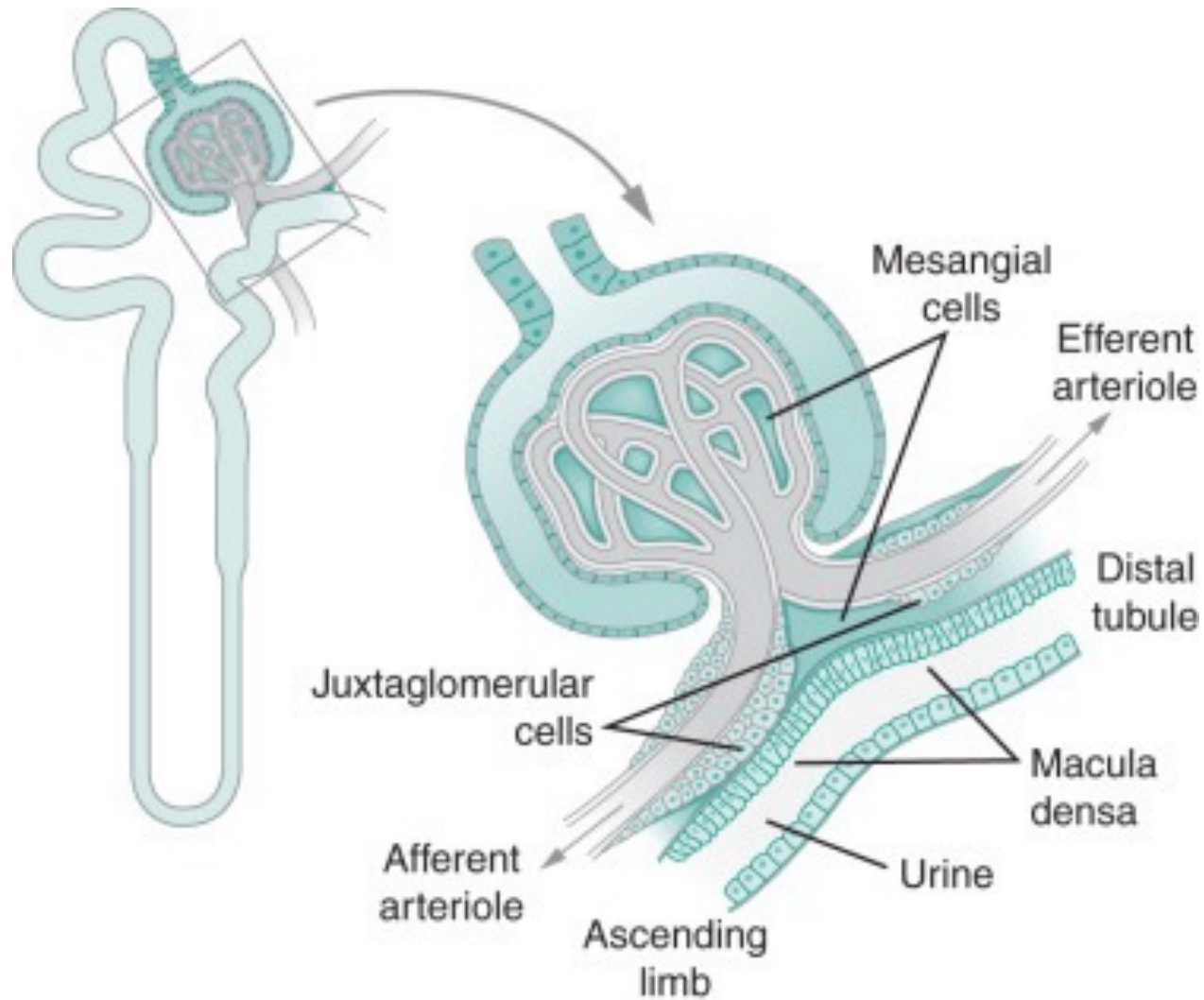


ACE inibitori

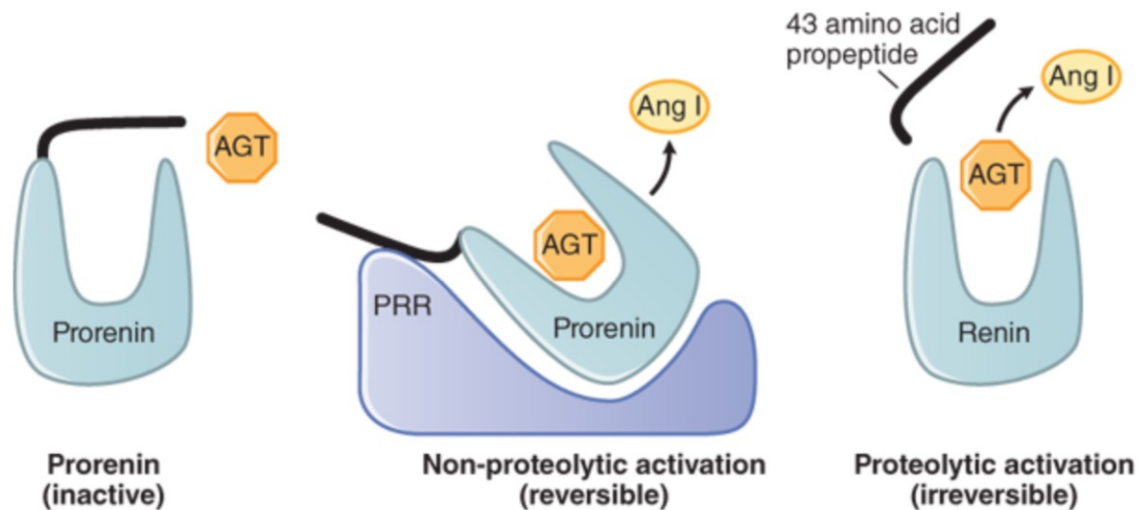
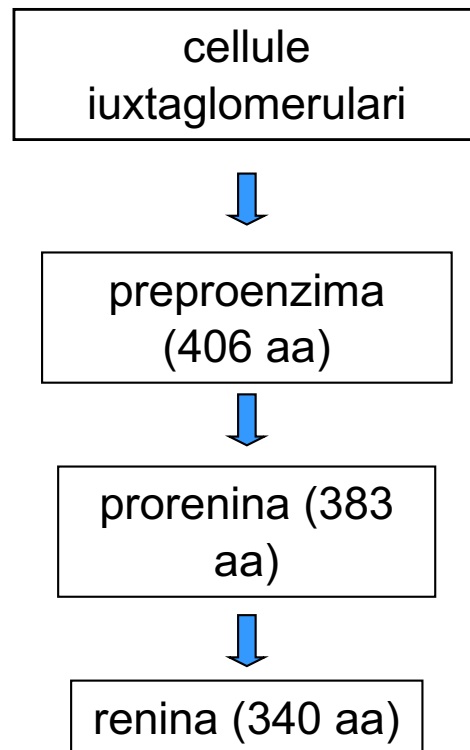
- Il sistema renina-angiotensina ha un ruolo importante nella regolazione della pressione arteriosa, nel rilascio di aldosterone, nel riassorbimento di sodio dai tubuli renali, nell'omeostasi dei fluidi e degli elettroliti e nel rimodellamento cardiovascolare
- fattori che riducono la pressione attivano il rilascio di renina da parte del rene
- In vari altri tessuti esiste un sistema parallelo per la produzione di angiotensina che potrebbe essere responsabile di alterazioni trofiche come l'ipertrofia cardiaca

La renina è il principale fattore determinante della velocità di produzione dell'angiotensina II



Renina

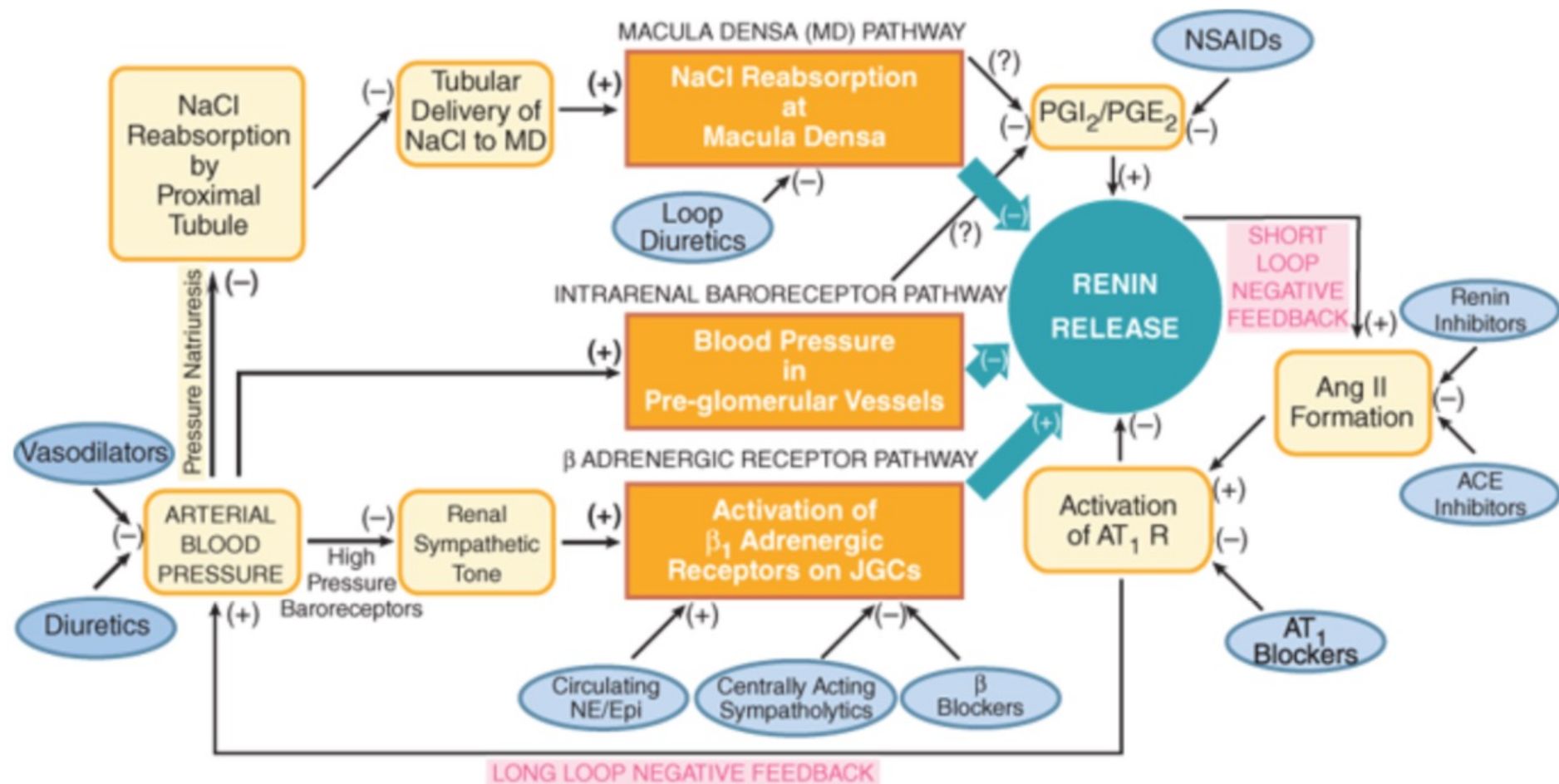
- È una aspartil-proteasi che agisce su un numero limitato di substrati; il suo substrato naturale principale è l'angiotensinogeno



Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann:
Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics,
Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

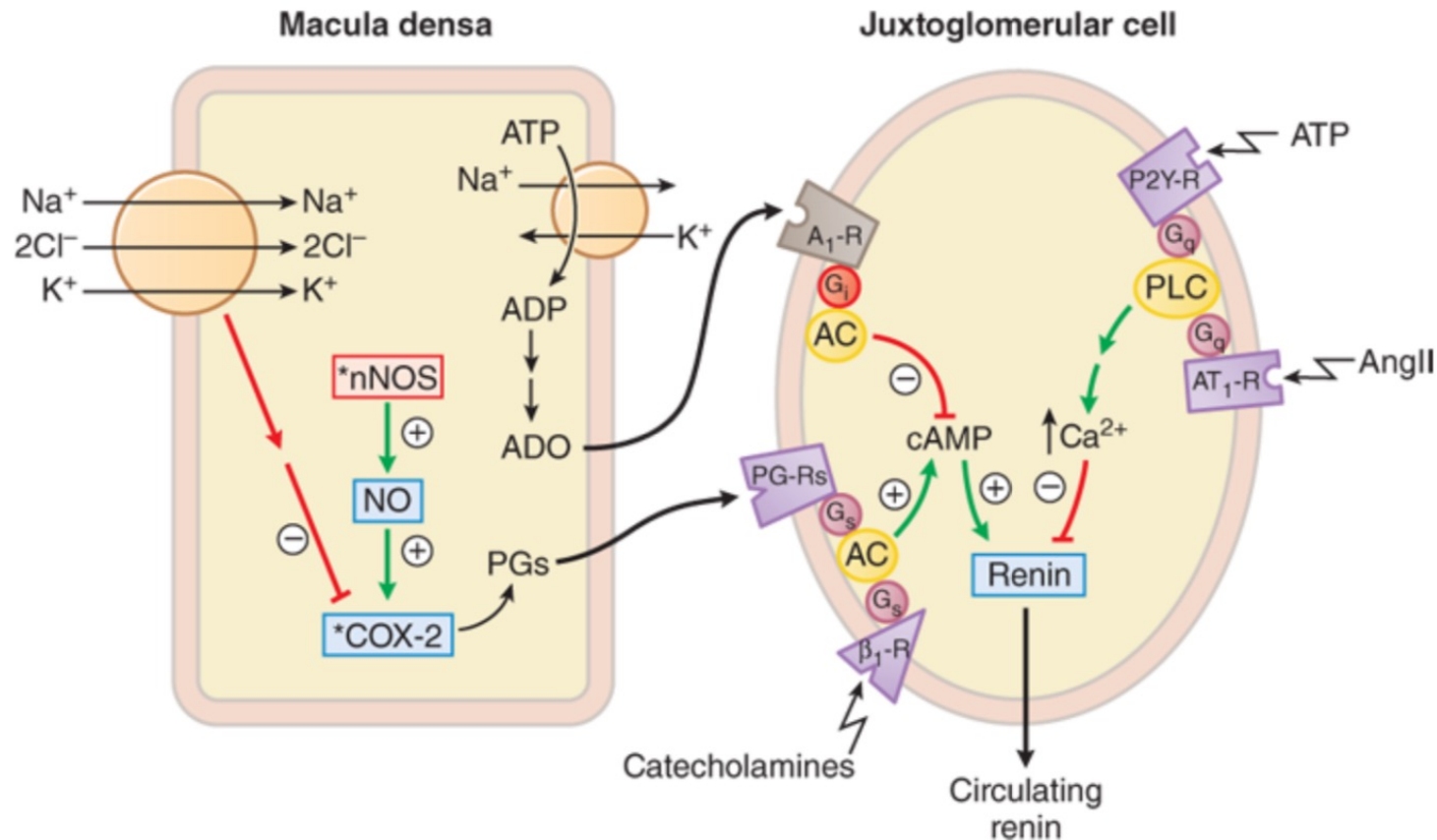
Controllo della secrezione di renina

- Via della macula densa
- Via del barocettore intrarenale
- Via del recettore β_1 adrenergico



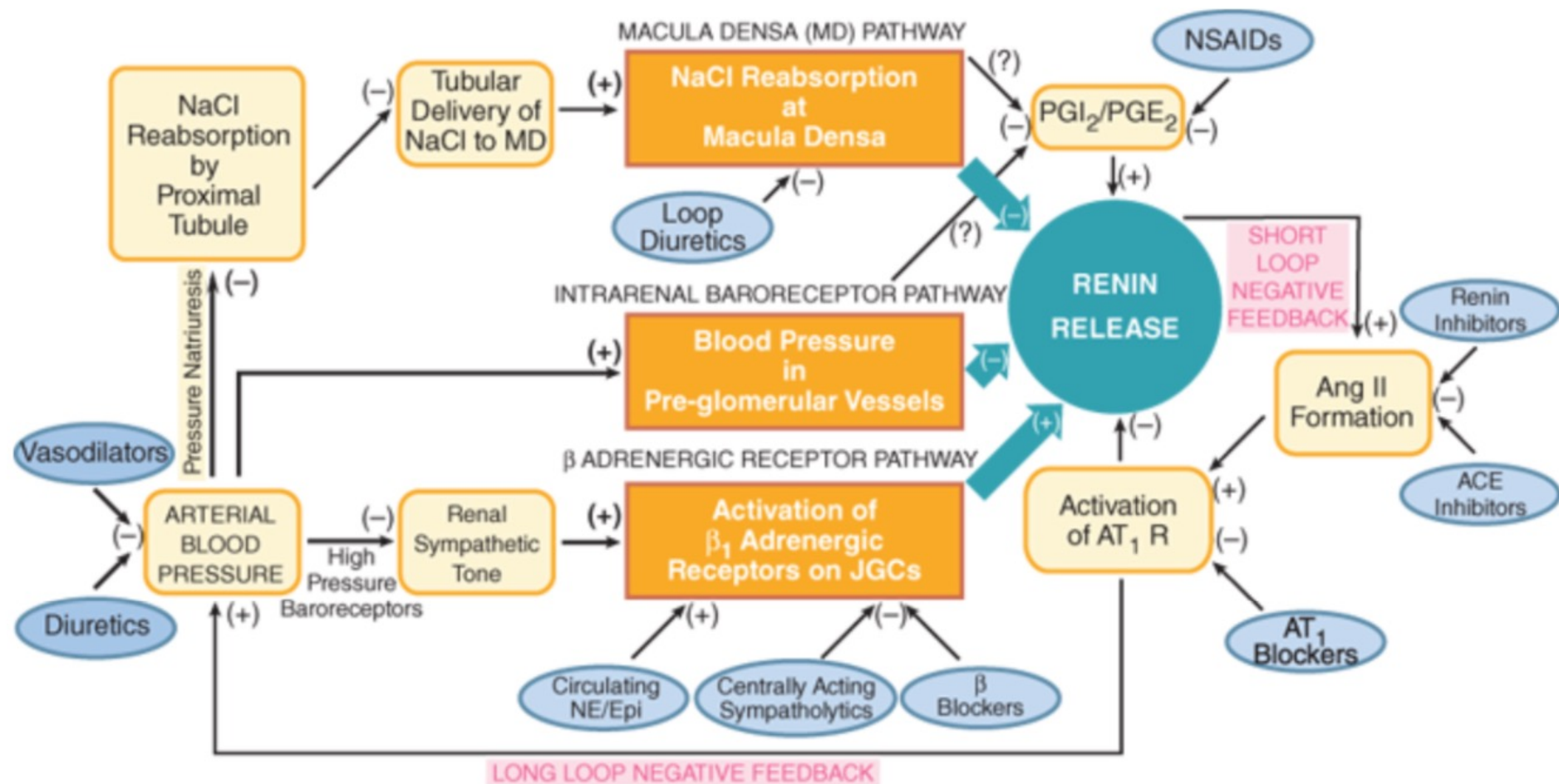
Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann:
 Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics,
 Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Meccanismi con cui la macula densa regola il rilascio di renina



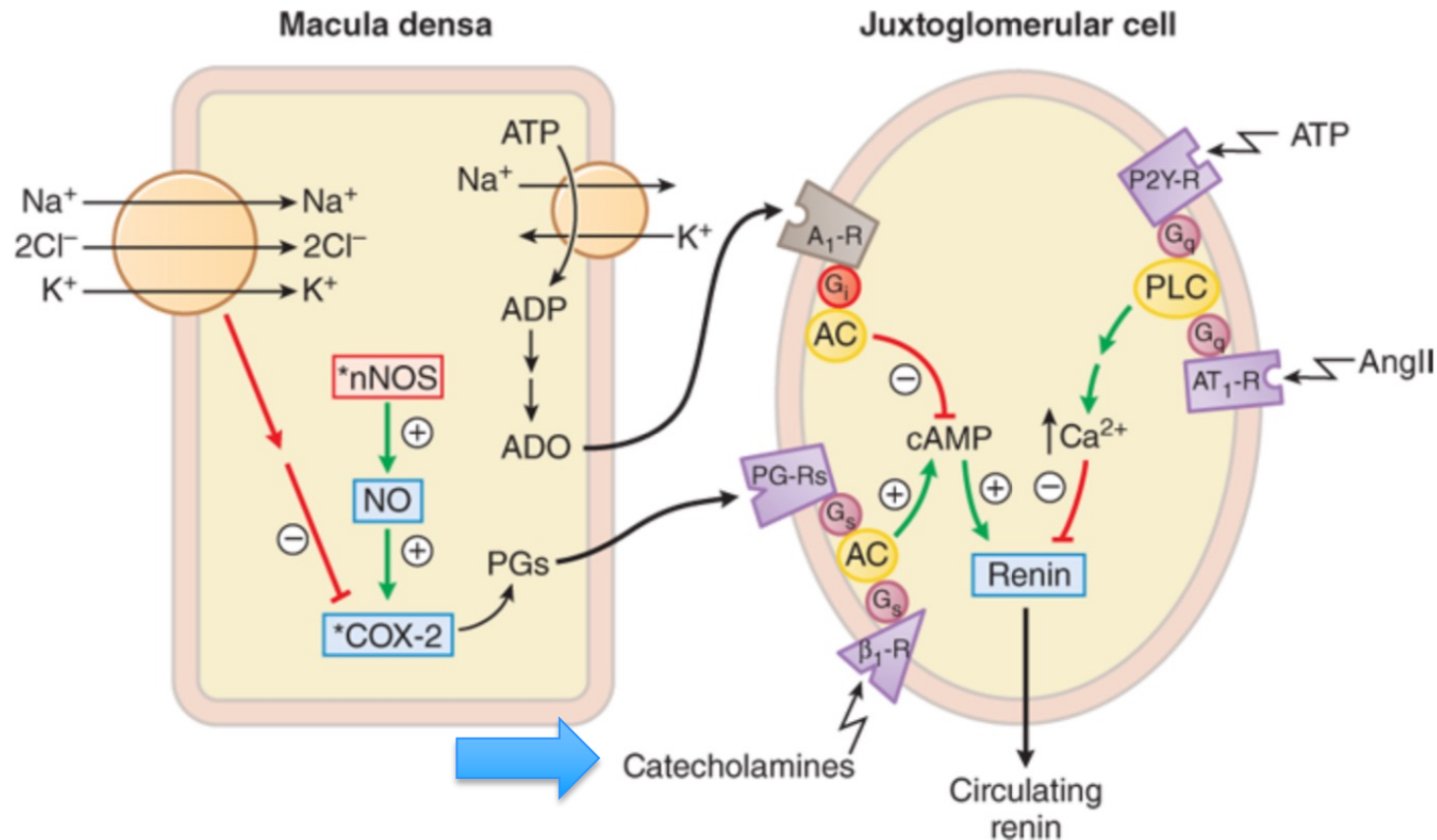
Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann:
Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics,
Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

- La deplezione di sodio stimola la secrezione di renina via NO e PGs
- L'aumento di sodio inibisce la secrezione di renina via adenosina



Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann:
 Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics,
 Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

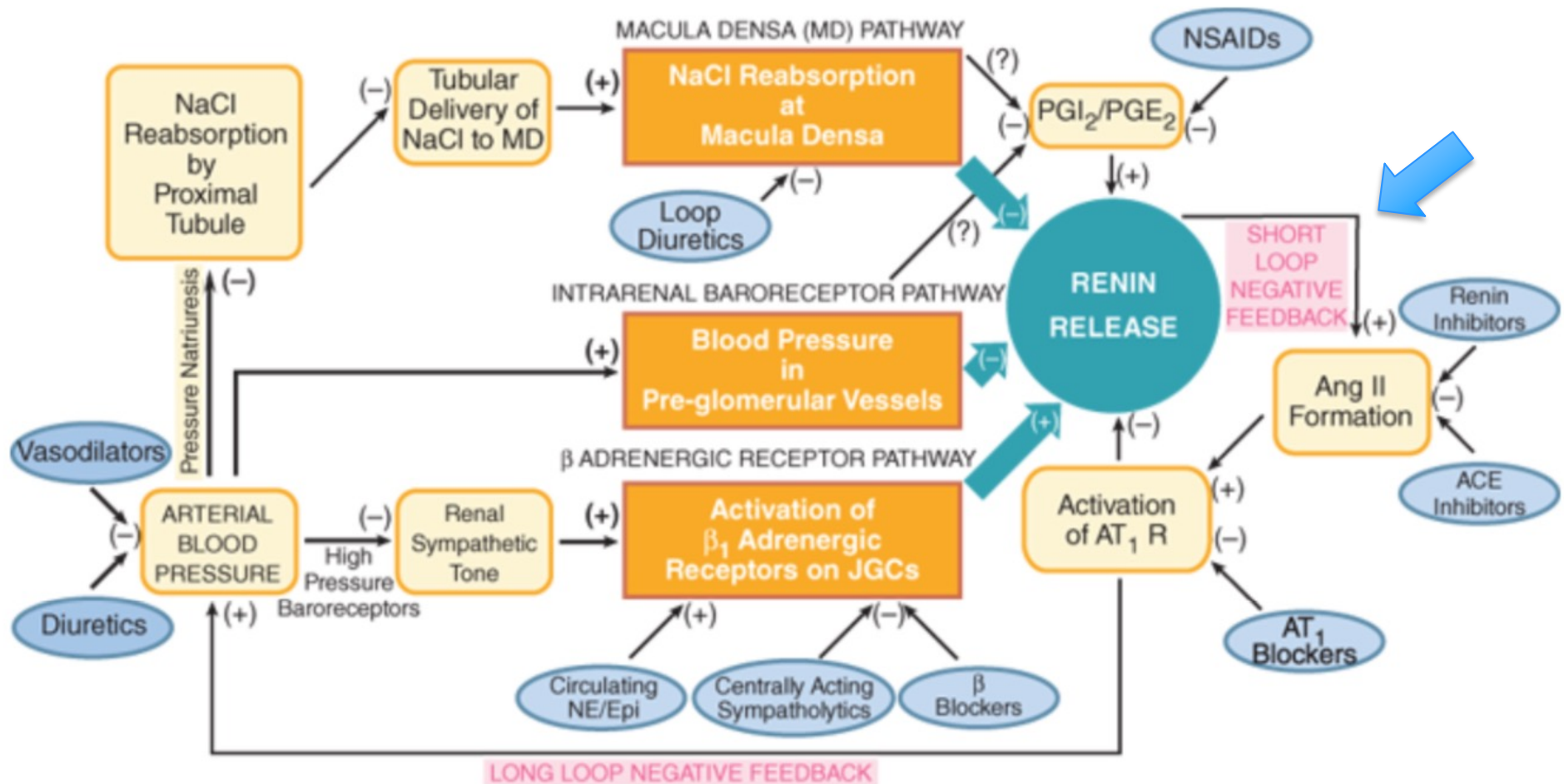
Meccanismi con cui la macula densa regola il rilascio di renina



Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann:
Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics,
Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

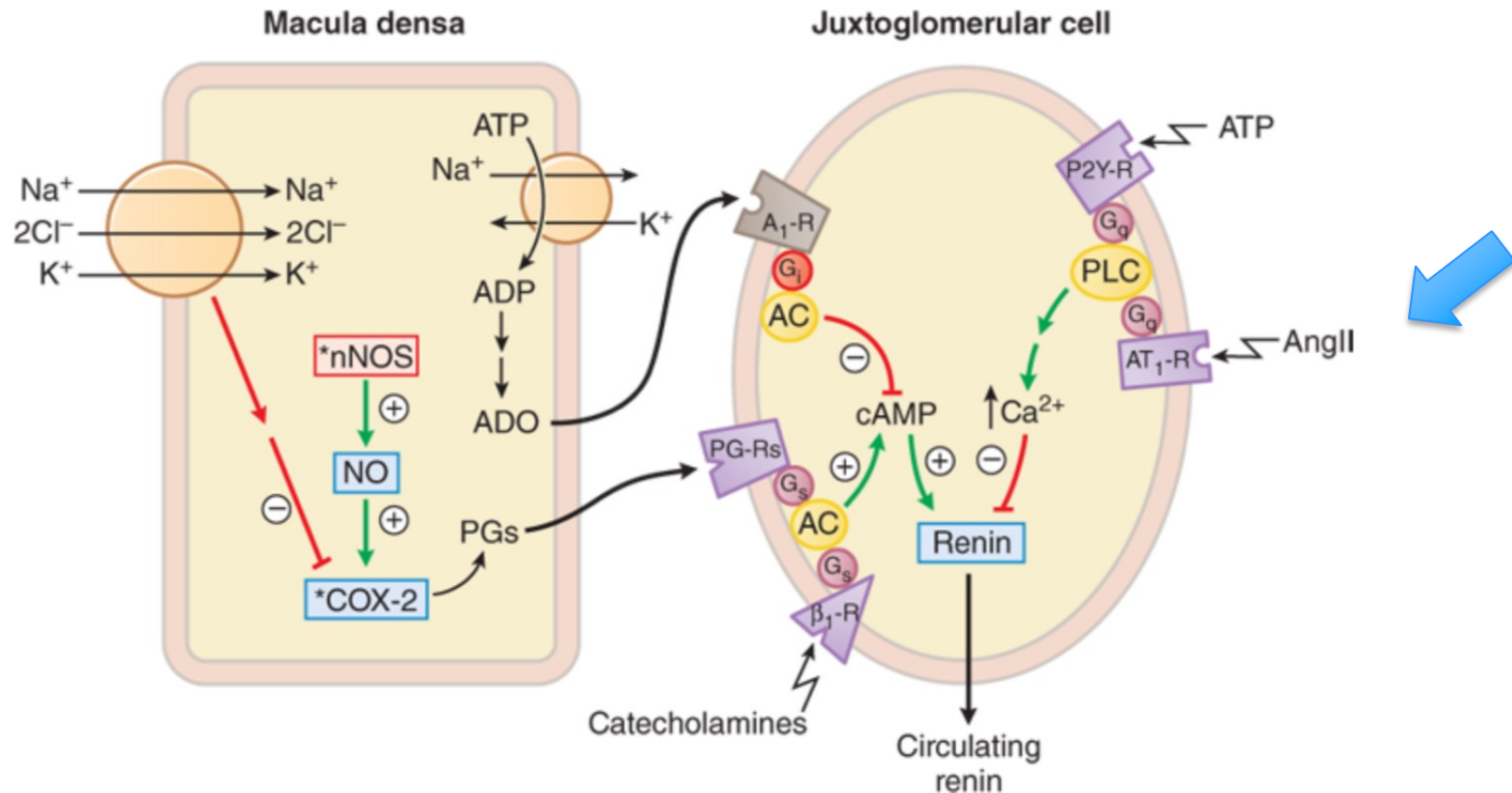
- La deplezione di sodio stimola la secrezione di renina via NO e PGs
- L'aumento di sodio inibisce la secrezione di renina via adenosina

Regolazione a feedback



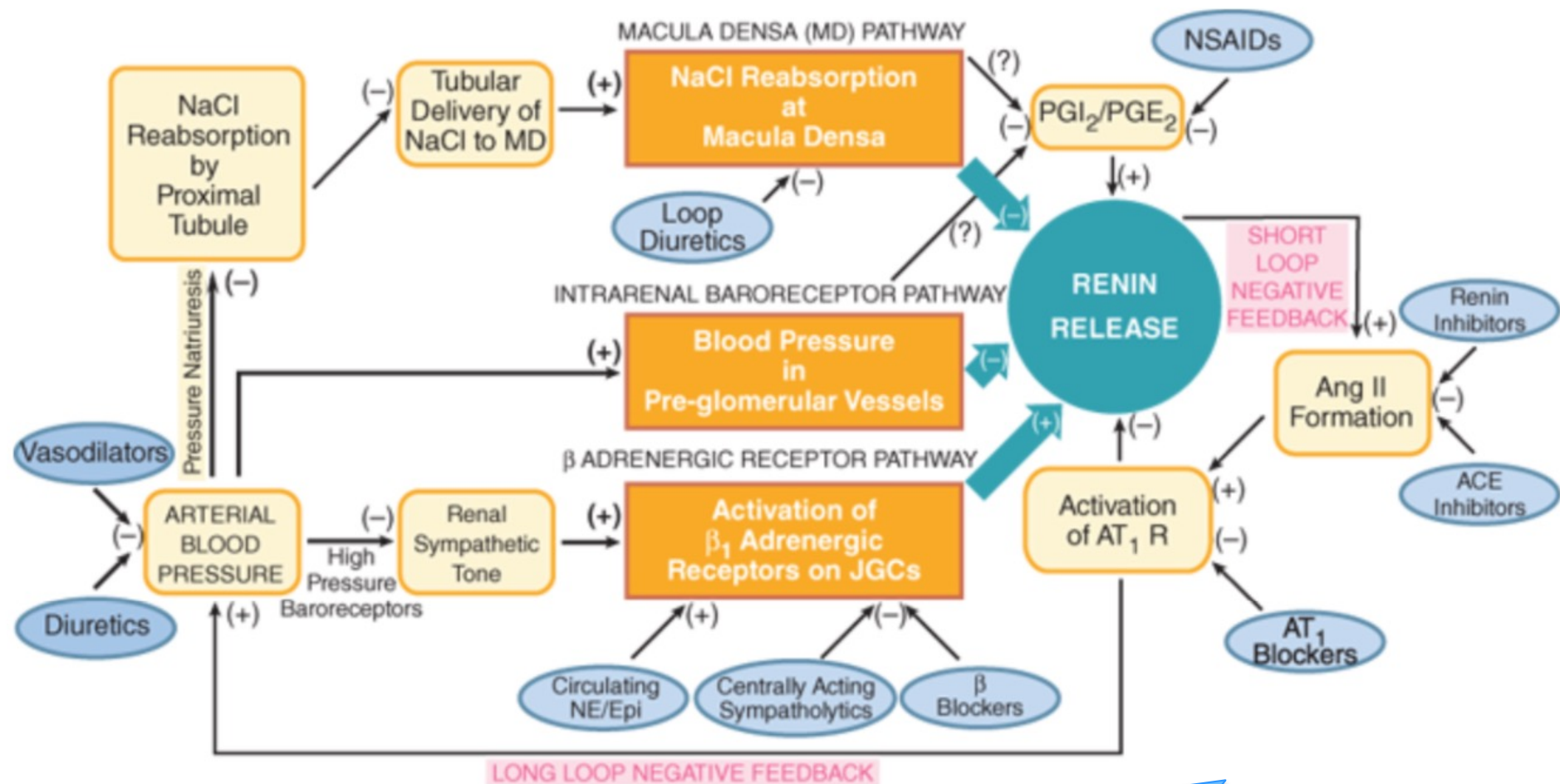
Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann:
 Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics,
 Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Meccanismi con cui la macula densa regola il rilascio di renina



Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann:
Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics,
Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

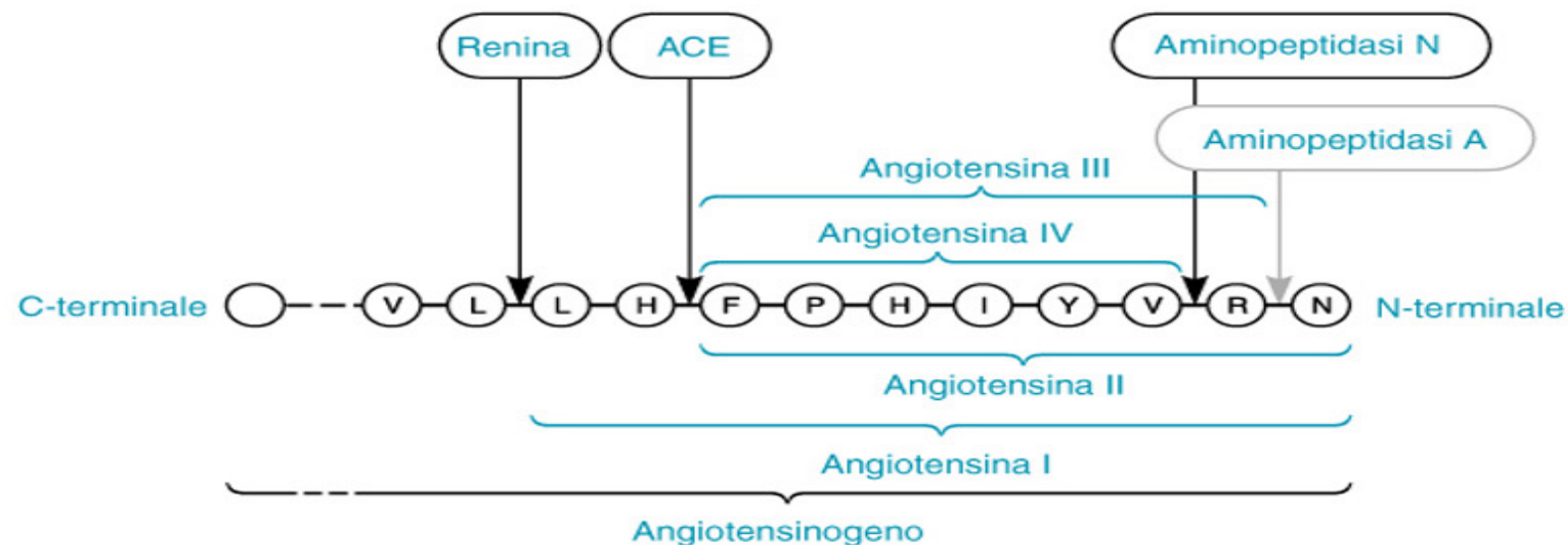
- La deplezione di sodio stimola la secrezione di renina via NO e PGs
- L'aumento di sodio inibisce la secrezione di renina via adenosina



Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann:
 Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics,
 Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.



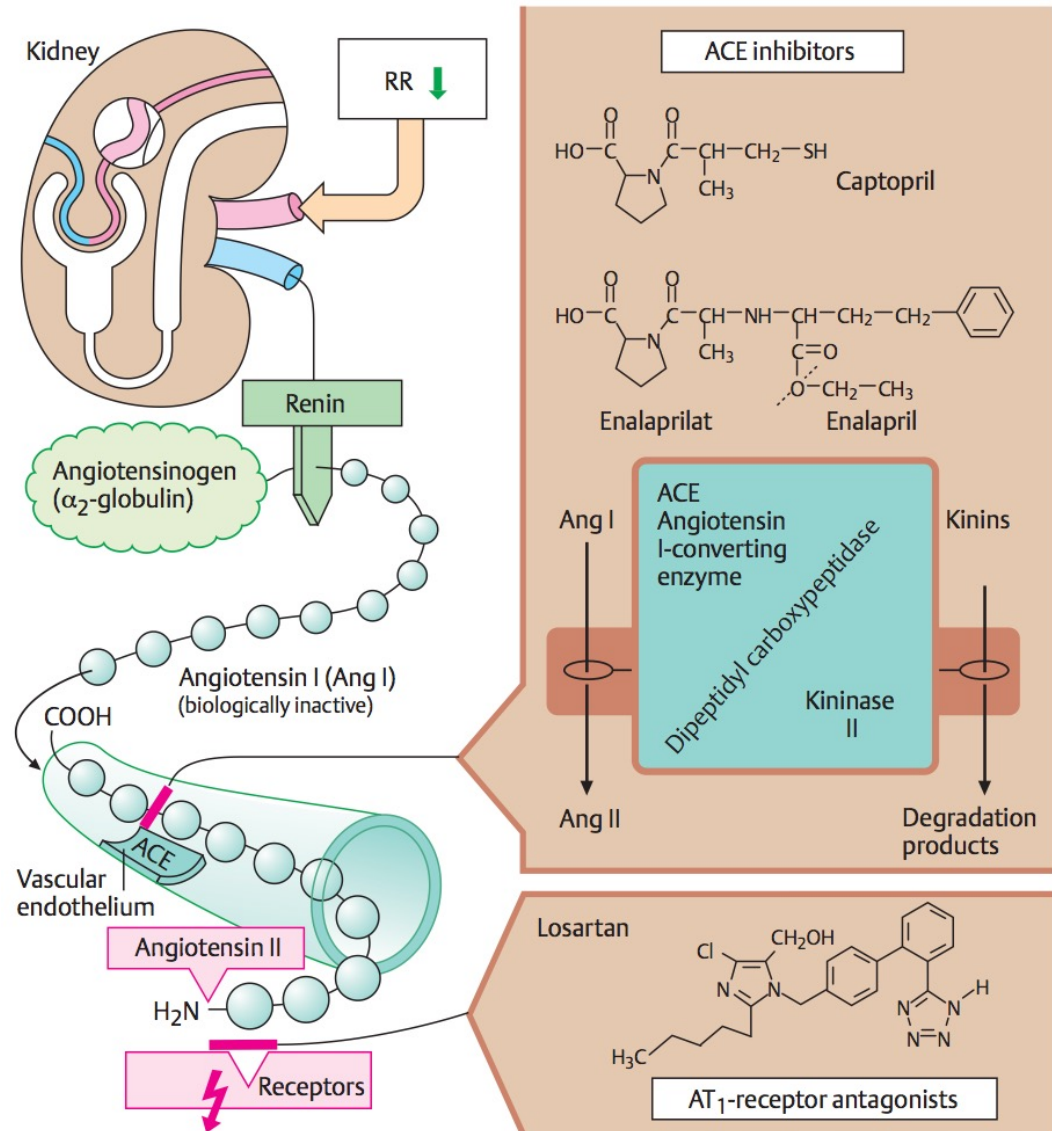
- La renina stacca un decapeptide, l'angiotensina I dalla zona aminoterminale dell'angiotensinogeno, una glicoproteina globulare (PM 55 -60 kDa) di 452 aa, sintetizzata principalmente nel fegato come preangiotensinogeno



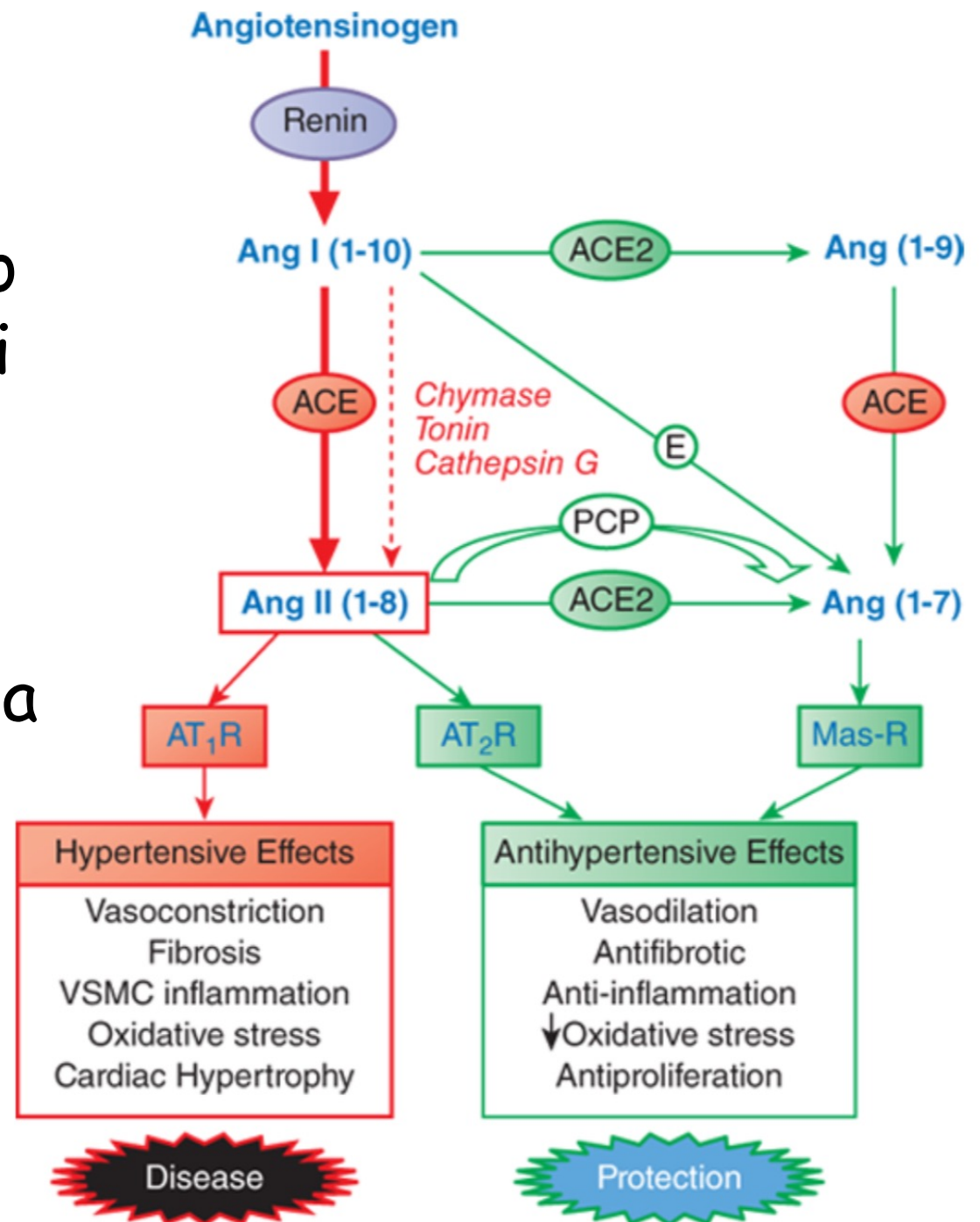
- Aumenti dei livelli di angiotensinogeno sono associati all'ipertensione essenziale

Enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)

- È una glicoproteina con PM di 170 kDa che contiene 1277 aa, che presenta due domini omologhi, ciascuno con un sito catalitico e una regione per il legame dello Zn^{2+} , localizzata sulla superficie esterna della membrana plasmatica di cellule endoteliali, epiteliali...
- È poco specifico e la bradichinina è uno dei suoi substrati
- Il gene dell'ACE contiene nell'introne 16 un polimorfismo di inserzione/delezione che spiega il 47% della varianza fenotipica nei livelli di ACE nel siero e conseguente aumento del rischio di ipertensione, ipertrofia ventricolare sinistra, aterosclerosi e nefropatia



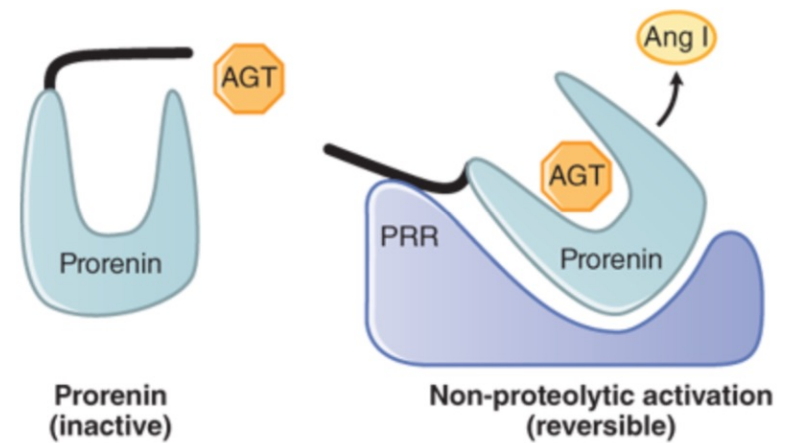
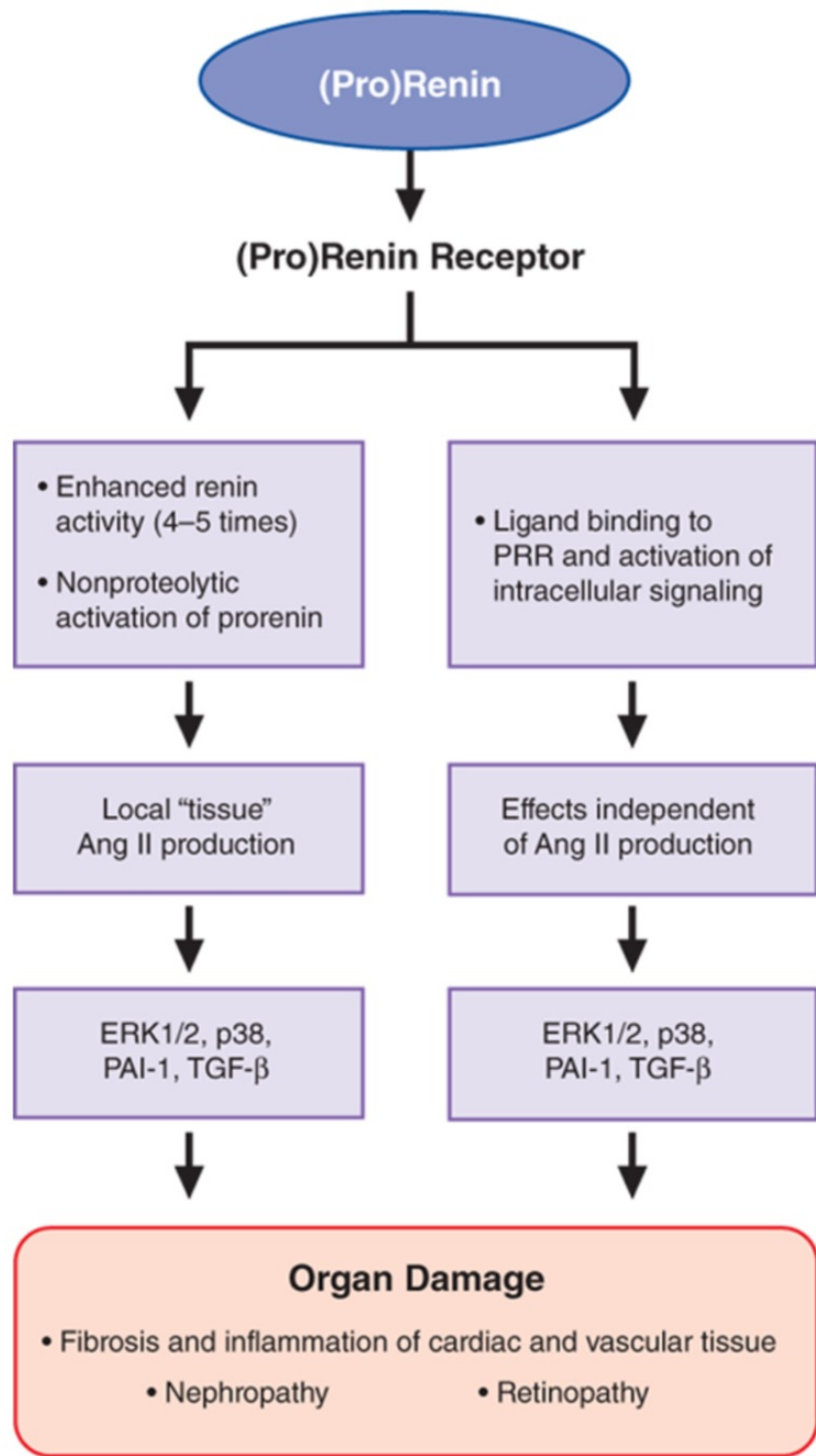
- ACE2 non è inibito dagli ACE inibitori e non ha effetti sulla bradichinina
- Un'espressione ridotta si associa a ipertensione



Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann:
 Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics,
 Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Recettori dell' angiotensina II

	AT ₁	AT ₂
Agonisti	Ang II > Ang III	Ang III > Ang II
Antagonisti	Losartan	PD 123177
Accoppiati alle G proteine	Sì	Sì
Effettori	↑ IP ₃ , ↑ Ca ²⁺	↓ cGMP
Distribuzione	Muscolatura liscia vascolare, fegato, reni, cervello, polmone, surreni, ipofisi	Tessuti fetali e riproduttivi, cervello
Effetti biologici	Quasi tutti	Antiproliferativi, antiinfiammatori, vasodilatatori, natriuretici, antiipertensivi



Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved

Angiotensina II

resistenze periferiche

- I. Vasocostrizione diretta
- II. Stimolazione della trasmissione noradrenergica periferica:
 - a. aumento del rilascio di NA
 - b. diminuzione della ricaptazione di NA
 - c. aumento della risposta vasale
- III. Aumento della trasmissione simpatica nel SNC
- IV. Rilascio di catecolamine dalla midollare surrenale

Risposta pressoria a insorgenza rapida

funzione renale

- I. Effetto diretto mirato a incrementare il riassorbimento di Na^+ nel tubulo prossimale
- II. Rilascio di aldosterone dalla corticale surrenale (aumento del riassorbimento di Na^+ e dell'escrezione di K^+ nel nefrone distale)
- III. Modifiche dell'emodinamica renale:
 - a. vasocostrizione renale diretta
 - b. stimolazione della trasmissione noradrenergica del rene
 - c. aumento del tono simpatico renale (SNC)

Risposta pressoria a insorgenza lenta

struttura cardiovascolare

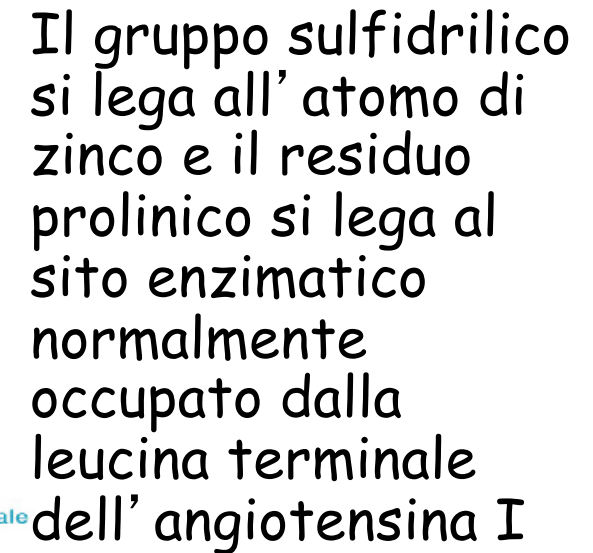
- I. Effetti non emodinamici:
 - a. maggiore espressione di protooncogeni
 - b. aumento della produzione di fattori di crescita
 - c. aumento della sintesi di proteine della matrice extracellulare
- II. Effetti emodinamici:
 - a. aumento del postcarico (cardiaco)
 - b. aumento della tensione della parete (vasale)

Ipertrofia e rimodellamento vascolare e cardiaco

ACE inibitori

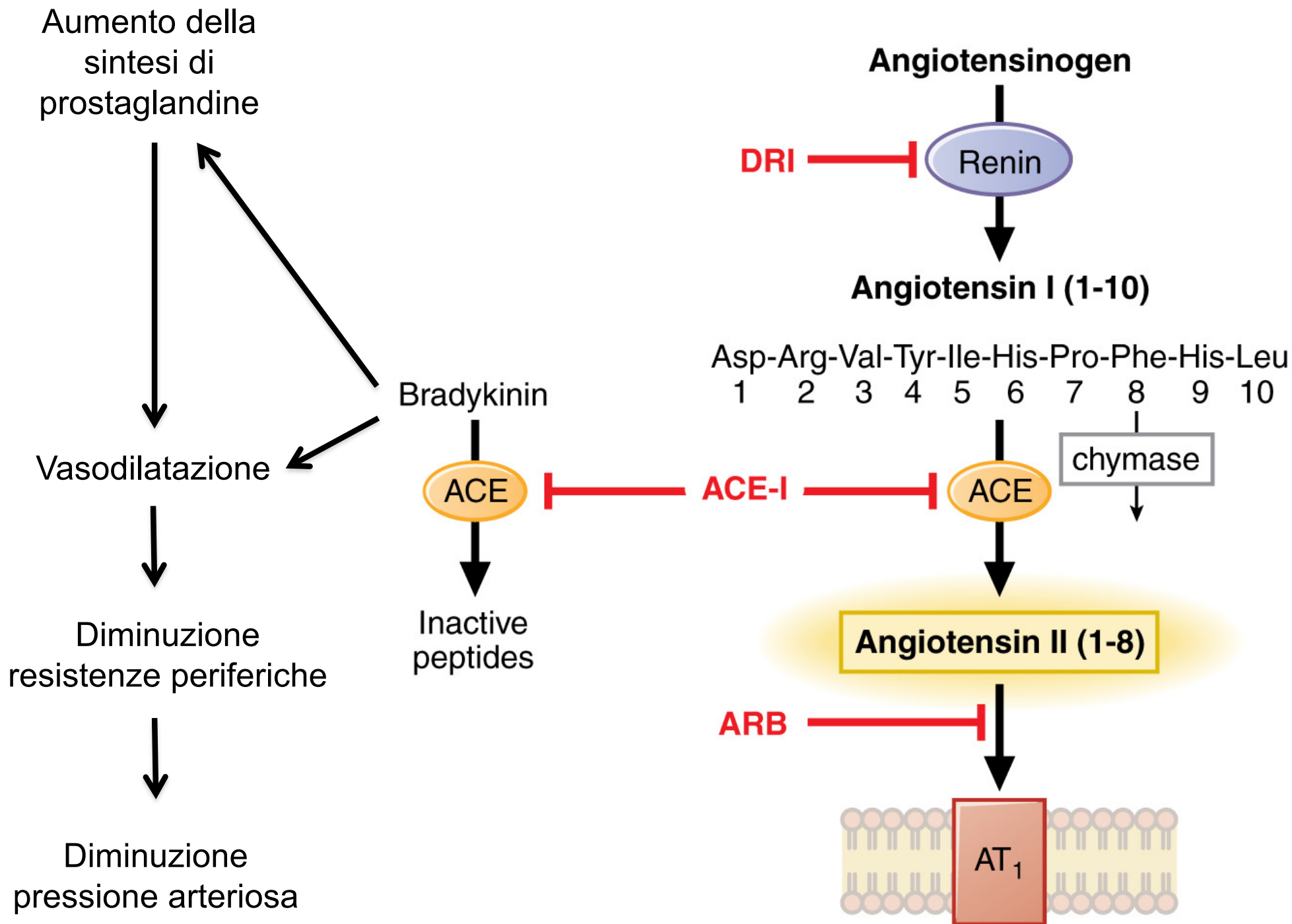
- Anni '60: Ferreira e coll. scoprono che veleni di vipere della famiglia dei Crotalidi contengono fattori (peptidi inibitori della chininasi II) che potenziano la risposta alla bradichinina
- Erdös e coll. chiariscono che ACE e chininasi II sono lo stesso enzima
- Viene sintetizzato un nonapeptide, il teprotide
- Metà degli anni '70: viene sintetizzato il captopril, una molecola non peptidica contenente un gruppo sulfidrilico che si lega all'atomo di zinco e un residuo prolinico che si lega al sito enzimatico normalmente occupato dalla leucina terminale dell'angiotensina I

B. legame del captopril, analogo del peptide terminale dell'angiotensina I

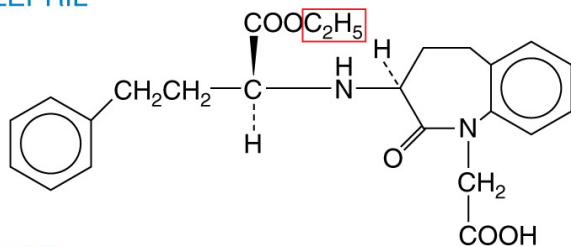


ACE inibitori

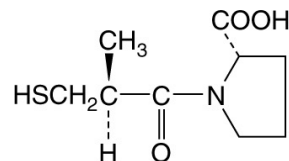
- Inibiscono la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II
- Inducono un aumento dei livelli di bradichinina (inibiscono anche l'enzima che la inattiva)



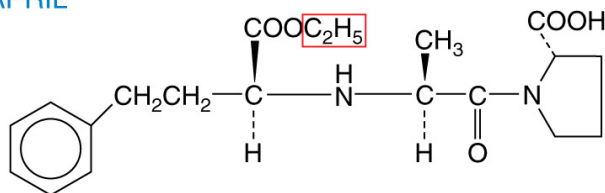
BENAZEPRIL



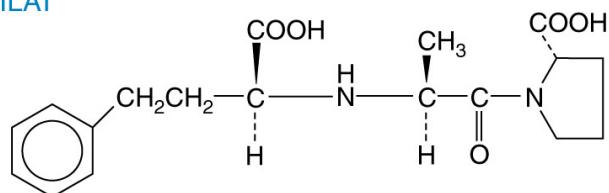
CAPTOPRIL



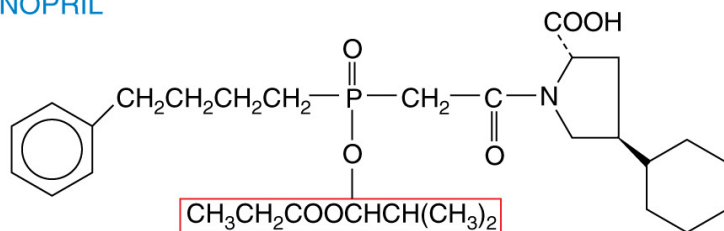
ENALAPRIL



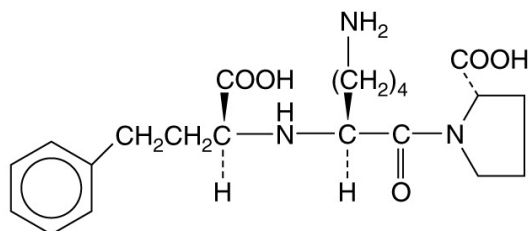
ENALAPRILAT



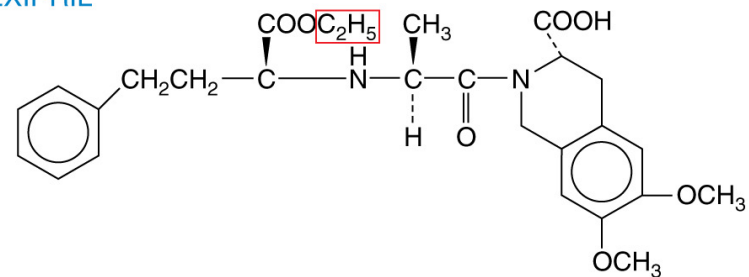
FOSINOPRIL



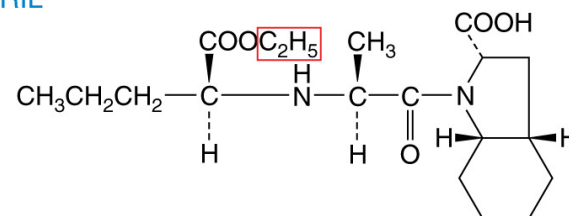
LISINOPRIL



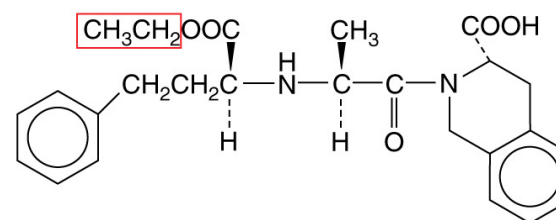
MOEXIPRIL



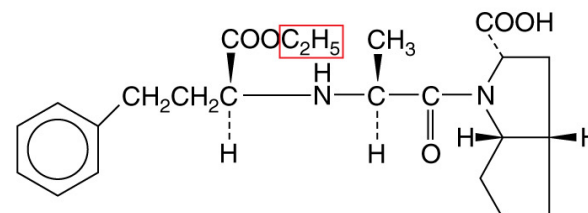
PERINDOPRIL



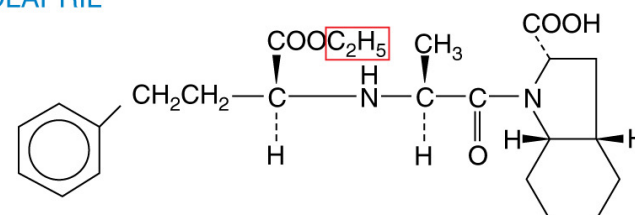
QUINAPRIL



RAMIPRIL



TRANDOLAPRIL



Gruppo	Composto	Tipo	Biodisp %	T _{1/2} (h)	Escrezione
Sulfidrilico	Captopril	Att	70	2	Renale
	Zofenopril	Pro	70	5,5	Renale
Carbossilico	Enalapril	Pro	60	11	Renale
	Benazepril	Pro	40	1-3	Renale
	Cilazapril	?			
	Delapril	Pro	60	1-2	Renale
	Lisinopril	Att	50	13	Renale
	Moexipril	Pro		2-10	
	Perindopril	Pro	70	2	Renale
	Quinapril	Pro	40	2	Renale
	Ramipril	Pro	55	1-4,5	Ren/biliare
	Spirapril	Pro	50	1,8	Biliare
	Trandolapril	Pro	50	0,7	Renale
Fosfinico	Fosinopril	Pro	35	4	Renale

Impieghi terapeutici

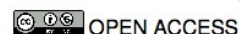
- Ipertensione (in monoterapia efficaci nel 50% dei casi, in associazione nel 90%)
- Scompenso cardiaco (in assenza di controindicazioni dovrebbero essere prescritti a tutti i soggetti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra, con o senza sintomi di scompenso)
- Infarto miocardico (soprattutto in pazienti ipertesi e/o diabetici). A meno che non sussistano controindicazioni (shock cardiogeno, ipotensione grave) dovrebbero essere somministrati immediatamente nella fase acuta dell'infarto
- Nefropatia diabetica; prevengono o ritardano la progressione della nefropatia; possono anche rallentare la progressione della retinopatia diabetica
- Insufficienza renale cronica (diminuiscono la proteinuria e stabilizzano la funzione renale, migliorata emodinamica renale)

Effetti collaterali

- Ipotensione (in pazienti ipovolemici a causa dell'uso di diuretici, restrizione di sodio...)
- Insufficienza renale acuta (in pazienti con stenosi bilaterale delle arterie renali)
- Iperkaliemia
- Tosse (5 - 20% dei pazienti)
- Angioedema (0.1 - 0.5% dei pazienti)
- Eruzioni cutanee
- Tossicità fetale (ipotensione fetale, anuria e insufficienza renale, malformazioni)
- Proteinuria
- Disgeusia
- Neutropenia

RESEARCH

Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study



Michael Fralick *internal medicine resident*¹, Erin M Macdonald *epidemiologist*², Tara Gomes *scientist*² *assistant professor*⁴, Tony Antoniou *scientist*² *assistant professor*⁴ *research scholar*⁵, Simon Hollands *analyst*², Muhammad M Mamdani *scientist*² *professor*⁴ *director*⁶ *adjunct professor*⁷, David N Juurlink *scientist*² *professor*⁴, for the Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network (CDSERN)

¹Department of Internal Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada, M5G 2C4; ²Institute for Clinical Evaluative Sciences, Toronto, ON, Canada, M5N 4M5; ³Li Ka Shing Knowledge Institute, St Michael's Hospital, Toronto, ON, Canada, M5B 1W8; ⁴Institute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto, ON, Canada, M5T 3M7; ⁵Department of Family and Community Medicine, St Michael's Hospital, Toronto; ⁶Applied Health Research Centre, St Michael's Hospital, Toronto; ⁷King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia; ⁸Sunnybrook Research Institute, Toronto, ON, Canada, M4N 3M5

Abstract

Objective To determine whether the prescription of co-trimoxazole with an angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker is associated with sudden death.

Design Population based nested case-control study.

Setting Ontario, Canada, from 1 April 1994 to 1 January 2012.

Participants Ontario residents aged 66 years or older treated with an angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker. Cases were those who died suddenly shortly after receiving an outpatient prescription for one of co-trimoxazole, amoxicillin, ciprofloxacin, norfloxacin, or nitrofurantoin. Each case was matched with up to four controls on age, sex, chronic kidney disease, and diabetes.

Main outcome measure Odds ratio for the association between sudden death and exposure to each antibiotic relative to amoxicillin, after adjustment for predictors of sudden death according to a disease risk index.

Results Of 39 879 sudden deaths, 1027 occurred within seven days of exposure to an antibiotic and were matched to 3733 controls. Relative to amoxicillin, co-trimoxazole was associated with an increased risk of sudden death (adjusted odds ratio 1.38, 95% confidence interval 1.09 to 1.76). The risk was marginally higher at 14 days (adjusted odds ratio 1.54, 1.29 to 1.84). This corresponds to approximately three sudden deaths within 14 days per 1000 co-trimoxazole prescriptions. Ciprofloxacin (a known cause of QT interval prolongation) was also associated with an increased risk of sudden death (adjusted odds ratio

1.29, 1.03 to 1.62), but no such risk was observed with nitrofurantoin or norfloxacin.

Conclusions In older patients receiving angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, co-trimoxazole is associated with an increased risk of sudden death. Unrecognized severe hyperkalemia may underlie this finding. When appropriate, alternative antibiotics should be considered in such patients.

Introduction

Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers are among the most commonly prescribed drugs in clinical practice. Each year, more than 50 million prescriptions are dispensed in the United Kingdom and more than 250 million prescriptions in the United States.^{1 2} These drugs are principally used for the treatment of hypertension, coronary artery disease, congestive heart failure, proteinuria, and chronic kidney disease.³ Both drug classes increase the risk of hyperkalemia, which occurs in up to 10% of patients and is particularly common in patients with other drug and disease related risk factors for hyperkalemia.⁴⁻⁷

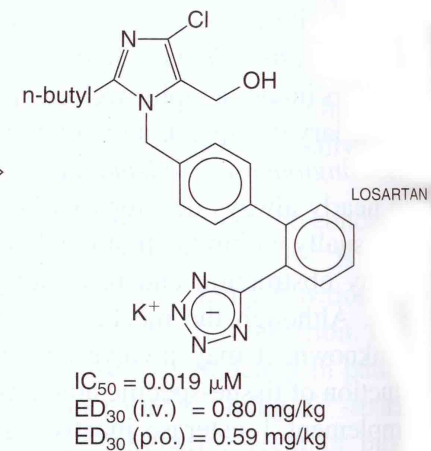
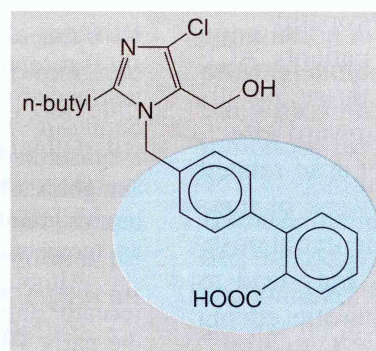
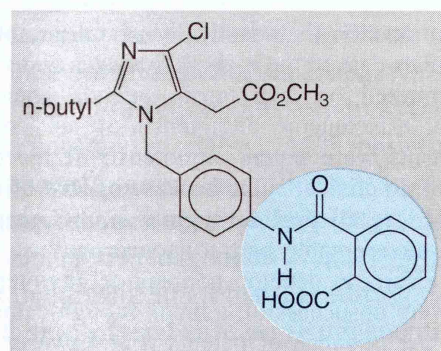
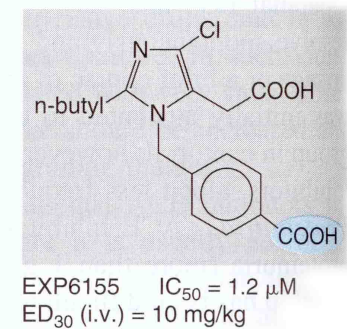
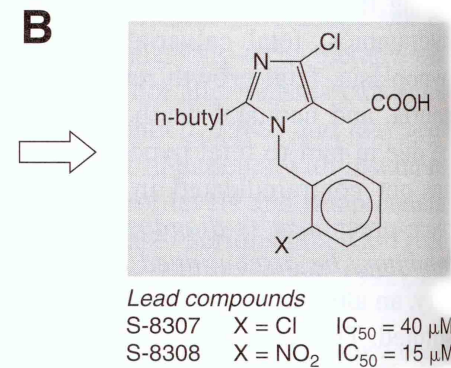
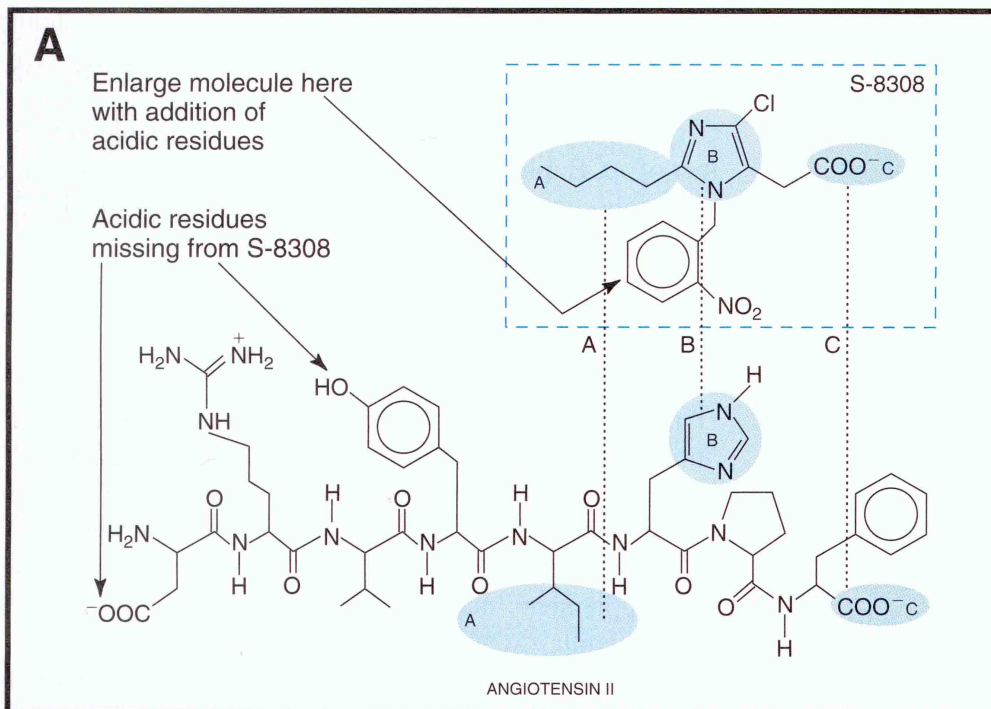
Co-trimoxazole (a combination antibiotic containing trimethoprim and sulfamethoxazole) is commonly prescribed for the treatment of urinary tract infection and is listed on the World Health Organization's essential medicines list.⁸ Each year, approximately five million prescriptions are dispensed in the United Kingdom and 20 million in the United States.^{9 10}

Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II

- Bloccanti selettivi ($10000 \times$) dei recettori AT_1 (losartan)
- Bloccanti selettivi dei recettori AT_2
- Farmaci che presentano un antagonismo equivalente per entrambi i recettori

Antagonisti dei recettori dell' angiotensina II

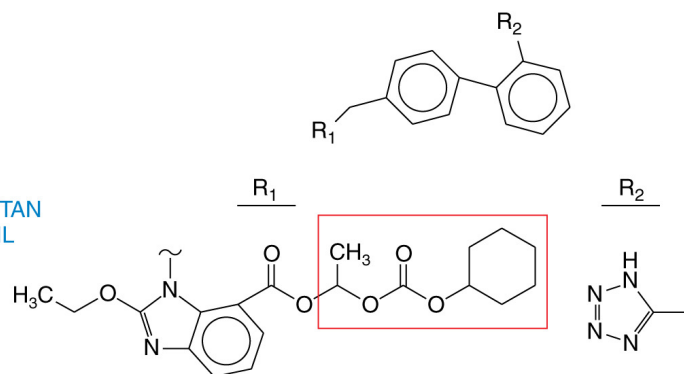
- Saralasin: analogo peptidico dell' angiotensina II (1-sarcosina, 8- isoleucina angiotensina II). Potente antagonista ma di scarsa rilevanza clinica per l' assenza di biodisponibilità orale e la parziale attività di agonista.



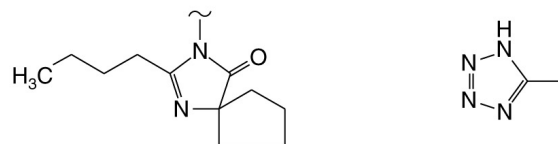
BIPHENYLMETHYL DERIVATIVES

THIENYMETHYLACRYLIC ACID DERIVATIVE

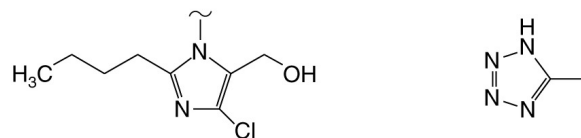
CANDESARTAN
CILEXETIL



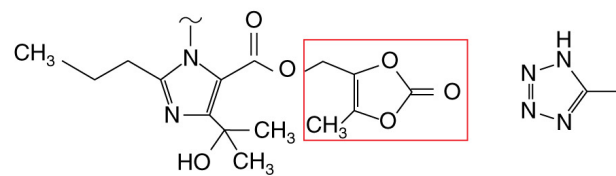
IRBESARTAN



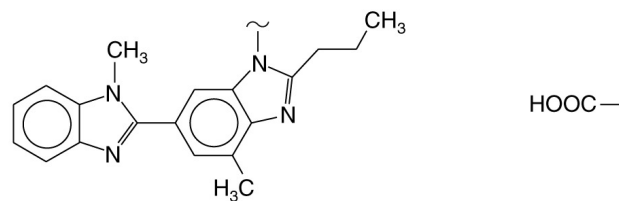
LOSARTAN



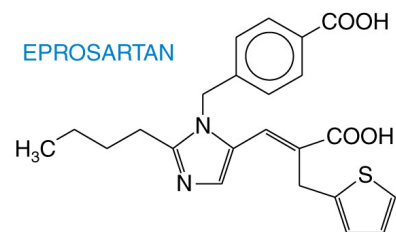
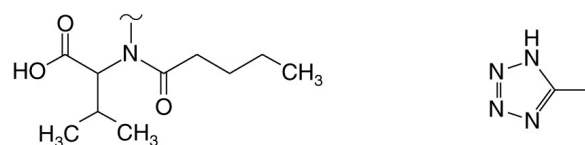
OLMESSARTAN
MEDOXOMIL



TELMISARTAN



VALSARTAN



Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II

- Si oppongono a tutti gli effetti conosciuti dell'angiotensina tra cui:
 - Risposte pressorie rapide
 - Risposte pressorie a lenta insorgenza
 - Effetti stimolatori sul sistema nervoso simpatico
 - Effetti centrali
 - Rilascio di catecolamine dal surrene
 - Secrezione di aldosterone
 - Effetti renali diretti e indiretti
 - Attività mitogene

Usi clinici

- gli stessi degli ACE inibitori nei pazienti che non li tollerano o non rispondono in maniera soddisfacente

Effetti collaterali

- In genere sono ben tollerati, non causano tosse e l'angioedema è molto più raro.
- Potenziali teratogeni

Inibitori della renina

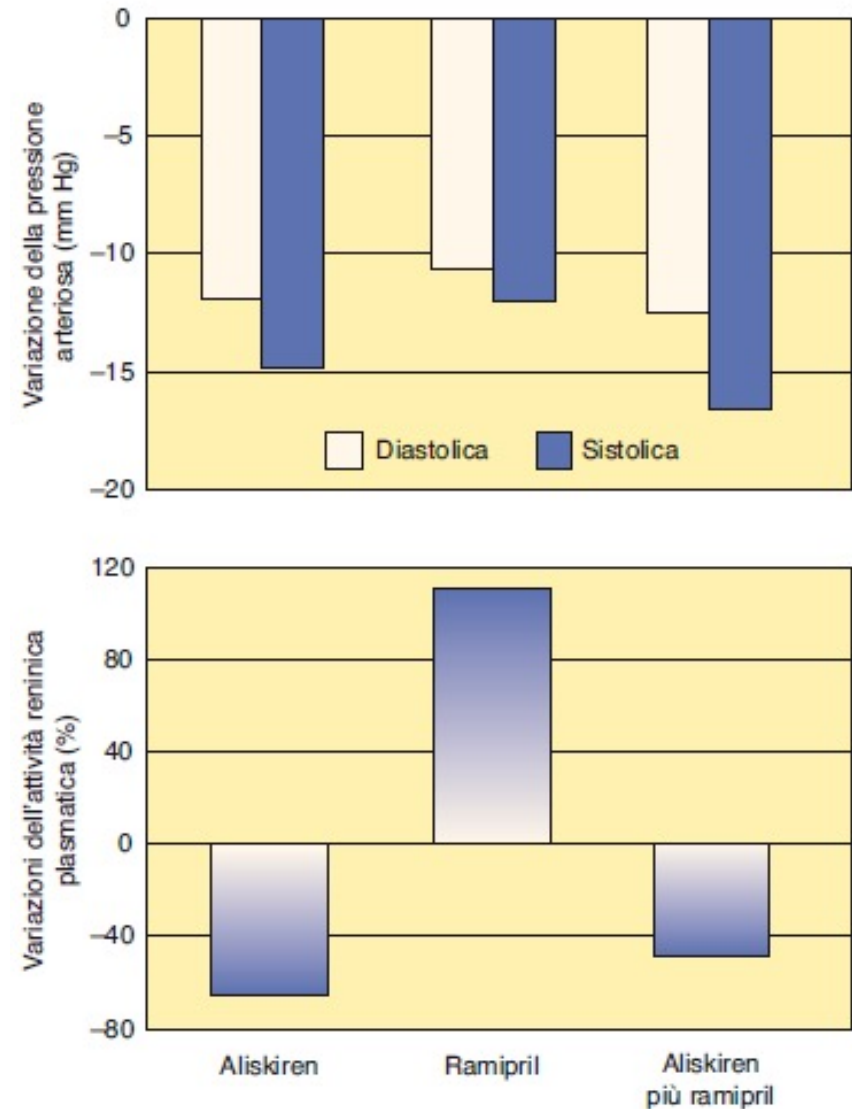
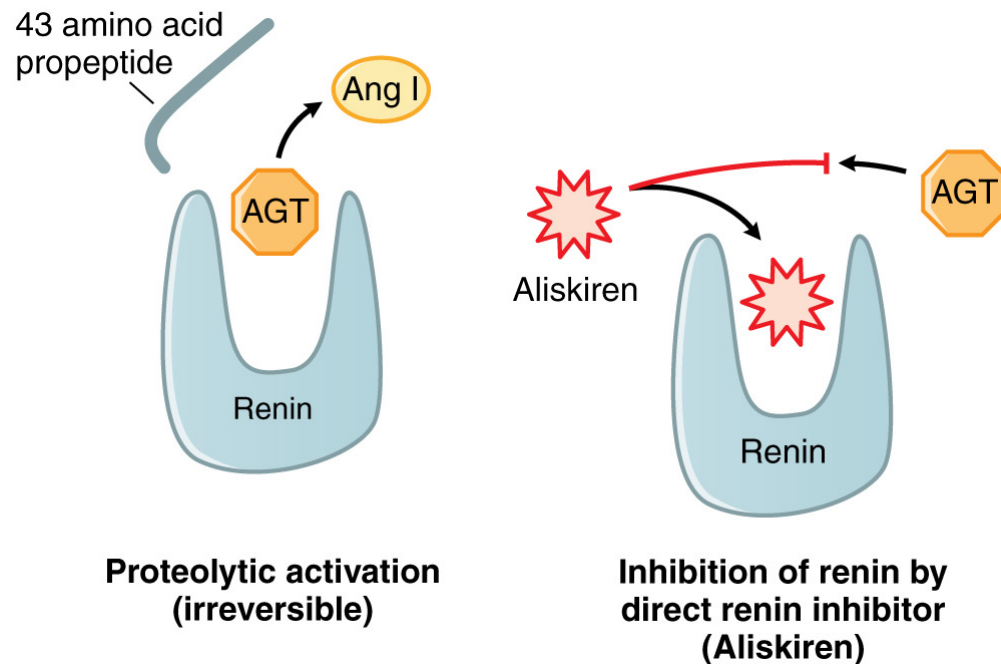


Figura 17-3. Variazioni rispetto ai valori basali dei livelli di pressione arteriosa e di attività reninica plasmatica in pazienti diabetici ed ipertesi che venivano trattati con aliskiren in monoterapia (150 mg/die), ramipril in monoterapia (5 mg/die) o la combinazione di aliskiren (50 mg/die) e ramipril (5 mg/die). (Dati tratti da Uresin Y et al: Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2007; 8: 190).