

RASSEGNA

IMPATTO METABOLICO DELLA TERAPIA ANTI-IPERTENSIVA NEL PAZIENTE DISLIPIDEMICO

Metabolic impact of antihypertensive therapy in hyperlipidemic patients

MARCO BUCCI¹, FRANCESCO CIPOLLONE^{1,2}

¹Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università di Chieti;

²Istituto di Clinica Geriatrica, Università "G. D'Annunzio" - Chieti

SUMMARY

Effective treatment of hypertension determines undoubted benefits in preventing cardiovascular events. All anti-hypertensive drugs available to date are potentially usable to start a monotherapy treatment, but in most cases a polytherapy is needed and it that can be made by combining drugs with a synergistic action.

However, beyond the reduction of blood pressure, based on the mechanism of action and its side effects of each drug class, current guide lines recommend to choose the drug/drugs for a "personalized" anti-hypertensive treatment according to the patient's global cardiovascular risk, the co-existence of other metabolic disorders and the presence or absence of organ damage. For example, in hypertensive patients with concomitant metabolic disorder (e.g. dyslipidemia), the use of drugs acting on RAAS, the alpha1 antagonists and the calcium channels blockers is recommended, whereas diuretics and beta blockers may have harmful side effects. The article summarizes the pros and cons of different antihypertensive drugs in terms of efficacy and tolerability and helps to do a rational choice for treatment in dyslipidemic patients.

Key words: *High cardiovascular risk patient, poly-pharmacy, antihypertensive drugs, metabolic effects, dyslipidemia.*

Dati epidemiologici

Le patologie che maggiormente influenzano la mortalità cardiovascolare (CV) sono l'ipertensione, l'ipercolesterolemia e il dia-

bete (che spesso è, a sua volta, l'esito di situazioni preesistenti come il sovrappeso e l'obesità), responsabili, rispettivamente, del 55%, del 27% e del 18% delle morti per cause CV. Tali patologie, inoltre, assorbono rispettivamente il 46%, il 30% e il 24% della spesa sanitaria nell'ambito delle patologie CV (1).

Nei pazienti ultra-sessantacinquenni, i fattori di rischio che maggiormente si associano alle quattro principali patologie CV

Indirizzo per la corrispondenza

Prof. Francesco Cipollone
Dipartimento di Medicina e Scienze
dell'Invecchiamento
Clinica Geriatrica, Università di Chieti
E-mail: fcipollone@unich.it

(cardiopatía ischemica, scompenso cardiaco, fibrillazione atriale e stroke) sono l'ipertensione e l'ipercolesterolemia, spesso presenti nello stesso paziente: il 65% di tutti i pazienti ipertesi ha anche una dislipidemia e il 48% di tutti i pazienti dislipidemici è anche iperteso (2). Diversi studi epidemiologici avevano già dimostrato che, nei pazienti ipertesi di diversa etnia, l'ipercolesterolemia era presente in oltre la metà dei casi, più nei maschi che nelle femmine, più nei bianchi (78%) che nei neri (57%) (3).

Già oltre 20 anni fa, il più grande trial osservazionale sui vari fattori di rischio CV (MRFIT) aveva chiaramente dimostrato che la mortalità per cause CV era più elevata nei pazienti che contemporaneamente avevano valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) e di colesterolo totale più alti (4).

In quegli stessi anni, un vecchio studio norvegese (5) aveva dimostrato che i pazienti che avevano una pressione arteriosa diastolica (PAD) più elevata (>99 mmHg), avevano anche valori di colesterolo totale più alti e questo, specie nei soggetti di più giovane età, comportava un aumento del loro rischio CV a 8 anni del 30%.

Due successivi megatrials svoltisi negli USA esclusivamente su uomini (Physicians' Health Study) (6) e donne (Women's Health Study) (7) hanno confermato che il rischio di sviluppare ipertensione aumenta in modo proporzionale all'aumento del colesterolo totale e, ancor più, del non-HDL-colesterolo (non-HDL-C). Tale dato è stato più recentemente confermato anche da uno studio prospettico italiano (8) che, in una vasta coorte di individui non trattati, ha trovato una significativa correlazione tra i livelli di LDL-colesterolo (LDL-C) e di Apolipoproteina-B (Apo-B) e i valori della PAS, ancor più forte nei soggetti più giovani.

Evidenze del trattamento

Queste evidenze di tipo epidemiologico, sono state altresì confermate dai risultati degli studi di intervento. Già trent'anni fa, utilizzando i dati del MRFIT, si era visto che la mortalità CV si riduceva in funzione della riduzione della PAS durante trattamento antiipertensivo e degli altri fattori di rischio, tra cui il colesterolo (all'epoca non c'erano le statine) (9).

Sorprendentemente, già in questo studio di oltre 30 anni fa, si era osservato che i risultati migliori si ottenevano con il trattamento concomitante di tutti i fattori di rischio ma che, nei pazienti oltre i 65 anni, riduzioni della PAS/PAD al di sotto di valori di 150/85 mmHg (quelli accettati anche dalle attuali linee guida) non producevano ulteriori benefici.

Negli anni successivi, è stato confermato che una riduzione dei valori di PA di 2 mmHg determina una riduzione del 7% del rischio di eventi cardiovascolari fatali e del 10% del rischio di eventi cerebrovascolari fatali (10).

Inoltre, nei pazienti con cardiopatía ischemica, il trattamento intensivo, tale da portare a target sia i livelli di LDL-C (<70 mg/dL) che di PAS (<120 mmHg), portava ad una riduzione del volume totale delle placche e addirittura alla possibilità di regressione della placca (11).

Tuttavia, sia nei pazienti a basso rischio (oltre il 60%), che nei pazienti ad alto rischio (circa il 40%), anche a dispetto del raggiungimento dei target terapeutici per la PA e l'LDL-C, restava una significativa quota di rischio residuo (12).

Questa residua quota di rischio potrebbe essere dovuta ai potenziali effetti dismetabolici attribuibili, nel cronico, ad alcuni farmaci antiipertensivi, per cui, data la frequente associazione di ipertensione,

dislipidemia e diabete nei pazienti ad alto rischio CV, maggiori sforzi dovrebbero essere fatti nella scelta del trattamento, preferendo quelle classi di farmaci che hanno minori effetti sul profilo metabolico ed anche lipidico.

Effetti dei farmaci antiipertensivi sul profilo metabolico

Com'è noto, i farmaci antiipertensivi sono suddivisi in 6 classi principali, tutti in varia misura efficaci nel ridurre i valori presso-

Tabella I - Classificazione dei farmaci antiipertensivi e loro meccanismo d'azione.

Classe	Molecola	Azione sul metabolismo
Diuretici	<i>Tiazidici</i> [1] Clorotiazide Clortalidone Idroclorotiazide	<i>Dell'ansa ("drastici")</i> [2] Furosemide Torasemide
	<i>Sulfonamidi</i> [3] Indapamide (tiazidico-simile)	[1] ↑ TGL ↑ CT ↑ LDL-C ↓ HDL-C [2] ↑ TGL (transitorio) ↑ CT (transitorio) [3] non interferisce col metabolismo lipidico
Alfa bloccanti	Alfuzosina Doxazosina Prazosina	Tamsulosina Terazosina
Beta bloccanti	Acebutololo Atenololo Bisoprololo Carvedilolo Labetalolo	Metoprololo Nebivololo [4] Timololo
Calcio antagonisti	<i>Benzotiazepine</i> Diltiazem	<i>Difenilalchilamine</i> Verapamil
	<i>Diidropiridine</i> Amlodipina Barnidipina Felodipina Isradipina Lacidipina	<i>Lercanidipina</i> Nicardipina Nifedipina Nisoldipina Nitrendipina
Ace-inibitori	Benazepril Captopril Cilazapril Delapril Enalapril Fosinopril Lisinopril	Moexipril Perindopril Quinapril Ramipril Trandolapril Zofenopril
Antagonisti dei recettori AT1	Candesartan Eprosartan Irbesartan Losartan	Olmesartan Telmisartan Valsartan

TGL = Trigliceridi; CT = Colesterolo Totale; HDL-C = Colesterolo HDL; LDL-C = Colesterolo LDL; HCT = Idroclorotiazide. Gli effetti sono descritti come riportati nei rispettivi foglietti illustrativi.

ri, e con alcuni lievi vantaggi per l'una o l'altra classe nel prevenire o nel trattare le complicanze CV maggiori (cardiopatía ischemica, scompenso, fibrillazione atriale, stroke), ma con effetti diversi sui principali parametri metabolici (colesterolo totale, HDL-C, trigliceridi, glicemia, sensibilità all'insulina) (Tabella 1).

Questo aspetto è particolarmente importante nel momento in cui si debba scegliere la migliore strategia terapeutica in un paziente che, all'ipertensione, associa una situazione di dismetabolismo (dislipidemia, sindrome metabolica o diabete) per cui è ad alto rischio CV e necessita di tutti gli sforzi per raggiungere i target terapeutici.

Diuretici

Idiuretici tiazidici (D) - che, alle dosi di 12,5-25 mg, mediamente riducono la PA di circa 10 mmHg e agiscono in utile sinergia con altri farmaci che bloccano il RAAS - hanno tuttavia una serie di effetti collaterali, che si osservano più comunemente nelle terapie croniche non controllate e con i dosaggi più alti (50-100 mg) (Figura 1).

Tra questi ricordiamo:

- l'ipokaliemia, che a sua volta può determinare dolore e fatica muscolare e portare all'abbandono della terapia;
- l'aumento dell'uricemia (per inibizione dell'escrezione di acido urico) con conseguente rischio di attacchi gottosi;
- gli effetti sul profilo lipidico (aumentano il colesterolo totale, i trigliceridi e l'LDL-C): aumentano il rischio di ictus, controbilanciato però dagli effetti sulla PA, che si traducono in una riduzione di tale rischio;
- l'iperglicemia (conseguente all'inibizione del rilascio di insulina - a sua volta dovuta alla deplezione di potassio - e alla progressiva riduzione della sensibilità

all'insulina: entrambe queste condizioni aumentano il rischio diabetogeno).

In corso di terapia cronica con diuretici (come può facilmente avvenire nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, nei quali spesso si ritrovano coesistenti ipertensione, dislipidemia mista e diabete o iniziale ridotta tolleranza ai carboidrati), è quindi opportuno monitorare tali parametri nel tempo. Se correttamente monitorati (anche attraverso un ECG, per controllare che la durata del Q-T non si allunghi) il rischio di una delle più gravi complicanze (la "torsione di punta" del ventricolo sinistro) risulta molto basso.

Per quanto riguarda gli effetti sul profilo lipidico, il vecchio studio TOMHS (13) aveva confrontato fra loro i vari farmaci antiipertensivi all'epoca in uso: Acebutololo, Amlodipina, Clortalidone, Doxazosina, Enalapril. Tutti riuscivano a ridurre il colesterolo di un 10% circa e i trigliceridi fino al 20% ma, se confrontati col placebo (rispettivamente -5 e -15%), questi risultati si traducevano in un lieve beneficio per Doxazosina (alfa-bloccante) ed Enalapril (ACE-inibitore), mentre con Acebutololo (beta-bloccante)

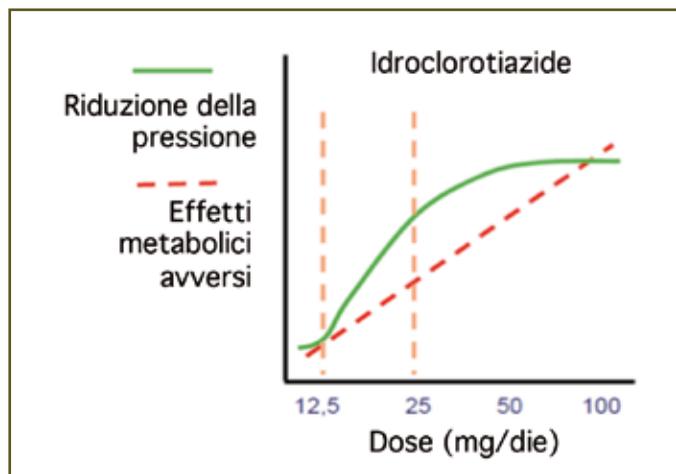


Figura 1 - Effetti collaterali = ipokaliemia, ipercolesterolemia e iperglicemia. Adattata da (13).

e Clortalidone (diuretico tiazidico) si assieva ad un effetto negativo. Tale dato era stato per certi aspetti confermato anche da un altro megatrial storico, l'ALLHAT, in cui, a parità di efficacia antiipertensiva, e in assenza di differenze per quanto riguarda l'incidenza di eventi CV fatali e non, il clortalidone si era dimostrato meno efficace di Amlodipina e Lisinopril nel ridurre i livelli di colesterolo (15).

Per ovviare, in particolar modo, ai pericolosi effetti legati all'ipokaliemia, si possono associare allo schema terapeutico i cosiddetti *diuretici risparmiatori di potassio* (es. Amiloride), oppure si possono usare i *diuretici tiazidici modificati* (es. Indapamide), che a loro vantaggio hanno una maggiore durata di azione (fino a 18 ore) e soprattutto una neutralità sul profilo lipidico, pur in presenza di altri effetti collaterali minori. L'indapamide ha mostrato una buona efficacia antiipertensiva sia in duplice che in triplice associazione con gli ACE-inibitori (Perindopril) e i calcio-antagonisti (Amlodipina): un recente studio multicentrico ha evidenziato il raggiungimento del target pressorio in pazienti con pregresso scarso controllo della PA, rilevata sia mediante misurazioni in corso di visita medica sia mediante ABPM (16).

I *diuretici dell'ansa*, infine, a loro volta gravati da potenziali effetti collaterali, non dovrebbero essere usati per il trattamento cronico dell'ipertensione ma riservati solo ai casi complicati (insufficienza cardiorespiratoria, scompenso cardiaco congestizio, marcata ritenzione di liquidi).

Beta-bloccanti

Nel suo insieme, la classe dei beta-bloccanti - almeno quelli di più vecchia generazione - ha effetti analoghi a quelli dei diuretici. Attraverso il blocco del recettore beta (beta1, beta2, beta3) i beta-bloccanti:

- riducono la stimolazione della lipoprotein-lipasi del muscolo scheletrico, riducendo il catabolismo delle lipoproteine ricche di trigliceridi;
- riducono la secrezione epatica di VLDL;
- inducono alterazioni del pattern lipidico mediata dalla insulino-resistenza e aumentano la trigliceridemia post-prandiale (17).

Tuttavia, i beta1-bloccanti di ultima generazione (es. nebivololo) hanno minori effetti metabolici e dunque risultano preferibili per il trattamento in cronico dell'ipertensione, anche in associazione con altre classi di farmaci (18).

Il nebivololo, ad es., un beta1-antagonista selettivo, lipofilo, ha proprietà vasodilatrici dirette in quanto aumenta la biodisponibilità di NO: proprio questo meccanismo di azione lo rende particolarmente utile in quelle popolazioni di pazienti in cui la disfunzione endoteliale è maggiormente pronunciata (es. diabete mellito, obesità) (19). Tale meccanismo sembra essere alla base anche dell'effetto benefico sulla rigidità arteriosa (un marcatore di danno d'organo subclinico), la cui valutazione, semplice e non invasiva, è stata raccomandata anche nelle più recenti stesure delle Linee Guida ESC per la gestione del paziente iperteso (20, 21). Infine, il profilo metabolico neutro ne favorisce l'utilizzo nel trattamento dei pazienti ipertesi con comorbidità dismetaboliche (diabete e dislipidemia) (22).

Alfa-bloccanti

Gli antagonisti selettivi dei recettori adrenergici alfa, per le loro caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche, sono particolarmente efficaci nelle terapie antiipertensive di associazione. Da un punto di vista farmaco-dinamico, presentano, infatti, una lunga durata di azione nell'ar-

co delle 24 ore. Per quanto concerne il meccanismo di azione, agiscono antagonizzando il legame della noradrenalina ai recettori alfa-1 e determinano in tal modo una vasodilatazione periferica; a questa consegue l'attivazione riflessa del sistema nervoso simpatico (SNS) che, a sua volta, agisce sia direttamente che attraverso un'attivazione del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS): proprio per questo, l'associazione con farmaci che influenzano il RAAS e con i beta-bloccanti si mostra particolarmente vantaggiosa (23). Una sotto-analisi dello studio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) (24) ha mostrato come l'aggiunta della doxazosina, come terza linea di terapia, a un ACE-inibitore e a un calcio-antagonista, determinava il raggiungimento del target pressorio nei pazienti con valori di PA >140/90 mmHg.

Gli alfa-bloccanti sono generalmente ben tollerati, anche se tra gli effetti avversi più frequenti va inclusa l'ipotensione ortostatica; l'utilizzo di tali farmaci va, pertanto, attentamente valutato nei soggetti anziani, con neuropatia diabetica e sodio-depleti (es.: pazienti in terapia con diuretici).

Un importante effetto ancillare degli alfa1-bloccanti è quello sul profilo metabolico. Oltre a migliorare l'insulino-resistenza (25), gli alfa1-bloccanti hanno mostrato una riduzione della colesterolemia totale e della trigliceridemia e un aumento dei valori della colesterolemia HDL (26); tali effetti sono mediati da un aumento del numero dei recettori LDL, una riduzione dell'attività dell'HMG Co-A reductasi, una riduzione della sintesi di VLDL e un'aumentata attività della Lipoprotein-lipasi (27).

Calcioantagonisti

I calcioantagonisti, notoriamente suddivisi in diidropiridinici e non-diidropiridinici

(Tabella 1), non hanno significativi effetti sui vari parametri metabolici.

L'amlodipina, senz'altro la molecola più utilizzata nell'ambito della classe per il trattamento dell'ipertensione, ha un effetto lievemente ipocolesterolemizzante e migliora, seppur di poco, la sensibilità all'insulina, cosa che la pone tra i farmaci da considerare nei pazienti con sindrome metabolica o diabete conclamato (28).

Anche la lercanidipina, altro calcio-antagonista non-diidropiridinico di III generazione, a lunga emivita, ha mostrato una buona efficacia anti-ipertensiva con un'azione favorevole da un punto di vista metabolico: in particolare l'aggiunta della lercanidipina alla terapia con ACE-i e sartani (ARBs) ha mostrato, oltre alla riduzione dei valori di pressione arteriosa, anche una riduzione dei valori di glicemia e trigliceridemia (8).

Farmaci che agiscono sul Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS): Ace-inibitori e Sartani

Gli Ace-inibitori e i sartani hanno contribuito in maniera clinicamente rilevante all'ottimizzazione della terapia dei pazienti ipertesi, lungo tutte le fasi del *continuum* cardiovascolare. Numerosi sono i trial che hanno valutato, oltre all'azione antipertensiva, la capacità di questi farmaci di interferire positivamente con la comparsa e la progressione del danno d'organo a livello cardiaco, cerebrale, renale, vascolare e metabolico.

Come già detto, la presenza concomitante di ipertensione arteriosa e dislipidemia è un rilievo piuttosto frequente nella pratica clinica: uno dei modelli di co-espressione più frequenti è la sindrome metabolica. Oltre che da un punto di vista epidemiologico, i rapporti fra sindrome metabolica e ipertensione arteriosa sono particolarmente stretti anche da un punto di vista

fisiopatologico. Dati derivanti da studi preclinici suggeriscono un'inter-relazione fra i meccanismi che sottendono le dislipidemie e l'attivazione del RAAS, inter-relazione che conduce, mediante processi comuni (formazione delle specie reattive dell'ossigeno, apoptosi, trascrizione del fattore NF-kB, espressione di molecole di adesione e citochine, degradazione della NO-sintasi, ...), alle alterazioni dell'ultrastruttura e della funzione della parete vascolare, tipiche dell'aterosclerosi (29).

Alcuni studi preclinici, infatti, hanno mostrato come le *Low Density Lipoproteins* (LDL) inducano un incremento nell'espressione del recettore AT-1 nelle cellule muscolari lisce (*Vascular Smooth Muscle Cells - VSMC*) isolate e in topi ipercolesterolemici; in uno studio del 1999 è stato evidenziato un aumento significativo della densità dei recettori AT-1 a livello piastrinico nei pazienti ipercolesterolemici (vs. pazienti normo-colesterolemici); proprio in questi pazienti, il trattamento con statine determinava una riduzione dei valori di PA precedentemente indotti dall'infusione di angiotensina II e una riduzione nella densità dei recettori AT-1 (30). Anche le lipoproteine HDL sembrano agire mediante una riduzione della densità dei recettori AT-1 (31).

Proprio su tali presupposti sono stati basati alcuni studi volti a valutare gli effetti sul profilo metabolico di farmaci come i bloccanti del recettore AT-1 (sartani), ampiamente utilizzati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa (32). L'effetto favorevole sul profilo lipidico, valutato come riduzione dei valori di colesterolo e trigliceridi, sembra manifestarsi in maniera eterogenea tra le diverse molecole appartenenti a tale categoria. Nello studio RENAAL (33), ad esempio, losartan ha determinato una progressiva riduzione dei valori di LDL-C durante il periodo di osservazione; nello

studio STAR (34) telmisartan ha determinato una riduzione significativa dei valori di colesterolo totale indipendentemente dal concomitante utilizzo delle statine.

I meccanismi alla base di tale attività metabolica non sono del tutto definiti: oltre all'azione sul RAAS, alcuni sartani (telmisartan, ad esempio) sono agonisti parziali del recettore PPAR- γ e sembrano agire proprio tramite questo duplice meccanismo di azione inibendo la proliferazione delle VSMC (35). D'altro canto, è stato ipotizzato che l'azione dei sartani sul metabolismo lipidico potrebbe anche manifestarsi influenzando le proprietà aterogeniche di alcune frazioni lipidiche (es. LDL ossidate) senza necessariamente influire sui meri valori di colesterolemia (36).

Suggerimenti per la scelta del trattamento

L'assenza di effetti metabolici negativi dei farmaci che agiscono sul RAAS, così come dei calcio-antagonisti, ne fanno i farmaci di scelta nel trattamento dei pazienti ipertesi e dislipidemic. In caso di ipertensione di grado lieve, si può iniziare con una monoterapia, scegliendo una molecola dell'una o dell'altra classe in funzione di eventuali altre *compelling indications* (es. ACE-inibitori o sartani in caso di diabete) o evitandoli in caso di possibili controindicazioni (es. calcio-antagonisti in caso di insufficienza venosa). Tuttavia, nella maggior parte dei casi - come dimostrato dai trial di intervento di ambito anti-ipertensivo (37, 38) e come ormai suggerito dalle ultime linee guida - si rende necessario l'utilizzo di una politerapia che sfrutti l'azione sinergica di più farmaci anti-ipertensivi, con la possibilità di utilizzare formulazioni in associazione fissa al fine di migliorare la compliance dei pazienti.

Nei casi di ipertensione moderata-severa, inibitori del RAAS e calcio-antagonisti possono essere usati in associazione fissa o estemporanea, a vari dosaggi da scegliere in base ai valori pressori e alla risposta del paziente. Infine, per i casi più resistenti, sono da poco tempo disponibili sul mercato anche farmaci in triplice associazione preconstituita (perindopril, amlodipina e indapamide, anche questi a diversi dosaggi da scegliere caso per caso), laddove, come diuretico, è presente proprio l'indapamide, dotata, come detto, di minori effetti metabolici rispetto all'idroclorotiazide. Questa triplice associazione ha mostrato particolare efficacia (16) e, nella pratica clinica, può contribuire a migliorare la compliance dei pazienti in politerapia.

Conclusioni

Numerose evidenze scientifiche hanno documentato negli anni i benefici di un efficace trattamento dell'ipertensione arteriosa nella prevenzione degli eventi cardiovascolari.

Le attuali linee guida ESC/ESH per la gestione dell'ipertensione arteriosa confer-

mano che tutti i farmaci anti-ipertensivi disponibili sono candidabili all'utilizzo in monoterapia ma, indipendentemente dal farmaco utilizzato, la monoterapia risulta efficace solo in un numero limitato di pazienti e, nella maggior parte dei casi, si rende necessario l'utilizzo di una politerapia, con la possibilità di utilizzare formulazioni in associazione fissa al fine di migliorare la compliance dei pazienti.

Tuttavia, al di là della riduzione dei valori di pressione arteriosa, le stesse Linee Guida consigliano di operare la scelta del trattamento anti-ipertensivo in relazione al profilo di rischio cardiovascolare globale del paziente, alla coesistenza di altri disordini metabolici e di danno d'organo: la conoscenza del meccanismo di azione e degli effetti collaterali propri di ogni classe farmacologica consente una scelta mirata e "personalizzata". Nel paziente affetto da ipertensione arteriosa e concomitante disordine metabolico (es. dislipidemia), le linee guida consigliano l'utilizzo preferenziale di farmaci che agiscono sul RAAS, dei calcio antagonisti e degli alfa1 bloccanti, attribuendo invece ai diuretici e ai beta-bloccanti possibili contro-indicazioni.

RIASSUNTO

Un efficace trattamento dell'ipertensione arteriosa determina indubbi benefici nella prevenzione degli eventi cardiovascolari. Tutti i farmaci anti-ipertensivi disponibili sono potenzialmente utilizzabili per iniziare un trattamento in monoterapia, ma nella maggior parte dei casi è necessaria una poli-terapia che potrà essere fatta associando farmaci che abbiano un'azione sinergica.

Tuttavia, al di là della riduzione dei valori di pressione arteriosa, le Linee Guida consigliano di scegliere, sulla base del meccanismo di azione e degli effetti collaterali propri di ogni classe farmacologica, il farmaco/i farmaci per un trattamento anti-ipertensivo "personalizzato" in base al profilo di rischio cardiovascolare globale del paziente, alla coesistenza di altri disordini metabolici e alla presenza o meno di danno d'organo. Nel paziente iperteso con concomitante disordine metabolico (ad es. dislipidemia), è consigliato l'utilizzo di farmaci che agiscono sul RAAS, dei calcio antagonisti e degli alfa1 bloccanti, in quanto la maggior parte dei diuretici e beta-bloccanti possono avere effetti collaterali dannosi.

L'articolo riassume le evidenze in termini di efficacia e tollerabilità delle diverse classi di antiipertensivi e guida ad una scelta razionale del trattamento antiipertensivo nei pazienti dislipidemici.

Parole chiave: *Paziente ad alto rischio cardiovascolare, poli-terapia, farmaci antiipertensivi, effetti metabolici, dislipidemie.*

Questionario di autovalutazione

- 1) **Quale tra le seguenti classi di farmaci antiipertensivi esplica i più significativi e duraturi effetti sul metabolismo lipidico?**
 - a) alfa-bloccanti
 - b) diuretici tiazidici
 - c) ACE-inibitori

- 2) **Quale tra le seguenti strategie terapeutiche andrebbe usata con maggiore cautela in un paziente con sindrome metabolica?**
 - a) Sartani + Calcioantagonisti
 - b) Beta-bloccanti + idroclorotiazide
 - c) ACE-inibitori + Calcioantagonisti + Indapamide

- 3) **Quali effetti esplicano i calcioantagonisti sul profilo lipidico del paziente?**
 - a) Aumentano i livelli di colesterolo totale e LDL
 - b) Aumentano significativamente i trigliceridi
 - c) Non hanno significativi effetti

- 4) **Quale tra le seguenti strategie terapeutiche offre il miglior rapporto rischio (di alterazioni sul profilo lipidico) / beneficio (in termini di riduzione dei valori pressori)?**
 - a) Sartani + Calcioantagonisti in associazione preconstituita
 - b) Beta-bloccanti + idroclorotiazide ad alto dosaggio
 - c) Alfa + Beta-bloccanti in associazione estemporanea secondo le esigenze del paziente

- 5) **Che tipo di effetto esplicano i diuretici dell'ansa sul metabolismo lipidico?**
 - a) Aumentano transitoriamente i livelli di colesterolo totale e trigliceridi
 - b) Aumentano significativamente e persistentemente i livelli di LDL colesterolo
 - c) Non hanno significativi effetti

Indice delle abbreviazioni

ABPM = Ambulatory Blood Pressure Monitoring (= Monitoraggio pressorio delle 24 ore)

ACE-i = ACE-inibitori (Inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina)

ARBs = Angiotensin II T1 Receptors Blockers (= Inibitori del Recettore T1 dell'Angiotensina II)

CV = Cardiovascolare

ECG = Elettrocardiogramma

HDL-C = HDL-Colesterolo (il cosiddetto colesterolo "buono")

LDL = Low Density Lipoproteins (= Lipoproteine a bassa densità)

LDL-C = LDL-Colesterolo (il cosiddetto colesterolo "cattivo")

NO = Nitric Oxide (= ossido nitrico)

PA = Pressione Arteriosa

PAD = Pressione Arteriosa Diastolica

PAS = Pressione Arteriosa Sistolica

RAAS = Sistema Renina Angiotensina-Aldosterone

SNS = Sistema Nervoso Simpatico

VLDL = Very Low Density Lipoproteins (= Lipoproteine a densità molto bassa): nel sangue veicolano in particolare i trigliceridi.

Indice degli acronimi degli studi citati

ALLHAT = Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial.

ASCOT = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial

MRFIT = Multiple Risk Factors Intervention Trial

RENAAL = Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan

STAR = Saga Telmisartan Aggressive Research

TOMHS = Treatment Of Mild Hypertension Study

Glossario

Apo-B: Apolipoproteina B. Le apolipoproteine sono proteine capaci di legare i lipidi e sono costituenti delle lipoproteine, aggregati molecolari deputati al trasporto di colesterolo e trigliceridi attraverso la circolazione ai vari tessuti e organi. In particolare, le Apo-B (B100 e B48) sono deputate al trasporto dal fegato ai tessuti; Apo-B100 si lega poi al recettore per l'LDL-C.

HMG Co-A: Hydroxy-Methyl-Glutaryl Coenzima-A (= Idrossi-Metil-Glutaryl-Coenzima-A). È l'enzima chiave per la sintesi del colesterolo ed è il bersaglio farmacologico dei principali farmaci ipocolesterolemizzanti, le statine, che su di esso esplicano un'azione inibitrice.

NF-κB: Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells. è un complesso proteico funzionante come fattore di trascrizione. NF-κB si può trovare in tutti i tipi di cellule ed è interessata in tutte le reazioni delle cellule agli stimoli, quali stress, citochine, radicali liberi, irradiazione con ultravioletti e attacco proveniente dagli antigeni dei batteri o virus.

VSMC: Vascular Smooth Muscle Cells (= cellule muscolari lisce della parete vascolare). La loro aberrante proliferazione costituisce uno dei primi momenti della formazione della placca aterosclerotica.

PPAR-γ: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma. Recettore del glitazone. È un recettore nucleare di secondo tipo che regola il deposito degli acidi grassi e anche il metabolismo del glucosio.

Bibliografia

1. Ezzati M, Vander Hoorn S, Lawes CMM et al. Rethinking the "Diseases of Affluence" Paradigm: Global Patterns of Nutritional Risks in Relation to Economic Development. *Plos One*. 2005; 2: e133.
2. Arnett DK, Goodman RA, Halperin JL et al. AHA/ACC/HHS strategies to enhance application of clinical practice guidelines in patients with cardiovascular disease and comorbid conditions: from the American Heart Association, American College of Cardiology, and US Department of Health and Human Services. *Circulation*. 2014; 130: 1662-1667.
3. O'Meara JG, Kardia SL, Armon JJ, et al. Ethnic and sex differences in the prevalence, treatment, and control of dyslipidemia among hypertensive adults in the GENOA study. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1313-1318.
4. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992; 152: 56-64.
5. Bønaa KH, Thelle DS. Association between blood pressure and serum lipids in a population. The Tromsø Study. *Circulation*. 1991; 83: 1305-1314.
6. Halperin RO, Sesso HD, Ma J, et al. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension*. 2006; 47: 45-50.
7. Sesso HD, Buring JE, Chown MJ, et al. A prospective study of plasma lipid levels and hypertension in women. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2420-2427.
8. Cicero AFG, D'Addato S, Veronesi M, Relationship between blood pressure, cholesterolemia and serum apolipoprotein B in a large population sample: the Brisighella Heart Study. *J Hypertens*. 2012; 30: 492-496.
9. Samuelsson O, Wilhelmsen L, Andersson OK, et al. Cardiovascular morbidity in relation to change in blood pressure and serum cholesterol levels in treated hypertension. Results from the primary prevention trial in Göteborg, Sweden. *JAMA*. 1987; 258: 1768-1776.
10. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360: 1903-1913.
11. Chhatrwalla AK, Nicholls SJ, Wang TH et al. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 1110-1115.
12. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2143-2152.
13. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension*. 2004; 43: 4-9.
14. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al. Tre-

- atment Of Mild Hypertension Study: Final Results. *JAMA*. 1993; 270: 713-724.
15. ALLHAT Research Collaborative Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288: 2981-2997.
 16. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig*. 2014; 34: 701-708.
 17. Brook RD. Mechanism of differential effects of antihypertensive agents on serum lipids. *Curr Hypertens Rep*. 2000; 2: 370-377.
 18. Cheng JW. Nebivolol: a third-generation beta-blocker for hypertension. *Clin Ther*. 2009; 31: 447-62.
 19. Toblli JE, Di Gennaro F, Giani JF et al. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. *Vasc Health Risk Manag*. 2012; 8: 151-160.
 20. Agabiti-Rosei E, Porteri E, Rizzoni D. Arterial stiffness, hypertension, and rational use of nebivolol. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5: 353-360.
 21. ESC/ESH Guidelines Task Force for the management of arterial hypertension). *J Hypertens*. 2013; 31: 1281-1357.
 22. Taylor AA, Bakris GL. The role of vasodilating beta-blockers in patients with hypertension and the cardiometabolic syndrome. *Am J Med*. 2010; 123 (7 Suppl. 1): S21-26.
 23. Black HR. Doxazosin as combination therapy for patients with stage 1 and stage 2 hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003; 41: 866-569.
 24. Chapman N, Chang CL, Dahlöf B et al. ASCOT Investigators. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation*. 2008; 118: 42-48.
 25. Lithell HO. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and the treatment of hypertension. *Am J Hypertens*. 1996; 9: 150S-154S.
 26. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, et al. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med*. 1995; 122: 133-141.
 27. Grimm RH Jr, Flack JM, Grandits GA, et al. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) Research Group. *JAMA*. 1996; 275: 1549-1556.
 28. Arslan Z, Ay SA, Karaman M et al. An additional LDL-lowering effect of amlodipine; not only an antihypertensive? *Clin Exp Hypertens*. 2013; 35: 449-453.
 29. Balkrishna MS, Jawahar LM. Interactions Between the Renin-Angiotensin System and Dyslipidemia: Relevance in the Therapy of Hypertension and Coronary Heart Disease. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 1296-1304.
 30. Nickenig G, Bäumer AT, Temur Y, et al. Statinsensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation*. 1999; 100: 2131-2134.
 31. Van Linthout S, Spillmann F, Lorenz M, et al. Vascular-protective effects of high-density lipoprotein include the downregulation of the angiotensin II type 1 receptor. *Hypertension*. 2009; 53: 682-687.
 32. Taguchi I, Inoue T, Kikuchi M, et al. Pleiotropic effects of ARB on dyslipidemia. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011; 9: 129-135.
 33. Shahinfar S, Lyle PA, Zhang Z, et al. Losartan: lessons learned from the RENAAL study. *Expert Opin Pharmacother*. 2006; 7: 623-630.
 34. Inoue T, Morooka T, Moroe K, et al. Effect of telmisartan on cholesterol levels in patients with hypertension - Saga Telmisartan Aggressive Research (STAR). *Horm Metab Res*. 2007; 39: 372-376.
 35. Yamamoto K, Ohishi M, Ho C et al. Telmisartan-Induced Inhibition of Vascular Cell Proliferation Beyond Angiotensin Receptor Blockade and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Activation. *Hypertension*. 2009; 54: 1353-1359.
 36. Putnam K, Shoemaker R, Yiannikouris F, et al. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 302: H1219-1230.
 37. Bakris GL. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. *Am J Med*. 2004; 116 (Suppl. 5A): 30S-38.
 38. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 895-906.