farmaci che non abbiano eseguito il tampone*. In questo scenario, il suggerimento di sospendere, anche temporaneamente, gli ACE-inibitori o i sartani in tutti i pazienti al fine di prevenire un'eventuale futura infezione ci pare immotivato, e non supportato da dati scientifici.
2. Secondo scenario: *pazienti con grave infezione polmonare o sistemica da SARS-CoV-2 in atto*. In questi pazienti i livelli pressori sono spesso bassi o molto bassi e la terapia con ACE-inibitori o sartani risulterebbe comunque controindicata nella maggior parte dei casi.
3. Terzo scenario: *pazienti già in terapia con ACE-inibitori o sartani (o non in terapia, ma che potrebbero beneficiarsi dell'inizio di un tale trattamento) e positivi al SARS-CoV-2, in presenza di quadro clinico e livelli pressori ancora compatibili con la continuazione o l'inizio del trattamento*. In questo scenario, entrambe le seguenti posizioni, sebbene apparentemente antitetiche, potrebbero essere prese in considerazione:
   a. *Sostituzione temporanea degli ACE-inibitori o dei sartani con altri farmaci antipertensivi* se si crede che:
      – l'up-regulation dei recettori ACE2 indotta da ACE-inibitori e sartani possa facilitare la diffusione del virus già presente nell'organismo ed il peggioramento delle complicanze ad un livello tale che l'abolizione dell'up-regulation che seguirà (non si sa dopo quanto tempo) alla sospensione di questi farmaci possa portare giovamento al paziente,
      – la sospensione temporanea dell'ACE-inibitore o del sartano non comporti un peggioramento significativo del quadro clinico per il quale il paziente li stava assumendo.
   b. *Continuazione del trattamento in atto (o inizio trattamento) con ACE-inibitori o sartani, eventualmente preferendo l'opzione sartani, se si crede che la down-regulation dell'ACE2 operata dall'attacco virale possa essere nociva*, in quanto causa di una minore degradazione dell'angiotensina II ad angiotensina$_{1-7}$ con conseguente maggiore disponibilità di angiotensina II i cui effetti sulla flogosi polmonare sono ben noti, e sperimentalmente attenuati dai sartani. Anche in questo caso, non esistono dimostrazioni cliniche, ma solo dati sperimentali e di farmacologia pre-clinica a sostegno di tale ipotesi. Va notato che esistono convincenti dimostrazioni (vedi sopra) sulla tossicità polmonare dell'angiotensina II e sulla limitazione di tale tossicità per effetto dei sartani in modelli sperimentali di lesioni polmonari indotte anche da agenti virali.

Non esistono dimostrazioni cliniche, ma solo premesse sperimentali e di farmacologia a sostegno di tali posizioni.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.141.24.134 Mon, 29 Apr 2024, 02:36:45

CONCLUSIONI

In accordo con recenti prese di posizione della Società Europea di Cardiologia (https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News), dell'American Heart Association (https://www.heart.org/en/about-us/coronavirus-covid-19-resources), della Società Italiana di Cardiologia (https://www.sicardiologia.it/public/Documento-SIC-COVID-19.pdf), della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (https://siia.it/) e della Società Italiana di Farmacologia (https://www.sifweb.org), riteniamo che la sospensione, ancorché temporanea, degli ACE-inibitori o dei sartani in tutti i pazienti che li stanno assumendo al fine di prevenire l'eventuale futura infezione da SARS-CoV-2 non sia supportata da convincenti prove scientifiche. Nei pazienti con infezione in atto, nei quali esistano evidenti indicazioni alla continuazione o all'inizio del trattamento con ACE-inibitori o sartani, non abbiamo a disposizione dati definitivi di tipo epidemiologico, o derivati da modelli animali o da studi clinici controllati a supporto della decisione di rinunciare, anche provvisoriamente, all'impiego di questi farmaci. Addirittura, diversi studi sperimentali ed, in minor misura di tipo clinico, supporterebbero l'impiego preferenziale dei sartani ai fini della limitazione delle lesioni polmonari in corso di infezione virale.

Sarebbe importante analizzare, quanto prima, ampie casistiche attuali di soggetti positivi al test SARS-CoV-2 per cercare di capire se l'evoluzione verso quadri gravi di infezione polmonare da SARS-CoV-2 sia associata, o meno, con la somministrazione di ACE-inibitori o sartani. Uno studio di questo tipo, pianificato in Cina (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04272710) risulterebbe sospeso prima dell'inizio dell'arruolamento dei pazienti (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04272710; ulitmo accesso 20 marzo 2020). Sempre nell'ambito dei quadri di infezione polmonare severa da SARS-CoV-2, ed in relazione al potenziale effetto protettivo dei sartani dimostrato in studi sperimentali, sarebbe opportuno studiare le casistiche attuali italiane, anche in relazione all'impiego di farmaci in grado di ridurre la "tempesta citochinica" alla base dell'aggravamento delle lesioni polmonari in questi pazienti[48].

Si tratta certamente di un settore molto "in movimento", in cui quasi ogni giorno vengono pubblicati nuovi lavori scientifici sull'argomento. È sperabile che nei prossimi mesi, o addirittura settimane, nuove ricerche cliniche e sperimentali possano chiarire, almeno in parte, i dubbi attuali.

RIASSUNTO

Alcuni Autori hanno suggerito la possibile sospensione, anche temporanea, di farmaci ACE-inibitori e di farmaci bloccanti i recettori AT_1 dell'angiotensina II (sartani) in considerazione dell'attuale pandemia da SARS-CoV-2. Il suggerimento nasce dal timore che ACE-inibitori e sartano possano favorire la diffusione del virus nell'organismo. È noto che ACE-inibitori e sartani possono aumentare l'espressione dei recettori ACE2, i recettori attraverso i quali il virus SARS-CoV-2 ed altri virus entrano nell'organismo. I recettori ACE2 sono sostanzialmente ubiquitari, sebbene siano particolarmente abbondanti nel polmone, precisamente negli pneumociti di tipo 2, piccole cellule cilindriche molto vicine ai capillari polmonari e produttrici di surfattante alveolare, che facilita gli scambi gassosi. L'aumentata espressione dei recettori ACE2 inducibile da ACE-inibitori e sartani può essere evidenziata da una maggiore produzione di metaboliti indotti dai recettori ACE2 (come ad esempio l'angiotensina$_{1-7}$) e da una maggior presenza di RNA messaggero riconducibile al recettore ACE2. Vi è il timore che questa maggiore espressione di recettori ACE2 indotta da ACE-inibitori e sartani possa favorire l'ingresso e la diffusione dei virus. Va sottolineato che non esistono evidenze dirette a supporto di questo timore. Esistono in letteratura pareri piuttosto discordi. Vari studi hanno dimostrato che, per effetto dell'attacco dei virus, i recettori ACE2 si internalizzano nella cellula ("down-regulation"), effetto opposto a quello inducibile da ACE-inibitori e sartani. Tale down-regulation porterebbe ad una diminuita produzione di angiotensina$_{1-7}$ (l'angiotensina II viene trasformata in angiotensina$_{1-7}$ per effetto dell'ACE2) con conseguente aumentata concentrazione locale di angiotensina II. È stato dimostrato che, durante l'infezione virale, l'angiotensina II esplica effetti tossici a livello polmonare, consistenti in edema ed aumento dell'infiammazione. Sperimentalmente, questi effetti sono prevenibili proprio dai sartani.

Pertanto, al momento attuale appare ragionevole concludere che, in attesa di nuovi studi, la sospensione, anche se temporanea, degli ACE-inibitori o dei sartani in tutti i pazienti al fine di prevenire una futura infezione da SARS-CoV-2 non sia motivata. Si tratta di una linea di ipotesi basata su suggerimenti di tipo farmacologico, non dimostrati direttamente. Esistono peraltro importanti studi che supportano un'ipotesi opposta, ovvero l'utilità dei sartani in pazienti esposti all'infezione virale.

Parole chiave. ACE-inibitori; Cardiopatia ischemica; Coronavirus; Ipertensione arteriosa; SARS-CoV-2; Sartani; Scompenso cardiaco.

RINGRAZIAMENTI

Studio supportato, in parte, dalla Fondazione Umbra Cuore e Ipertensione-ONLUS, Perugia.

BIBLIOGRAFIA

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet 2020;395:470-3.

2. Mahase E. Coronavirus covid-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate. BMJ 2020;368:m641.

3. Di Pasquale G. Coronavirus COVID-19: quali implicazioni per la Cardiologia? G Ital Cardiol 2020;21:243-5.

4. Watkins J. Preventing a covid-19 pandemic. BMJ 2020;368:m810.

5. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol 2020 Mar 5. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5 [Epub ahead of print].

6. Fang L, Karakiulakis G, TRoth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med 2020 Mar 11. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8 [Epub ahead of print].

7. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Dev Res 2020 Mar 4. doi: 10.1002/ddr.21656 [Epub ahead of print].

8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell 2020 Mar 4. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052 [Epub ahead of print].

9. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. J Virol 2020 Mar 17. doi: 10.1128/JVI.00127-20 [Epub ahead of print].

10. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. Circ Res 2000;87:E1-9.

11. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.141.24.134 Mon, 29 Apr 2024, 02:36:45

understanding SARS pathogenesis. J Pathol 2004;203:631-7.

12. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med 2020 Mar 3. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9 [Epub ahead of print].

13. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497-506.

14. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585 [Epub ahead of print].

15. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature 2003;426:450-4.

16. Xiao X, Chakraborti S, Dimitrov AS, Gramatikoff K, Dimitrov DS. The SARS-CoV S glycoprotein: expression and functional characterization. Biochem Biophys Res Commun 2003;312:1159-64.

17. Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. Science 2005;309:1864-8.

18. Liu W, Fontanet A, Zhang PH, et al. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. J Infect Dis 2006;193:792-5.

19. He Y, Li J, Heck S, Lustigman S, Jiang S. Antigenic and immunogenic characterization of recombinant baculovirus-expressed severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein: implication for vaccine design. J Virol 2006;80:5757-67.

20. Matsuyama S, Ujike M, Morikawa S, Tashiro M, Taguchi F. Protease-mediated enhancement of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:12543-7.

21. Shulla A, Heald-Sargent T, Subramanya G, Zhao J, Perlman S, Gallagher T. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. J Virol 2011;85:873-82.

22. Bottcher E, Matrosovich T, Beyerle M, Klenk HD, Garten W, Matrosovich M. Proteolytic activation of influenza viruses by serine proteases TMPRSS2 and HAT from human airway epithelium. J Virol 2006;80:9896-8.

23. Adedeji AO, Severson W, Jonsson C, Singh K, Weiss SR, Sarafianos SG. Novel inhibitors of severe acute respiratory syndrome coronavirus entry that act by three distinct mechanisms. J Virol 2013;87:8017-28.

24. Zhou Y, Vedantham P, Lu K, et al. Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry. Antiviral Res 2015;116:76-84.

25. Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. J Virol 2012;86:6537-45.

26. Epelman S, Shrestha K, Troughton RW, et al. Soluble angiotensin-converting enzyme 2 in human heart failure: relation with myocardial function and clinical outcomes. J Card Fail 2009;15:565-71.

27. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med 2005;11:875-9.

28. Glowacka I, Bertram S, Herzog P, et al. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63. J Virol 2010;84:1198-205.

29. Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, Kawase M, Takeda M, Taguchi F. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. J Virol 2010;84:12658-64.

30. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature 2005;436:112-6.

31. Zambelli V, Bellani G, Borsa R, et al. Angiotensin-(1-7) improves oxygenation, while reducing cellular infiltrate and fibrosis in experimental acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med Exp 2015;3:44.

32. Zambelli V, Sigurta A, Rizzi L, et al. Angiotensin-(1-7) exerts a protective action in a rat model of ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. Intensive Care Med Exp 2019;7:8.

33. Mortensen EM, Nakashima B, Cornell J, et al. Population-based study of statins, angiotensin II receptor blockers, and angiotensin-converting enzyme inhibitors on pneumonia-related outcomes. Clin Infect Dis 2012;55:1466-73.

34. Zou Z, Yan Y, Shu Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. Nat Commun 2014;5:3594.

35. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci China Life Sci 2020;63:364-74.

36. Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, Turner AJ, Hooper NM. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. Biochem J 2004;383:45-51.

37. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. Circulation 2005;111:2605-10.

38. Gallagher PE, Ferrario CM, Tallant EA. MAP kinase/phosphatase pathway mediates the regulation of ACE2 by angiotensin peptides. Am J Physiol Cell Physiol 2008;295:C1169-74.

39. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. Hypertension 2004;43:970-6.

40. Jessup JA, Gallagher PE, Averill DB, et al. Effect of angiotensin II blockade on a new congenic model of hypertension derived from transgenic Ren-2 rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006;291:H2166-72.

41. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? J Hypertens 2020 Mar 11. doi: 10.1097/HJH.0000000000002450 [Epub ahead of print].

42. Gutta S, Grobe N, Kumbaji M, et al. Increased urinary angiotensin converting enzyme 2 and neprilysin in patients with type 2 diabetes. Am J Physiol Renal Physiol 2018;315:F263-74.

43. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med 2020 Feb 24. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5 [Epub ahead of print].

44. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. BMJ 2004;329:828.

45. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancia G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. J Hypertens 2008;26:1282-9.

46. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Lancet 2000;356:1955-64.

47. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003;362:1527-35.

48. Mehta P, MaAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020 Mar 16. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0 [Epub ahead of print].