

Sistema
Renina
Angiotensina



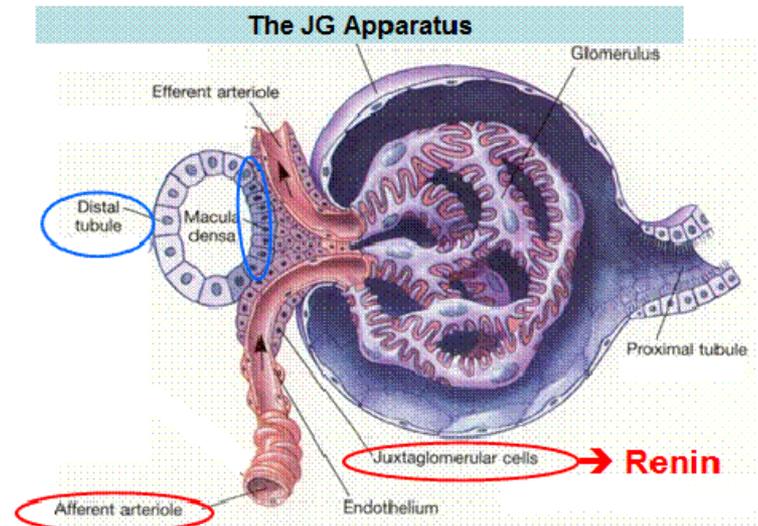
SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

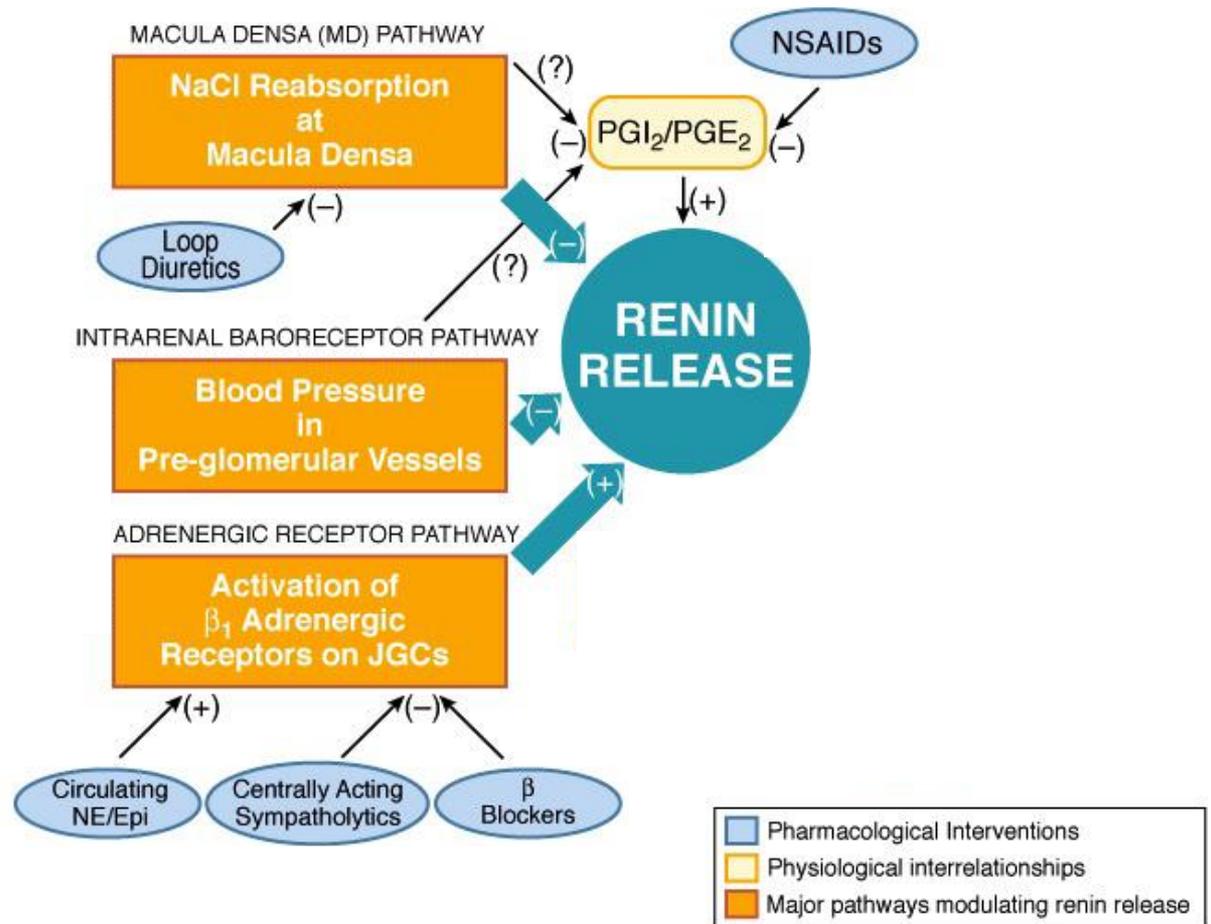
Renina

Sintetizzata, accumulata e secreta dalle cellule iuxtaglomerulari della parete dell'arteriola afferente

Regolazione del rilascio di renina

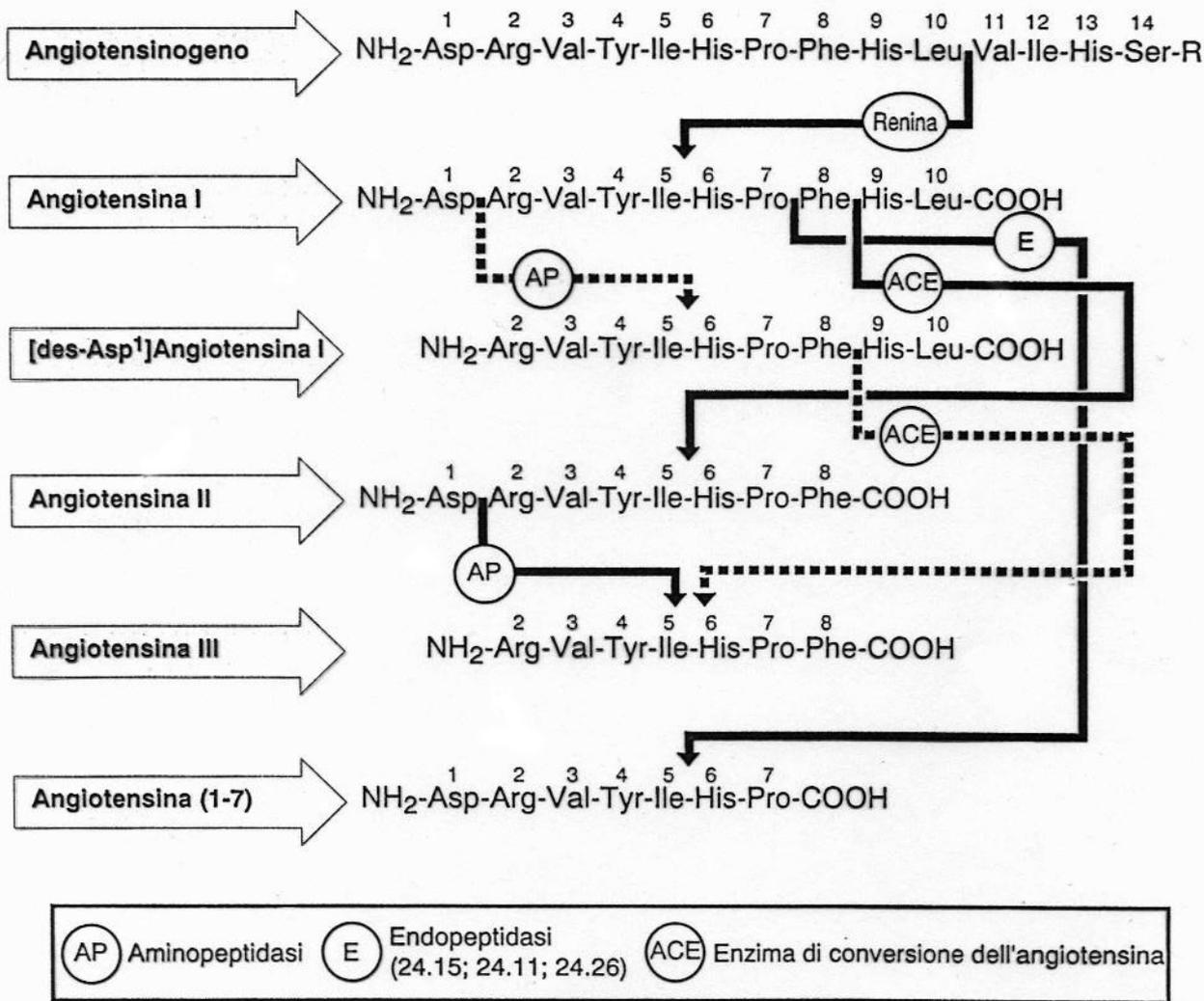
- via della macula densa
- via dei barocettori renali
- via dei recettori beta-adrenergici





Schema delle tre principali vie fisiologiche di regolazione del rilascio di renina.

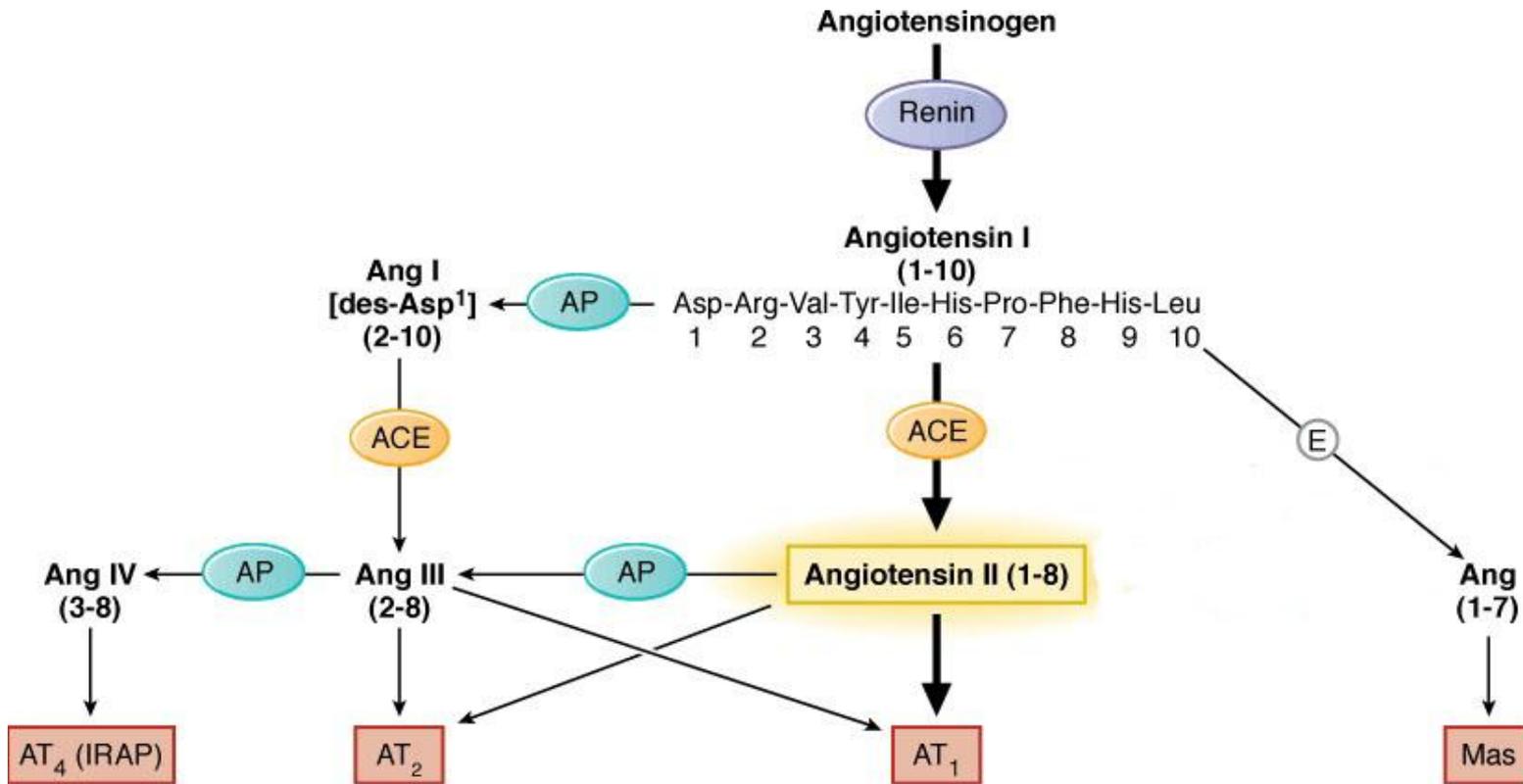
MD, macula densa; PGI₂, prostaglandina I₂; PGE₂, prostaglandina E₂; FANS, antiinfiammatori non steroidei; Ang II, angiotensina II; ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; AT₁-R, recettori dell'angiotensina del sottotipo 1; NA/A, noradrenalina/adrenalina; bloccanti AT₁, antagonisti dei recettori AT₁.



- l'angiotensinogeno è sintetizzato di continuo, prevalentemente dal fegato
- l'angiotensina I è convertita in angiotensina II molto rapidamente, ed è molto meno potente dell'angiotensina II
- l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) ha scarsa specificità (un altro substrato è la bradichinina)
- esistono sistemi renina-angiotensina locali

Biosintesi dei peptidi correlati all'angiotensina

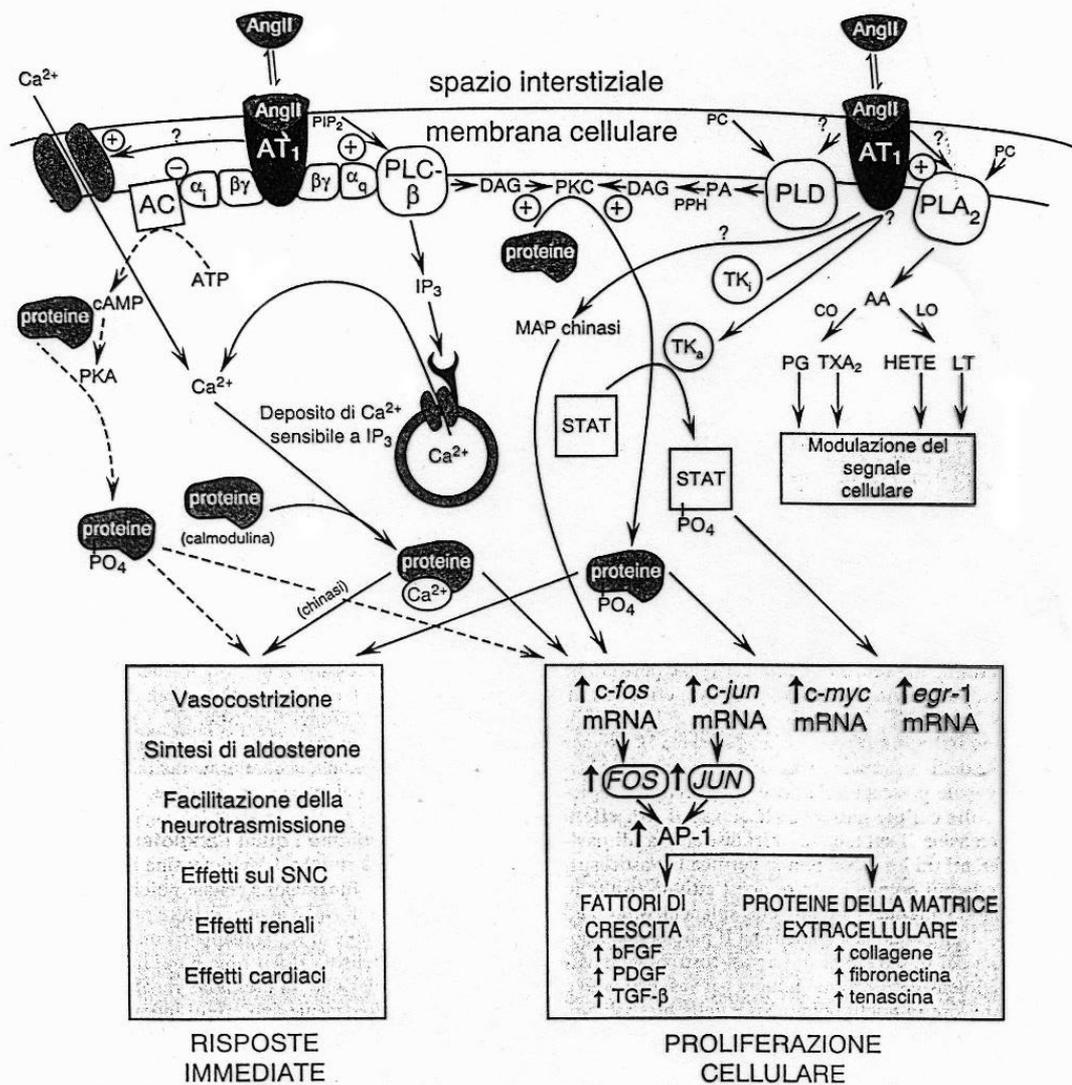
Le frecce intere indicano le vie biochimiche classiche, mentre le frecce tratteggiate indicano quelle alternative minori. Le strutture riportate delle angiotensine sono quelle riscontrate nell'uomo, nel cavallo, nel ratto e nel suino; la forma bovina presenta una valina in posizione 5. È illustrata la sequenza aminoterminale dell'angiotensinogeno umano.



Il recettore per l'angiotensina(1-7) (Mas receptor) è stato recentemente identificato. L'angiotensina(1-7) ed il suo recettore bilancerebbero gli effetti dell'angiotensina II, producendo vasodilatazione ed ipotensione, forse anche effetti antiaritmici e cardioprotettivi. Mas è un recettore 7TM, sembra accoppiato alla fosfolipasi C (PLC), ed è espresso in vari organi inclusi cuore, vasi, testicolo e cervello.

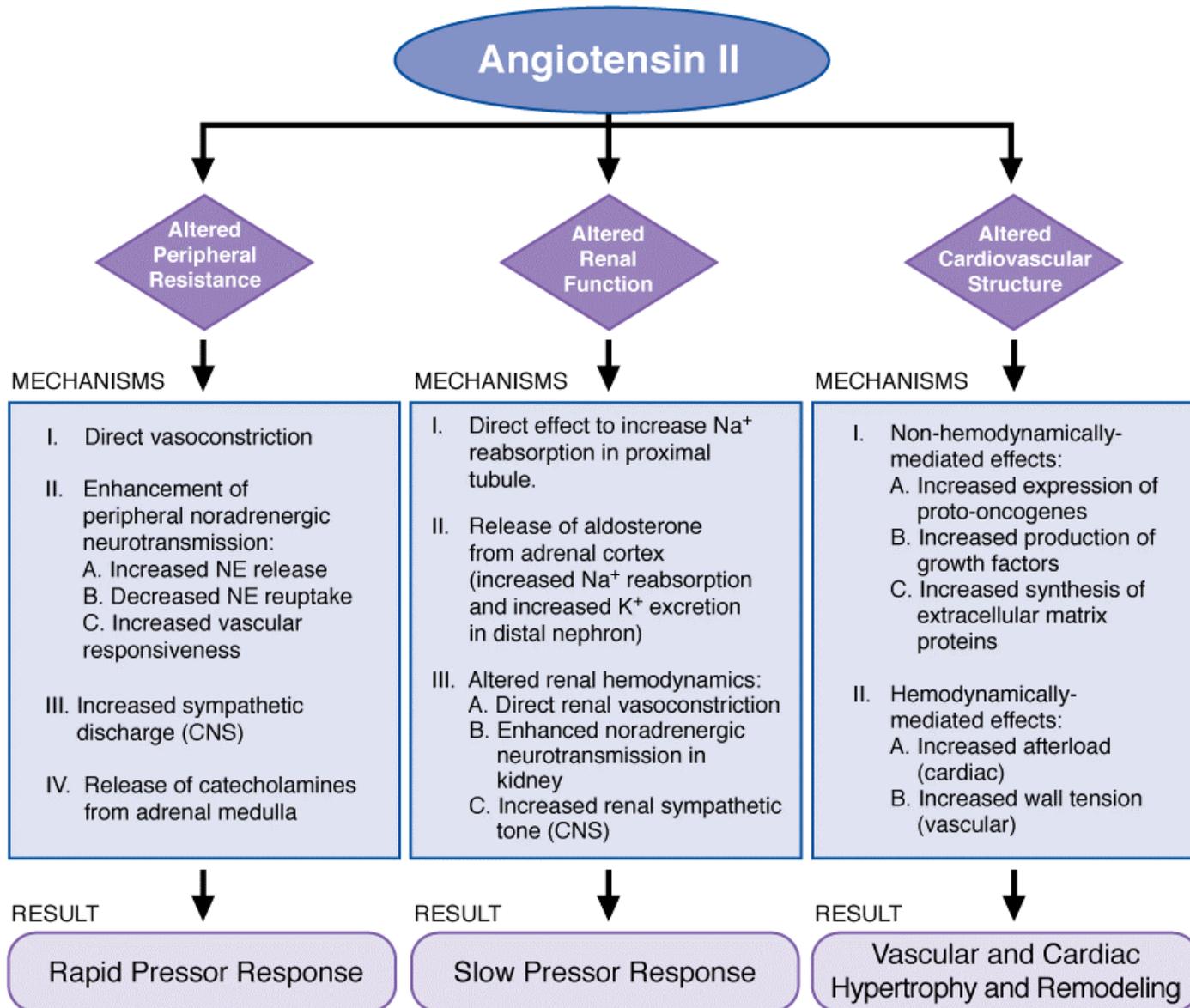
Recettori dell'angiotensina

- 4 sottotipi: AT_1 , AT_2 , AT_4 e Mas
- AT_1 e AT_2 accoppiati a proteine G
- tutti gli effetti farmacologici noti sembrano mediati da AT_1

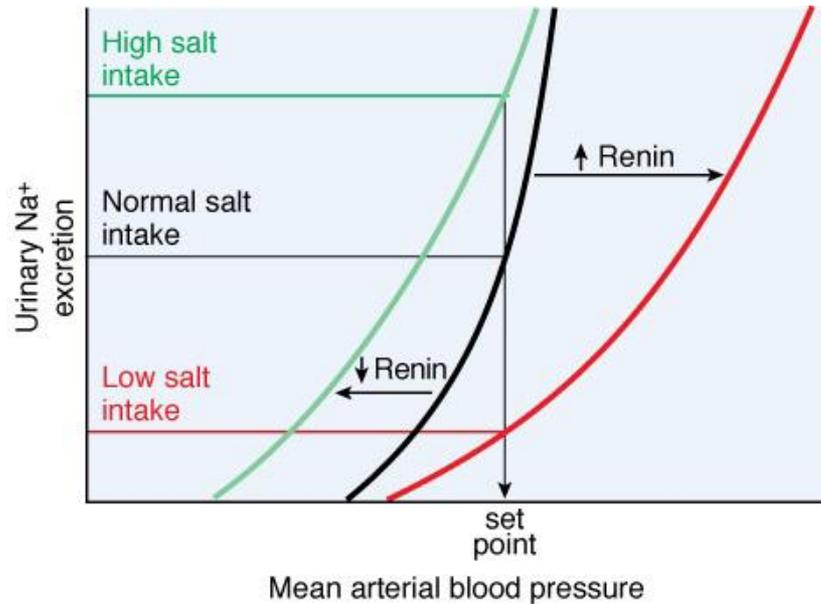


Meccanismo di accoppiamento tra i recettori AT₁ ed effettore. "?" indica che non è chiaro il meccanismo di accoppiamento. AT₁, recettori dell'angiotensina del sottotipo 1; Ang II, angiotensina II; α_i, α_q, β e γ sono le subunità delle proteine G; AC, adenilciclasti; PLC-β, fosfolipasi C-β; PLD, fosfolipasi D; PLA₂, fosfolipasi A₂; PIP₂ fosfatidilinositolo-4,5-bisfosfato; IP₃, 1,4,5-inositolo trisfosfato; PC, fosfatidilcolina; DAG, 1,2-diacilglicerolo; PA, acido fosfatidico; PPH, fosfatidato fosfoidrolasi; PKC, protein chinasi C; PKA, protein chinasi A; AA, acido arachidonico; PG, prostaglandine; HETE, acidi idrossieicosatetraenoici; LT, leucotrieni; TXA₂, trombossano A₂; CO, cicloossigenasi; LO, lipoossigenasi; AP-1, fattore di trascrizione costituito da un eterodimero di *FOS* e *JUN*; TK, tirosin chinasi; Stat, trasduttori e attivatori di segnali di trascrizione; bFGF, fattore basico di crescita per fibroblasti; PDGF, fattore di crescita piastrinico; TGF-β, fattore di crescita trasformante β; *c-fos*, *c-jun*, *c-myc* e *egr-1* sono protooncogeni; *FOS* e *JUN* sono i prodotti dell'espressione genica rispettivamente di *c-fos* e *c-jun*. Le linee tratteggiate indicano le vie che vengono inibite dall'attivazione dei recettori AT₁.

Funzioni del sistema renina-angiotensina



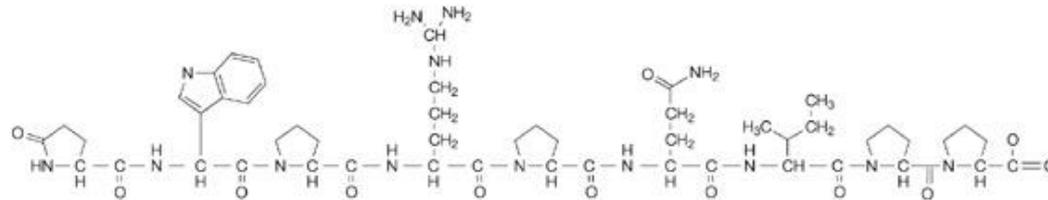
Il sistema renina-angiotensina gioca un ruolo importante nel mantenimento della pressione arteriosa a lungo termine nonostante variazioni notevoli nell'assunzione di Na^+



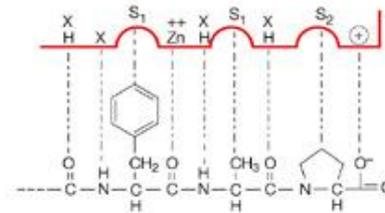
Interazioni tra assunzione di sale, meccanismo pressione renale-natriuresi e sistema renina-angiotensina mirate a stabilizzare la pressione arteriosa a lungo termine nonostante ampie variazioni dell'apporto dietetico di sale (Modificata da Jackson et al., 1985.)

Se si previene farmacologicamente la modulazione del sistema renina-angiotensina, le modificazioni dell'apporto di sale influenzano in modo marcato i livelli di pressione arteriosa.

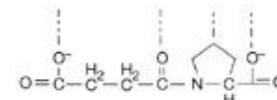
SAR from teprotide to captopril



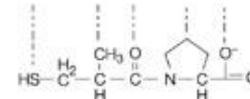
a Venom peptide (Teprotide)



b Venom peptide analogue



c Succinyl-Pro

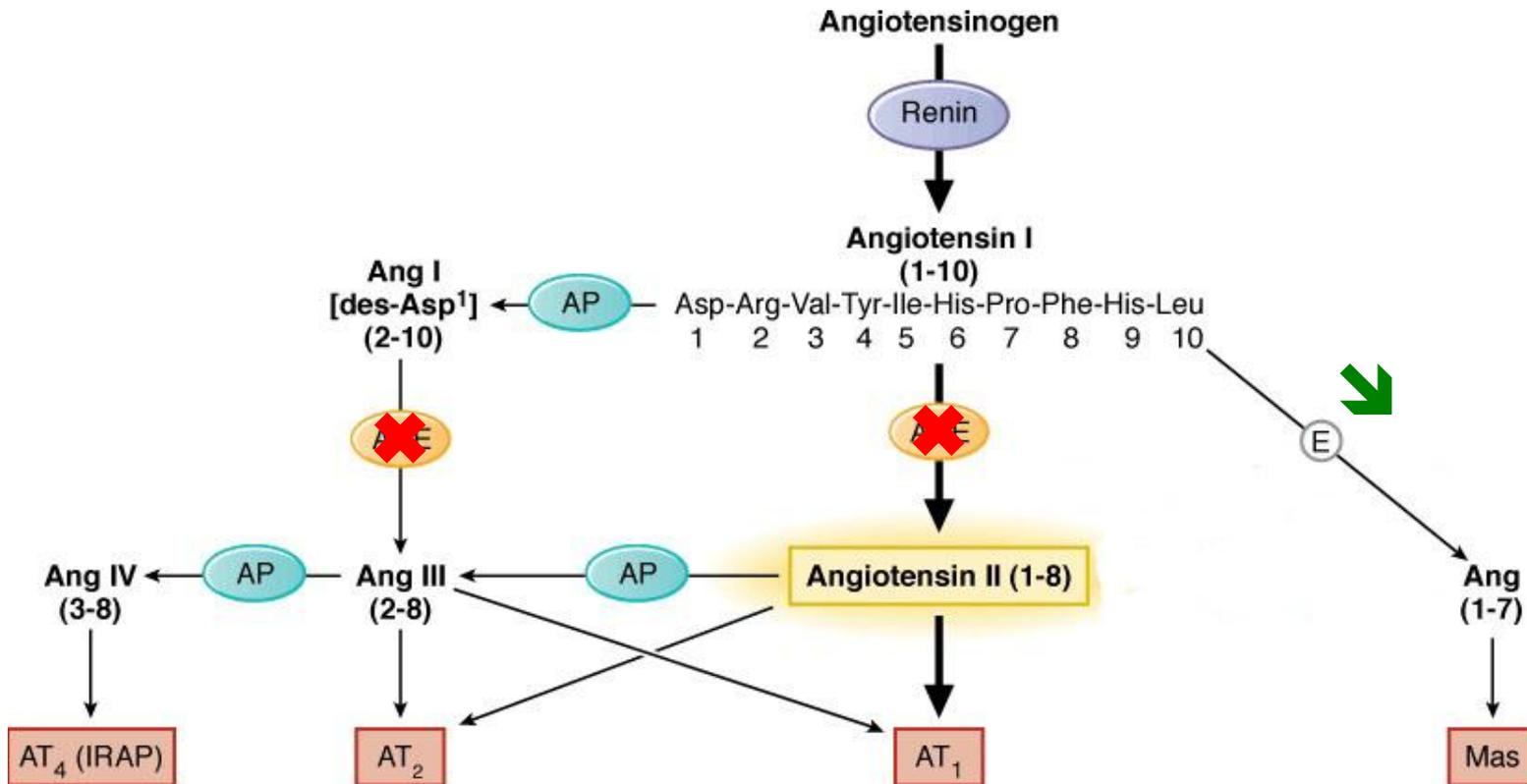


d Captopril

ACE-INIBITORI

Meccanismo d'azione

- inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina I
- blocco della sintesi di angiotensina II
- accumulo di angiotensina I e suoi metaboliti alternativi [angiotensina (1-7)]
- accumulo di bradichinina



Il recettore per l'angiotensina(1-7) (Mas receptor) è stato recentemente identificato. L'angiotensina(1-7) ed il suo recettore bilancerebbero gli effetti dell'angiotensina II, producendo vasodilatazione ed ipotensione, forse anche effetti antiaritmici e cardioprotettivi. Mas è un recettore 7TM, sembra accoppiato alla fosfolipasi C (PLC), ed è espresso in vari organi inclusi cuore, vasi, testicolo e cervello.

ACE-INIBITORI

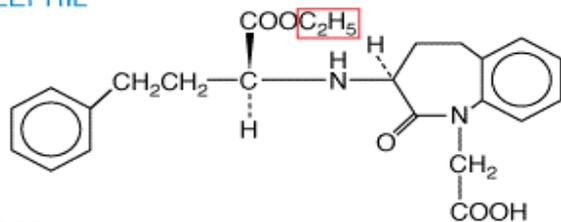
Meccanismo d'azione

- inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina I
- blocco della sintesi di angiotensina II
- accumulo di angiotensina I e suoi metaboliti alternativi [angiotensina (1-7)]
- accumulo di bradichinina

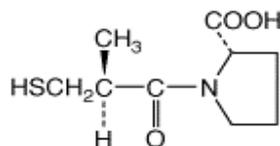
Farmacologia clinica

- tre gruppi di composti
 1. con gruppo sulfidrilico (es. captopril)
 2. con due funzioni carbossiliche (es. enalapril)
 3. con un atomo di fosforo (es. fosinopril)
- differenze di
 1. potenza
 2. metaboliti attivi (molti sono profarmaci)
 3. parametri farmacocinetici
- non esistono motivi per preferire un particolare ACE inibitore
- le dosi iniziali vanno ridotte in pazienti con livelli elevati di renina

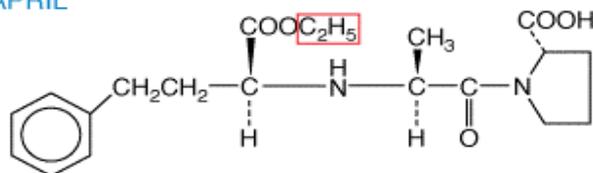
BENAZEPRIL



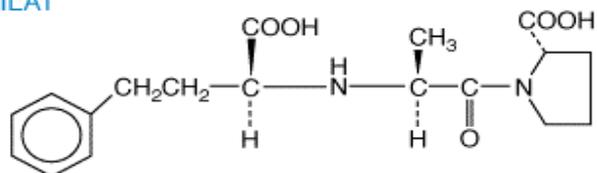
CAPTOPRIL



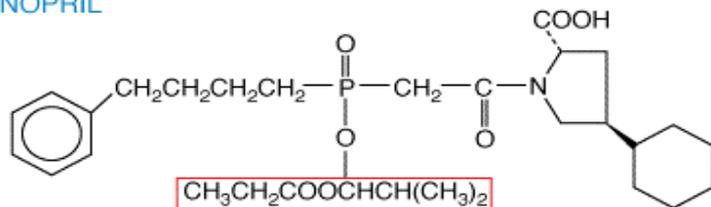
ENALAPRIL



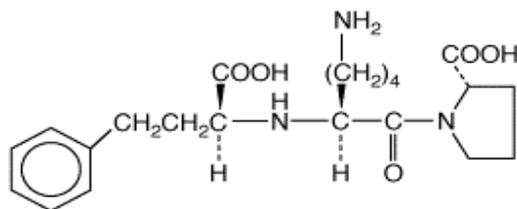
ENALAPRILAT



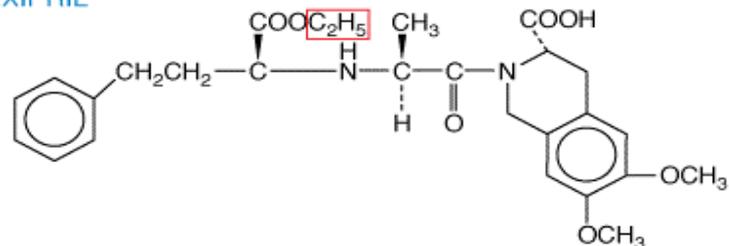
FOSINOPRIL



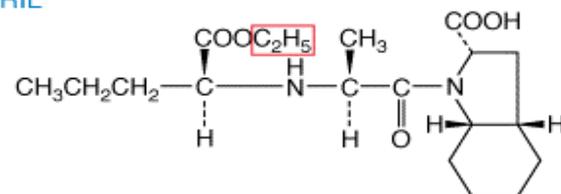
LISINOPRIL



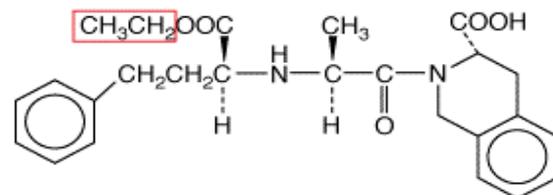
MOEXIPRIL



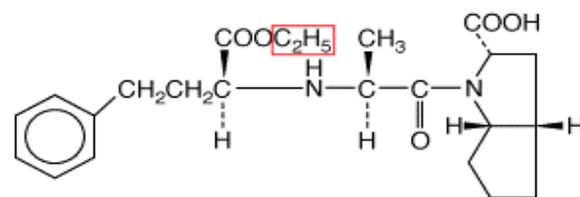
PERINDOPRIL



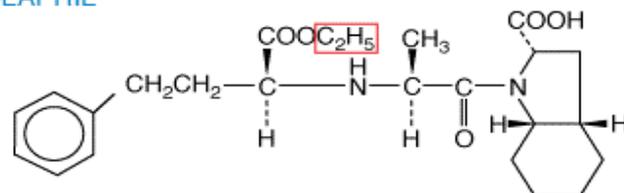
QUINAPRIL



RAMIPRIL



TRANDOLAPRIL



	CAPTOPRIL	ENALAPRIL	QUINAPRIL	LISINOPRIL	RAMIPRIL	BENAZEPRIL	FOSINOPRIL	CILAZAPRIL	PERINDOPRIL
Gruppo Chimico	sulfidrico	carbossilico	carbossilico	carbossilico	carbossilico	carbossilico	fosfinico	carbossilico	carbossilico
Pro-farmaco	NO	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI
Bio-disponibilità	75% a digiuno 35-40% con cibo	60%	60%	25%	60%	37%	36%	60%	60-70%
T. di picco (h)	Circa 1	3-4	2	6-8	1.5-3	1.5	3-4	2	3-4
Emivita (ore)	4	11	3	12	13-17	11	11.5	9	25
Legame siero-proteico	25-30%	50%	97%	3-10%	56%	95%	95%		30%
Eliminazione	renale 75%	renale 75%	renale 61% fecale 37%	renale 100%	renale 60% biliare 40%	renale 56% come tale 33% metaboliti	renale 50% biliare 50%	renale 100%	renale 100%
Freq. di somm.	1-2/die	1-2/die	1-2/die	1/die	1/die	1-2/die	1/die	1/die	1/die
Posologia abituale di mantenimento	50-100 mg	10-40 mg	20-40 mg	20 mg	2.5-5 mg	10-20 mg	20-40 mg	5 mg	4-8 mg
Azione sul danno d'organo	IVS (-12%)	IVS (-12%)			IVS (-22.4%) reni vasi	rene		IVS (-12%)	IVS (-9.2%) vasi
Azione su SRA tissutali		polmone, aorta, rene (animale)			rene, atrio sx, aorta, polmoni (uomo)	polmone, rene, atrio sx (animale)		cuore, vasi (animale)	< ramipril
Interazioni	cibo		tetracicline				antiacidi		
Sicurezza	eff. collaterali dei gruppi SH tosse	tosse 1.3%	tosse 3.1%	tosse 3.2%	tosse 0.3-0.9%	tosse 4%	tosse 2.2%	in insuff. renale solo per C.C.>40 ml/min cautela anziani	in ins. ren max 2 mg/die o a giorni alterni cautela anziani tosse

Usi terapeutici

— ipertensione

- diminuzione della PA media, sistolica e diastolica
- correlazione dell'effetto con i livelli di renina plasmatica, più evidente all'inizio del trattamento
- spostamento a sinistra della curva pressione-natriuresi
- riduzione delle resistenze periferiche totali, con contributi diversi dei diversi distretti (es. aumenta il flusso renale, non quelli cerebrale e coronarico)
- aumento della capacitanza delle grosse arterie
- riflessi barocettivi e cardiovascolari non compromessi, moderatamente alterata la risposta ai cambi posturali e allo sforzo
- modesta riduzione della secrezione di aldosterone (modesta ritenzione di K^+)
- efficacia: 50% dei casi, 90% in associazione (con Ca^{2+} -antagonisti, β -bloccanti o diuretici)
- superiori ai beta-bloccanti nella riduzione del rischio di patologie cardiovascolari (effetti sul cuore)

Usi terapeutici

— disfunzione sistolica ventricolare sinistra

- diminuzione del postcarico
- diminuzione del precarico (aumento del flusso ematico renale e della natriuresi, riduzione della volemia)
- soppressione del simpatico
- miglioramento della geometria ventricolare

— infarto miocardico

- riduzione della mortalità totale postinfartuale (iniziare il trattamento il prima possibile, prolungarlo in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra)

— prevenzione del rischio cardiovascolare

- riduzione della frequenza di infarto miocardico, ictus, morte

— alterazioni renali progressive

- ritardo nella perdita di funzionalità renale associata a nefropatia diabetica (diminuzione della pressione nei capillari glomerulari, attenuazione della proliferazione cellulare)

Effetti indesiderati

- ben tollerati (no effetti metabolici; no alterazioni dell'uricemia e della calcemia)
- ipotensione (pazienti con attività reninica plasmatica elevata: carenze saline, uso di altri anti-ipertensivi, insufficienza cardiaca)
- tosse (nel 5-20% dei pazienti; secca, fastidiosa, spesso causa di interruzione del trattamento; da bradichinina?)
- iperkaliemia (rara)
- insufficienza renale acuta (in pazienti con stenosi bilaterale delle arterie renali)
- tossicità fetale (II e III trimestre; deficienza di liquido amniotico, ipoplasia del cranio e dei polmoni, ritardo nell'accrescimento, morte del feto o del neonato)
- angioedema (raro; da bradichinina?)
- disgeusia
- eruzioni cutanee
- neutropenia

ANTAGONISTI DEI RECETTORI AT₁

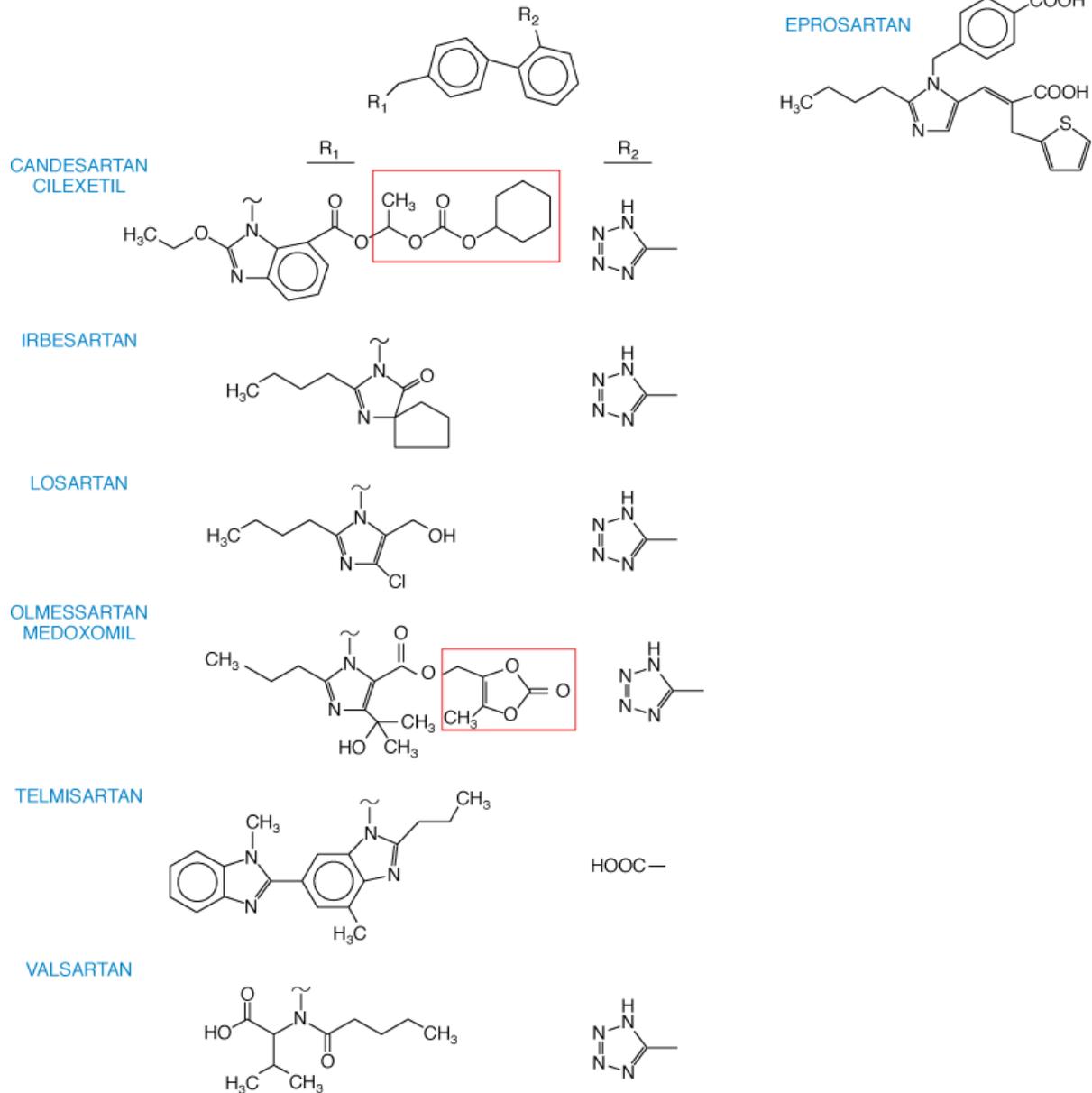
Meccanismo d'azione

- antagonisti selettivi dei recettori AT₁; antagonismo di tipo competitivo
- prevengono tutti gli effetti dell'angiotensina II
- il profilo degli effetti è diverso da quello degli ACE inibitori:
 - gli effetti AT₁ sono ridotti di più;
 - i recettori AT₂ vengono comunque attivati
 - non ci sono aumenti significativi dell'Ang(1-7)
 - non ci sono effetti mediati da altri substrati dell'ACE (es. bradichinina)

ANTAGONISTI DEI RECETTORI AT₁

BIPHENYLMETHYL DERIVATIVES

THIENYLMETHYLACRYLIC ACID DERIVATIVE



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

ANTAGONISTI DEI RECETTORI AT₁

Farmacocinetica del losartan

- biodisponibilità per somministrazione orale: 35% (irbesartan 70%)
- emivita: 2 ore (telmisartan 24 ore)
- biotrasformazione in un metabolita attivo (EXP-3174) che ha uguale selettività AT₁, maggiore potenza ed emivita di 6-9 ore
- eliminazione urinaria (valsartan eliminato per via epatica al 70%)
- né losartan né EXP-3174 attraversano la barriera emato-encefalica

ANTAGONISTI DEI RECETTORI AT₁

Usi terapeutici

- ipertensione (effetto pari a quello degli ACE inibitori)
- (losartan) prevenzione della patologia cardiovascolare
- (losartan e irbesartan) nefropatia diabetica
- (valsartan) prevenzione della patologia cardiovascolare post-infartuale e nell'insufficienza ventricolare sinistra

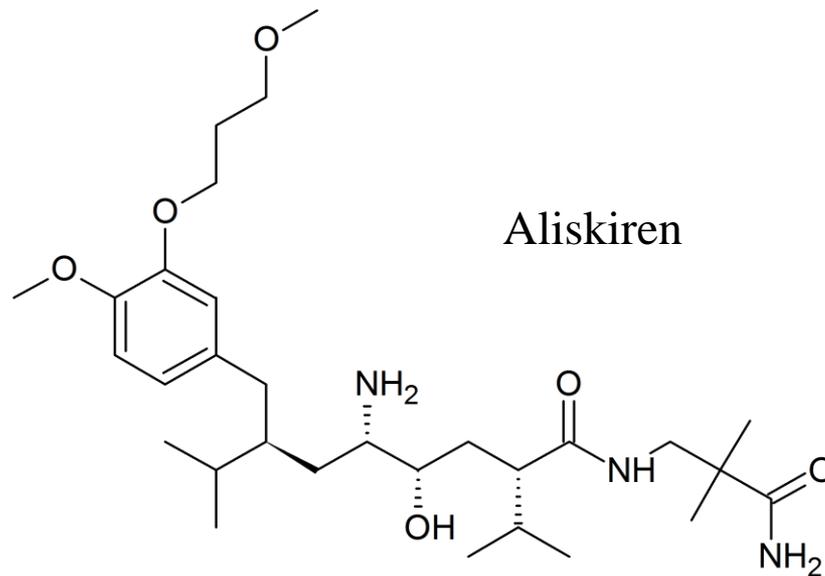
Effetti indesiderati

- NO tosse
- NO angioedema
- ipotensione
- potenziale tossicità fetale

INIBITORI DIRETTI DELLA RENINA

Meccanismo d'azione

Blocco dell'azione enzimatica della renina.



INIBITORI DIRETTI DELLA RENINA

(Aliskiren)

Effetti

- effetto anti-ipertensivo simile a quello di ACE-inibitori e sartani
- aumento delle concentrazioni plasmatiche di renina (feedback negativo)
- utile l'associazione con altri anti-ipertensivi

Reazioni avverse

- ben tollerato
- angioedema, iperpotassiemia, ipotensione, tosse
- diarrea ed altri sintomi gastrointestinali
- cefalea, vertigine
- rash cutanei
- possibile teratogenicità