

Capo-Redattori: Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Redattori: Elena Castellano, Carmela Coccaro, Pina Lardo, Barbara Pirali, Alessandro Prete, Soraya Puglisi, Laura Rizza, Chiara Sabbadin, Benedetta Zampetti

ACE-INIBITORI/SARTANI E RISCHIO DI MALATTIA DA CORONA VIRUS-19 (COVID-19)

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

Gli ACE-inibitori e i sartani (antagonisti dei recettori dell'angiotensina II) sono classi di anti-ipertensivi efficaci e consolidati nella prevenzione e trattamento di malattie croniche, quali ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, diabete mellito e insufficienza renale.

L'ACE (*Angiotensin-Converting Enzyme*) è l'enzima che converte l'angiotensina I, piccolo ormone peptidico di appena 10 aminoacidi (ANG 1-10) in angiotensina II (ANG 1-8), che agisce come ormone endocrino, autocrino e paracrino, legandosi ai propri recettori definiti AT1 e AT2, ad azione, tra l'altro, vaso-costrittrice e quindi ipertensivante. L'angiotensina II, grazie all'azione di un altro enzima, definito ACE2 (*Angiotensin-Converting Enzyme-2*), identificato nel 2000, viene trasformata in un'altra molecola, chiamata ANG 1-7, che, legandosi a uno specifico recettore (detto Mas-1) produce effetti opposti, cioè vaso-dilatazione, con azione ipotensivante e stimolo alla diuresi. Anche in questo sistema, come in molti altri sistemi del nostro organismo, convivono principi stimolanti e inibenti, come per esempio nel sistema coagulazione e fibrinolisi.

L'ACE2 è un'amino-peptidasi di membrana, con la parte catalitica rivolta verso lo spazio extra-cellulare, presente nelle cellule epiteliali polmonari, renali, intestinali, cardiache e di altri tessuti. Gioca un ruolo molto importante a livello dei sistemi cardio-vascolare (CV) e immunitario, in quanto è coinvolta nella regolazione dell'attività cardiaca e nello sviluppo di patologie quali ipertensione e diabete mellito.

È stato dimostrato che ACE2 viene utilizzata dai coronavirus (SARS-CoV e SARS-CoV-2) come porta d'ingresso nelle cellule bersaglio, le cellule epiteliali degli alveoli polmonari, tramite l'interazione con la proteina "spike". Questo è il nome dato alla glicoproteina S, proiezione presente sulla superficie del virus, lunga circa 20 nm, fondamentale, accanto ad altre proteine di membrana, perché il virus si attacchi e penetri nella cellula bersaglio, trascinando con sé la stessa ACE2 e quindi comportando una *down-regulation* della sua espressione.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che sia gli ACE-inibitori che i sartani, aumentando significativamente l'espressione genica dell'ACE2, potrebbero favorire l'ingresso dei coronavirus SARS-Cov e SARS-Cov2 nelle proprie cellule bersaglio: è per tale motivo che alcuni autori suggeriscono di valutare attentamente i potenziali effetti e la sicurezza della terapia con detta classe di farmaci in pazienti affetti da Sars-CoV-2 (1,2).

Un altro studio *in vitro* (3) sembra però suggerire il contrario. Se è vero che il coronavirus penetra nelle cellule epiteliali degli alveoli polmonari, trascinando con sé ACE2, comporta una *down-regulation* della sua espressione e quindi una riduzione dei suoi effetti vaso-dilatatori con possibile conseguente rischio di aggravamento dei pazienti affetti da COVID-19. Sia gli ACE-inibitori che i sartani, comportando un aumento dell'espressione genica di ACE2, garantirebbero una maggiore produzione di ANG1-7 a livello polmonare e quindi il mantenimento di un'adeguata vaso-dilatazione a livello del circolo polmonare, che garantirebbe, quindi, un miglior rapporto ventilazione-perfusione e una diminuzione del rischio di insufficienza respiratoria.

È su queste ipotesi molecolari che sono emerse notizie contraddittorie, bizzarre e potenzialmente pericolose circa possibili effetti protettivi o dannosi dei farmaci anti-ipertensivi ACE-inibitori/sartani in pazienti affetti da COVID-19.

Pertanto, l'Agenzia Italiana del Farmaco e in modo analogo la Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa, la Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, la Società Europea di Cardiologia nonché la Società Italiana di Farmacologia, hanno inteso precisare che **si tratta solo di ipotesi molecolari derivate da studi *in vitro* e non da evidenze scientifiche derivate da studi clinici o epidemiologici.**

Pertanto, in base alle conoscenze attuali, **raccomandano di non modificare la terapia in atto con anti-ipertensivi** (qualunque sia la classe terapeutica) nei pazienti ipertesi ben controllati, in quanto esporre pazienti fragili a potenziali nuovi effetti collaterali o a un aumentato rischio di eventi avversi CV non appare giustificato.

Per le stesse motivazioni, rispetto all'ipotesi di utilizzare ACE-inibitori e sartani anche in persone sane a fini profilattici, è opportuno ricordare che tali farmaci vanno utilizzati esclusivamente per il trattamento delle patologie per le quali vi sia un'indicazione approvata e descritta nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo.



Commissione Farmaci AME

Vincenzo Novizio (Coordinatore) (enzo.novizio@libero.it)

Giacomo Accardo, Angelo Gasparre, Anna Nelva, Barbara Pirali, Alessandro Scorsone, Anna Tortora

Bibliografia

1. Watkins J. Preventing a covid-19 pandemic. BMJ [2020, 368: m810](#).
2. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol [2020, DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5](#).
3. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Dev Res [2020, DOI: 10.1002/ddr.21656](#).
4. Comunicato [Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa](#).
5. Comunicato [European Society of Cardiology](#).