

Rassegne

Modulazione del sistema renina-angiotensina: istruzioni per l'uso

Alessandro Bellis, Francesco Rozza, Salvatore Crispo, Bruno Trimarco

Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari e Immunologiche, Università degli Studi "Federico II", Napoli

Key words:

ACE-inhibitors;
Angiotensin II receptor
blockers;
Combination therapy;
Renin inhibitors.

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and AT₁ receptor blockers have long been considered as two classes of drugs with strictly comparable effect in cardiovascular diseases, on the assumption that both classes act on the renin-angiotensin-aldosterone system.

The results of large clinical intervention trials, which failed to demonstrate any significant difference between the effects of these two pharmacological classes in patients with essential hypertension, acute myocardial infarction and heart failure, supported this concept.

The recent observation that a combination of ACE-inhibitors and AT₁ receptor blockers improves the prognosis of these pathological conditions better than monotherapy at higher doses focused on the difference between their mechanisms of action. The results of pathophysiological studies have suggested that in the heart, as well as in the kidney, AT₁ receptor blockers act in the early stages of the disease, improving left ventricular dysfunction in hypertensive patients and preventing microalbuminuria in diabetic animals.

It seems reliable to suggest that AT₁ receptor blockers are to be preferred to ACE-inhibitors for an early prevention of cardiovascular and renal disease. The new inhibitors of renin activity may further amplify our chances, also blocking the negative effects mediated by angiotensin II escape and by stimulation of the prorenin/renin receptors.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (2): 79-89)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto l'1 giugno 2007;
nuova stesura il 3 luglio
2007; accettato il 4 luglio
2007.

Per la corrispondenza:

Prof. Bruno Trimarco

Dipartimento di Medicina
Clinica, Scienze
Cardiovascolari
e Immunologiche
Università degli Studi
"Federico II"
Via S. Pansini, 5
80131 Napoli
E-mail:
trimarco@umina.it

Introduzione

Sono trascorsi più di 100 anni da quando Tigerstedt e Bergmann hanno descritto la renina come un ormone, di origine renale, implicato nel controllo dei valori pressori e più di 60 anni dalla dimostrazione, ottenuta dal gruppo di Goldblatt, che l'ipertensione, prodotta in cani mediante legatura di una delle arterie renali, è legata ad un'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA). Da allora, gli elementi della cascata enzimatica del SRAA sono stati accuratamente studiati e definiti. Negli anni '70, sono state pubblicate le prime osservazioni sugli effetti dannosi che l'angiotensina II (Ang II) esercita su cuore e rene^{1,2} nonché sull'aumentato rischio di infarto miocardico (IM)³ associato ad elevati livelli plasmatici di renina.

Tali risultati, suggerendo che alte concentrazioni di renina e di Ang II possono essere predittive della progressione dell'insufficienza cardiaca e delle complicanze vascolari dell'ipertensione, hanno reso chiara la necessità di disporre di molecole in grado di ridurre l'attività del SRAA.

La ricerca sperimentale ha messo a disposizione dei medici ben tre differenti

classi di farmaci in grado di assolvere a questo compito: gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), gli antagonisti del recettore AT₁ (ARA) e gli inibitori della renina, il cui utilizzo è stato recentemente approvato dalla Food and Drug Administration. La presenza di alternative rappresenta senz'altro un vantaggio, ma può determinare dubbi nella scelta terapeutica, soprattutto quando i risultati dei trial clinici contribuiscono ad almentarli.

Pertanto, diviene importante realizzare, associando ai risultati dei più recenti studi clinici quelli delle ricerche di fisiopatologia per la valutazione dei meccanismi d'azione, una panoramica il più possibile completa per ciascuna delle suddette classi di farmaci, così da consentirne un utilizzo corretto nella terapia delle patologie cardiovascolari.

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina

L'enzima ACE è una peptidasi adesa alla membrana fosfolipidica, che lavora come ectoenzima, ovvero con il proprio sito cata-

litico esposto alla superficie esterna delle cellule. Esso catalizza la conversione dell'angiotensina I (Ang I) in Ang II. L'ACE ha una distribuzione ubiquitaria nel sistema vascolare (endotelio, cellule muscolari lisce, cellule avventiziali). Tuttavia, livelli particolarmente elevati di ACE sono stati ritrovati anche nel tubulo contorto prossimale del rene⁴, nelle coronarie⁵, nel tessuto interstiziale di miocardio e aorta⁶. L'inibizione dell'ACE è associata ad una riduzione della produzione e dell'attività dell'Ang II. D'altra parte, va sottolineato che gli ACE-inibitori non interagiscono specificamente bloccando il SRAA; essi infatti hanno molteplici target biologici, rappresentati da tutti i sistemi condizionati dalle chininasi II. Questo effetto si concretizza in un rallentato catabolismo della bradichinina a frammenti inattivi, un fenomeno responsabile dell'insorgenza di tosse e/o angioedema in alcuni pazienti⁷, ma anche di potenziali effetti favorevoli. Un eccesso di bradichinina comporta una maggiore attivazione del suo recettore B₂, con un conseguente rilascio di metaboliti dell'acido arachidonico e di ossido nitrico (NO)⁸, responsabili, tra l'altro, della protezione dalla morte cellulare dei miociti. Gli ACE-inibitori impediscono anche il catabolismo di NO con un meccanismo inibitorio diretto⁹.

Il capostipite degli ACE-inibitori è stato il captopril¹⁰, responsabile di una serie di effetti collaterali che hanno indotto all'isolamento di altri composti dotati della stessa azione, ma con diversa farmacocinetica. Queste molecole devono la maggiore maneggevolezza alla propria lipofilia, che consente di avere un più facile accesso al secondo sito attivo dell'ACE e una migliore penetrazione nei tessuti normali e patologici (placche aterosclerotiche). Tale caratteristica ha consentito, solo parzialmente, di superare le difficoltà di accesso da parte di questi farmaci ai SRAA tissutali, ma non ha risolto i problemi derivanti dalla stimolazione aspecifica dei recettori AT₁ mediata dall'Ang I che si accumula a monte del blocco enzimatico¹¹, e dal marcato effetto ipotensivo "da prima dose", non frequente ma ugualmente temibile¹².

Antagonisti dei recettori AT₁

Allo scopo di realizzare un più razionale blocco farmacologico del SRAA, sin dal 1975, sono stati effettuati innumerevoli tentativi per disegnare farmaci che possedessero più specifiche e selettive attività di antagonismo dell'Ang II a livello del recettore specifico. Questi tentativi sono stati coronati da successo da Furukawa e Kushiku¹³, con la messa a punto di una nuova classe di composti derivati imidazolici, oggi comunemente definiti "-sartan", che includono un numero di differenti molecole (il losartan e il suo metabolita 3174, il prototipo di questa classe, il valsartan, il candesartan, l'irbesartan, l'eprosartan, il telmisartan, ecc.).

Tali farmaci sono caratterizzati da una proprietà comune: quella di antagonizzare in maniera selettiva e

competitiva l'azione dell'Ang II a livello del sottotipo recettoriale AT₁, che è in grado di mediare importanti azioni biologiche sfavorevoli dell'Ang II in corso di malattie cardiovascolari, come la vasocostrizione, la stimolazione della produzione di aldosterone dalla zona glomerulosa, la promozione della sete, la secrezione di arginina-vasopressina a livello della neuroipofisi, gli effetti sodio-ritentivi a livello renale, gli effetti mitogenici e di stimolazione della crescita cellulare¹⁴. Tale blocco è scarsamente reversibile, cioè i sartani sono antagonisti competitivi con una curva molto lenta di dissociazione dal recettore^{15,16}, ma non interferiscono con il sistema delle callicreine-chinine, mantenendo inalterato il catabolismo della bradichinina.

Grazie a questa proprietà, essi non causano il più comune effetto degli ACE-inibitori, la tosse¹⁷, così come l'angioedema¹⁸ e sono caratterizzati dalla mancanza dell'effetto ipotensivo della prima dose¹⁹. Tra l'altro, questi farmaci sono in grado di accedere, praticamente in maniera ubiquitaria, a livello del SRAA, antagonizzando sia gli effetti dell'Ang II circolante sia di quella tissutale e si sono dimostrati ottimamente tollerati, al punto che la compliance al trattamento e le sospensioni della terapia legate ad effetti collaterali sono pressoché sovrapponibili a quelle riscontrabili con il placebo²⁰. Non da ultimo, va ricordato che il blocco AT₁ incrementa la quota di Ang II disponibile all'interazione con i recettori AT₂, i quali sono ritenuti coinvolti nell'effetto ipotensivo²¹ e nell'attenuazione dei processi di fibrosi e di rimodellamento morfofunzionale^{22,23}, comunemente associati all'ipertensione arteriosa e all'insufficienza cardiaca.

Inibitori della renina

Sebbene altamente efficace, la risposta terapeutica agli ACE-inibitori e ARA è limitata dall'incremento "reattivo" della renina e conseguentemente dei peptidi dell'Ang, che si verifica con entrambe le classi di farmaci²⁴.

Il SRAA è implicato nella patogenesi della fibrosi, grazie alla sua capacità di indurre sintesi di *transforming growth factor-β* (TGF-β)²⁵. Comunque, la recente identificazione di un recettore della renina/prorenina nel mesangio glomerulare e nello strato muscolare delle arterie sembra indicare che anche altri meccanismi possono contribuire all'interazione tra il SRAA e il TGF-β²⁶. Infatti, il legame della renina o della prorenina a questo recettore non solo aumenta l'efficienza catalitica della sintesi di Ang I, ma trasforma anche la prorenina nella sua forma attiva²⁶, determinando un incremento della concentrazione di Ang II²⁷. Inoltre, la renina e la prorenina stimolano la produzione di TGF-β²⁸, implicato nell'attivazione di processi potenzialmente patologici, indipendenti dall'Ang II²⁹.

Queste considerazioni suggeriscono un ruolo particolarmente interessante per molecole che siano in grado di interferire con tale via ormonale. Tuttavia, i primi

composti testati a questo scopo hanno mostrato problemi di efficacia, biodisponibilità³⁰, durata d'azione e costi di sintesi. Tali motivazioni hanno spinto ad abbandonare per un certo periodo l'utilizzo di questi farmaci, che sono però prepotentemente tornati alla ribalta, fino ad essere approvati dalla Food and Drug Administration per l'utilizzo, grazie ai risultati ottenuti con aliskiren in recenti studi sperimentali e clinici³¹⁻³⁴.

In volontari sani, l'aliskiren (40-640 mg/die) *per os* è stato ben tollerato e ha indotto riduzioni dose-dipendenti dell'attività reninica plasmatica e delle concentrazioni di Ang I/Ang II³¹.

Studi clinici effettuati con aliskiren in pazienti ipertesi hanno confermato questo dato, mostrando una sicurezza e una tollerabilità simili a quelle degli ARA. In uno studio con 652 pazienti affetti da ipertensione arteriosa media/moderata, l'aliskiren a dosaggio di 150-300 o 600 mg/die ha dimostrato un abbassamento dose-dipendente dei valori di pressione arteriosa (PA)³². La dose giornaliera di 150 mg di aliskiren è stata efficace tanto quanto l'irbesartan nell'abbassare i livelli di PA in un periodo di studio di 8 settimane³². In un altro studio condotto su 226 individui affetti da ipertensione arteriosa media/moderata, l'aliskiren, in dose giornaliera da 37.5-300 mg, ha sortito analoghi risultati in 4 settimane di trattamento. Il farmaco è apparso ben tollerato a tutti i dosaggi studiati³³.

Risultati non ancora pubblicati di studi clinici in fase IIb/III su 1064 pazienti sembrano indicare un'efficacia sovrapponibile nella riduzione dei valori di PA da parte dell'aliskiren rispetto al valsartan, suggerendo anche l'esistenza di un possibile effetto sinergico dei due farmaci³⁴.

Tuttavia, queste considerazioni sono basate su studi di farmacologia clinica e "un nuovo farmaco, o classe di farmaci, per essere considerato superiore, dovrebbe dimostrare un miglioramento rispetto a quelli comunemente in uso, sia in termini di sicurezza che di tolleranza, ma soprattutto di efficacia, valutate in grandi studi clinici di intervento"³⁵.

Studi clinici di intervento nell'insufficienza cardiaca

L'efficacia degli ACE-inibitori nel diminuire la morbidità e la mortalità di pazienti con insufficienza cardiaca è stata dimostrata in molti studi. Una metanalisi di dati provenienti da 7105 pazienti (32 trial randomizzati) con insufficienza cardiaca sintomatica ha messo in luce una significativa riduzione della mortalità da tutte le cause e dell'endpoint combinato mortalità/ospedalizzazione dopo trattamento con ACE-inibitore, rispetto al placebo³⁶. L'abbattimento della mortalità totale è stato attribuito ad una riduzione significativa dei decessi causati da insufficienza cardiaca.

Un'ulteriore metanalisi di 5 studi randomizzati di lunga durata, coinvolgenti 12 763 pazienti in trattamen-

to con ACE-inibitore (in aggiunta alla terapia standard) e affetti da disfunzione ventricolare sinistra o insufficienza cardiaca conclamata, con o senza IM recente, ha mostrato una diminuzione significativa della mortalità da tutte le cause, delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca e del re-infarto, rispetto al placebo³⁷.

L'ELITE I (Evaluation of Losartan in the Elderly)³⁸, che ha reclutato 722 individui con rimodellamento ventricolare sinistro, è stato il primo trial clinico a valutare in pazienti con insufficienza cardiaca, randomizzati al trattamento con losartan o captopril, i benefici sulla sopravvivenza. È emersa una migliore prognosi dei pazienti cui veniva somministrato il losartan, grazie ad una riduzione della morte improvvisa. Tuttavia, la differenza in numeri assoluti è stata minima (14 vs 5 morti), rimarcando il fatto che lo studio non era stato disegnato con questo obiettivo, ma piuttosto per ottenere risultati sulla protezione renale. Lo studio ELITE II³⁹ è stato quindi realizzato su un campione più ampio e con lo specifico obiettivo di valutare gli effetti sulla mortalità. Sulla base dei risultati, che non hanno dimostrato differenze significative tra captopril e losartan, gli autori di questo studio hanno concluso che "gli ACE-inibitori dovrebbero rimanere il trattamento di scelta nello scompenso cardiaco".

Dati più confortanti circa effetti degli ARA nel trattamento dell'insufficienza cardiaca sono venuti dal programma CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity)⁴⁰⁻⁴³. Nel braccio "Alternative" dello studio (individui che non potevano assumere ACE-inibitori per l'insorgenza di effetti collaterali), il trattamento con candesartan ha determinato una significativa riduzione dell'endpoint primario (morte e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca)⁴⁰, dando ulteriore supporto ai risultati dello studio Val-HeFT⁴⁴, in cui la mortalità da tutte le cause è risultata simile nei gruppi valsartan e placebo, mentre l'endpoint combinato di morbidità-mortalità si è ridotto del 13.2% con valsartan rispetto al placebo (28.8 vs 32.1%, $p = 0.009$).

Studi clinici di intervento nel post-infarto

Gli effetti della terapia con ACE-inibitore nel post-infarto (cominciata da 0 a 36 h dall'evento ischemico e continuata per 4-6 settimane) sono stati valutati in una metanalisi coinvolgente 98 496 individui, provenienti da 4 trial randomizzati⁴⁵. La terapia con ACE-inibitori si è associata ad una riduzione significativa della mortalità a 30 giorni e dello scompenso cardiaco non fatale.

Lo studio OPTIMAAL (Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan)⁴⁶ ha confrontato gli effetti del captopril con il losartan in 5477 pazienti affetti da scompenso cardiaco dopo IM (follow-up medio 2.7 anni) con l'obiettivo di dimostrare una maggiore efficacia del losartan. I risultati hanno evidenziato un aumentato rischio di morte

cardiovascolare (hazard ratio 1.17; $p = 0.032$), ma non di morte improvvisa (hazard ratio 1.19; $p = 0.72$) e mortalità da tutte le cause (hazard ratio 1.13; $p = 0.069$) per i pazienti randomizzati alla terapia con losartan.

L'ipotesi di una corrispondenza di effetto tra ACE-inibitori e ARA è stata valutata nello studio VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction)⁴⁷, che ha confrontato il trattamento con valsartan e quello con aggiunta di captopril nella terapia dell'IM complicato da insufficienza cardiaca in fase acuta (entro 10 giorni). La mortalità e gli endpoint cardiovascolari combinati non sono risultati statisticamente differenti tra i due gruppi di trattamento.

Tuttavia, un'analisi di regressione condotta usando i dati di 26 grandi trial di intervento, che hanno raffrontato un ACE-inibitore o un ARA con placebo o con un'altra classe di farmaci, ha concluso che, mentre gli effetti pressione-dipendenti di ACE-inibitori e ARA sono simili per tutti gli obiettivi di protezione cardiovascolare, solo gli ACE-inibitori svolgono un effetto protettivo non pressione-dipendente nei confronti degli eventi coronarici⁴⁸. Dal punto di vista clinico e fisiopatologico diviene difficile accettare questa conclusione, che nega, ad esempio, significato all'eclatante riduzione di rischio di ictus (25%) offerta, in maniera indipendente dal calo pressorio, da un ARA nello studio LIFE⁴⁹, mentre attribuisce rilievo a differenze di minore consistenza che sembrano legate più alla differente numerosità del campione, con conseguente diversa variabilità, che ad una reale diversità di protezione.

Per cui, nel post-infarto, l'utilizzo precoce degli ACE-inibitori può essere sufficiente a rallentare, o addirittura interrompere, i meccanismi di rimodellamento ventricolare, senza necessariamente richiedere un blocco specifico recettoriale, che pure si è mostrato efficace quando ottenuto con il valsartan.

Studi clinici di prevenzione in pazienti ad alto rischio cardiovascolare

Lo studio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)⁵⁰ ha testato il ramipril (10 mg/die); lo studio EUROPA (European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease)⁵¹ il perindopril (8 mg/die); lo studio PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition) il trandolapril (4 mg/die)⁵².

Lo studio HOPE è stato disegnato per testare gli effetti degli ACE-inibitori sugli outcome cardiovascolari, in soggetti con o senza ipertensione arteriosa⁵⁰. Al termine dello screening, la differenza della PA tra i gruppi ramipril e placebo è stata di 3 mmHg, per i valori sistolici e di 1 mmHg per quelli diastolici. Il rischio di outcome primario, un endpoint combinato di IM, ictus o morte cardiovascolare, è stato significativamente più basso per il braccio ramipril ($p < 0.001$ vs placebo), come pure il rischio di morte da tutte le cause ($p < 0.005$

vs placebo). L'incidenza di IM è stata del 9.9% tra i pazienti che assumono ramipril e 12.3% tra quelli che ricevono placebo, con una riduzione del rischio relativo superiore al 20%. Nella stessa direzione vanno i risultati dello studio EUROPA, anche se in questo caso la riduzione dei valori pressori è più evidente⁵¹.

Infine, lo studio PEACE, condotto su circa 8290 pazienti con chiara malattia coronarica e funzione ventricolare sistolica conservata in trattamento con 4 mg di trandolapril o placebo aggiunti alla migliore terapia possibile, non ha mostrato alcun beneficio da parte del trattamento attivo, contrariamente a quanto emerso dai dati dei trial HOPE (9297 pazienti) ed EUROPA (12 218 pazienti)³⁵.

In questo campo non sono ancora disponibili studi condotti con ARA. Alla fine di quest'anno si concluderanno gli studi ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e TRASCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease), disegnati per valutare se un ARA, il telmisartan, in pazienti ad alto rischio cardiovascolare, è in grado di offrire un miglioramento della prognosi cardiovascolare simile a quello offerto dal ramipril⁵³.

Studi clinici di trattamento dell'ipertensione arteriosa

L'obiettivo del trattamento con farmaci antipertensivi non è semplicemente quello di ridurre i valori di PA, ma più generalmente di ridurre il rischio cardiovascolare globale così da realizzare un'efficace prevenzione.

Interessanti effetti cardioprotettivi degli ACE-inibitori sono stati osservati anche in pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo II. Questi farmaci hanno diminuito il rischio di eventi cardiovascolari rispetto ai calcioantagonisti negli studi FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial)⁵⁴ ed ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes)⁵⁵. Gli studi UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)⁵⁶, STOP-2 (The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2)⁵⁷ e CAPPP (Captopril Prevention Project)⁵⁸ hanno dimostrato una sostanziale uguaglianza di efficacia tra ACE-inibitore e betabloccante in monoterapia (UKPDS) o in associazione con un diuretico (STOP-2 e CAPPP).

I sartani hanno ottenuto i principali successi nel trattamento di pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra o con danno renale e diabete mellito. I risultati dello studio LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction)⁴⁹ hanno mostrato una maggiore efficacia del losartan, rispetto all'atenololo, nel migliorare la mortalità e la morbilità dei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra (riduzione degli eventi ischemici cerebrali, ma non di quelli cardiaci) a parità di riduzione dei valori di PA. I dati estrapolati dagli studi IRMA-2 (Irbesartan in Patients with Diabetes and Microalbumi-

nuria-2)⁵⁹, IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)⁶⁰ e RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan)⁶¹ hanno, invece, evidenziato il rallentamento dello sviluppo e della progressione del danno renale in pazienti con diabete mellito di tipo II, laddove gli ACE-inibitori sembrano più efficaci nel diabete mellito di tipo I. L'irbesartan e il losartan si sono mostrati superiori al placebo (IRMA-2, RENAAL) e all'amlodipina (IDNT). In una metanalisi di trial randomizzati, placebo controllati, su pazienti con nefropatia diabetica, Strippoli et al.⁶² hanno concluso che ACE-inibitori e ARA sembrano possedere effetti simili sull'outcome renale, pur non potendo analizzare gli effetti specifici delle due classi di farmaci a causa della mancanza di uno studio dedicato.

Questi studi suggeriscono che sia gli ACE-inibitori che gli ARA sono efficaci farmaci antipertensivi, quando vengono utilizzati in monoterapia. Nei pazienti con ipertensione non complicata, la combinazione di un diuretico con un ACE-inibitore o con un ARA è prevista dalle linee guida della Società Europea dell'Ipertensione⁶³.

Terapia di associazione (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina + antagonisti dei recettori AT₁)

Complessivamente, i risultati degli studi clinici di intervento, sin qui considerati, suggeriscono una sostanziale corrispondenza dei benefici offerti dalle due classi di farmaci nelle diverse patologie con qualche differenza nelle specifiche indicazioni, legata più al tipo di pazienti arruolati negli studi clinici realizzati che non a sostanziali differenze nell'approccio terapeutico. Esistono, però, alcuni elementi che inducono a rivalutare questa conclusione. La prima considerazione fonda sui risultati di studi clinici condotti con la contemporanea somministrazione di ACE-inibitori e ARA. È stato riportato che il decremento della PA, ottenuto utilizzando una strategia di duplice inibizione del SRAA, è più efficace della monoterapia⁶⁴⁻⁶⁶.

Un altro studio ha rilevato la superiorità della terapia di associazione rispetto al raddoppio della dose di ACE-inibitori⁶⁷. Questo suggerisce che entrambi i farmaci esercitano il proprio effetto attraverso meccanismi d'azione differenti. La combinazione di ACE-inibitori e sartani si è dimostrata più efficace della monoterapia nel trattamento di pazienti microalbuminurici⁶⁴, con nefropatia diabetica^{68,69} e non diabetica^{65,70-73}. Nei soggetti ipertesi, la monoterapia è risultata meno attiva della combinazione candesartan-lisinopril nel ridurre l'albuminuria, suggerendo che i soggetti con ipertensione arteriosa complicata e microalbuminurici possono beneficiare della doppia inibizione del SRAA⁶⁴.

La seconda osservazione si basa su dati più prettamente ematochimici. Nell'insufficienza cardiaca il

SRAA è attivato⁷⁴. Aumentati livelli di renina, Ang II e aldosterone sono accompagnati dall'attivazione del sistema nervoso simpatico^{75,76} e da alte concentrazioni di peptide natriuretico cerebrale (BNP)⁷⁷. Nonostante la terapia medica ottimale (diuretici, betabloccanti, ACE-inibitori), la mortalità per scompenso cardiaco rimane elevata⁷⁸. Roig et al.⁷⁹ hanno dimostrato che le concentrazioni di Ang II aumentano nell'insufficienza cardiaca, pur in presenza dell'ACE-inibizione, influenzando negativamente sulla prognosi. Perciò, l'associazione ACE-inibitore-ARA potrebbe essere utile per indurre un blocco più completo del SRAA, preservando gli effetti positivi della bradichinina^{80,81}. Questo probabilmente non è vero per tutti i pazienti, ma per quelli che, in terapia massimale con ACE-inibitore, mantengono elevati livelli di Ang II.

Gli studi Val-HeFT e CHARM hanno dimostrato che, in combinazione, ACE-inibitore e ARA possono svolgere un effetto sinergico, riducendo l'endpoint combinato di mortalità e morbilità^{43,44,82}. Una recente analisi *post hoc* del Val-HeFT ha evidenziato un trend favorevole della terapia di combinazione nei pazienti con una frazione di eiezione ventricolare sinistra <30%⁸³. Questo fa pensare che l'associazione sia più vantaggiosa nell'insufficienza cardiaca severa con una forte attivazione del SRAA. Inoltre, è stato sottolineato che le differenze nell'efficacia del blocco del SRAA sono indipendenti dalla dose, dal tipo e dalla durata del trattamento con ACE-inibitore⁸⁴.

Al contrario, nello studio VALIANT, quando sono stati messi a confronto i dati ottenuti con valsartan o captopril in monoterapia e la loro combinazione nella terapia acuta (entro 10 giorni) dell'IM complicato da insufficienza cardiaca, la mortalità e gli endpoint cardiovascolari combinati non sono risultati statisticamente differenti tra i gruppi di trattamento, comunque esiste una significativa riduzione delle ospedalizzazioni per i pazienti in terapia di associazione⁴⁷.

La mancanza di effetti migliorativi della terapia di associazione ACE-inibitori-ARA, riscontrata nei più recenti trial clinici, in particolare per ciò che attiene il trattamento dell'IM acuto, può essere attribuita al fatto che in questa condizione patologica i livelli di Ang II aumentano sensibilmente soltanto dopo somministrazione cronica di ACE-inibitori⁸⁵⁻⁸⁷, giustificando la probabilità più elevata di effetti ipotensivi derivanti dalla terapia di associazione rispetto alla monoterapia. Quindi, l'IM acuto complicato dalla disfunzione ventricolare sinistra non è un'indicazione per il trattamento combinato ACE-inibitori-ARA. Questo discorso può non applicarsi a quei pazienti che presentano una rapida progressione verso l'insufficienza cardiaca conclamata, probabilmente perché gli alti livelli di Ang II, che in questi individui determinano una prognosi sfavorevole⁷⁹, possono giovare di un più aggressivo blocco del SRAA.

L'evidenza di un sinergismo nell'effetto dei due farmaci, quando somministrati in combinazione, può co-

stituire un'evidenza di un diverso meccanismo d'azione, anche se in questi casi rimane sempre l'incognita di quale sarebbe stata la risposta terapeutica se, invece di associare le due classi di farmaci, fosse stata impiegata una dose maggiore di una delle due.

Tale ipotesi trova conferma anche in alcune osservazioni derivate dagli studi clinici d'intervento prima citati. Ad esempio, una metanalisi dei trial condotti con la somministrazione di ARA in soggetti con ipertensione arteriosa dimostra che questi farmaci sono in grado di offrire una protezione sugli eventi ischemici cerebrali che va oltre quello che sarebbe giustificato in base alla riduzione di pressione⁸⁸, un beneficio non condiviso dagli ACE-inibitori⁸⁹.

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e sartani: azioni diverse sul sistema renina-angiotensina-aldosterone?

Per poter giustificare la diversità degli effetti osservati negli studi clinici randomizzati, vengono, in genere, chiamate in causa le specifiche proprietà degli ACE-inibitori e degli ARA (Figura 1).

L'enzima ACE catalizza la conversione dell'Ang I in Ang II e la scissione della bradichinina nei suoi peptidi inattivi. Per cui, l'effetto farmacologico degli ACE-inibitori può essere, in parte, mediato dall'inibizione della sintesi di Ang II e, in parte, dall'accumulo di bra-

dichinina⁹⁰. Questo ormone è generato dall'azione delle callicreine sul chinogeno ed esplica le proprie azioni attraverso i due sottotipi recettoriali B₁ e B₂. Il recettore B₂ è costitutivamente espresso in vari tessuti ed è responsabile del maggior numero di effetti della bradichinina, in corso di terapia con ACE-inibitori⁹¹. Al contrario il B₁ ha un'affinità più alta per i metaboliti della chinina e la sua espressione è indotta in condizioni patologiche⁹²⁻⁹⁵.

L'attivazione dei B₂ conduce ad un rilascio di NO⁹⁶ e prostaciclina⁹⁷, che modulano numerose funzioni biologiche. In aggiunta, diverse evidenze sottolineano il ruolo putativo della bradichinina nella regolazione dell'angiogenesi, in particolare delle piccole vene coronariche⁹⁸.

Inoltre, la trasfezione del gene codificante per la chinina si è mostrato in grado di stimolare l'angiogenesi nel muscolo scheletrico sia normoperfuso che ischemico, mediante l'attivazione della NO-sintetasi e della ciclossigenasi-2⁹⁹. Così, l'attivazione del "pathway" bradichinina-dipendente può rendere conto dell'incremento dell'angiogenesi in risposta all'ACE-inibizione.

Un recente studio sembrerebbe confermare questa ipotesi, dal momento che la crescita vascolare nell'arto ischemico viene impedita in topi "knock-out" per il gene della bradichinina¹⁰⁰. L'interazione con il sistema delle chinine sembra mancare negli ARA che agiscono direttamente, bloccando i recettori AT₁. Tuttavia, studi condotti in animali con over-espressione del recettore

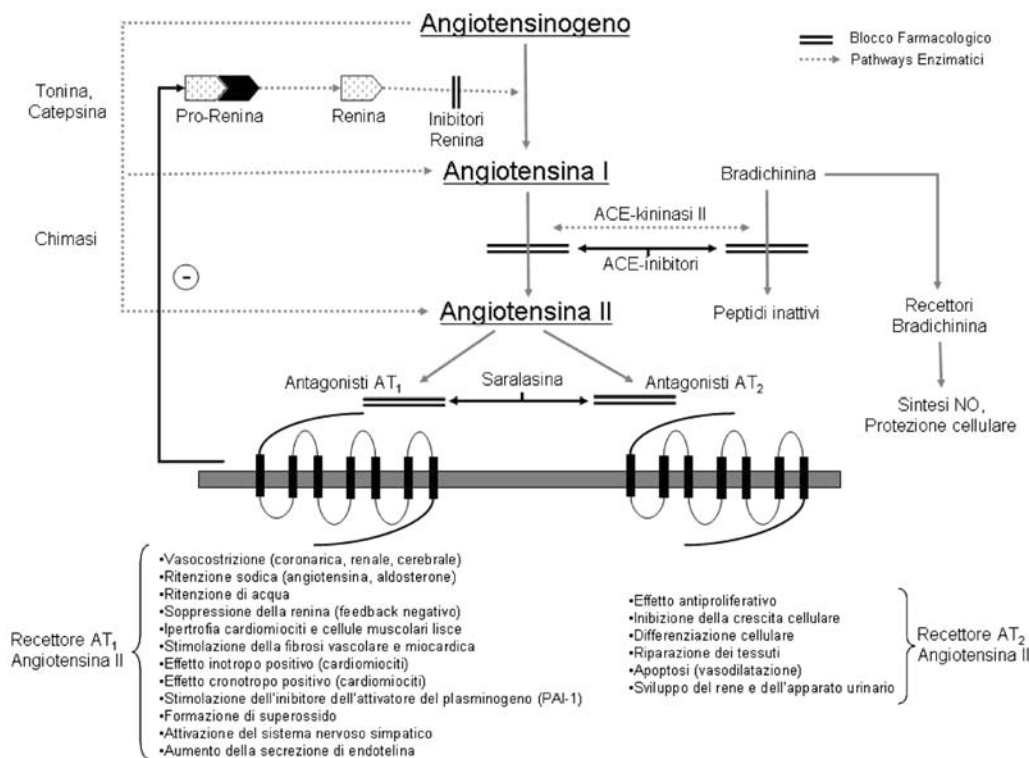


Figura 1. Sistema renina-angiotensina. Sono raffigurate le reazioni enzimatiche che conducono all'attivazione dei recettori AT₁ e AT₂ da parte dell'angiotensina II, i siti di blocco farmacologico e le attività mediate dai due sottotipi recettoriali. ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; NO = ossido nitrico.

AT₂ dimostrano che, in tale modello sperimentale, la somministrazione di angiotensina II determina vasodilatazione invece della vasoconstrizione tipica degli animali di controllo¹⁰¹. Questa risposta emodinamica viene abolita sia dai farmaci che bloccano i recettori AT₂ dell'Ang II sia dai bloccanti del recettore delle chinine, suggerendo che la stimolazione degli AT₂ comporta un aumento della produzione di queste molecole. Analoga risposta si ottiene negli animali di controllo, i quali, sottoposti a trattamento con ARA, vanno incontro a un'aumentata espressione dei recettori AT₂¹⁰².

Dunque, la differenza tra gli effetti delle due classi di farmaci sembra principalmente legata al differente meccanismo con cui essi interferiscono con il SRAA, che consente al trattamento di combinazione non solo di sommare le risposte della monoterapia, ma addirittura di creare un sinergismo con potenziamento, in grado di ottenere risultati non conseguibili con la monoterapia. Il diverso meccanismo si risolve anche in una differente capacità di accesso ai SRAA tissutali, che è elevata per gli ARA, i quali agiscono perifericamente sui recettori, bassa negli ACE-inibitori, che interferiscono prevalentemente con il SRAA sistemico. Conseguentemente, questa ultima classe di farmaci è molto efficace in condizioni che si associano ad un'intensa attivazione del SRAA sistemico, quali l'IM complicato da insufficienza cardiaca (soprattutto se clinicamente manifesta), mentre non riesce ad agire nelle condizioni di quasi esclusivo coinvolgimento dei SRAA tissutali, quali le fasi iniziali della cardiopatia ipertensiva o della nefropatia.

A supporto di questo concetto, disponiamo di evidenze dirette ottenute in pazienti con alterazione della diastole, universalmente considerata come la fase iniziale della cardiopatia ipertensiva. Non esistono studi che abbiano dimostrato un miglioramento della velocità di riempimento ventricolare in soggetti ipertesi senza ipertrofia ventricolare, ma con disfunzione diastolica, a seguito di un trattamento con ACE-inibitori. Al contrario, uno studio¹⁰³, che ha confrontato le modifiche della velocità di riempimento ventricolare indotte dal trattamento con un ARA, il valsartan, o con un ACE-inibitore, l'enalapril, in due gruppi di pazienti con ipertensione arteriosa e disfunzione diastolica, ma senza ipertrofia ventricolare, ha dimostrato un significativo miglioramento della velocità di riempimento diastolico del ventricolo, sia a riposo che durante esercizio, solo nei pazienti trattati con sartano (Figura 2). Questo tipo di differenza coincide con l'osservazione, emersa dagli studi clinici di intervento (Val-HeFT⁴⁴ e CHARM^{43,82}) condotti su pazienti con insufficienza cardiaca in trattamento combinato con ACE-inibitori e ARA, che l'aggiunta degli ARA agli ACE-inibitori non modifica la mortalità, ma determina una riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Tale evidenza conferma l'efficacia di un duplice blocco del SRAA tissutale per prevenire l'evoluzione della malattia nei pazienti con disfunzione ventricolare asintomatica. Un risultato analogo viene dallo studio RENAAL⁶¹, realizzato in

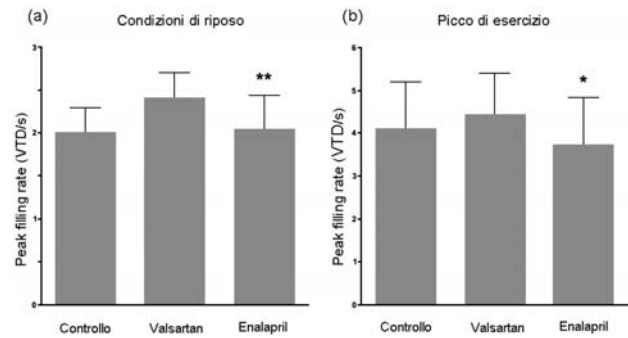


Figura 2. Effetto del valsartan sull'alterata funzione diastolica. Peak filling rate del ventricolo sinistro in condizioni di riposo (A) e al picco dell'esercizio (B) in pazienti con alterata funzione diastolica al momento della randomizzazione. VTD = volume telediastolico. * $p < 0.05$ vs valsartan; ** $p < 0.01$ vs valsartan. Da Cuocolo et al.¹⁰³, modificata.

pazienti con insufficienza renale trattati con l'aggiunta di un ARA o di placebo alla terapia convenzionale. Il gruppo in trattamento attivo, oltre ad una più lenta progressione della nefropatia rispetto al gruppo di controllo, dimostra anche una minore incidenza di ricovero per scompenso cardiaco, testimoniando la capacità di questa classe di farmaci di interferire con il SRAA nelle fasi iniziali della malattia, quando la sua attivazione è circoscritta ai sistemi tissutali.

Questa proprietà degli ARA è alla base dei grandi trial di intervento disegnati negli ultimi anni. In particolare, lo studio ROADMAP¹⁰⁴ valuterà in pazienti con diabete di tipo II senza nefropatia, ma con alta probabilità di svilupparla, la capacità di un ARA aggiunto alla terapia standard di prevenire la comparsa di microalbuminuria. Questo tipo di evidenza consentirebbe di aprire nuove speranze per la prevenzione della nefropatia, superando lo storico lavoro di Lewis et al.¹⁰⁵, che ha messo in risalto il potere degli ACE-inibitori nel ridurre l'incidenza di morte, di dialisi o di trapianto renale in pazienti con diabete di tipo I. Infatti, un'analisi più approfondita ha evidenziato che questo beneficio riguarda i pazienti con livelli di creatinemia elevati al momento dell'arruolamento, mentre non c'è stato alcun beneficio in coloro che ancora non mostrano segni di nefropatia.

D'altra parte questo "limite" degli ACE-inibitori non riguarda solo la protezione renale ma anche, più in generale, la prevenzione cardiovascolare. Le grandi aspettative suscitate dagli studi HOPE⁵⁰ ed EUROPA⁵¹ sono state successivamente deluse dallo studio PEACE⁵², che non ha evidenziato alcuna differenza tra il braccio in trattamento con trandolapril e il placebo. Alcune delle motivazioni plausibili per giustificare la discordanza dagli altri studi potrebbero risiedere nel numero dei pazienti arruolati (l'EUROPA ha analizzato ben 4000 pazienti in più rispetto al PEACE e questo potrebbe giustificare l'assenza di risultati non significativi per un errore di tipo II, falso negativo, dovuto ad una casistica troppo esigua) e nei criteri di selezione dello studio PEACE, in cui sono stati reclutati pazienti con funzio-

ne ventricolare sinistra normale o leggermente alterata, esclusi dall'HOPE e dall'EUROPA. Ma se consideriamo il numero degli eventi registrati nel braccio placebo dello studio PEACE e lo confrontiamo con quelli dei due bracci dello studio HOPE, notiamo come esista una notevole differenza a favore di quest'ultimo.

Tale riflessione suggerisce che i pazienti del PEACE avessero globalmente un rischio più basso rispetto a quelli dell'HOPE e ripropone l'interrogativo sulle capacità degli ACE-inibitori di svolgere un ruolo protettivo nelle prime fasi della malattia. Gli studi ONTARGET e TRASCEND⁵³, che si concluderanno tra la fine dell'anno in corso e l'inizio del prossimo, ci diranno se gli ARA sono in grado di superare questo limite e se, anche in questo campo, il trattamento combinato può offrire ulteriori vantaggi.

Conclusioni

I due principali inibitori del SRAA, gli ACE-inibitori e gli ARA, sono, attualmente, le migliori armi per il trattamento dell'ipertensione arteriosa e delle malattie cardiovascolari.

Queste due classi di farmaci possiedono differenti meccanismi d'azione. La riduzione della sintesi di Ang II da parte degli ACE-inibitori blandisce l'attivazione di entrambi i sottotipi recettoriali (AT₁, AT₂) di questa sostanza, riducendo gli effetti negativi di una patologica attivazione del SRAA. Tuttavia, la riduzione della sintesi di Ang II si riduce durante il trattamento cronico con ACE-inibitori, ma non si annulla, in quanto sono state identificate vie enzimatiche alternative in grado di generarla a partire da suoi precursori. Inoltre, l'enzima di conversione non è specifico e, di conseguenza, la sua inibizione si ripercuote su altri sistemi regolatori, in particolare su quello delle chinine, con incremento della forma attiva della bradichinina. Al contrario, gli ARA agiscono bloccando i recettori AT₁. La somministrazione cronica degli ARA determina un incremento notevole delle concentrazioni ematiche di Ang II con una conseguente aumentata espressione e stimolazione dei recettori AT₂.

Aliskiren, il primo inibitore diretto della renina approvato dalla Food and Drug Administration, apre le porte ad una nuova classe di farmaci molto interessanti. Il loro utilizzo, infatti, potrebbe consentire di annullare gli effetti negativi scaturiti dall'aumento dell'attività reninica, interferendo con il fenomeno di *escape* dell'Ang II e riducendo la stimolazione dei recettori per la prorenina/renina.

Riassunto

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e gli antagonisti recettoriali AT₁, essendo entrambi attivi sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono stati a lun-

go considerati come due classi di farmaci con effetti simili nelle patologie cardiovascolari. I risultati di ampi trial clinici di intervento, che non hanno mostrato alcuna differenza significativa tra i benefici apportati da queste due classi di farmaci in pazienti con ipertensione essenziale, infarto miocardico acuto e scompenso cardiaco, hanno rafforzato questo concetto. La recente osservazione che una terapia di associazione ACE-inibitori + antagonisti recettoriali AT₁ migliora la prognosi di questi soggetti rispetto alla monoterapia alle dosi più elevate ha posto l'attenzione sulle differenze dei loro meccanismi d'azione.

I risultati di studi fisiopatologici hanno suggerito che nel cuore, come nel rene, gli antagonisti recettoriali AT₁ agiscono nella fase più precoce di malattia, migliorando la disfunzione ventricolare sinistra negli ipertesi e prevenendo la microalbuminuria negli animali diabetici.

Sembra condivisibile l'ipotesi che gli antagonisti recettoriali AT₁ debbano essere preferiti agli ACE-inibitori per una prevenzione precoce delle patologie cardiovascolari e renali. I nuovi inibitori della renina potrebbero costituire un ulteriore aiuto, bloccando gli effetti negativi mediati dall'*escape* dell'angiotensina II e dall'esagerata stimolazione dei recettori della renina/prorenina.

Parole chiave: ACE-inibitori; Antagonisti recettoriali dell'angiotensina; Inibitori della renina; Terapia di associazione.

Bibliografia

1. Gavras H, Lever AF, Brown JJ, Macadam RF, Robertson JJ. Acute renal failure, tubular necrosis, and myocardial infarction induced in the rabbit by intravenous angiotensin II. *Lancet* 1971; 2: 19-22.
2. Kremer D, Lindop G, Brown WC, Morton JJ, Robertson JJ. Angiotensin-induced myocardial necrosis and renal failure in the rabbit: distribution of lesions and severity in relation to plasma angiotensin II concentration and arterial pressure. *Cardiovasc Res* 1981; 15: 43-6.
3. Brunner HR, Laragh JH, Baer L, et al. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med* 1972; 286: 441-9.
4. Alhenc-Gelas F, Baussant T, Hubert C, Soubrier F, Corvol P. The angiotensin converting enzyme in the kidney. *J Hypertens Suppl* 1989; 7: S9-S14.
5. Muller DN, Luft FC. The renin-angiotensin system in the vessel wall. *Basic Res Cardiol* 1998; 93 (Suppl 2): 7-14.
6. Grimm D, Kromer EP, Bocker W, Bruckschlegel G, Holmer SR, Riegger GA, Schunkert H. Regulation of extracellular matrix proteins in pressure-overload cardiac hypertrophy: effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 1998; 16: 1345-55.
7. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 1998; 351: 1693-7.
8. Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function. State of the art lecture. *Hypertension* 1989; 13: 658-67.
9. Linz W, Wiemer G, Gohlke P, Unger T, Scholkens BA. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 25-49.
10. Komajda M, Wimart MC. Angiotensin converting enzyme inhibition: from viper to patient. *Heart* 2000; 84 (Suppl 1): i11-i14.
11. Padmanabhan N, Jardine AG, McGrath JC, Connell JM. Angiotensin-converting enzyme-independent contraction to angiotensin I in human resistance arteries. *Circulation* 1999; 99: 2914-20.

12. Alderman CP. Adverse effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 55-61.
13. Furukawa T, Kushiku K. Antagonism by gamma-aminobutyric acid of the stimulant effect of angiotensin II on cardiac sympathetic ganglia in spinal dogs. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1981; 317: 149-53.
14. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637-45.
15. Fierens F, Vanderheyden PM, De Backer JP, Vauquelin G. Binding of the antagonist [3H]candesartan to angiotensin II AT₁ receptor-transfected [correction of tranfected] Chinese hamster ovary cells. *Eur J Pharmacol* 1999; 367: 413-22.
16. Fierens FL, Vanderheyden PM, De Backer JP, Vauquelin G. Insurmountable angiotensin AT₁ receptor antagonists: the role of tight antagonist binding. *Eur J Pharmacol* 1999; 372: 199-206.
17. Lacourciere Y, Brunner H, Irwin R, et al, for the Losartan Cough Study Group. Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. *J Hypertens* 1994; 12: 1387-93.
18. Acker CG, Greenberg A. Angioedema induced by the angiotensin II blocker losartan. *N Engl J Med* 1995; 333: 1572.
19. McInnes GT, O'Kane KP, Jonker J, Roth J. The efficacy and tolerability of candesartan cilexetil in an elderly hypertensive population. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Suppl 2): S75-S80.
20. Littlejohn T, Mroczek W, Marbury T, VanderMaelen CP, Dubiel RF. A prospective, randomized, open-label trial comparing telmisartan 80 mg with valsartan 80 mg in patients with mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Can J Cardiol* 2000; 16: 1123-32.
21. Stoll M, Steckelings UM, Paul M, Bottari SP, Metzger R, Unger T. The angiotensin AT₂-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J Clin Invest* 1995; 95: 651-7.
22. Ohkubo N, Matsubara H, Nozawa Y, et al. Angiotensin type 2 receptors are reexpressed by cardiac fibroblasts from failing myopathic hamster hearts and inhibit cell growth and fibrillar collagen metabolism. *Circulation* 1997; 96: 3954-62.
23. Li JS, Touyz RM, Schiffrin EL. Effects of AT₁ and AT₂ angiotensin receptor antagonists in angiotensin II-infused rats. *Hypertension* 1998; 31: 487-92.
24. Menard J, Campbell DJ, Azizi M, Gonzales MF. Synergistic effects of ACE inhibition and Ang II antagonism on blood pressure, cardiac weight, and renin in spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 1997; 96: 3072-8.
25. Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994; 93: 2431-7.
26. Nguyen G, Delarue F, Burckle C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002; 109: 1417-27.
27. Oliver JA. Receptor-mediated actions of renin and prorenin. *Kidney Int* 2006; 69: 13-5.
28. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006; 69: 105-13.
29. Nguyen G, Burckle C, Sraer JD. The renin receptor: the facts, the promise and the hope. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 51-5.
30. Frishman WH, Fozailoff A, Lin C, Dike C. Renin inhibition: a new approach to cardiovascular therapy. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 873-80.
31. Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, Brunner HR. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor aliskiren (SPP100): comparison with enalapril. *Hypertension* 2002; 39: E1-E8.
32. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111: 1012-8.
33. Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* 2003; 42: 1137-43.
34. 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.
35. Brown B, Hall AS. Renin-angiotensin system modulation: the weight of evidence. *Am J Hypertens* 2005; 18 (Pt 2): 127S-133S.
36. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273: 1450-6.
37. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al, for the ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575-81.
38. 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: 747-52.
39. 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: 1582-7.
40. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-6.
41. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
42. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
43. 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: 767-71.
44. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
45. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation* 1998; 97: 2202-12.
46. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002; 360: 752-60.

47. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
48. Turnbull F, Neal B, Pfeiffer M, et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25: 951-8.
49. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
50. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
51. Fox KM, for the European Trial on Reduction of Cardiac Events with Stable Coronary Artery Disease: Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
52. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al, for the PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-68.
53. Teo K, Yusuf S, Sleight P, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004; 148: 52-61.
54. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
55. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.
56. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
57. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-6.
58. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-6.
59. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
60. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
61. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
62. 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.
63. Erdine S, Ari O, Zanchetti A, et al. ESH-ESC guidelines for the management of hypertension. *Herz* 2006; 31: 331-8.
64. 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: 1440-4.
65. Ruilope LM, Aldigier JC, Ponticelli C, Oddou-Stock P, Botteri F, Mann JF. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease. *J Hypertens* 2000; 18: 89-95.
66. Azizi M, Linhart A, Alexander J, et al. Pilot study of combined blockade of the renin-angiotensin system in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2000; 18: 1139-47.
67. Azizi M, Guyene TT, Chatellier G, Wargon M, Menard J. Additive effects of losartan and enalapril on blood pressure and plasma active renin. *Hypertension* 1997; 29: 634-40.
68. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care* 2002; 25: 95-100.
69. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; 63: 1874-80.
70. Laverman GD, Navis G, Henning RH, de Jong PE, de Zeeuw D. Dual renin-angiotensin system blockade at optimal doses for proteinuria. *Kidney Int* 2002; 62: 1020-5.
71. Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002; 20: 125-30.
72. 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: 117-24.
73. Russo D, Minutolo R, Pisani A, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 18-25.
74. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990; 82: 1730-6.
75. Isaacson JS, Reid IA. Importance of endogenous angiotensin II in the cardiovascular responses to sympathetic stimulation in conscious rabbits. *Circ Res* 1990; 66: 662-71.
76. Murakami H, Liu JL, Zucker IH. Angiotensin II blockade [corrected] enhances baroreflex control of sympathetic outflow in heart failure. *Hypertension* 1997; 29: 564-9.
77. Sakata Y, Yamamoto K, Masuyama T, et al. Ventricular production of natriuretic peptides and ventricular structural remodeling in hypertensive heart failure. *J Hypertens* 2001; 19: 1905-12.
78. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task

- Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007.
79. Roig E, Perez-Villa F, Morales M, et al. Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 53-7.
 80. Carson PE. Rationale for the use of combination angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker therapy in heart failure. *Am Heart J* 2000; 140: 361-6.
 81. van Veldhuisen DJ, Voors AA. Blockade of the renin-angiotensin system in heart failure: the potential place of angiotensin II receptor blockers. *Eur Heart J* 2000; 21: 14-6.
 82. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004; 110: 2618-26.
 83. Krum H, Carson P, Farsang C, et al. Effect of valsartan added to background ACE inhibitor therapy in patients with heart failure: results from Val-HeFT. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 937-45.
 84. van de Wal RM, Plokker HW, Lok DJ, et al. Determinants of increased angiotensin II levels in severe chronic heart failure patients despite ACE inhibition. *Int J Cardiol* 2006; 106: 367-72.
 85. Lijnen P, Staessen J, Fagard R, Amery A. Increase in plasma aldosterone during prolonged captopril treatment. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1561-3.
 86. Juillerat L, Nussberger J, Menard J, et al. Determinants of angiotensin II generation during converting enzyme inhibition. *Hypertension* 1990; 16: 564-72.
 87. Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, Waeber B, Gavras H. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin II-renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4: 966-72.
 88. Thone-Reineke C, Steckelings UM, Unger T. Angiotensin receptor blockers and cerebral protection in stroke. *J Hypertens Suppl* 2006; 24: S115-21.
 89. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369: 1208-19.
 90. Dendorfer A, Wolfrum S, Schafer U, Stewart JM, Inamura N, Dominiak P. Potentiation of the vascular response to kinins by inhibition of myocardial kininases. *Hypertension* 2000; 35: 32-7.
 91. Minshall RD, Tan F, Nakamura F, et al. Potentiation of the actions of bradykinin by angiotensin I-converting enzyme inhibitors. The role of expressed human bradykinin B₂ receptors and angiotensin I-converting enzyme in CHO cells. *Circ Res* 1997; 81: 848-56.
 92. Marin-Castano ME, Schanstra JP, Neau E, et al. Induction of functional bradykinin B₁-receptors in normotensive rats and mice under chronic angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment. *Circulation* 2002; 105: 627-32.
 93. McLean PG, Perretti M, Ahluwalia A. Kinin B₁ receptors and the cardiovascular system: regulation of expression and function. *Cardiovasc Res* 2000; 48: 194-210.
 94. Tschöpe C, Heringer-Walther S, Koch M, et al. Upregulation of bradykinin B₁-receptor expression after myocardial infarction. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 1537-8.
 95. deBlois D, Horlick RA. Endotoxin sensitization to kinin B₁ receptor agonist in a non-human primate model: haemodynamic and pro-inflammatory effects. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 327-35.
 96. Ignjatovic T, Stanisavljevic S, Brovkovich V, Skidgel RA, Erdos EG. Kinin B₁ receptors stimulate nitric oxide production in endothelial cells: signaling pathways activated by angiotensin I-converting enzyme inhibitors and peptide ligands. *Mol Pharmacol* 2004; 66: 1310-6.
 97. McIntyre TM, Zimmerman GA, Satoh K, Prescott SM. Cultured endothelial cells synthesize both platelet-activating factor and prostacyclin in response to histamine, bradykinin, and adenosine triphosphate. *J Clin Invest* 1985; 76: 271-80.
 98. Morbidelli L, Parenti A, Giovannelli L, Granger HJ, Ledda F, Ziche M. B₁ receptor involvement in the effect of bradykinin on venular endothelial cell proliferation and potentiation of FGF-2 effects. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 1286-92.
 99. Emanuelli C, Minasi A, Zacheo A, et al. Local delivery of human tissue kallikrein gene accelerates spontaneous angiogenesis in mouse model of hindlimb ischemia. *Circulation* 2001; 103: 125-32.
 100. Silvestre JS, Bergaya S, Tamarat R, Duriez M, Boulanger CM, Levy BI. Proangiogenic effect of angiotensin-converting enzyme inhibition is mediated by the bradykinin B₂ receptor pathway. *Circ Res* 2001; 89: 678-83.
 101. Tsutsumi Y, Matsubara H, Masaki H, et al. Angiotensin II type 2 receptor overexpression activates the vascular kinin system and causes vasodilation. *J Clin Invest* 1999; 104: 925-35.
 102. De Paolis P, Porcellini A, Gigante B, et al. Modulation of the AT₂ subtype receptor gene activation and expression by the AT₁ receptor in endothelial cells. *J Hypertens* 1999; 17: 1873-7.
 103. Cuocolo A, Storto G, Izzo R, et al. Effects of valsartan on left ventricular diastolic function in patients with mild or moderate essential hypertension: comparison with enalapril. *J Hypertens* 1999; 17: 1759-66.
 104. Haller H, Viberti GC, Mimran A, et al. Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *J Hypertens* 2006; 24: 403-8.
 105. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.