

Inibizione diretta della renina: presente e futuro della terapia antipertensiva

Livia Tonti

Il blocco del sistema renina-angiotensina con aliskiren si è dimostrato una valida strategia antipertensiva, con forti potenzialità di protezione dal danno d'organo e di riduzione della morbilità e mortalità, attualmente al vaglio in un imponente programma di studi. I dati finora disponibili sembrano soddisfare le aspettative

Tra le principali novità nell'ambito della terapia antipertensiva, un ruolo di spicco è rappresentato dall'aliskiren, inibitore diretto della renina e capostipite di una nuova classe di farmaci, approvato per la riduzione pressoria dall'FDA e dall'EMA nel 2007.

Legandosi al sito attivo della renina, aliskiren blocca il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) più a monte delle altre due classi di farmaci che interferiscono con questo sistema, cioè ACE-inibitori e antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARB), offrendo un blocco più completo.

Negli ultimi tempi diversi studi hanno testimoniato l'enorme interesse rivolto a questo farmaco e le forti aspettative riguardo possibili effetti aggiuntivi all'azione pressoria.

Nel mese di agosto, *Circulation* ha ospitato una approfondita review dedicata a questo composto (2008; 118: 773-84), che ha evidenziato come aliskiren produca una riduzione pressoria dose-dipendente confrontabile a quella delle altre principali classi di antipertensivi e con effetti collaterali analoghi a placebo.

Durante l'ultimo congresso dell'European Society of Cardiology (Monaco, 30 agosto - 3 settembre 2008), sono stati presentati nuovi dati sull'utilizzo di aliskiren in pazienti difficili da trattare come gli obesi e i pazienti con scompenso cardiaco diabetici o con disfunzione renale.

In un'analisi post hoc su pazienti obesi di uno studio su soggetti ipertesi trattati con aliskiren 300 mg o idroclorotiazide (HCTZ) 25 mg per 46 settimane (\pm amlodipina 5-10 mg),

il gruppo trattato con aliskiren ha fatto registrare una riduzione della pressione arteriosa diastolica (PAD) e un tasso di risposta (PAD <90 o riduzione ≥ 10 mmHg) significativamente superiori al gruppo trattato con HCTZ (Schmieder et al. *Eur Heart J* 2008; 29 (Abs suppl): 753). Il beneficio è stato analogo nei pazienti obesi e non obesi.

Un'analisi dello studio ALOFT che, in pazienti con scompenso cardiaco aveva evidenziato che il trattamento con aliskiren 150 mg, in aggiunta alla terapia standard è in grado di ridurre significativamente il BNP (Brain Natriuretic Peptide), un marker di gravità di questa patologia (*Circ Heart Fail* 2008; 1: 17-24), ha confermato che questo effetto viene mantenuto anche nei pazienti con diabete (Maggioni et al. *Eur Heart J* 2008; 29 (Abs suppl): 402). Un altro sottostudio dell'ALOFT ha evidenziato la buona tollerabilità di aliskiren anche in pazienti con scompenso cardiaco e disfunzione renale (Maggioni et al. *Eur Heart J* 2008; 29 (Abs suppl): 753).

■ Un esteso programma di studi

Lo studio ALOFT fa parte di un imponente programma di studi, denominato ASPIRE HIGHER, disegnato con lo scopo di valutare, oltre al controllo pressorio, anche eventuali effetti cardio e nefroprotettivi e la riduzione di "hard endpoint", come mortalità e morbilità.

Il programma, tuttora in corso, coinvolgerà globalmente oltre 35.000 pazienti in 14 sperimentazioni cliniche. Gli studi sulla morbilità e sulla mor-

talità sono stati presentati nel corso di "Hypertension 2008", il congresso della European Society of Hypertension e della International Society of Hypertension, tenutosi a Berlino dal 14 al 19 giugno 2008.

Il programma clinico di ASPIRE HIGHER in questo ambito comprende tre studi:

■ ALTITUDE, che determinerà la capacità di aliskiren, in associazione a una terapia convenzionale, di ritardare le complicanze cardiache e renali in pazienti con diabete;

■ ATMOSPHERE, che valuterà gli effetti di aliskiren in aggiunta alla terapia standard sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare in pazienti con scompenso cardiaco;

■ APOLLO, che valuterà l'efficacia di aliskiren nella prevenzione primaria cardiovascolare in pazienti anziani a rischio.

Il programma ASPIRE HIGHER comprende inoltre una gamma di studi per valutare i potenziali benefici di aliskiren sulla protezione d'organo, a livello cardiaco (ALOFT, ASPIRE, AVANTGARDE, AQUARIUS e ALLAY) e renale (AVOID e AVOID2) e per confermare l'efficacia antipertensiva (ACCELERATE, TARGET HIGHER, AGELESS).

Attualmente, oltre all'ALOFT, sono stati resi noti i risultati di altri due studi, AVOID (*N Engl J Med* 2008; 358: 2433-46), e ALLAY (Presentato all'American College of Cardiology, 2008), che sembrano confermare la validità di questo approccio terapeutico rispettivamente nella protezione renale (riduzione del rapporto albumina/creatinina) e cardiaca (riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra).