

## **LA TERAPIA DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA NEL CONTROLLO DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE.**

*Paoletti Vincenzo, Labbadia Giancarlo*

### ***Introduzione***

L'ipertensione arteriosa è una condizione associata ad aumentato rischio di danno vascolare d'organo (cuore, cervello, reni). Ne consegue che il controllo dei valori pressori è essenziale nella prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria.

Tuttavia un buon controllo della pressione arteriosa non sempre si correla con una sufficiente riduzione della morbilità e mortalità da malattie cardiovascolari o almeno non in tutta la popolazione in trattamento (1). Infatti l'ipertensione arteriosa è spesso associata a disturbi metabolici (dislipidemie, diabete, sindrome metabolica) o ad altri fattori di rischio (fumo, ridotta attività fisica) che possono spiegare l'insuccesso della sola terapia antiipertensiva nel ridurre il rischio cardiovascolare di questi soggetti.

L'importanza della prevenzione delle malattie vascolari e della conseguente necessità di ricorso a tutte le possibili strategie di intervento è ampiamente documentata dai dati forniti dal Framingham Heart Study (2) nonché dai ben conosciuti dati sulla incidenza epidemiologica di queste malattie.

Infatti più del 60 % di uomini e donne ultra-quarantenni possono sviluppare la malattia aterotrombotica ed in particolare gli individui colpiti dopo i 60 anni vedono ridurre la loro aspettativa di vita di circa 10 anni a confronto dei sani. In aggiunta tutte le manifestazioni aterotrombotiche prevedono un incremento di rischio di un secondo evento ischemico anche in distretti non colpiti dalla manifestazione principale.

### ***Inquadramento fisiopatologico del rischio cardiovascolare: ruolo della disfunzione endoteliale***

Recenti studi e dati epidemiologici, riguardanti i meccanismi causali delle malattie cardiovascolari, hanno evidenziato un modello di sviluppo patogenetico univoco del danno vasale collegato all'ipertensione arteriosa e all'aterosclerosi (3, 4).

Queste condizioni sono del resto a loro volta collegate a concomitanti fattori di rischio ed entrambe poi sviluppano nel tempo il sovvertimento strutturale e funzionale dell'apparato vascolare.

Alla luce delle attuali conoscenze il sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) è considerato, tra i meccanismi fisiopatologici connessi all'ipertensione arteriosa, uno dei principali mediatori del danno cardiovascolare.

In particolare l'angiotensina II risulta essere un potente mediatore di stress ossidativo, capace inoltre di stimolare la liberazione di citochine e l'espressione di molecole di adesione leucocitarie, a loro volta propiziatrici di fenomeni infiammatori di parete.

Le cellule infiammatorie di seguito liberano nuovi enzimi, in particolare ACE, che generando localmente ulteriore angiotensina II moltiplica a cascata il meccanismo in una sorta di feedback positivo (5).

Poiché l'angiotensina II rappresenta anche un fattore di crescita per le cellule muscolari lisce vasali ed induce la produzione di metalloproteinasi e PAI avremo che la stessa promuove al contempo vasocostrizione, infiammazione, trombosi e rimodellamento vasale.

L'ipertensione nefro-vascolare, associata alla attivazione del sistema renina-angiotensina, costituisce a riguardo un interessante modello di studio applicativo. In questi pazienti

infatti Patrono e coll.(6) hanno dimostrato marcati livelli di perossidazione lipidica ed in particolare livelli superiori a quelli di confronto non solo dei soggetti normali ma anche dei pazienti con ipertensione arteriosa essenziale di pari livello.

Lo stesso gruppo di ricercatori ha poi evidenziato (7) più elevati livelli di attivazione piastrinica (tramite i livelli di escrezione urinaria di 11-deidroTXB<sub>2</sub>) e stress ossidativo negli ipertesi con marcati segni obiettivi di impegno vasale.

L'inizio e lo sviluppo del danno vascolare è verosimilmente collegato, a seguito dell'esposizione ai vari fattori di rischio, al progressivo aumento dello stress ossidativo della parete vasale..

Le funzioni biologiche dell'endotelio sono invero numerose in quanto lo stesso partecipa al controllo dell'emostasi, alle interazioni tra piastrine e leucociti con la parete vasale, al metabolismo delle lipoproteine fino alla presentazione di antigeni di istocompatibilità.

La rottura protratta dell'equilibrio suddetto induce di conseguenza una progressiva disfunzione endoteliale caratterizzata da alterato tono muscolare liscio della parete vasale (da ridotto rilasciamento e/o aumentata costrizione), rapida crescita delle cellule muscolari di parete, anomalie del processo coagulativo e fibrinolitico (iperaggregazione piastrinica, tendenza protrombotica, ridotta liberazione di t-PA e uPA) e non da ultimo induzione di fenomeni infiammatori (8, 9).

Successivamente a queste disfunzioni si sviluppano le alterazioni strutturali di parete come: ipertrofia delle cellule muscolari lisce, rimodellamento di parete, rottura della placca ateromasica, formazione di trombi ed occlusione del lume vasale.

L'ipertensione arteriosa, come detto, esercita nel determinismo di queste alterazioni un proprio ruolo attraverso una alterazione dei sistemi renina-angiotensina e kinina-kallikreina (10).

L'angiotensina II in particolare aumenta la disponibilità di ioni calcio per la contrazione delle cellule muscolari lisce con conseguente vasocostrizione ed ipertensione. In aggiunta stimola la crescita e proliferazione cellulare, i processi ossidativi a livello macrofago e delle cellule dell'endotelio ed incrementa la permibilità vasale.

Va posto in risalto come la disfunzione endoteliale che si accompagna all'ipertensione (11) compaia precocemente già nella fanciullezza (12) nei soggetti con familiarità ipertensiva. Questo farebbe supporre che i vasi di soggetti predisposti geneticamente siano programmati a sviluppare in modo precoce l'evoluzione verso l'ipertensione arteriosa.

A rendere più evidenti gli stretti legami fra ipertensione arteriosa ed aterosclerosi nonché fra ipertensione e fattori di rischio nella genesi del danno vascolare vi sono alcuni dati pubblicati da Nickenig et al. ( 13 ). Questi hanno documentato come vi sia un ruolo diretto rafforzativo ipertensivo della angiotensina II in presenza di elevati livelli di ossidazione lipidica (principalmente LDL) e come l'uso delle statine negli ipercolesterolemici, oltre a ridurne i livelli, normalizzi la risposta pressoria allo stimolo con Ang II. In aggiunta gli stessi AA hanno documentato che l'espressione piastrinica nei confronti del recettore AT1 risulta sovrapponibile e correlata ai livelli plasmatici di LDL ossidate. La disfunzione endoteliale rappresenta quindi una matrice patogenetica comune a tutte le condizioni di rischio cardiovascolare e come tale costituisce un possibile endpoint prospettico di intervento nelle strategie di prevenzione.

## ***La terapia anti-ipertensiva nella riduzione del rischio cardiovascolare globale***

Nella terapia dell’ipertensione arteriosa era inizialmente diffusa l’opinione che a fronte di una uguale riduzione dei livelli pressori sarebbe corrisposto pari beneficio clinico, ponendo quindi l’effetto ipotensivo come end-point surrogato di efficacia sufficientemente valido. La scelta del farmaco antiipertensivo deve invece tenere anche conto delle condizioni di co-morbidità dei pazienti da trattare. Questo al fine di intevenire in modo mirato ed individualizzato sulle varie componenti del rischio cardiovascolare e sulle eventuali già presenti malattie correlate. Ne derivano criteri di scelta dei farmaci antiipertensivi che tengono conto anche di attività accessorie a quelle strettamente antiipertensive.

In particolare gli effetti cosiddetti “ancillari” di alcune categorie di farmaci antiipertensivi, proprio per quanto illustrato in precedenza, hanno destato grande aspettativa nella ipotesi di un loro possibile ruolo nello stabilizzare la funzione endoteliale attraverso meccanismi antiossidativi.

La stessa terapia dell’ipertensione arteriosa essenziale, pur rimanendo primariamente legata al contenimento dei valori pressori nei limiti fissati dalle linee guida internazionali, costituisce oggi parte integrante di un più vasto ed organico programma di intervento finalizzato al controllo del rischio cardiovascolare globale.

Va infatti ricordato che con il termine di malattia cardiovascolare si intende non solo la cardiopatia ischemica nelle sue varie forme cliniche (infarto, angina, insufficienza coronarica) ma anche la malattia cerebrovascolare (ictus, attacchi ischemici transitori etc.), lo scompenso cardiaco e le malattie da danno vascolare periferico.

Diretta conseguenza, nella gestione preventiva primaria dei soggetti a rischio ed in quella secondaria di quanti già colpiti da accidenti cardiovascolari, è la determinazione preventiva dello specifico profilo di rischio di ciascun individuo in rapporto alla presenza dei diversi fattori imputati.

Le cosiddette carte del rischio, ovvero la determinazione predittiva sommatoria individuale del peso delle varie condizioni favorenti il rischio stesso, sono state approntate proprio per definire il rischio individuale attraverso uno strumento semplice e pratico.

La scelta del farmaco antiipertensivo e la sua associazione con altri farmaci (anti-colesterolemici, anti-aggreganti, anti-infiammatori, anti-diabetici etc.) deve essere poi programmata sulle necessità del singolo paziente ed in modo terapeuticamente sinergico. Occorre tuttavia prestare attenzione a non confondere le finalità connesse al trattamento antiipertensivo. Basare il trattamento antiipertensivo solo e direttamente sulla percentuale di rischio cardiovascolare può essere fonte di errore in quanto privileggerebbe risorse e motivazioni sui pazienti più a rischio per lo più anziani sottraendole a quelli di media età e con una ampia aspettativa di vita.

Il trattamento dell’ipertensione arteriosa, in quanto tale, rimane quindi legato ai valori soglia di riferimento. Questo però non sminuisce la più ampia prospettiva di una prevenzione del rischio globale di cui il trattamento antiipertensivo è una delle tante opzioni.

Entrando nel dettaglio delle scelte terapeutiche non c’è dubbio che i più moderni farmaci antiipertensivi (ace-inibitori, inibitori angiotensina II, calcio-antagonisti in particolare) appaiono dotati di una maggiore flessibilità d’azione e capaci di un miglior controllo sugli endpoints intermedi come l’ipertrofia ventricolare sinistra, il danno retinico, le lesioni vascolari e la proteinuria.

I farmaci che antagonizzano il sistema SRAA avrebbero in teoria le maggiori potenzialità per ridurre il danno d’organo collegato all’ipertensione.

Questo del resto è quanto emerge anche da alcuni trials clinici (14).

Sull’importanza del ruolo dell’ACE nella genesi del danno vasale e quindi della ACE-inibizione nel suo contenimento vale poi la pena di ricordare come alcune evidenze

provenienti da studi su materiale vasale (placche carotidee, placche coronariche), prelevati in corso di interventi di rivascolarizzazione, abbiano evidenziato abbondante presenza di ACE nella placca ed in particolare nel suo punto più debole e critico la spalla (15).

Tecniche immunoistochimiche hanno identificato la presenza di ACE nei macrofagi della placca. L'ACE è sovraregolato nella ipertensione e nella evoluzione del processo aterosclerotico e la sua presenza comporta abbondante presenza di ang II e degradazione locale della bradichinina. La carenza di bradichinina riduce la produzione di vasodilatatori di derivazione endoteliale. Gli Ace inibitori ad esempio aumentano la liberazione di NO attraverso meccanismi legati alle bradichinine.

Le varie classi di farmaci antiipertensivi mostrano contrastanti effetti in termini di implementazione della funzione endoteliale tramite meccanismi antiossidativi aggiuntivi (16).

E' soprattutto in test in vitro che sono state documentate attività antiossidanti per varie classi di farmaci antiipertensivi: ace-inibitori, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (17), calcioantagonisti diidropiridinici, alfa-bloccanti e alcuni betabloccanti di più recente introduzione (18)

Un apparente elemento di conferma alle supposizioni che alcuni farmaci antiipertensivi di più recente introduzione siano effettivamente in grado di modulare in modo aggiuntivo alla riduzione dei valori pressori la disfunzione endoteliale viene fornita da uno studio di Schiffrin et al. (19).

Si è infatti visto che la sostituzione di un precedente trattamento antiipertensivo a base di atenololo con un antagonista recettoriale AT1, irbesartan, induceva negli 11 soggetti esaminati una correzione della funzione endoteliale non presente nel primo trattamento. Tuttavia non è al momento possibile stabilire quanto di questa supposta attività aggiuntiva sia in grado di avere un reale impatto in termini di efficacia clinica ed occorrerà quindi attendere le risultanze di specifici studi in corso.,

C'è infatti da rilevare che studi di metanalisi (20) non hanno evidenziato sostanziali differenze in termini di intervento sui singoli endpoints di riferimento clinico tra le varie classi di farmaci antiipertensivi esaminate ed in particolare nel confronto fra vecchi (diuretici e betabloccanti) e nuovi (ace-inibitori, sartani e calcioantagonisti) farmaci.

Più interessanti invece appaiono già le prime risultanze sul sinergismo d'azione tra farmaci antiipertensivi e farmaci ipocolesterolemizzanti (statine) nella riduzione del rischio cardiovascolare globale.

Concreti progressi nella valutazione delle opportunità di trattamento combinato nella cura di soggetti a rischio cardiovascolare viene da diversi trials. Già nello studio REGRESS ( 21) l'associazione di pravastatina e nifedipina aveva documentato un rallentamento dell'evoluzione del processo aterosclerotico superiore a quello ottenuto con la sola statina. Più recenti osservazioni hanno ulteriormente rafforzato tale indicazione.

Lo studio HPS (22) ha posto in risalto il ruolo delle statine nella riduzione, oltre a quella già nota connessa alla cardiopatia ischemica, anche degli accidenti cerebrovascolari, prospettando un efficace sinergismo con i farmaci antiipertensivi.

Ancora più significative poi sono state le risultanze dello studio ASCOT-LLA (23) ove è stato valutato, nella prevenzione degli accidenti cardio e cerebrovascolari, l'impiego, aggiuntivo alla terapia antiipertensiva, della atorvastatina in soggetti con livelli di colesterolo non particolarmente elevati. Lo studio è stato interrotto prematuramente per la evidente superiorità della atorvastatina rispetto al placebo usato in confronto nelle percentuali di riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori.

L'attuale consapevolezza della necessità di ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare attraverso un approccio terapeutico combinato sui vari fattori di rischio ha indotto taluni a propugnare fin da subito l'impiego in associazione precostituita di diversi principi attivi.

In particolare la cosiddetta “polipillola” secondo Wald e Law (24) sarebbe l’associazione di una statina (es. atorvastatina 10 mg o simvastatina 40 mg), di tre diversi farmaci antiipertensivi a dosi ridotte (es. tiazidico, betabloccante, Ace-inibitore), acido folico (0.8 mg) ed infine aspirina (75 mg).

Ne conseguirebbe secondo gli AA una riduzione di eventi cardiaci del 88% e di quelli cerebrovascolari del 80%.

Ma il dato più interessante, in linea col pragmatismo della proposta, è che un terzo di coloro che iniziassero ad assumerla dall’età di 55 anni si garantirebbe circa successivi 11 anni di vita esenti da accidenti cardiovascolari.

E’ auspicabile che in un prossimo futuro la disponibilità di farmaci elettivi sul controllo del danno endoteliale e dotati anche di attività antiipertensiva ci possa fornire nuove opportunità di intervento; consentendoci anche di stabilire il reale impatto di questa ulteriore opportunità terapeutica nella prevenzione cardiovascolare e di passare da suggestive prospettive a nuove realtà. Nella pratica non va tuttavia dimenticato che già semplici modifiche allo stile di vita possono dare significativi risultati anche in questo senso. Si è visto infatti che l’esercizio fisico incrementa il flusso ematico laminare così aumentando la disponibilità di NO e riducendo i valori pressori (25).

## BIBLIOGRAFIA

1. Zanchetti A., Hansson L., Dahlof B., Elmfeldt D., Kjeldsen S., Kolloch R., Larochelle P., McInnes GT., Mallion JM., Ruilope L., Wedel H.: Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. *J Hypertens*, 2001; 19(6), 1149-1159
2. Peeters A., Mamun AA., Willekens F., Benneux L.: A cardiovascular life history. A life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort. *Eur Heart J*. 2002, 23 (6): 458-66
3. Cai H., Harrison D.G.: Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circulation Research* 2000; 87 (10): 840
4. Pepine C.J., Handberg E.M.: The vascular biology of hypertension and atherosclerosis and intervention with calcium antagonists and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clinical Cardiology* 2001; 24 (suppl. V) VI-V5
5. Dzau VJ: Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: A unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047-1052
6. Minuz P., Patrignani P., Gaino S., Degan M., Menapace L., Tommasoli R., Seta F., Capone ML., Tacconelli S., Palatresi S., Bencini C., Del Vecchio C., Mansueto G., Arosio E., Santonastaso CL., Lechi A., Moranti A., Patrono C.: Increased oxidative stress and platelet activation in patients with hypertension and renovascular disease. *Circulation*, 2002; November 26, 2800-2805
7. Minuz P., Patrignani P., Gaino S., Degan M., Faccini G., Tommasoli R., Seta F., Capone ML., Tacconelli S., Fornasiero A., Talamini G., Arosio E., Santonastaso CL., Lechi A., Patrono C. :Determinants of platelet activation in human essential hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 64-70
8. Corseaux D., Olliver V., Fontaine V., Huisse MG., Philippe M., Louedec L., Vranckx R., Ravanat C., Lanza F., Angles-Cano E., Guillen MC, Michel JB.: Hemostasis imbalance in experimental hypertension. *Molecular Medicine* 2002; 8 (4): 169-178
9. Levi M., Van der Poll T., Buller HR.: Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*, 2004, June 8, 109: 2698-2704
10. Ramesh KV., Ashok Shenoy K.: Endothelial dysfunction: many ways to correct-trends that promise. *Indian Journal of Pharmacology*, 2003; 35: 73-82
11. Panza JA, Quyyumi AA, Callahan TS, Epstein SE: Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1145-1151
12. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Arzilli F, Salvetti A: Endothelium-dependent forearm vasodilation is reduced in normotensive subjects with familial history of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20:S193-S195
13. Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhovel F, Bohm M: Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999; 100:2131-2134
14. Yusuf S, Sleight P, Pouge J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin- converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153

15. Fukuhara M, Geary RL, Diz DI, Gallagher PE, Wilson JA, Glazier SS, Dean RH, Ferrario CM: Angiotensin-converting enzyme expression in human carotid artery atherosclerosis. *Hypertension* 2000; 35:353-359
16. Yavuz B, Ilker YM, Turgay C, Faysal G, Hamiyet R, Cemal A, Hakki KI. Effects of antihypertensive agents, alpha receptor blockers, beta blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers, on oxidative stress. *J Hypertens* 2003; vol. 21(6): 1207-1211
17. Klingbeil AU, John S, Schneider MP, Jacobi J, Handrock R, Schmieder RE. Effect of AT1 receptor blockede on endothelial function in essential hypertension *AJH* 2003; 16: 123-128
18. Kobayashi N, Mita S, Yoshida K, honda T, Kobayashi T, Hara K, Nakano S, Tsubokou Y, Matsuoka H. Celiprolol activates eNOS through the PI3K-Akt pathway and inhibits VCAM-1 via NF-kB induced by oxidative stress. *Hypertension*, vol. 42(5) 2003: 1004-1013
19. Schriffin EL, Park JB, Pu Q. Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and endothelial function. *J Hypertens* 2002, vol. 20(1); 71-78
20. Staessen JA, Wang JG, Thijs L.: Cardiovascular prevention and blood pressure reduction:a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens*, vol. 21 (6): 2003: 1055- 1076
21. Jukema JW, ZwindermanAH, van Boven AJ, Reiber JH, Van der LaarseA, Lie KI, Bruschke AV.: Evidence for a synergistic effect of calcium channel blockers with 1 lipid-lowering therapy in retarding progression of coronary atherosclerosis in symptomatic patients with normal to moderately raised cholesterol levels. The Regress Study Group. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; vol.16(3): 425-30
22. Heart Protection Study Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22
23. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ACOT-LLA): A multicentre randomised controlled Trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58
24. Wald NJ, Law MR.: A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419-1423
25. Kingwell BA.: Nitric oxide as a metabolic regulator durino exercise: effects of training in health and disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000 ; 27 :239-50.