



# LUCI ED OMBRE DEL BLOCCO SINGOLO O DOPPIO DEL RAAS

Andrea Cavalli, Lucia Del Vecchio, Francesco Locatelli

Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Ospedale "A. Manzoni", Lecco

## Lights and shadows on single and dual RAAS blockade

*Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-i) and angiotensin II receptor blockers (ARBs) are of paramount importance in everyday clinical practice. Developed as antihypertensive drugs, they soon acquired another important indication as a result of their antiproteinuric activity and capacity to delay the progression of chronic kidney disease.*

*ACE-i and ARBs started out being used as single drugs and were subsequently combined to obtain more complete blocking of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). The most evident advantages derived from the administration of these drugs – alone or in combination – have been obtained in proteinuric nephropathies, such as chronic glomerulonephritis and diabetic nephropathy, where they have become the treatment choice.*

*Dual RAAS blockade has been recently evaluated in a large trial of high-risk cardiovascular patients, in whom no related benefits were shown. To the contrary, a higher risk of worsening renal function emerged. It is now quite clear that patients with high proteinuria levels are the ones that benefit most from RAAS inhibition, also with combined ACE-i and ARB. It is very important to pay the utmost attention when these drugs are used in patients in whom no benefit is obtained by RAAS inhibition, such as patients with chronic kidney disease and atherosclerosis, elderly patients, and those without any significant proteinuria.*

Conflict of interest: None

### KEY WORDS:

Angiotensin II receptor blockers, Dual blockade, Angiotensin-converting enzyme inhibitors, Hypertension, Chronic Kidney Disease, Proteinuria

### PAROLE CHIAVE:

Bloccanti del recettore dell'angiotensina II, Doppio blocco, Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, Ipertensione, Malattia Renale Cronica, Proteinuria

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Francesco Locatelli  
Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale  
Ospedale "A. Manzoni"  
Via dell'Eremo 9/11  
23900 Lecco  
e-mail: f.locatelli@ospedale.lecco.it

## INTRODUZIONE

ACE-inibitori (ACE-i) e bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARBs) sono stati introdotti nella pratica clinica da tempo. I loro effetti terapeutici sono ben consolidati, in termini sia di riduzione dei valori pressori, che di riduzione della proteinuria e di rallentamento della progressione della malattia renale cronica verso gli stadi più avanzati (1). Il ruolo di questi farmaci è stato valutato - ed è tuttora in corso di analisi - in diverse popolazioni di pazienti (in particolare nel diabete di tipo 1 e di tipo 2 e nella malattia renale cronica non diabetica).

Tuttavia le due classi di farmaci non sono state testate in modo omogeneo nelle diverse categorie di pazienti. Gli ARBs sono stati testati prevalentemente nel diabete di tipo 2, mentre gli ACE-i sono stati studiati in modo più approfondito nel diabete di tipo 1 e nelle nefropatie non diabetiche. In questo ultimo ambito,

sono stati presi in considerazione gruppi eterogenei con malattie di base diverse.

Questa "limitazione naturale" comporta che i risultati di efficacia ottenuti con questi farmaci in singoli studi non sempre possono essere generalizzati a soggetti con malattia renale cronica determinata da una patologia diversa. Non solo. Proprio perché questi farmaci non sono stati testati su larga scala in alcune forme di malattie renale cronica, restano alcune ombre sulla loro efficacia, nonostante siano ormai utilizzati da anni. Il fatto che il loro brevetto sia scaduto, o sia di prossima scadenza, riduce di molto la possibilità che queste ombre vengano chiarite in futuro.

Questa rassegna mira ad analizzare le certezze ed i dubbi riguardanti la somministrazione di ACE-i ed ARBs, singolarmente ed in associazione, con particolare attenzione alle attuali indicazioni e controindicazioni all'utilizzo di questi due farmaci nelle diverse "categorie di pazienti".

## SINGOLO BLOCCO DEL RAAS CON ACE-INIBITORI

Oggi il ruolo favorevole degli ACE-i nel ridurre la proteinuria e la velocità di progressione della malattia renale cronica è ormai assodato, anche se con risultati che variano a seconda delle caratteristiche di base dei pazienti studiati.

Nel 1993, il "Collaborative Study Group" (2) ha dimostrato per primo che i soggetti con nefropatia diabetica conclamata, secondaria a diabete mellito di tipo 1, in terapia con captopril presentavano una minore probabilità di raddoppio della creatinemia o di progressione verso lo stadio terminale della malattia renale cronica, rispetto a coloro che ricevevano placebo. Alcuni anni dopo, lo studio AIPRI (*ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency*) (3) ha valutato il ruolo del benazepril in quasi 600 soggetti prevalentemente con nefropatia non diabetica, mostrando una riduzione del 50% circa del rischio relativo di raggiungere gli *outcomes* dello studio (raddoppio della creatinemia o necessità di terapia dialitica sostitutiva) in coloro che assumevano il farmaco bloccante del RAAS.

Tuttavia, entrambi gli studi sono stati in parte criticati. Nello studio di Lewis et al. (2) il gruppo di controllo aveva una proteinuria basale più elevata rispetto al gruppo di trattamento e sviluppava nel *follow-up* una progressione della malattia renale cronica particolarmente rapida rispetto all'atteso. Nell'AIPRI (3) i soggetti in terapia con ACE-i presentavano un migliore controllo pressorio. Dopo aggiustamento dell'analisi per le variazioni dei valori pressori si confermava una riduzione significativa del rischio di progressione della malattia renale cronica nel gruppo trattato con benazepril. Benché il raddoppio dei valori di creatinemia sia predittivo di una successiva evoluzione verso l'uremia terminale, è stato sottolineato come entrambi gli studi avessero un ridotto numero di *hard endpoint* (necessità di dialisi e/o morte dei pazienti). Più recentemente Hou et al. (4), hanno confermato l'efficacia del benazepril in pazienti con malattia renale cronica di grado più severo.

Lo studio REIN (5) (*Ramipril Efficacy in Nephropathy Study*) ha dimostrato l'efficacia della terapia con ACE-i in pazienti con nefropatia non diabetica nel ridurre la velocità di riduzione del filtrato glomerulare unicamente nei soggetti con proteinuria nefrosica. In caso di proteinuria basale tra 1 e 3 g/die, i pazienti trattati con ramipril presentavano una minore probabilità di progredire verso l'uremia terminale, ma la velocità di progressione della malattia renale cronica era simile al gruppo trattato con placebo, forse a causa di una bassa potenza statistica (6).

Se nelle nefropatie proteinuriche l'azione positiva degli ACE-i sembra essere ormai assodata, il ruolo di questa categoria di farmaci è meno chiaro nei sog-

getti con malattia renale cronica secondaria a nefroangiosclerosi, o comunque in caso di nefropatie con proteinuria scarsa o assente. Lo studio AASK (*African American Study of Kidney Disease and Hypertension*) (7) ha confrontato il ruolo di ramipril, amlodipina o metoprololo sulla progressione della patologia renale su base ipertensiva in oltre 1000 soggetti Afro-Americani. Benché fossero pazienti caratterizzati dalla presenza di proteinuria modesta, il tasso di progressione della malattia renale cronica era minore in coloro che ricevevano l'ACE-i. Tuttavia questi risultati, ottenuti in una particolare popolazione (quella Afro-Americana), predisposta alla patologia ipertensiva in maniera geneticamente diversa, sono poco applicabili ai caucasici. Il "Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) è uno studio di grosse dimensioni (31897 partecipanti), volto a dimostrare una superiore efficacia terapeutica del calcio antagonista o dell'ACE-i rispetto al diuretico tiazidico in termini di riduzione della mortalità e del rischio cardiovascolare in pazienti ipertesi ad elevato rischio cardiovascolare di diverse etnie. Un quinto dei pazienti all'inizio dello studio avevano un filtrato glomerulare stimato inferiore a 60/mL/min e quindi erano verosimilmente affetti da nefroangiosclerosi (purtroppo la proteinuria non è stata valutata). Ad un'analisi secondaria, non si osservava nessun effetto del trattamento sul rischio di sviluppare uremia o decremento del 50% del filtrato glomerulare (8). Sia l'amlodipina che il lisinopril non risultavano superiori al diuretico nel prevenire l'uremia terminale, anche considerando la presenza/assenza di diabete o differenti livelli di funzione renale basali (9). È degno di nota che i partecipanti assegnati al gruppo diuretico tiazidico avessero una pressione arteriosa sistolica più bassa di 2 mmHg rispetto al gruppo che assumeva ACE-i (8).

## SINGOLO BLOCCO DEL RAAS CON GLI INIBITORI RECETTORIALI DELL'ANGIOTENSINA II

Il ruolo degli ARBs è stato ben analizzato da due studi, RENAAL ed IDNT, pubblicati sullo stesso numero del *New England Journal of Medicine* alcuni anni fa, che hanno valutato il possibile effetto nefroprotettivo di losartan ed irbesartan in pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica conclamata. Sia il RENAAL (*Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan*) (10) che l'IDNT (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*) (11) prendevano in considerazione un *endpoint* composito, comprendente il raddoppio della creatinemia, l'uremia terminale e la morte. Nei due studi si otteneva una riduzione del rischio relativo rispettivamente del 16% e del 20%, risultati inferiori a quanto raggiunto nel diabete di tipo 1 con il blocco del

RAAS. Questi dati possono essere interpretati alla luce del fatto che frequentemente nei pazienti con diabete di tipo 2 il danno renale, spesso scarsamente proteiurico, non è secondario solo alla patologia diabetica ma anche ad una patologia più strettamente vascolare, come la nefroangiosclerosi o la malattia ischemica renale, che rendono meno rilevante l'azione positiva esercitata dal blocco del RAAS. Sulla base dei risultati degli studi RENAAL ed IDNT, per evitare il verificarsi di un evento è necessario trattare rispettivamente 16 e 29 pazienti, numeri discretamente elevati (e differenti tra di loro probabilmente in virtù della presenza di una proteinuria basale più alta nei soggetti arruolati nello studio IDNT) rispetto a quanto evidenziabile nel caso del diabete di tipo 1 (dove peraltro gli ARBs sono stati testati meno estensivamente).

### SINGOLO BLOCCO DEL RAAS CON ACE-INIBITORI O ARBs A DOSAGGI SOVRAMASSIMALI

Nell'ottica di esplorare al meglio ed ottimizzare l'effetto di inibizione del RAAS, numerosi studi hanno confrontato l'azione di dosi convenzionali di ACE-i o ARBs rispetto a dosi sovramassimali dello stesso farmaco. Alcuni di questi studi avevano un limitato numero di soggetti (12), evidenziavano vantaggi decisamente modesti (13) o non confermati una volta corretti i risultati per la riduzione pressoria (14, 15). Rilevante - da questo punto di vista - è stato invece lo studio di Hollenberg et al. (16) del 2007, che ha valutato un elevato numero di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 e danno renale (proteinuria compresa tra 20 e 700 mcg/min). Dopo un mese dall'inizio del trattamento, nei soggetti trattati con alte dosi di valsartan (320 e 640 mg) si otteneva una significativa riduzione della proteinuria rispetto a coloro trattati con una dose *standard* di 160 mg.

Il ROAD (*Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses*) (17) è l'unico studio, con un adeguato *follow-up*, che abbia valutato *hard endpoint*, come il raddoppio della creatinemia o il raggiungimento dell'uremia terminale. 360 pazienti non diabetici con malattia renale cronica e proteinuria sono stati trattati con benazepril (dose mediana 20 mg/*die*, dose compresa tra 10 e 40 mg/*die*) o losartan (dose mediana 100 mg/*die*, dose compresa tra 50 e 200 mg/*die*) sino a raggiungere dosi anti-proteinuriche ottimali. Il *follow-up* mediano è stato pari a circa 4 anni. I pazienti che ricevevano dosaggi anti-proteinurici ottimali di benazepril o di losartan ottenevano una riduzione rispettivamente del 51% e 53% della probabilità di raddoppio della creatinemia o di raggiungere lo stadio uremico, oltre ad una maggiore riduzione della proteinuria rispetto ai pazienti trattati

con dosi convenzionali; da notare inoltre che quasi il 50% dei pazienti trattati con dosi convenzionali di ACE-i o ARB ottenevano una riduzione massimale della proteinuria. I valori pressori erano paragonabili nei quattro gruppi di trattamento.

#### TEST DI VERIFICA

##### 1) In quali di questi ambiti trovano applicazione ACE-i e ARBs?

- Nella terapia anti-ipertensiva
- Come farmaci anti-proteinurici
- Nel rallentare la progressione della malattia renale cronica
- Nelle nefropatie proteinuriche
- In tutti i precedenti.

##### 2) Gli studi RENAAL ed IDNT:

- Hanno valutato l'azione degli ARBs nei pazienti con diabete mellito di tipo 1
- Mostrano una riduzione del rischio relativo di raddoppio della creatinemia, raggiungimento dell'uremia o morte intorno al 20% in diabetici di tipo 2
- Hanno evidenziato risultati discordanti
- Sono stati condotti in soggetti con glomerulonefrite cronica
- Hanno dato risultati sovrapponibili a quanto emerso in precedenza nei pazienti con diabete mellito di tipo 1

##### 3) Per quanto riguarda l'utilizzo di farmaci inibenti il RAAS a dosi sovramassimali:

- Non sono mai state testate in pazienti con malattia renale cronica
- Garantiscono sempre migliori risultati in termini di riduzione della proteinuria rispetto ai dosaggi *standard*
- Sono oggi utilizzate nella maggior parte dei pazienti con nefropatia diabetica
- In alcuni studi hanno dimostrato di poter determinare una maggiore riduzione della proteinuria e della progressione della malattia renale cronica rispetto a terapie con dosi *standard*
- Nessuna delle precedenti opzioni è esatta.

#### TERAPIA CON ACE-INIBITORI ED ARBs: COSA DICONO LE META-ANALISI

Alla luce delle evidenze appena riportate e dei risultati di alcune meta-analisi, le principali Linee Guida riguardanti la terapia dei pazienti con malattia renale cronica, oltre ad un aggressivo e rigoroso controllo dei valori pressori, raccomandano l'uso di un farmaco

bloccante del RAAS come trattamento di prima linea nei pazienti diabetici con o senza nefropatia (18-20).

L'effetto della terapia con ACE-i sulla progressione delle nefropatie non diabetiche è stato riassunto ormai quasi dieci anni fa dalla meta-analisi di Jafar et al. (21), che ha incluso 11 *trial* randomizzati per un totale di 1860 pazienti. Dopo aggiustamento dell'analisi per le variazioni della pressione arteriosa nel corso del *follow-up*, la terapia comprendente l'ACE-i riduceva il rischio relativo di sviluppare uremia terminale e quello di sviluppare l'*endpoint* combinato del raddoppio della creatinemia o del raggiungimento dell'uremia terminale di circa il 35%. Tuttavia, questo era particolarmente vero per pazienti con proteinuria significativa; nei pazienti con una proteinuria inferiore a 0.5 g/die il vantaggio del trattamento non è risultato significativo. Più recentemente, alcune meta-analisi hanno messo in dubbio l'efficacia nefroprotettiva degli ACE-i. Nel 2005 Casas et al. (22) hanno pubblicato una meta-analisi di 13 *trials* (n=37089) sugli effetti degli ACE-i e degli ARBs nella malattia renale cronica. Complessivamente in questi *trials* si osservava una riduzione statisticamente significativa del rischio di uremia con l'uso degli ACE-i o ARBs (rischio relativo 0.87, IC 0.75-0.99; p=0.04). L'analisi dei risultati per dimensione degli studi mostrava un beneficio di minore entità negli studi di maggiore dimensione; nei pazienti con nefropatia diabetica non c'era nessun beneficio (0.89, IC 0.74-1.07). Lo studio ALLHAT, nel quale non c'è evidenza di benefici degli ACE-i sulla progressione della malattia renale cronica aveva un peso dominante nell'analisi (8). Tuttavia, lo studio ALLHAT presentava il grosso limite di non prevedere il dosaggio della proteinuria, che - in virtù delle caratteristiche dei pazienti arruolati - è estremamente probabile fosse di entità modesta, potendo spiegare così lo scarso effetto ottenuto dalla terapia con ACE-i. Altro difetto della meta-analisi di Casas è di avere considerato insieme gli effetti di ACE-i e ARBs, aumentando quindi il livello di eterogeneità degli studi inclusi.

Sarafidis et al. (23) hanno invece valutato l'effetto di ACE-i ed ARBs sull'incidenza di *outcomes* renali (raddoppio della creatinemia e progressione verso l'uremia) e sulla mortalità per tutte le cause in pazienti con nefropatia diabetica, distinguendo gli effetti delle due classi di farmaci. Gli Autori hanno selezionato 24 studi randomizzati (per un totale di 10598 soggetti), 20 dei quali (7269 soggetti) confrontavano una terapia con ACE-i rispetto ad un trattamento che non lo comprendeva, mentre quattro *trials* prevedevano un regime terapeutico che includeva un ARB (3329 soggetti). Le caratteristiche dei pazienti presenti nei *trials* analizzati erano relativamente eterogenee, visto che in entrambi i due gruppi erano presenti sia pazienti con microalbuminuria che con nefropatia conclamata; per

**TABELLA I - INDICAZIONI, CAUTELE E CONTROINDICAZIONI ALL'UTILIZZO DI ACE-INIBITORI O ARBS**

**PRO**

Nefropatia proteinurica non-diabetica  
Nefropatia diabetica  
Crisi sclerodermica (ACE-i)

**CAUTELE**

Paziente anziano con vasculopatia polidistrettuale  
Paziente con malattia renale cronica secondaria a nefroangiosclerosi  
Nefropatia su base ischemica (stenosi certa o probabile delle arterie renali e/o aumentata resistenza arterie intra-renali)  
Tendenza all'iperpotassiemia

**CONTRO**

In corso di insufficienza renale acuta  
In corso di deidratazione dello spazio extra e/o intra-cellulare

quanto riguarda la valutazione del ruolo degli ACE-i coesistevano studi condotti sia nel diabete di tipo 1 che 2. Questa meta-analisi (che di fatto ha analizzato insieme i risultati dello studio IDNT e RENAAL) ha confermato che gli ARBs riducono significativamente il rischio di progressione della malattia renale cronica (uremia od il raddoppio della creatinina) del 22% e del 21%. L'assunzione di ACE-i è risultata associata ad una riduzione, non significativa, del 30% e, significativa, del 29% dei già citati *outcomes* di progressione renale. Confrontando il numero di pazienti che occorre trattare per prevenire lo sviluppo di un quadro di uremia terminale, emerge una rilevante differenza tra ARBs ed ACE-i (21 vs 333 soggetti), che mette in dubbio la credibilità dei risultati. Infatti, come gli Autori stessi della meta-analisi sottolineano, i vantaggi attribuibili alla terapia con ARBs rispetto a quanto ottenuto con ACE-i sono da interpretare con cautela, soprattutto in considerazione della maggiore eterogeneità (in termini di disegno dello studio, *outcomes* primari, popolazione) presente nei *trials* che valutavano l'azione degli ACE-i.

La Tabella I riassume le possibili indicazioni, cautele e controindicazioni all'introduzione di un farmaco inibente il RAAS.

**TERAPIA CON DOPPIO BLOCCO DEL RAAS (ACE-INIBITORE + ARB)**

Partendo dalla considerazione che il singolo blocco del RAAS permette di ottenere un'inibizione del sistema solo parziale e non duraturo, è stato ipotizzato che il doppio blocco con ACE-i e ARBs potesse offrire

maggiori benefici nella gestione della malattia renale cronica, rispetto a quanto ottenibile con un farmaco solo. Da un punto di vista teorico, l'aggiunta di un ARB riduce gli effetti dell'angiotensina II sul recettore 1 dell'angiotensina II (AT1), che non viene invece inibito dall'azione degli ACE-i. Dall'altro canto, gli ACE-i riducono l'aumento di angiotensina II, secondario al blocco del recettore AT1, attenuandone gli effetti - peraltro ancora parzialmente sconosciuti - sul recettore 2 dell'angiotensina II.

Una serie di studi, molti dei quali caratterizzati da significativi limiti metodologici e/o da una popolazione di pazienti decisamente ridotta, ha valutato il ruolo del doppio blocco nei pazienti con malattia renale cronica.

Nel 2003 lo studio COOPERATE (24) ha riportato che una terapia di combinazione riduceva la proteinuria e rallentava la velocità di progressione della malattia renale cronica in maniera più efficace rispetto alla monoterapia in pazienti affetti da nefropatia non diabetica. Tuttavia lo studio è stato ampiamente criticato per una serie d'incongruenze nei dati pubblicati (25) che ne inficiano pesantemente l'attendibilità dei risultati e che hanno determinato il ritiro ufficiale della pubblicazione di Nakao et al. dal Lancet (26). Per tale motivo questo studio è stato escluso da una meta-analisi (27) di 1079 pazienti con e senza diabete mellito affetti da microalbuminuria o proteinuria, che ha comunque confermato un effetto anti-proteinurico maggiore della combinazione rispetto ai farmaci in monoterapia. Come emerso in corso di singolo blocco del RAAS, l'effetto benefico del doppio blocco era influenzato dall'entità della proteinuria basale. L'analisi è limitata dal fatto che molti studi erano di piccole dimensioni, variavano in qualità ed avevano un *follow-up* insufficiente per poter valutare gli effetti terapeutici su *hard endpoints*. Un'altra meta-analisi (28), pubblicata nello stesso periodo, ha ristretto la valutazione unicamente a quei pazienti con glomerulonefriti primitive e proteinuria compresa tra 0.8 e 7.9 g/die. Il doppio blocco otteneva una riduzione dei valori di proteinuria maggiore rispetto all'utilizzo di ACE-i o ARBs in monoterapia. Anche in questo caso, emergeva una significativa eterogeneità nei risultati dei singoli studi, dove il parametro più rilevante si rilevava essere - una volta di più - la proteinuria basale.

Lo studio IMPROVE (*Irbesartan in the Management of Proteinuric Patients at High Risk for Vascular Events*) (29), randomizzato e controllato, ha valutato l'effetto anti-proteinurico della terapia di associazione con irbesartan e ramipril rispetto alla monoterapia con ramipril in 405 pazienti ad elevato rischio cardiovascolare (la maggior parte dei quali con nefropatia diabetica). Dopo 20 settimane di trattamento, nonostante un migliore controllo pressorio nei pazienti in terapia con

**TABELLA II - INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI ALL'UTILIZZO DEL DOPPIO BLOCCO DEL RAAS (ACE-INIBITORE + ARB)**

**PRO**

Nefropatia proteinurica non-diabetica  
Nefropatia diabetica

**CAUTELE**

Presenza di malattia renale cronica (GFR <60 mL/min) e/o tendenza all'iperpotassiemia

**CONTRO**

Paziente anziano con vasculopatia polidistrettuale  
Paziente con malattia renale cronica secondaria a nefroangiosclerosi  
Nefropatia su base ischemica (stenosi certa o probabile delle arterie renali e/o aumentata resistenza arterie intra-renali)

entrambi i farmaci, i cambiamenti rilevati nei valori di albuminuria rispetto ai dati basali erano simili nei due gruppi. Purtroppo, lo studio non ha permesso di individuare differenze nell'andamento della proteinuria a causa di una inaspettata e rilevante variabilità nei valori di albuminuria, soprattutto nei pazienti con microalbuminuria, riducendo così la potenza dello studio, che avrebbe necessitato di una casistica molto più ampia.

Visto che la maggior parte degli studi attualmente disponibili presenta un inadeguato *follow-up*, un numero esiguo di pazienti valutati o gravi difetti metodologici, come nel caso dello studio COOPERATE, è ancora poco chiaro il ruolo della terapia di associazione in termini di riduzione di *hard endpoint*, come la necessità di dialisi o la morte.

Nella Tabella II sono riassunte le possibili indicazioni (e controindicazioni) all'utilizzo del doppio blocco del RAAS.

## Lo studio ONTARGET

Lo studio ONTARGET (30) ha valutato 25620 pazienti con patologia vascolare aterosclerotica o con diabete mellito e danno d'organo con un *follow-up* medio di 56 mesi trattati con ramipril, telmisartan o la loro combinazione. I risultati dello studio erano particolarmente attesi per chiarire il possibile ruolo della terapia con ACE-i, ARB od entrambi sugli *outcomes* renali in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare. Con sorpresa, è emerso che l'*outcome* primario renale - che prevedeva la necessità di dialisi, il raddoppio della creatinemia e anche la morte - si verificava più frequentemente nei pazienti in terapia con l'associazione ACE-i e ARB rispetto a chi riceveva la monoterapia (ri-

spettivamente nel 13.4%, 13.5% e 14.5% nei soggetti in terapia con telmisartan, ramipril e doppio blocco). ACE-i e ARBs risultavano invece di pari efficacia. Lo stesso succedeva anche nella valutazione degli *outcomes* renali secondari (raddoppio della creatininemia e dialisi) (31). Quando però i tre *endpoint* venivano considerati separatamente, i risultati non raggiungevano la significatività statistica. È necessario sottolineare alcuni limiti dello studio che - di fatto - permettono di comprendere meglio i dati ottenuti ed attribuire loro il giusto significato.

Gli *endpoint* renali si sono verificati in maggiore percentuale nei soggetti in terapia con il doppio blocco, ma - tra questi - soprattutto in coloro che presentavano un'eccessiva ipotensione e sintomatologia ad essa correlata. È possibile che un'ipoperfusione renale transitoria in pazienti con ipotensione marcata, ipovolemia o malattia renale ischemica/aterosclerotica possa aver determinato l'insorgenza di un peggioramento della funzione renale, anche così consistente da dover ricorrere, spesso temporaneamente, al trattamento dialitico. In questi casi, gli *endpoint* renali sono da considerare come correlati ad un uso improprio della terapia con inibitori del RAAS, che prevedeva un approccio terapeutico eccessivamente drastico. La meta-analisi di Jafar (32) avvalorava tale ipotesi, avendo chiaramente mostrato la presenza di un effetto "curva a J" sulla nefroprotezione, correlata a valori pressori più bassi (pressione arteriosa sistolica inferiore a 110 mmHg).

L'eccesso di *outcomes* renali nei pazienti in terapia di associazione era di gran lunga legato alla più frequente necessità di eseguire emodialisi in urgenza per trattare un transitorio peggioramento della funzione renale. Benché le percentuali degli *endpoint* renali siano significative da un punto di vista statistico, è bene ricordare che la necessità di dialisi si è resa necessaria solo nello 0.33% dei pazienti in terapia con doppio blocco del RAAS, nello 0.23% e nello 0.15% per telmisartan e ramipril rispettivamente. Questo significa che ci sono stati "solo" 10 e 18 eventi transitori in più per 10000 pazienti in terapia di associazione, rispetto ai gruppi con singolo blocco. Queste frequenze di eventi avversi, pur basse, vanno però associate al fatto che il doppio blocco non è risultato superiore alla monoterapia sugli *outcomes* cardiovascolari.

Dobbiamo quindi evitare di usare il doppio blocco nei pazienti con malattia renale cronica? A nostro parere la risposta è ovviamente no. La maggior parte dei pazienti arruolati nello studio ONTARGET aveva normofunzione renale (il 24% presentava una velocità di filtrazione glomerulare stimata inferiore a 60 mL/min, e solo l'1% inferiore a 30 mL/min) e unicamente il 13% dei soggetti presentava microalbuminuria.

Al contrario, l'arruolamento avveniva in coloro con patologia vascolare aterosclerotica, diabete mellito pluri-complicato e malattia coronarica, cioè soggetti che - anche nella comune pratica clinica - difficilmente verrebbero trattati con un doppio blocco del RAAS, in quanto spesso non hanno elevati valori di proteinuria, che, come abbiamo più volte detto, rappresenta il requisito principale per iniziare una terapia che comprenda farmaci inibenti il RAAS (ed a maggior ragione un doppio blocco). Inoltre, la nefropatia ischemica dovuta a stenosi delle arterie renali è spesso una diagnosi misconosciuta, benché di rilevante importanza clinica. È possibile che, in una popolazione ad elevato rischio cardio-vascolare, alcuni pazienti avessero stenosi delle arterie renali non note o soprattutto un'aumentata resistenza vascolare intra-renale (molto più frequente ed insidiosa della stenosi delle arterie renali), che possono essere state responsabili dei casi di acuto peggioramento della funzione renale in corso di aggressivo blocco del RAAS.

Peraltro, i risultati riguardanti gli *outcomes* renali derivanti dallo studio ONTARGET, provengono da analisi secondarie che - in quanto tali - vanno sempre interpretate con cautela.

Riassumendo, visto che l'esperienza derivante da studi che valutano la terapia con doppio blocco del RAAS è al momento limitata, è possibile affermare solo che tale approccio farmacologico è in grado di ridurre la proteinuria maggiormente rispetto a quanto ottenibile con il singolo blocco, mentre le evidenze disponibili non permettono di supportare l'ipotesi che la doppia inibizione del RAAS riduca il rischio di *hard endpoint*. L'esperienza clinica con l'associazione ACE-i/ARB è ormai consolidata e ci ha insegnato che è una strategia terapeutica relativamente sicura se si selezionano accuratamente i pazienti a cui prescriberla, si aumentano i dosaggi dei farmaci gradatamente e si controllano con relativa frequenza i parametri di funzionalità renale e i livelli di potassiemia. In particolare, la terapia con singolo o - a maggior ragione - doppio blocco del RAAS deve essere attentamente ponderata nei pazienti anziani e/o ad alto rischio cardio-vascolare (33), che più frequentemente sono affetti da nefropatie con scarsa entità di proteinuria (ad esempio la nefroangiosclerosi) e che quindi riceverebbero solo un beneficio limitato da quell'intervento farmacologico, pur dovendo tenere in considerazione anche gli effetti positivi a livello cardiaco derivanti da questi trattamenti. Per di più, questi pazienti presentano un maggiore rischio di peggioramento della funzione renale secondario a tale terapia, conseguente all'alta prevalenza di stenosi dell'arteria renale od elevate resistenze vascolari intra-parenchimali. Allo stesso modo, in corso di ipovolemia (ad esempio secondaria a deidratazione,

eccessiva terapia diuretica o iperpiressia), può essere utile una sospensione almeno temporanea della terapia, per evitare l'insorgenza di fenomeni ischemici a livello renale. Non è inoltre da trascurare il fatto che spesso i pazienti anziani (e non solo) assumono farmaci anti-infiammatori non steroidei, anche ad insaputa del medico, e ciò può ulteriormente aumentare il rischio di peggioramento della funzione renale in corso di terapia che preveda il blocco del RAAS.

#### TEST DI VERIFICA

##### 4) In accordo ai risultati della metanalisi di Jafar, quando è maggiore l'azione anti-proteinurica dei farmaci inibenti il RAAS?

- In caso di nefropatia diabetica
- Quando la pressione arteriosa è inferiore a 130/80 mmHg
- Tanto maggiore è la proteinuria basale
- In associazione a dosi crescenti di diuretico
- Quando la proteinuria è inferiore a 1 g/die.

##### 5) Nei pazienti con nefropatia diabetica:

- Gli ACE-i si sono dimostrati superiori a tutti gli altri farmaci nel ridurre la mortalità cardiovascolare
- ACE-i ed ARBs sono i farmaci di prima scelta
- ARBs ed ACE-i forniscono un grado analogo di nefro e cardio-protezione
- Le attuali evidenze sconsigliano l'utilizzo di farmaci che agiscono inibendo il RAAS
- Sono vere le opzioni b e c.

##### 6) In quale caso è sconsigliabile l'utilizzo del doppio blocco del RAAS?

- Sindrome nefrosica
- Nefropatia diabetica conclamata
- Proteinuria superiore a 2 g/die in paziente già in terapia con ARB
- Paziente anziano con malattia renale cronica secondaria a nefroangiosclerosi non proteinurica
- Il doppio blocco del RAAS è sempre sconsigliabile.

##### 7) Nei pazienti arruolati nello studio ONTARGET:

- Vi era una proteinuria superiore a 1 g/die in oltre il 50% dei casi
- Tutti presentavano una nefropatia diabetica conclamata
- Il 13% aveva microalbuminuria
- La mortalità cardiovascolare era minore nel gruppo trattato con ACE-i + ARB
- Il filtrato glomerulare medio era intorno a 30 mL/min.

##### 8) Quale di questi limiti viene imputato agli studi attualmente disponibili che valutano l'azione nefroprotettiva dell'inibizione del RAAS?

- Pazienti più giovani rispetto all'età media dei pazienti nefropatici
- Durata del *follow-up* relativamente breve rispetto ad *outcomes* riguardanti la progressione delle nefropatie
- Somministrazione di dosi non massimali dei farmaci in studio
- Eterogeneità dei pazienti arruolati
- Tutti i suddetti limiti.

#### TERAPIA CON DOPPIO BLOCCO DEL RAAS ED IPERPO-TASSIEMIA

Un altro "argomento caldo", che ha riacquisito interesse e suscitato la discussione in seguito alla pubblicazione dello studio ONTARGET, riguarda l'incidenza degli effetti collaterali a livello renale ed il rischio di iperpotassiemia in corso di terapia con farmaci inibenti il RAAS. I pazienti con diabete mellito, scompenso cardiaco e malattia renale cronica hanno un rischio aumentato di sviluppare iperpotassiemia (34) e - nell'ambito della malattia renale cronica - le diverse etiologie possibili possono rivestire un ruolo diverso nell'insorgenza di tale complicanza (Fig. 1). Il timore di questa complicanza può limitare l'utilizzo di ACE-i e/o ARBs, benché sia giusto ricordare che anche altri farmaci possono determinare un aumento dei livelli di potassiemia: farmaci anti-infiammatori non steroidei, beta-bloccanti, eparina ed inibitori delle calcineurine, ad esempio.

Una recente revisione della letteratura (35) ha valutato i *trials* clinici che hanno riportato casi di iperpotassiemia (intesa come valori plasmatici  $\geq 5.5$  mmol/L) in corso di terapia con uno o più farmaci inibitori del RAAS in pazienti con ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco o malattia renale cronica. Nei soggetti con nefropatia vi era un maggior rischio di aumento dei livelli di potassiemia, tuttavia con un incremento assoluto limitato, pari a 0.3 mmol/L, che generalmente non rivestiva un ruolo clinico rilevante né determinava la sospensione dal *trial*.

Nel già citato studio di Hou et al. (14), i pazienti con valori basali di creatininemia compresi tra 3.1 e 5 mg/dL presentavano nel *follow-up* livelli sierici di potassio superiori in corso di terapia con benazepril rispetto a coloro che ricevevano placebo, senza differenze nel tasso di incidenza di iperpotassiemia (5.4% vs 4.5%). In caso di malattia renale cronica meno severa (creatininemia tra 1.5 e 3 mg/dL) l'insorgenza di iperpotassiemia era decisamente più bassa, inferiore al 2%.

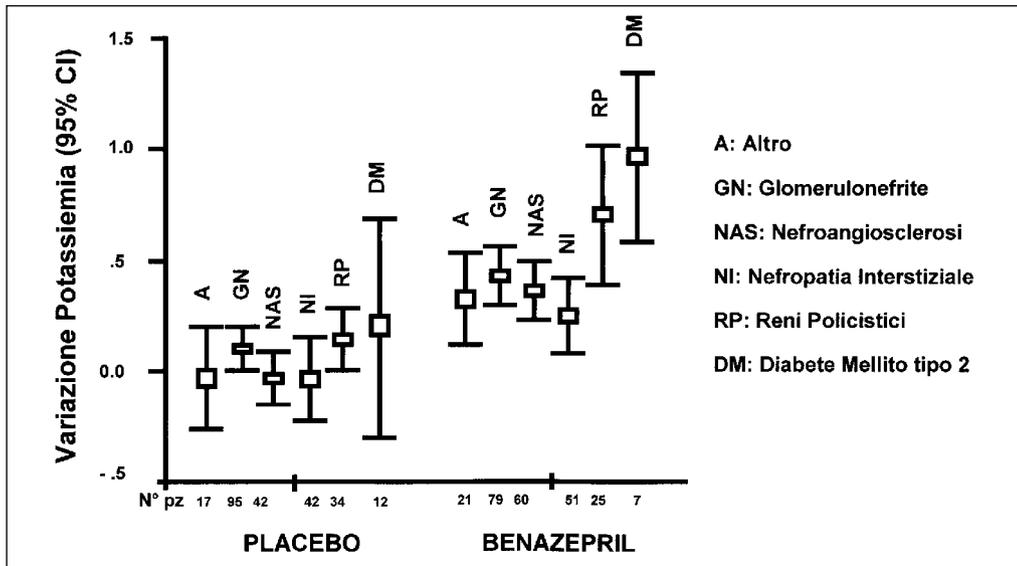


Fig. 1 - Variazione dei livelli di potassiemia nei pazienti arruolati nello studio AIPRI (3), suddivisi per nefropatia di base.

Nel primo gruppo di soggetti, l'1.9% doveva interrompere lo studio per iperpotassiemia, contro lo 0.9% che riceveva il placebo, mentre nel secondo gruppo tale provvedimento non si rendeva necessario in alcun paziente. Anche il *run-in* dello studio, pur comportando il mancato arruolamento di alcuni pazienti per iperpotassiemia, ha dimostrato che questi farmaci possono essere usati con relativa sicurezza anche nei pazienti con malattia renale cronica in fase avanzata.

Nel *trial* IDNT (8), dove i pazienti avevano in media un grado meno avanzato di malattia renale cronica, ma erano diabetici, il tasso di dropout per iperpotassiemia era decisamente più elevato nel gruppo in terapia con irbesartan rispetto a chi assumeva amlodipina o placebo (1.9% vs 0.5% vs 0.4%).

Nel caso del doppio blocco del RAAS con ACE-i e ARB, l'entità dell'aumento della potassiemia sembra essere inferiore a 0.5 mmol/L ed il tasso di interruzione dello studio è al di sotto del 5% (34). Due meta-analisi (36, 37), che hanno considerato oltre 650 pazienti con diversa eziologia di malattia renale cronica, hanno mostrato come la terapia di combinazione con ACE-i ed ARB sia associata ad un piccolo incremento dei valori di potassiemia (rispettivamente 0.2 mmol/L e 0.11 mmol/L) rispetto alla terapia con ACE-i in monoterapia.

In definitiva, i dati derivabili dagli studi clinici indicano che il rischio di potassiemia superiore a 5.5 mmol/L in terapia con singolo blocco del RAAS è decisamente basso (minore del 2%), mentre il doppio blocco determina un'incidenza maggiore di tale effetto collaterale, intorno al 5% dei casi. L'incidenza di iperpotassiemia è effettivamente più alta (tra il 5 ed il 10%) nei soggetti con scompenso cardiaco e malattia renale cronica, specialmente in presenza di un filtrato

glomerulare inferiore a 30-15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, anche se gli incrementi nella concentrazione di potassio plasmatico sono generalmente inferiori a 0.3 mmol/L e spesso senza rilevanza dal punto di vista clinico (34). Considerando il fatto che i soggetti con malattia renale cronica spesso assumono almeno un farmaco inibente il RAAS, l'evenienza di iperpotassiemia è ulteriormente aumentata.

Il tasso di iperpotassiemia in corso di inibizione del RAAS ricavato dagli studi clinici non sempre corrisponde alla realtà clinica, per *bias* di selezione (i pazienti con iperpotassiemia e severa riduzione della funzione renale al *baseline* sono di solito esclusi) e/o più frequenti controlli laboratoristici. Va ricordato che un'attenta anamnesi farmacologica (assunzione concomitante di FANS o supplementi di potassio) ed alimentare (ad esempio, consumo di frutta, verdura o sali contenenti potassio, specie nei pazienti in cui si raccomanda l'attinenza ad una dieta iposodica), oltre a regolari controlli laboratoristici - comprensivi l'esclusione di fenomeni di emolisi - permettono di gestire in maniera più efficace i possibili effetti collaterali associati alla terapia che preveda l'inibizione del RAAS anche nella pratica clinica quotidiana.

Nel caso di pazienti con malattia renale cronica in stadio 4 e 5, è (idealmente) consigliabile un controllo degli elettroliti a distanza di 1-2 settimane dall'inizio della terapia, oltre ad un attento utilizzo dei diuretici dell'ansa ed al controllo dell'equilibrio acido-base volto alla eventuale necessità di somministrare bicarbonato di sodio per la correzione di una concomitante acidosi metabolica.

L'uso delle resine a scambio sodico al fine di ridurre i livelli di potassiemia presenta l'inconveniente di causare stipsi ed a volte fecalomi, oltre a determinare un

carico di sodio che può essere veramente notevole e rischioso, specie in quei pazienti con un compenso cardio-circolatorio già precario. Inoltre, come sempre, ci si deve affidare all'aderenza del paziente alla prescrizione terapeutica e, se questa viene a mancare, il rischio di iperpotassiemia è molto più probabile. Le resine a scambio calcico possono rappresentare una possibile alternativa per evitare il carico sodico, mantenendo tuttavia invariati tutti gli altri possibili effetti negativi.

### IL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO DEL BLOCCO DEL RAAS SULLA FUNZIONE RENALE

È cosa nota, sia in ambito di ricerca sia clinico, che dopo l'inizio della terapia con un bloccante del RAAS si assiste ad un calo, di solito modesto, della funzione renale. Questa riduzione del filtrato glomerulare è il risultato di variazioni dell'emodinamica renale, secondarie alla terapia e rappresenta di per sé un indice prognostico favorevole di risposta farmacologica. Tuttavia, a distanza di più di quindici anni dalla pubblicazione dei primi *trials* sull'utilizzo degli ACE-i a scopo nefroprotettivo, è ancora poco chiaro quale peggioramento percentuale della funzione renale debba essere considerato la soglia di passaggio verso l'insufficienza renale acuta, con conseguente necessità di sospensione del farmaco. Qualche anno fa Bakris e Weir (38), hanno rivisto le variazioni della funzione renale associate alla terapia con ACE-i o ARBs in diversi *trials* che utilizzavano questi farmaci in pazienti con malattia renale cronica. Veniva identificata una forte associazione tra aumenti in acuto della creatinina fino al 30%, che poi si stabilizzavano entro due mesi dall'inizio della terapia, e preservazione nel lungo termine della funzione renale. Analoga relazione è stata dimostrata anche nello studio AIPRI, anche per gradi diversi di funzionalità renale basale (39). È interessante osservare che il declino iniziale della funzione renale, nei pazienti trattati con benazepril, era più rapido in chi aveva 60 o più anni rispetto ai soggetti più giovani. Anche in questo sottogruppo, alla fine dello studio lo slope del reciproco della creatinina era meno ripido nel gruppo benazepril rispetto a quello con placebo, ad indicare che gli ACE-i sarebbero efficaci anche nella popolazione anziana. Probabilmente, data la lenta velocità di progressione della malattia renale cronica, è però necessario un tempo di osservazione più lungo per potere dimostrare l'effetto nefroprotettivo del blocco del RAAS in questi soggetti.

Dati provenienti da grossi studi che hanno testato gli ACE-i in pazienti più complicati affetti da disfunzione del ventricolo sinistro o scompenso cardiaco, indicano un'incidenza maggiore d'insufficienza renale acuta

rispetto a quanto osservato nei pazienti con malattia renale cronica non complicata da cardiopatia (40). Questo è risultato particolarmente vero nello studio ONTARGET, dove, oltre ai singoli agenti, è stata utilizzata la terapia di associazione.

Nel caso di malattia renale cronica, specie se avanzata, può essere utile considerare la sospensione della terapia con farmaci inibitori del RAAS, al fine di valutare - *ex juvantibus* - la possibilità di cogliere un miglioramento della funzione renale. In tale ottica, lo studio osservazionale di Ahmed et al. (41), ha valutato 52 pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) media pari a  $16.38 \pm 1$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> e rapporto proteinuria/creatininuria di  $77 \pm 20$  mg/mmol in terapia con ACE-i o ARB, che veniva appunto sospesa. A distanza di 12 mesi, l'eGFR aumentava significativamente fino a  $26.6 \pm 2.2$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, ed oltre il 60% dei pazienti otteneva un incremento del 25%, che in alcuni casi persisteva per un periodo nettamente superiore. La sospensione della terapia con ACE-i o ARB deve quindi essere considerata in alcuni pazienti con una malattia renale cronica severa o addirittura in procinto di iniziare la terapia dialitica, essendo comune osservazione clinica il fatto di poter ottenere risultati assolutamente in linea con i suddetti dati di Ahmed (41).

Anche alla luce dei risultati dello studio ONTARGET, molti nefrologi hanno iniziato ad interrogarsi circa la reale sicurezza ed utilità della terapia con ACE-i ed ARBs nei pazienti con malattia renale cronica.

Dubbi sono stati avanzati sull'azione nefroprotettiva di tali farmaci, ipotizzando che gli effetti positivi fossero in buona misura legati alla sola riduzione pressoria. Effettivamente, nella maggior parte dei *trials* presenti in letteratura, i pazienti in terapia con ACE-i o ARBs ottenevano valori pressori inferiori rispetto al gruppo di controllo, in assenza di dati ottenuti sulle 24 ore. All'analisi multivariata, rimaneva comunque un effetto nefroprotettivo aldilà di quello anti-ipertensivo, benché sia sempre necessaria grande cautela quando si interpretano dei "risultati aggiustati". Tuttavia questo dibattito presenta più un valore scientifico-fisiopatologico che pratico, visto che al clinico (ed al paziente) poco importa sapere se l'azione positiva sia dovuta ad un effetto intrinseco alle caratteristiche del farmaco o se dipenda dall'aggiunta di tale farmaco alla terapia in atto (eventualmente mediata dalla riduzione della pressione arteriosa).

Considerando i risultati della meta-analisi di Casas et al. (22) e l'osservazione che la velocità di progressione della malattia renale cronica sembrerebbe essere molto lenta nei soggetti con età maggiore di 65 anni, il ruolo dei bloccanti del RAAS deve essere riconsiderato nell'anziano (42). Questa popolazione è in genere affetta da nefropatie scarsamente proteinuriche (in

primis da nefroangiosclerosi) e potrebbe quindi ricevere da un lato un modesto beneficio da questo intervento, ma dall'altro essere gravati da un maggiore rischio di deterioramento della funzione renale, secondario al trattamento, data l'alta prevalenza di stenosi aterosclerotica dell'arteria renale e soprattutto delle arterie intra-renali. Ciò non di meno, la prevenzione della patologia cardiovascolare è di particolare importanza nell'anziano e gli inibitori del RAAS potrebbero essere utili per questa finalità. Tuttavia, siamo ancora ben lontani dall'aver risposte precise in merito. La maggioranza degli studi randomizzati che hanno valutato gli effetti degli inibitori del RAAS hanno un *follow-up* relativamente inadeguato per studiare la nefroangiosclerosi, nefropatia spesso con una lentissima velocità di progressione (almeno nei caucasici).

Inoltre, già più di dieci anni fa, sono state riportate esperienze, dapprima aneddotiche e poi seriate (43), riguardanti casi di insufficienza renale acuta associati all'uso di ACE-i e/o ARBs, a volte in concomitanza con fattori precipitanti come un eccessivo uso di diuretici, l'esposizione a mezzo di contrasto iodato, la somministrazione di FANS o di preparazioni orali a base di fosfato di sodio per l'esecuzione di indagini endoscopiche intestinali associate al digiuno, un episodio di malessere intercorrente o l'esecuzione di un intervento chirurgico che modifichi l'emodinamica. Il fatto che in alcuni casi non fosse identificabile un preciso evento scatenante il peggioramento della funzione renale, ha portato gli Autori a definire una nuova entità clinica chiamata insufficienza renale ad insorgenza tardiva da blocco dell'angiotensina (LORFFAB), a volte anche con decorso verso l'uremia terminale.

## CONCLUSIONI

Una valutazione chiara ed univoca del ruolo di ACE-i ed ARBs al di là degli effetti anti-ipertensivi è difficile, soprattutto dovendo fare i conti con la eterogeneità che caratterizza la popolazione dei pazienti con malattia renale cronica. Vi sono ancora molte "ombre" che aleggiano intorno all'utilizzo di tali farmaci in monoterapia e - a maggior ragione - in associazione, in presenza comunque di alcune "luci" che ci devono guidare con sicurezza nella nostra pratica clinica quotidiana.

I risultati degli studi finora condotti sono concordi nell'attribuire alla terapia con singolo blocco del RAAS un evidente "ruolo nefroprotettivo", inteso come riduzione dell'entità della proteinuria e di rallentamento della progressione della malattia renale cronica in quei soggetti con nefropatie proteinuriche, diabetiche e non. Da un'analisi di insieme, gli effetti benefici sul rallentamento della progressione della malattia renale

**TABELLA III - CONSIGLI PRIMA E DURANTE L'USO DI UN FARMACO INIBENTE IL RAAS**

---

|  |
|--|
| Proteinuria >1 g/die   |
| Condizioni cliniche e funzione renale stabili                                  |
| Vascularizzazione extra ed intra-renale nella norma (eco-color-Doppler)        |
| Monitoraggio di peso corporeo, pressione arteriosa e diuresi                   |
| Valutazione di creatininemia e potassiemia a 2-4 settimane dall'introduzione   |
| Monitoraggio seriato dei valori di creatininemia, potassiemia e bicarbonatemia |
| Sospensione temporanea della terapia in caso di ipovolemia                     |

---

cronica e la necessità di iniziare il trattamento dialitico sono però meno significativi, forse anche in considerazione dei molti limiti di cui sono caratterizzati i *trials* a nostra disposizione, soprattutto per quanto riguarda l'applicazione dei risultati alla popolazione generale, visti i criteri di selezione degli studi (pazienti più giovani rispetto alla età media dei pazienti nefropatici, durata del *follow-up* relativamente breve rispetto agli *outcomes* valutati, dosi non massimali dei farmaci in studio).

Prima di iniziare la terapia con inibitori del RAAS nei pazienti anziani e/o ad alto rischio cardio-vascolare - che più spesso sono affetti da nefropatie con bassa o assente proteinuria e che quindi possono teoricamente ottenere minori benefici da tali farmaci - è fondamentale eseguire una valutazione eco-color-Doppler della vascularizzazione intra ed extra-renale che escluda la presenza di stenosi delle arterie renali o anche "solo" delle aumentate resistenze intra-parenchimali, in quanto reperti potenzialmente responsabili di acuti peggioramenti della funzione renale. Se ciò non dovesse essere fattibile, tali farmaci vanno somministrati con estrema cautela, eventualmente a dosaggi progressivi ed immediatamente sospesi in caso di oligoanuria e concomitante aumento di peso improvviso. In questi soggetti devono poi sempre essere eseguiti degli approfondimenti diagnostici volti alla meticolosa ricerca di stenosi delle arterie renali e/o intra-renali.

Per lo stesso motivo, particolare cautela va prestata anche in corso di eventi concomitanti (interventi o condizioni che modifichino l'emodinamica, la somministrazione di mezzo di contrasto o farmaci nefrotossici), quando è bene sospendere temporaneamente l'inibizione del RAAS.

L'interruzione della terapia con ACE-i o ARB è da prendere in considerazione in tutti quei pazienti con malattia renale cronica severa o comunque in rapida progressione, al fine di verificarne l'eventuale interferenza, anche in assenza di evidenti fattori predisponenti.

La terapia con singolo blocco del RAAS può esse-

re utile nei pazienti con nefropatie proteinuriche (e certamente non per tutti i pazienti), va introdotta gradualmente e progressivamente titolata fino al massimo dosaggio, verificando periodicamente i valori pressori (per evitare un'eccessiva ipotensione), la creatininemia e la potassiemia (Tab. III).

Nel momento in cui, nonostante sia già stato potenziato al massimo il dosaggio del singolo blocco, persistono elevati livelli di proteinuria, può essere utile aggiungere un secondo farmaco inibitore del RAAS, al fine di sfruttare al massimo l'effetto anti-proteinurico ottenibile. L'applicazione di un approccio più cauto ed individualizzato a seconda delle caratteristiche del paziente, può rappresentare una condotta vincente, permettendo di ridurre l'insorgenza dei gravi eventi avversi (soprattutto l'insufficienza renale acuta o cronica riacquizzata) emersi ad esempio nello studio ONTARGET.

Questo approccio terapeutico cauto meriterebbe di essere valutato in grandi studi clinici randomizzati e controllati ben condotti, la cui realizzazione permetterebbe di chiarire i nostri dubbi. Tuttavia questa speranza sembra essere lontana, alla luce dei risultati negativi dello studio ONTARGET.

#### TEST DI VERIFICA

**9) Quale di questi parametri va attentamente monitorato in un paziente in terapia con ACE-inibitore ed ARB?**

- La potassiemia
- La creatininemia
- I valori pressori
- La bicarbonatemia
- Tutti i precedenti.

**10) Quale di questi esami strumentali è utile eseguire in un paziente in terapia con un farmaco inibente il RAAS?**

- Una scintigrafia renale
- Un'ecografia renale comprendente anche uno studio eco-color-Doppler della vascolarizzazione extra ed intra-parenchimale
- Un *fundus oculi*
- Una RMN dell'apparato urinario
- Una arteriografia addominale.

**11) L'aumento dei valori di potassiemia rilevabile in corso di trials con ACE-inibitore e/o ARB è:**

- Frequentemente correlata all'insorgenza di rilevanti complicanze cliniche
- Dell'ordine di 0.3 mmol/L
- Meno frequente nei pazienti con diabete mellito e scompenso cardiaco cronico
- Del tutto indipendente dalle abitudini alimentari del paziente

e. Amplificato dalla concomitante terapia con furosemide.

**12) In quali di questi casi può essere utile la sospensione della terapia con ACE-inibitore in un paziente con malattia renale cronica?**

- Prima di un esame con mezzo di contrasto iodato
- In corso di sindrome gastro-enterica con disidratazione secondaria
- In concomitanza di un intervento chirurgico in ambito cardio-vascolare
- In corso di terapia con preparazioni a base di fosfato di sodio pre-accertamento endoscopico intestinale
- In tutte le precedenti situazioni.

**13) Quale tra queste affermazioni è errata?**

- In un soggetto con malattia renale cronica è bene introdurre in terapia un farmaco inibente il RAAS titolandone progressivamente la dose, monitorando valori pressori e parametri di funzione renale
- Il doppio blocco del RAAS è da riservare a quei soggetti con elevati valori di proteinuria
- In caso di malattia renale cronica severa o in progressione può essere utile provare a sospendere la terapia con farmaci inibenti il RAAS
- Nei soggetti anziani con nefropatia ipertensiva è superfluo eseguire una valutazione doppler della vascolarizzazione extra-renale prima di iniziare una terapia con ACE-i o ARB
- Sono vere tutte le precedenti affermazioni.

#### RIASSUNTO

*Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-i) ed i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARBs) sono oggi parte integrante della pratica clinica quotidiana. Introdotti come farmaci anti-ipertensivi, hanno trovato un'ulteriore indicazione come farmaci nefroprotettori, poiché dotati di attività anti-proteinurica e di un effetto di rallentamento della progressione delle malattie renali croniche. Inizialmente ACE-i e ARBs sono stati utilizzati singolarmente, per poi procedere ad una loro associazione, finalizzata ad ottenere un blocco più completo del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). I più evidenti vantaggi derivanti dall'utilizzo di questi farmaci - da soli o in associazione - sono emersi nella terapia delle nefropatie proteinuriche, come le glomerulonefriti croniche o la nefropatia diabetica, divenendo i farmaci di elezione. Il doppio blocco del RAAS è stato oggetto di valutazione in un grande trial che studia-*

va soggetti ad elevato rischio cardio-vascolare, in cui non sono emersi vantaggi ad esso correlati, ma - anzi - una maggiore probabilità di peggioramento della funzione renale. Pare ad oggi accertato che i soggetti che potenzialmente beneficiano maggiormente dei farmaci con azione inibente il RAAS sono quelli che presentano più elevati livelli di proteinuria, nei quali è utile associare le due categorie di agenti. Bisogna prestare la massima attenzione al loro utilizzo in quei pazienti in cui non è stato dimostrato un loro vantag-

gio, come nei pazienti con malattia renale cronica e vasculopatia polidistrettuale, anziani o comunque in assenza di proteinuria significativa.

## RINGRAZIAMENTI

Un grazie particolare a Paola e Tommaso.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Locatelli F, Del Vecchio L, Cavalli A. Inhibition of the renin-angiotensin system in chronic kidney disease: a critical look to single and dual blockade. *Nephron Clin Pract* 2009; 113: c286-93.
2. Lewis EJ, Hunsicker JG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
3. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-45.
4. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354: 131-40.
5. The GISEN (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
6. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354 (9176): 359-64.
7. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-31.
8. Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165 (8): 936-46.
9. Wright JT Jr, Probstfield JL, Cushman WC, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses. *Arch Intern Med* 2009; 169 (9): 832-42.
10. 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.
11. 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.
12. Berl T. Maximizing inhibition of the renin-angiotensin system with high doses of converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2443-7.
13. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005; 68: 1190-8.
14. Rossing K, Christensen PK, Hansen BV, Carstensen B, Parving HH. Optimal dose of candesartan for renoprotection in type 2 diabetic patients with nephropathy: a double-blind randomized cross-over study. *Diabetes Care* 2003; 26: 150-5.
15. Shjoedt KJ, Astrup AS, Persson F, et al. Optimal dose of lisinopril for renoprotection in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. Proceeding from the European Association for the Study of Diabetes (EASD), 2007.
16. Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G, et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2007; 25: 1921-6.
17. Hou FF, Xie D, Zhang X, et al. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1889-98.
18. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (5 Suppl. 1): S1-290.
19. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
20. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
21. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-con-

- verting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135 (2): 73-87.
22. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026-33.
  23. Sarafidis PA, Stafylas PC, Kanaki AI, Lasaridis AN. Effects of renin-angiotensin system blockers on renal outcomes and all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Am J Hypertens* 2008; 21: 922-9.
  24. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-24.
  25. Kunz R, Wolbers M, Glass T, Mann JF. The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet* 2008; 371: 1575-6.
  26. Retraction--Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1226.
  27. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30-48.
  28. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 475-85.
  29. Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F, et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 2007; 72: 879-85.
  30. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both, in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
  31. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-53.
  32. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
  33. Locatelli F, Pozzoni P. Chronic kidney disease in the elderly: is it really a premise for overwhelming renal failure? *Kidney Int* 2006; 69: 2118-20.
  34. Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med* 1998; 158: 917-24.
  35. Weir MR, Rolfe M. Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 531-48.
  36. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 8-20.
  37. Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI, Manierski C, Yee J. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabet Med* 2007; 24: 486-93.
  38. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause of concern? *Arch Intern Med* 2000; 160: 685-93.
  39. Locatelli F, Del Vecchio L. ACE inhibition, angiotensin II blockage and renoprotection: the other side of the coin. *Rev Port Nefrol Hipert* 2002; 16 (3): 125-36. VERIFICARE
  40. Flather MD, Yusuf S, Køber L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575-81.
  41. Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M, El Nahas AM. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; Oct 10. [Epub ahead of print].
  42. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 2006; 69 (12): 2155-61.
  43. Onuigbo MA, Onuigbo NT. Late-onset renal failure from angiotensin blockade (LORFFAB) in 100 CKD patients. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 233-9.