

FUTURO DELLA TERAPIA ANTIIPERTENSIVA PER LA PREVENZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Giuseppe Bianchi*, Paolo Manunta**

Gli approcci "tradizionali" della terapia antiipertensiva sono riusciti a ridurre dal 20%-30% le complicanze cardiovascolari, tuttavia negli ultimi 15 anni non sono riusciti ad incrementare la percentuale dei pazienti ipertesi trattati adeguatamente. L'estrema eterogeneità dell'ipertensione riguardante i meccanismi, i quadri fisiopatologici, le complicanze d'organo e le risposte alla terapia, che sono alla base della difficoltà di calare nella realtà del singolo paziente i risultati di questi approcci, costituisce una delle cause di questo insuccesso. Che fare? La variabilità genetica è sempre più usata per personalizzare la terapia. Nell'ipertensione questo approccio non ha fornito una risposta univoca soprattutto per la difficoltà di prendere in considerazione i vari fattori confondenti. Però quando questi fattori confondenti sono adeguatamente controllati, i risultati ottenuti sono incoraggianti a proseguire su questo strada. In particolare i risultati di un recente studio americano dimostrano che a parità di riduzione della pressione arteriosa, si può ridurre ulteriormente del 50 per cento il rischio cardiovascolare se si usa un farmaco che interagisce con la sequenza di eventi innescati da una variante genetica che produce ipertensione. Applicati alla situazione italiana questi dati, se confermati da studi adeguati, potrebbero portare ad un risparmio di soli costi diretti che si aggira intorno ad 1 miliardo di euro all'anno.

Parole chiave: Terapia antiipertensiva, prevenzione rischio cardiovascolare

L'approccio "tradizionale" alla prevenzione della cardiopatia ischemica si basa sull'eliminazione dei fattori di rischio quali: ipertensione, colesterolo, fumo, sovrappeso, stress e inattività fisica che nell'insieme costituiscono il rischio globale del singolo paziente. Per quanto riguarda l'ipertensione arteriosa, i recenti trials clinici [1,2] e linee guida [3,4,5] suggeriscono che le varie classi di farmaci antiipertensivi hanno pari efficacia nel ridurre l'incidenza delle cardiomiopatie con un valore che si aggira attorno al 20-30 per cento, nei vari studi. Se fosse veramente così, tutto

sarebbe chiaro (almeno dal punto di vista tecnico-operativo) e l'attività dei vari operatori sanitari in materia di prevenzione si dovrebbe concentrare sull'applicazione sempre più capillare e incisiva di queste norme alla popolazione generale. Fermo restando che tale applicazione deve essere intensificata, una osservazione ed una considerazione denunciano, comunque, i limiti di tale strategia [6]. Studi su popolazioni di vari paesi dimostrano che solo il 25 per cento degli ipertesi ha la pressione arteriosa normalizzata dalla terapia. La restante porzione di pazienti ipertesi,

* Direttore della Cattedra e Scuola di Nefrologia Università Vita Salute, Ospedale San Raffaele - Milano

** Dirigente Medico I livello, Divisione di Nefrologia, Dialisi ed Ipertensione, Ospedale San Raffaele - Milano

o non assume la terapia perchè non sa di essere iperteso (circa il 25 per cento) o non vuole assumere la terapia verosimilmente a causa degli effetti indesiderati che essa comporta (circa il 25 per cento), soprattutto a carico delle varie prestazioni fisiche, intellettuali o sessuali. Infine, il restante 25 per cento assume una terapia insufficiente a normalizzare la pressione arteriosa sempre per i verosimili motivi sopra indicati. Fra paesi industrializzati esiste una notevole variabilità con percentuali di pazienti con pressione arteriosa "normalizzata" dalla terapia oscillante tra l'8 ed il 30 per cento. L'aspetto più importante che deve far riflettere sull'opportunità di continuare ad applicare solo questa strategia è la costanza di queste percentuali negli anni. Infatti, la prima valutazione condotta dallo studio NHANES [7] nel periodo 1976-1980 ha fornito valori percentuali di normalizzazione della pressione nel 10 per cento dei pazienti. Tali valori sono saliti al 29 per cento nel periodo 1988-1991 e sono poi rimasti costanti negli anni. Questa stabilità è presente da almeno 15 anni, nonostante le varie iniziative delle società scientifiche per illustrare e incidere su questo problema, nonché i soldi che l'industria farmaceutica investe nella promozione e vendita di farmaci antiipertensivi (nel 2004 l'ammontare dei ricavi dei farmaci antiipertensivi nei paesi industrializzati è di circa 40 miliardi di dollari).

Sorge quindi un primo quesito: perché l'approccio "tradizionale" non è riuscito ad aumentare la percentuale dei pazienti trattati adeguatamente? E' possibile che in specifici gruppi di pazienti il prezzo da pagare in termini di effetti indesiderati per abbassare la pressione è intollerabile e quindi impedisce un adeguato controllo della pressione arteriosa? Migliaia di studi di vario tipo dimostrano le specifiche caratteristiche delle varie classi di farmaci antiipertensivi in termini di meccanismo d'azione ed effetto farmacodinamico sia nell'animale che nell'uomo, soprattutto per quanto riguarda l'impatto sulla funzione cardiaca e circolo coronarico.

L'equivalenza dei vari farmaci antiipertensivi nel prevenire la cardiopatia ischemica dimo-

strata dai trials clinici [1,2] può essere dovuta o alla non rilevanza delle caratteristiche proprie di ciascuna classe di farmaci per questo effetto preventivo (contraddicendo i risultati degli studi sopra accennati), oppure i trials clinici, così come sono stati pianificati e condotti, sono "inadeguati" a rilevare una eventuale specificità di un farmaco rispetto ad un altro [8].

A questo proposito è opportuno ricordare che:

1) tutti i trattati e riviste sull'ipertensione arteriosa sottolineano l'estrema eterogeneità di questa sindrome per quanto riguarda i meccanismi genetici [9], le alterazioni biochimiche e fisiopatologiche [10], le complicanze d'organo e la risposta alla terapia [11]. Questa eterogeneità però non è mai stata presa in considerazione nei trials clinici sopra menzionati [12];
2) le dimensioni dei trials clinici si basano su considerazioni di potenza statistica atte a valutare un certo effetto (sia terapeutico che preventivo) di un determinato farmaco confrontato al placebo o ad un altro farmaco, in base alla supposta entità di questo effetto misurata precedentemente. I risultati ottenuti sono poi generalmente applicati alla popolazione dei pazienti nel suo insieme.

Questi presupposti non tengono conto dell'eterogeneità sopra menzionata. Ipotizziamo di confrontare l'effetto della penicillina con quello della tetraciclina su 1000 pazienti affetti da broncopolmonite senza conoscere l'agente batterico responsabile di questa malattia nei singoli pazienti, si potrà avere un effetto terapeutico maggiore dell'uno o dell'altro antibiotico a seconda della prevalenza in questa popolazione di agenti infettivi che sono sensibili all'antibatterico in questione.

Anche nell'ipertensione arteriosa i due più recenti trials clinici che hanno coinvolto migliaia di pazienti, hanno dimostrato, in un caso [13], un vantaggio del diuretico, nell'altro un vantaggio degli Ace inibitori [14] nel ridurre il rischio cardiovascolare senza una convincente spiegazione per questa discrepanza.

Quindi i criteri della "evidence based medicine" applicati ai trials clinici sull'ipertensione chiaramente non suppliscono alla mancata

conoscenza sia dell'interazione fra antibiotico e agente infettivo, che è alla base della polmonite, sia dell'interazione fra farmaco ed il meccanismo che è alla base dell'ipertensione. Da qui la scarsa applicabilità dei risultati di questi studi al singolo paziente [15], o ai sottogruppi di pazienti che hanno in comune lo stesso agente infettivo o meccanismo ipertensivante. Se la normalizzazione della pressione arteriosa di per sé, indipendentemente dal meccanismo d'azione del farmaco usato, esaurisse tutta la potenzialità di prevenzione del farmaco in questione, si potrebbe concludere che il problema dell'interazione è irrilevante. D'altra parte, se l'interazione fra meccanismo d'azione del farmaco e meccanismi dell'ipertensione, e sue complicanze d'organo, sono portatrici di uno specifico vantaggio (o svantaggio) preventivo è evidente che noi possiamo migliorare i risultati della terapia con questa strategia. È logico aspettarsi che l'effetto di un farmaco mirato verso il meccanismo o i meccanismi responsabili della patologia attivi meno effetti collaterali dovuti a meccanismi di controregolazione rispetto a quello di un farmaco "sintomatico" [16]. Per cui le implicazioni pratiche e teoriche delle conclusioni finora raggiunte dai trials clinici sono molto rilevanti.

Le difficoltà di classificazione in base ai meccanismi patogenetici dei pazienti ipertesi è stata una delle ragioni che hanno impedito di includere questo aspetto fra le variabili da considerare nei trials clinici sopra accennati. Il futuro della terapia antiipertensiva dipenderà molto dalla nostra capacità di risolvere questo problema.

Che fare? Negli ultimi 15 anni, la variabilità genetica è prepotentemente entrata nei vari approcci terapeutici. La FDA degli USA ha già sponsorizzato incontri a vari livelli sia per regolamentare l'applicazione di questo nuovo approccio per lo sviluppo di nuovi farmaci sia per identificare i pazienti che presentano effetti indesiderati dopo l'assunzione di un determinato farmaco. Molte industrie farmaceutiche raccolgono le informazioni genetiche dei pazienti che partecipano ai trials sui loro farmaci. Tuttavia, l'applicazione della genetica

alla classificazione dei pazienti ipertesi in base ai vari meccanismi molecolari, e soprattutto per stabilire i rapporti con il meccanismo d'azione del farmaco, è ancora in una fase iniziale con risultati contraddittori [17,18]. Praticamente, questa situazione riflette quello che esiste nel campo della genetica dell'ipertensione [19].

Le cause di questa confusione sono molteplici, ma le seguenti sono le più importanti:

- 1) la pretesa di trovare delle varianti genetiche (o alleli) con effetti costanti in una sindrome che colpisce fino al 40 per cento della popolazione adulta nei paesi industrializzati;
- 2) l'inadeguatezza delle metodologie di genetica-statistica per valutare le interazioni fra geni e fra geni e ambiente senza un adeguato supporto sperimentale [20,21].

E' evidente che noi dobbiamo procedere in parallelo con l'approccio genetico e quello clinico-fisiopatologico o farmacologico per individuare il sottogruppo di pazienti in cui un determinato gene (o gruppo di geni con azione simile su una determinata funzione fisiologica, per es. riassorbimento tubulare), esercita un effetto clinicamente rilevante. Lo spazio a disposizione non permette una discussione esauriente di tutti questi problemi.

Ci limiteremo a riassumere l'esperienza da noi accumulata tenendo presente tutte le interazioni genetiche e ambientali possibili che possono modulare l'effetto di un determinato gene. Questi studi [22,23,24,25] hanno portato all'identificazione di tre geni che codificano per le tre sub-unità dell'adducina e alla definizione dell'impatto clinico sia sull'ipertensione, e le sue complicanze cardiache, sia sulla risposta ad un farmaco (diuretico) [22,26] che selettivamente interferisce con il meccanismo ipertensivante causato dalle varianti geniche dell'adducina.

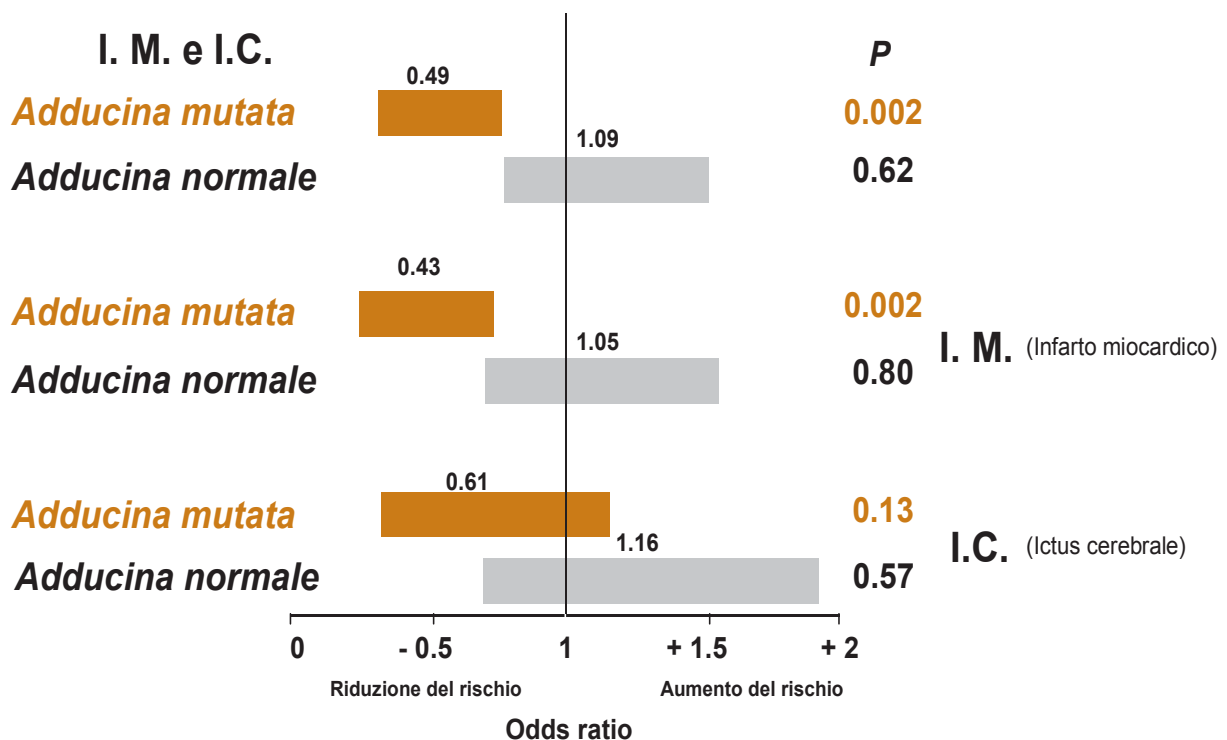
Dopo i nostri primi studi che segnalavano l'associazione fra le varianti di questi geni (in particolare di quello dell'alfa-adducina) e la pressione arteriosa nell'uomo e nel ratto, attraverso una modulazione dell'assorbimento renale del Na, altri 64 studi sono stati pubblicati nella letteratura internazionale.

Questi studi, all'apparenza, hanno fornito risultati contrastanti. Tuttavia, la separazione fra studi che affrontavano questo problema senza considerare tutti i fattori (genetici, ambientali o biologici) che potevano modulare l'effetto del polimorfismo genetico dell'adducina e quelli che consideravano questo tipo di modulazione, ha dimostrato una consistente positività dei secondi rispetto ai primi [27]. In particolare, 3 studi (2 pubblicati [28,29] ed uno in corso di pubblicazione [Staessen JA, comunicazione personale]) indicano che i pazienti ipertesi portatori dell'allele mutato dell'alfa-adducina hanno un rischio di sviluppare cardiopatie 2-3 volte superiore rispetto ai portatori dell'allele normale. Particolarmente rilevante è stato uno studio osservazionale su 1035 pazienti ipertesi seguiti per circa 7 anni [30]. A parità di riduzione della pressione arteriosa, nei portatori dell'allele mutato, la somministrazione di diuretici è in grado di ridurre del 50 per cento circa l'incidenza di ictus cerebrali o infarti cardiaci rispetto alle

altre terapie antiipertensive. Questo effetto selettivo del diuretico non è presente nei portatori dell'allele "normale" (Fig. 1). La dimensione e tipologia di questi studi non sono sufficienti per ricavare delle conclusioni operative, però pongono in evidenza il problema e giustificano ulteriori studi per verificare questo risultato le cui implicazioni, sia per la prevenzione reale delle cardiopatie ischemiche sia per i costi, sono enormi. Infatti, nello studio sopra menzionato si dimostra una riduzione del 50 per cento dell'incidenza di infarti miocardici e stroke rispetto ai pazienti già in terapia mentre in tutti i trials clinici si arriva ad una riduzione del 30 per cento circa. Considerando la prevalenza dell'ipertensione e della cardiopatia ischemica o ictus ad essa associata, nonché la frequenza dell'allele mutato in Italia, **i dati della Figura 1, qualora confermati da studi appropriati, potrebbero portare ad un risparmio di circa 1 miliardo di euro di soli costi sanitari diretti all'anno.**

Fig. 1

Rischio di Eventi Cardiovascolari con la Terapia Diuretica in funzione del Genotipo dell'Adducina



Studi futuri dovranno considerare il polimorfismo genetico nel contesto dei vari fattori coinvolti nel rischio cardiovascolare. Molti degli alleli considerati "patogeni" nelle malattie poligeniche-multifattoriali dell'adulto, come l'ipertensione e la cardiopatia ischemica, ecc. hanno una frequenza molto alta, che può superare il 50 per cento in alcune popolazioni. La frequenza dell'allele mutato dell'alfa adducina sale dall'8 per cento negli Africani al 50 per cento nei Cinesi e Giapponesi.

Perché la pressione selettiva non ha ridotto la frequenza di questi alleli? Comincia a farsi strada l'ipotesi di effetti opposti a seconda dell'età. Alcuni di questi alleli aumentano la "biological fitness" cioè la sopravvivenza o vitalità nell'età riproduttiva, però riducono la sopravvivenza e aumentano la morbilità degli individui superiori ad una età critica. Anche l'alfa-adducina sembra operare in questo modo. Infatti in uno studio appena terminato su 2235 soggetti seguiti per un periodo medio di 10 anni (Staessen JA), i portatori dell'allele

"mutato", confrontati ai portatori dell'allele "normale", hanno un rischio cardiovascolare ridotto al di sotto di una certa età e pressione arteriosa, ma aumentato fino a 4 volte (sempre rispetto ai portatori dell'adducina normale) al di sopra di un valore soglia di età e pressione arteriosa. Questo fenomeno è sicuramente causa di confusione se non viene considerato nell'analisi dei dati. Questo fenomeno è stato descritto recentemente [31] anche per quanto riguarda alcune varianti genetiche coinvolte nell'insulino-resistenza e nel diabete. **In conclusione**, la genetica applicata ai problemi della prevenzione può permettere di realizzare dei risultati importanti a patto che questi studi vengano pianificati valutando anche una serie di fattori che modulano l'effetto dei geni in questione. In medicina, come in ogni tipo di Scienza, le scoperte veramente innovative richiedono la capacità di "enucleare", dal magma di fattori confondenti, il contesto più appropriato per studiare il fenomeno di interesse.

Bibliografia

1. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003; 362 (9395): 1527-1535.
2. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet*. 2001; 358: 1305-1315.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003; 42: 1206-1252.
4. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens*. 2003; 21: 1011-1053.
5. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, Sever PS, Thom SM. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ*. 2004;328(7440):634-40.
6. Bianchi G, Swales JD. Do we need more anti-hypertensive drugs: lessons from the new biology. *Lancet*. 1995; 345: 1555-1557.
7. JNC. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Int Med*. 1997; 2449-2452.

8. Jones DW, Hall JE. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure and evidence from new hypertension trials. *Hypertension*. 2004; 43: 1-3.
9. Hopkins PN, Hunt SC. Genetics of hypertension. *Genet. Med.* 2003; 5 (6): 413-429.
10. Bianchi G, Manunta P. Adducin, renal intermediate phenotypes, and hypertension. *Hypertension*. 2004; 44:394-395.
11. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhäger WH. Essential hypertension. *Lancet*. 2003; 361(9369):1629-1641.
12. Staessen JA, Bianchi G. Registration of trials and protocols. *Lancet*. 2003; 362: 1009-1010.
13. 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 (23): 2981-2997.
14. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GLR, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (7): 583-592.
15. Tavazzi L. Evidence-based therapeutic strategies. There is the need to bridge the gap between simplified megatrials and individual prescriptions. *Ital Heart J.* 2001; 2 (2): 73-77.
16. Hofbauer KG, Huppertz G. Pharmacotherapy and evolution. *Trends Ecol. Evol.* 2002; 17 (7): 328-334.
17. Schelleman H, Stricker BH, De Boer A, Kroon AA, Verschuren MW, Van Duijn CM, Psaty BM, Klungel OH. Drug-gene interactions between genetic polymorphisms and antihypertensive therapy. *Drugs*. 2004; 64 (16): 1801-1816
18. Schwartz GL, Turner ST. Pharmacogenomics of antihypertensive drug response. *Am. J. Pharmacogenomics*. 2004; 4 (3): 151-160.
19. Bianchi G, Staessen J A, Ferrari P. Pharmacogenomics of primary hypertension - the lessons from the past to look toward the future. *Pharmacogenomics*. 2003; 4(3): 279-296.
20. Barlassina C, Lanzani C, Manunta P, Bianchi G. Genetics of essential hypertension: from families to genes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: S155-S164.
21. Page GP, George V, Go RC, Page PZ, Allison DB. "Are we there yet?": Deciding when one has demonstrated specific genetic causation in complex diseases and quantitative traits. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73: 711-713.
22. Bianchi G, Tripodi M G, Casari G, Salardi S, Barber BR, Garcia R, Leoni P, Torielli L, Cusi D, Ferrandi M, Pinna L.A, Baralle FE, Ferrari P. Two point mutations within the adducin genes are involved in blood pressure variation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1994; 91: 3999-4003.
23. Casari G, Barlassina C, Cusi D, Zagato L, Muirhead R, Righetti M, Nembri P, Amar K, Gatti M, Macciardi F, Binelli G, Bianchi G. Association of the α -adducin locus with essential hypertension. *Hypertension*. 1995; 25 (3): 320-326.

24. Cusi D, Barlassina C, Azzani T, Casari G, Citterio L, Devoto M, Glorioso N, Lanzani C, Manunta P, Righetti M, Rivera R, Stella P, Troffa C, Zagato L, Bianchi G. Polymorphisms of α -adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet*. 1997; 349 (9062): 1353-1357
25. Efendiev R, Krmar RT, Leibiger IB, Ogimoto G, Zwiller J, Tripodi G, Katz AI, Bianchi G, Pedemonte CH, Bertorello AM. Hypertension-linked mutation in the adducin α -subunit affects AP2-m2 phosphorylation and impairs Na^+ , K^+ -ATPase endocytosis. 2004; *Circ. Res.* 2004; 95: 000-000.
26. Sciarrone MT, Stella P, Barlassina C, Manunta P, Lanzani C, Bianchi G, Cusi D. α -adducin polymorphism as markers of individual response to diuretic therapy. *Hypertension*. 2003;41(3):398-403.
27. Bianchi G, Ferrari P, Staessen JA. Adducin polymorphism: detection and impact on hypertension and related disorders (minireview). *Hypertension*. 2004; submitted
28. Morrison AC, Bray MS, Folsom AR, Boerwinkle E. ADD1 460W allele associated with cardiovascular disease in hypertensive individuals. *Hypertension*. 2002; 39(6):1053-1057.
29. Psaty BM, Doggen C, Vos HL, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Association of the α -adducin polymorphism with blood pressure and risk of myocardial infarction. *J Hum Hypertens*. 2000;14(2):95-97.
30. Psaty BM, Smith NL, Heckbert SR, Vos HL, Lemaitre RN, Reiner AP, Siscovick DS, Bis J, Lumley T, Longstreth WT Jr, Rosendaal FR. Diuretic therapy, the α -adducin gene variant, and the risk of myocardial infarction or stroke in persons with treated hypertension. *JAMA*. 2002;287(13):1680-1689.
31. Partridge L, Gems D. Mechanisms of ageing: public or private? *Nature Genet*. 2002; 3: 165-175.