



Documento Informativo della Società Italiana di Farmacologia Uso di Ace-Inibitori/Sartani ed infezione da COVID-19

*A cura del Prof. Gianluca Trifirò, della Sezione di Farmacologia Clinica della
Società Italiana di Farmacologia (SIF) e del Gruppo di Lavoro
Cardiovascolare e Metabolico della SIF*

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

La pandemia associata al coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) si sta diffondendo in tutto il mondo e desta grande preoccupazione. In tale scenario è più che mai essenziale prendere decisioni in merito ai trattamenti farmacologici assunti dai pazienti sulla base di solide evidenze scientifiche.

Sono state riportate in alcuni editoriali (Gurwitz D, 2020; Zheng YY et al, 2020; Watkins J, 2020) ipotesi contrastanti in merito ai potenziali benefici/rischi associati ai farmaci anti-ipertensivi che agiscono sul sistema renina-angiotensina, alla luce del coinvolgimento dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) come porta di ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule bersaglio a livello polmonare. È pertanto necessario fare chiarezza sul ruolo potenziale di tali farmaci ed in particolare sul presunto razionale di sostituire ACE-inibitori/sartani (antagonisti dei recettori dell'angiotensina II) con altri anti-ipertensivi o viceversa, al fine di prevenire inappropriati comportamenti prescrittivi in pazienti in terapia con tali farmaci, non supportati da consistenti dati clinici.

Approfondimento su ACE 2 e ACE-inibitori/sartani

L'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) è un'aminopeptidasi di membrana che gioca un ruolo molto importante a livello dei sistemi cardiovascolare ed immunitario, in quanto è coinvolto nella regolazione dell'attività cardiaca e nello sviluppo di patologie croniche, quali ipertensione e diabete mellito (Turner AJ et al, 2004). È stato dimostrato che ACE2, ampiamente espresso a livello cardiaco e polmonare, viene utilizzato dai coronavirus (SARS-CoV e SARS-CoV-2) per entrare nelle cellule bersaglio (Hoffmann M et al, 2020). L'interazione tra l'ACE2 e la proteina "spike" dei coronavirus è stata studiata ed individuata come un fattore chiave della trasmissibilità dei virus. SARS-CoV-2 infetta principalmente le cellule epiteliali alveolari, determinando importanti sintomi respiratori, che sono particolarmente gravi in soggetti affetti da patologie cardiovascolari. Studi in vitro hanno dimostrato che sia l'ACE-inibitore lisinopril che il sartano losartan possono aumentare significativamente l'espressione genica dell'ACE2 cardiaco (di 5 e 3 volte, rispettivamente) (Ferrario CM et

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:
Italia

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretto, 9 – 20133 Milano,
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



al, 2005). Per tale motivo, alcuni autori hanno suggerito di valutare attentamente i potenziali effetti e la sicurezza della terapia con ACE-inibitori/sartani in pazienti con infezione da SARS-CoV-2 (Zheng YY et al, 2020; Watkins J, 2020).

Dall'altro lato, diversi studi condotti su SARS-CoV e verosimilmente estendibili anche a SARS-CoV-2, sembrano suggerire il contrario (Gurwitz D, 2020). È stato infatti dimostrato che il legame della proteina *spike* dei coronavirus al recettore ACE2 determina una *down-regulation* di ACE2. Ciò, a sua volta, determina una eccessiva produzione di angiotensina ad opera dell'enzima ACE, che viene in minor misura convertito nell'eptapeptide vasodilatatore angiotensina 1-7 da parte dell'ACE2. Questo fenomeno contribuisce al danno polmonare, in quanto la stimolazione dei recettori dell'angiotensina determina un aumento della permeabilità vascolare a livello polmonare (Imai et al, 2005; Kuba et al, 2005). Dunque, una maggiore espressione di ACE2, conseguente al trattamento cronico soprattutto con sartani in pazienti affetti da SARS-CoV-2, potrebbe paradossalmente proteggerli da conseguenze polmonari gravi, piuttosto che metterli a rischio. Questo potrebbe essere dovuto a due complementari meccanismi d'azione: il blocco, da parte dei sartani, dell'eccessiva attivazione dei recettori dell'angiotensina causata dall'infezione virale e l'*up-regulation* dell'ACE2, con la conseguente riduzione della produzione di angiotensina da parte dell'ACE e l'aumento della produzione del vasodilatatore angiotensina 1-7 (Gurwitz D, 2020, de Wit et al, 2016).

Evidenze cliniche su beneficio-rischio di switch da e verso ACE-inibitori/sartani

Gli ACE-inibitori ed i sartani sono correntemente approvati (con alcune differenze tra molecole) per il trattamento di importanti patologie croniche quali ipertensione, scompenso cardiaco, nefropatia glomerulare diabetica conclamata, e prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto.

Ad oggi non esistono evidenze scientifiche, derivate da studi clinici, in alcuna indicazione d'uso approvata, che sostituire l'ACE-inibitore o sartano con altro anti-ipertensivo (o viceversa) in pazienti ben controllati farmacologicamente sia associato ad effetto protettivo o negativo verso l'infezione da SARS-CoV-2 e specificamente alla prognosi della malattia ad esso correlata (COVID-19).

La Chongqing Medical University sta attualmente conducendo uno studio osservazionale retrospettivo che ha l'obiettivo di valutare le differenze

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente: Italia

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretto, 9 – 20133 Milano,
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



cliniche tra i pazienti adulti ipertesi affetti da COVID-19 trattati con ACE-inibitori e quelli non trattati con ACE-inibitori. Questo studio sarà completato entro il 30 Aprile 2020 (clinicaltrials.gov, NCT04272710).

Gli stessi editoriali sopra riportati testualmente riportano che: “Rimane controverso se i pazienti con infezione da SARS-CoV-2 ed ipertensione che stanno assumendo ACE-inibitori o sartani debbano sostituirli con altri anti-ipertensivi ed ulteriori evidenze sono necessarie” (Zheng YY et al, 2020) e “l’ipotesi di utilizzare i sartani in pazienti con infezione da SARS-CoV-2 prima che sviluppino sindrome da distress respiratorio acuta rimane non dimostrata” (Gurwitz, 2020).

Pertanto, in attesa che nell’immediato futuro nuove evidenze scientifiche siano pubblicate appare opportuno ricordare che eventuali *switch* tra differenti classi di anti-ipertensivi, che sono terapie efficaci e consolidate nella prevenzione e trattamento di malattie croniche quali ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, diabete e insufficienza renale, fatti allo stato attuale solo sulla base di ipotesi molecolari, verificate solo in vitro, espone una popolazione di pazienti estremamente fragili ad un potenziale aumento di rischio di eventi avversi cardiovascolari quali ipertensione non controllata/ipotensione sintomatica e potenzialmente anche di aggravamento delle condizioni croniche sopra menzionate.

Urge la conduzione di studi farmacoepidemiologici e, laddove possibile, studi sperimentali clinici per suffragare le ipotesi su ruolo protettivo/dannoso di ACE-inibitori/sartani nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2.

In merito all’ipotesi di utilizzare farmaci ACE-inibitori e sartani anche in persone sane a fini profilattici, appare opportuno ricordare che tali farmaci vanno solo ed esclusivamente utilizzati per il trattamento delle patologie per cui vi è indicazione nella scheda tecnica dei farmaci. Ed inoltre non c’è nessuna prova definitiva sia biologica sia clinica che ACE-inibitori o sartani possano svolgere un ruolo protettivo nella COVID-19.

Nessuna autorità regolatoria a livello mondiale ad oggi ha raccomandato alcuno *switch* da e verso ACE-inibitori/sartani e su questo aspetto si sono già espresse Società Scientifiche (vedi comunicato della Società Italiana dell’Ipertensione Arteriosa, 2020; Guida clinica COVID19 della Società Italiana di Cardiologia, 2020; Position statement dell’European Society of Cardiology – Hypertension Council).

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:
Italia

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretto, 9 – 20133 Milano,
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



Bibliografia

de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews. Microbiology* 2016, 14: 523–534.

GIORGIO RACAGNI
Presidente

Farmaci anti-ipertensivi e rischio di COVID-19. Il comunicato della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA), 13 Marzo 2020: <https://siia.it/notizie-siia/farmaci-antiipertensivi-e-rischio-di-covid-19-il-comunicato-della-siia/>

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005; 111: 2605-10.

CARLA GHELARDINI
Segretario

Guida clinica COVID-19 per cardiologi, Società Italiana di Cardiologia, 11 marzo 2020 (<https://www.sicardiologia.it/public/Documento-SIC-COVID-19.pdf>).

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020;1–4.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv* 2020:2020.01.31.929042.

Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005; 436: 112–116.

Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Penninger JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Medicine* 2005; 11: 875–879.

Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:
Italia

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretto, 9 – 20133 Milano,
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. Trends Pharmacol. Sci. 2004, 25, 291–294.

Watkins J. Preventing a covid-19 pandemic. BMJ. 2020 Feb 28;368:m810.
Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. [COVID-19 and the cardiovascular system.](#)
Nat Rev Cardiol. 2020 Mar 5. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente: Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto: Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario: Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it