

Il problema della scelta terapeutica nell'iperteso non complicato

Therapeutic choices in non-complicated hypertension

Summary

The aetiopathogenic eterogeneity of essential hypertension implies, on one hand, that the antihypertensive drugs should be able to correct the mechanisms more frequently responsible for the impairment of blood pressure homeostasis and, on the other hand, that they are able to prevent or reverse structural changes. In practice, this means having several drugs available which may be used to treat individual hypertensive patients in the most targeted possible way. In this connection, the introduction of recently synthesized calcium antagonists, such as barnidipine, might bring objective therapeutic benefit to particular patient populations.

Trimarco B. *Therapeutic choices in non-complicated hypertension. Trends Med* 2007; 7(2):41-49.

© 2007 Pharma Project Group srl


Key words:
hypertension
catecholamine(s)
insulin resistance
salt plasticity

La speranza di tutti i medici che devono trattare pazienti con ipertensione arteriosa è probabilmente quella di avere un giorno a disposizione un farmaco che riduca efficacemente la pressione arteriosa in tutti gli ipertesi o, in alternativa, degli elementi clinici e diagnostici che consentano di individuare il farmaco adatto per ciascun paziente. La prima ipotesi è evidentemente inverosimile: infatti, quando si considera che i pazienti con ipertensione secondaria, che costituiscono solo il 5% circa del totale degli ipertesi, presentano eziologie molteplici e diverse, si comprende facilmente che non è pensabile che l'ipertensione essenziale, che costituisce il rimanente 95%, riconosca un'unica causa e che quindi possa rispondere favorevolmente ad uno stesso farmaco. Il realizzarsi della seconda possibilità viene spesso legato ad un avanzamento delle tecniche di screening genetico, tra-

scurando probabilmente soluzioni più praticabili ed a breve termine. È importante infatti considerare che l'obiettivo della terapia antiipertensiva non è una riduzione dei valori pressori fine a se stessa, ma piuttosto la prevenzione del danno d'organo e, più in generale, delle patologie renali, cerebrali e cardiovascolari indotte dall'ipertensione medesima. Per raggiungere questo fine diventa fondamentale considerare i meccanismi che più frequentemente sono coinvolti nella patogenesi dell'incremento pressorio e dei relativi fenomeni degenerativi al fine di antagonizzarli efficacemente con il trattamento farmacologico.

Patogenesi dell'ipertensione

La definizione di ipertensione come sindrome costituita da un insieme di malattie diverse, con in comune il sintomo di elevati valori pressori, po-

 **Bruno Trimarco**
 Dipartimento di Medicina Clinica
 Scienze Cardiovascolari ed
 Immunologiche
 Università degli Studi "Federico II"
 Via S. Pansini, 5
 80131 Napoli

trebbe far dubitare della possibilità di individuare un meccanismo patogenetico unico e condiviso da tutte le forme di ipertensione. Un dubbio, questo, reso ancora più attuale dalla vecchia teoria che distingue due meccanismi patogenetici fondamentali, ed alternativi, sottostanti l'aumento dei valori pressori: 1) l'aumento delle resistenze vascolari; 2) l'aumento del volume plasmatico. Questi due meccanismi sarebbero responsabili unici dell'incremento dei livelli tensivi rispettivamente nell'ipertensione nefrovascolare ed in quella da iperaldosteronismo, mentre coopererebbero con responsabilità quantitativamente diversa nelle altre forme di ipertensione.

Questa ipotesi patogenetica deriva sostanzialmente da osservazioni emodinamiche e da una teoria sperimentale (quella di Guyton); essa tuttavia non considera che nei soggetti normali stimoli che inducono un aumento solo della portata cardiaca o solo delle resistenze vascolari, sono rapidamente controbilanciati da una riduzione del parametro non direttamente influenzato, con sostanziale mantenimento dell'omeostasi pressoria. Ad esempio, l'espansione del volume plasmatico indotta nel soggetto normale da un'eccessiva introduzione di liquidi o di sale si associa ad una riduzione delle resistenze vascolari; tale risposta, da una parte consente di mantenere stabili i valori pressori durante la fase di espansione del volume plasmatico e, dall'altra, permette un aumento del flusso renale che, tramite l'incremento dell'escrezione di liquidi e di sali, determina il ripristino della volemia basale.

Tra le forme di ipertensione essenziale quella più spesso ricondotta ad un'espansione del volume plasmatico è certamente quella cosiddetta "sodio-sensibile". Infatti, osservazioni sperimentali ottenute soprattutto nel ratto hanno fatto pensare che questa forma di ipertensione possa essere dovuta ad una primitiva e mai definita alterazione renale che limita la escrezione del sodio. Conseguentemente, quando l'introito salino aumenta, si determina una ritenzione di sodio che comporta un'espansione del volume plasmatico responsabile dell'aumento della pressione arteriosa.

A sostegno di questa ipotesi sta il fatto che, per esempio, nel ratto Milano, un modello sperimentale di sodio-sensibilità, il trapianto del rene dal gruppo sodio-sensibile a quello sodio-resistente comporta lo sviluppo di ipertensione in questo ultimo. D'altra parte, l'aumento della pressione di perfusione renale nel rene isolato e perfuso consente un aumento dell'escrezione di sodio sia negli animali sodio-sensibili che in quelli sodio-resistenti: tuttavia, nei ratti sodio-sensibili, l'andamento di questo fenomeno è più torpido rispetto ai secondi. Per questo motivo, quando negli animali sodio-sensibili l'apporto dietetico di Na^+ viene ridotto non si sviluppa ipertensione; se invece l'apporto di sodio rimane normale o viene aumentato, la pressione aumenta fino al valore per cui si ottiene l'equilibrio tra apporto ed escrezione di sodio.

L'estrapolazione all'uomo di questa ipotesi si fonda soprattutto su un'osservazione condotta in figli normotesi di genitori ipertesi¹. Questi sogget-

ti, sottoposti ad un aumento dell'introito di sale, dimostrano un'escrezione di sodio con le urine significativamente inferiore a quella dei figli normotesi di genitori normotesi, suffragando l'ipotesi che la progressiva ritenzione di sodio e la conseguente espansione del volume plasmatico possa rendere conto del graduale sviluppo dell'ipertensione. Tuttavia, la valutazione degli effetti emodinamici associati ad un eccessivo carico salino in soggetti sodio-sensibili e non sodio-sensibili non conforta totalmente la teoria della esclusiva responsabilità dell'espansione del volume plasmatico come causa dell'aumento dei valori pressori². In realtà è facile osservare che, pur presentando i soggetti sodio-sensibili un aumento della portata cardiaca significativamente maggiore rispetto a quello riscontrato nella controparte sodio-resistente, i due gruppi si diversificano sostanzialmente perché solo i non sodio-sensibili riducono le resistenze vascolari periferiche. Questo fenomeno sembra legato alla risposta neuro-ormonale. È stato infatti osservato che la riduzione della concentrazione plasmatica di norepinephrina indotta dal carico salino è inversamente correlata con l'entità della ritenzione di sodio. Questa osservazione consente di ipotizzare che sia piuttosto l'incapacità di modulare le resistenze vascolari periferiche durante l'espansione del volume plasmatico a determinare l'aumento dei valori pressori (aumento della portata senza riduzione delle resistenze) che non la eventuale patologia renale riconducibile piuttosto ad una mancata vasodilatazione (dif-

ficoltà ad aumentare l'eliminazione del sodio in maniera adeguata).

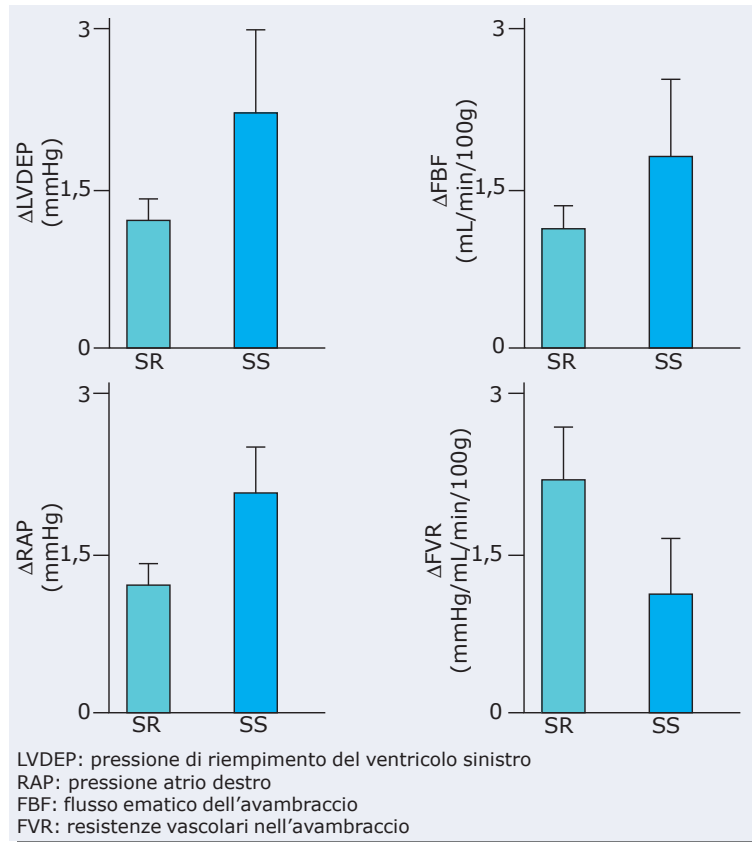
Lo stesso studio ha consentito di far luce anche sui meccanismi che mediano questo fenomeno. In particolare è stato osservato che l'aumento dell'apporto dietetico di Na^+ determina nei soggetti sodio-resistenti un potenziamento della sensibilità dei barocettori cardiopolmonari, potenziamento che permette di ampliare l'entità delle risposte riflesse da essi evocate. Questo fenomeno definito *plasticità al sodio* manca nei recettori cardiopolmonari dei soggetti sodio-sensibili. Infatti, i soggetti sodio-sensibili presentano, in condizioni di basso apporto dietetico di sodio, una sensi-

bilità dei recettori cardiopolmonari simile a quella dei soggetti non sodio-sensibili. Quando il confronto avviene in condizioni di elevato apporto di sodio si rileva una differenza significativa a favore dei non sodio-sensibili, in quanto la controparte non riesce a modulare la sensibilità dei recettori cardiopolmonari (figura 1).

La conseguenza neuro-ormonale di questa mancanza di *plasticità al sodio* dei recettori cardiopolmonari dei soggetti sodio-sensibili è rappresentata da una modulazione del tono del sistema simpatico e del sistema renina-angiotensina significativamente più torpida rispetto a quella dei soggetti sodio-resistenti.

L'alterata modulazione della risposta neuro-ormonale sembra costituire la soluzione per il lungo dilemma sulla responsabilità del sistema simpatico nella genesi dell'ipertensione arteriosa. Si potrebbe spiegare, infatti, la discrepanza tra i risultati dei numerosi studi condotti su questo argomento ricordando che i sistemi neuro-ormonali vanno valutati sempre in condizioni dinamiche e non statiche, per cui i soggetti ipertesi non sono caratterizzati da livelli di catecolamine costantemente più elevati rispetto ai normotesi ma piuttosto da risposte neuro-ormonali abnormi a stimoli fisiologici. Questa anomalia può giustificare non solo l'aumento dei valori pressori ma può contribuire anche alla genesi delle altre patologie frequentemente associate all'ipertensione e, più in generale, alle sue conseguenze a lungo termine (danno d'organo).

Figura 1. Risposta emodinamica al carico salino in pazienti sodio-resistenti (SR) e sodio-sensibili (SS). In questo contesto sperimentale solo i pazienti SR sono in grado di modulare le resistenze periferiche e ridurre i valori pressori. (Dati da Trimarco B. et al 1991²).



Alterazioni metaboliche nel paziente iperteso

Nella patogenesi dell'ipertensione è interessante considerare l'influenza esercitata da alcune alterazioni metaboliche, la cui correlazione con l'omeostasi pressoria non è sempre immediata ed apparente. Significativa in questo contesto è la correlazione esistente tra insulino-resistenza ed ipertensione. Scartata la possibilità che questa associazione possa essere secondaria a quella tra iperinsulinemia ed ipertensione, dal momento che pazienti con insulino-resistenza hanno iperinsulinemia ma non aumento dei valori pressori³, il rapporto tra la ridotta sensibilità all'effetto metabolico dell'insulina ed ipertensione ha assunto notevole rilevanza patogenetica.

In particolare sono state prospettate due ipotesi alternative^{4,5}: la prima suggerisce che l'insulino-resistenza sia l'elemento primario, probabilmente determinato geneticamente, ed induca ipertensione arteriosa mediante la ritenzione di sodio e l'iperattività simpatica indotte dalla iperinsulinemia secondaria alla ridotta sensibilità alla insulina; la seconda ipotesi vede invece nell'incapacità di modulazione del sistema neuro-ormonale un meccanismo patogenetico cruciale, che determinerebbe sia l'aumento dei valori pressori che la resistenza all'insulina che, a sua volta, interferisce con l'omeostasi pressoria (figura 2).

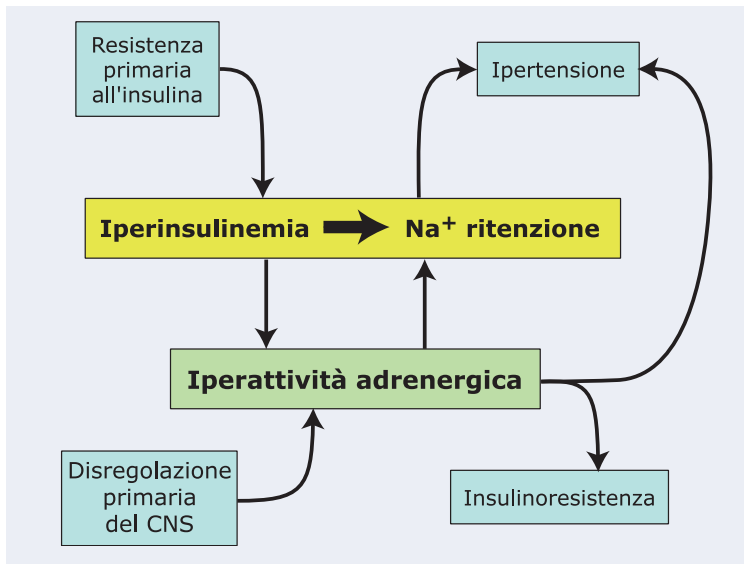
Studi osservazionali condotti su figli di ipertesi e figli di normotesi con pressione sistolica <125 mmHg, hanno dimostrato una sensibilità all'insulina significativamente ridotta nei figli degli ipertesi. Quan-

do il test di sensibilità all'insulina è viceversa condotto su soggetti con pressione sistolica ≥ 125 mmHg entrambi i gruppi mostrano una ridotta sensibilità all'insulina. Queste osservazioni potrebbero suggerire che fra i soggetti normotesi esiste una sottopolazione a maggior rischio di sviluppare ipertensione proprio perché presenta già un'alterata sensibilità all'insulina.

Questa interessante osservazione non ci aiuta però a scegliere fra le diverse ipotesi patogenetiche. Più utili a questo scopo sono i risultati di studi di fisiopatologia. In primo luogo è stato indagato il rapporto tra iperinsulinemia e tono simpatico sia in soggetti normotesi che in ipertesi, misurato come *spillover* di noradrenalina nell'avambraccio, dimostrando che in entrambe le popolazioni il clamp iperinsulinemico euglicemico determina attivazione simpatica, ma

l'entità della risposta è significativamente maggiore negli ipertesi⁶. Questo tipo di riflesso è mediato verosimilmente a livello centrale, visto che nell'animale da esperimento è abolito dalla distruzione del pavimento del IV° ventricolo cerebrale e che nell'uomo non si realizza quando si previene l'iperinsulinemia sistemica iniettando l'ormone, a dosi ridotte, direttamente nell'arteria brachiale, così da ottenere un incremento delle concentrazioni ormonali solo nel distretto dell'avambraccio. L'osservazione che in questa ultima condizione non si rilevano differenze nella captazione del glucosio tra soggetti normotesi ed ipertesi dà ulteriore supporto alla responsabilità dell'abnorme attivazione simpatica nella genesi dell'insulino-resistenza nei pazienti ipertesi. L'ipotesi patogenetica che la riduzione dell'effetto metabolico dell'insulina nei pazienti ipertesi possa essere mediata da un aumentato antagonismo dovuto ad abnorme risposta simpatica trova ulteriore conferma nei risultati di uno studio in cui soggetti normotesi sono stati sottoposti ad una sequenza randomizzata di due clamp iperinsulinemici euglicemici: il primo clamp in condizioni di controllo ed il secondo durante attivazione simpatica indotta mediante applicazione di una pressione negativa (-20 mmHg) alla porzione inferiore del corpo⁷. Durante il clamp realizzato in quest'ultima condizione si è registrato un livello di *spillover* della noradrenalina più alto di quello ottenuto con lo stesso incremento della concentrazione plasmatica dell'insulina in condizioni di controllo; contemporaneamente,

Figura 2. Interazioni fra iperinsulinemia e sistema adrenergico. L'iperinsulinemia indotta da insulinoresistenza primaria induce sodioritenzione, con conseguente incremento della volemia ed ipertensione. Essa induce tuttavia anche esagerata risposta simpatica, contribuendo ulteriormente all'aumento del tono pressorio. (Dati da Ferrannini E. et al 1989⁵).



l'aumento della captazione del glucosio indotto dal clamp è risultato significativamente ridotto rispetto a quello rilevato quando lo studio era realizzato in condizioni di controllo. In definitiva quindi, l'aumento della liberazione di noradrenalina è in grado di modulare l'effetto metabolico dell'insulina. Si può quindi affermare che l'abnorme risposta simpatica evocata negli ipertesi dall'iperinsulinemia limita in maniera patologica l'effetto dell'ormone, creando la condizione di insulino-resistenza.

In realtà, l'interazione tra insulina e sistema simpatico è ancora più complessa: oltre alla capacità modulante esercitata dal tono simpatico sugli effetti metabolici dell'insulina, esiste anche un'azione modulante dell'insulina sulla risposta emodinamica indotta dall'attivazione simpatica. In particolare, l'insulina è in grado di modulare la vasocostrizione indotta dall'attivazione simpatica. Per esempio l'aumento delle resistenze vascolari indotto nell'avambraccio dall'applicazione di livelli crescenti di pressione negativa alla porzione inferiore del corpo viene sensibilmente attenuato dall'infusione nella arteria brachiale del braccio sperimentale di insulina a dosi tali da far crescere la concentrazione dell'ormone solo nell'avambraccio senza modificare quella sistemica⁸. Questo effetto, che è dovuto ad un'azione dell'insulina sui recettori α_2 e β_2 adrenergici dell'endotelio vasale⁵, manca nei pazienti ipertesi dando luogo alla cosiddetta insulino-resistenza vascolare⁹. Questa anomalia, che almeno nell'animale da esperimento è presente

anche prima che si sviluppi l'ipertensione¹⁰, contribuisce ad amplificare gli effetti negativi dell'alterato controllo neuro-ormonale tipico dei pazienti ipertesi sia sulla emodinamica che sullo sviluppo del danno d'organo. Infatti, l'effetto trofico delle catecolamine sulle fibrocellule muscolari riduce il calibro delle arteriole di resistenza, trasformando gli aumenti patologici transitori della pressione registrati in risposta ad occasionali stimoli fisiologici, in uno stabile incremento dei valori pressori.

Patogenesi del danno vascolare nell'ipertensione arteriosa

Il ruolo degli elevati livelli pressori nella progressione della malattia aterosclerotica è ben documentato. Basterebbe pensare alle osservazioni classiche di anatomia patologica, per esempio l'assenza di aterosclerosi nel circolo polmonare, notoriamente caratterizzato da regimi tensivi più bassi di quelli esistenti nel circolo sistemico, o la maggiore presenza di lesioni aterosclerotiche nel tratto a monte di una coartazione aortica (alta pressione) rispetto a quello a valle (bassa pressione).

Ipertensione ed aterosclerosi

Negli ultimi venti anni si sono accumulate prove univoche e coerenti circa il legame tra pressione arteriosa ed incidenza di eventi cardiovascolari; queste provengono sia da studi osservazionali, che hanno testimoniato l'esistenza di una crescita continua del rischio cardiovascolare al crescere della pressione anche per valori

al di sotto di quelli tipici dell'ipertensione arteriosa, sia da grandi trial d'intervento. Con specifico riferimento a questi ultimi, vanno ricordati non solo tutti quelli che hanno dimostrato l'utilità del trattamento antiipertensivo in termini di riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare, ma anche lo studio HOT¹¹ che ha indagato gli effetti di diversi livelli di riduzione pressoria sulla prognosi cardiovascolare. In particolare questo studio ha dimostrato che ridurre la pressione arteriosa al di sotto di 140 mmHg per la sistolica e 90 mmHg per la diastolica è utile perché si associa ad una più consistente riduzione degli eventi cardiovascolari, senza alcuna evidenza del cosiddetto andamento a J descritto da Cruikshank, cioè di un incremento degli eventi cardiovascolari per valori pressori troppo bassi.

Inoltre è importante notare che la marcata riduzione dei valori pressori è particolarmente utile nei pazienti più compromessi, quali i diabetici. In questa popolazione, infatti, una riduzione dei valori

La possibilità di ridurre i livelli circolanti di catecolamine, effetto che pare associato ai nuovi calcioantagonisti, costituisce oggi un obiettivo doppiamente auspicabile: non solo per ridurre direttamente la vasocostrizione adrenergica ma anche per migliorare la plasticità al sodio dei recettori cardiopolmonari nei pazienti sodio-sensibili, nei quali si osserva una risposta meno pronta dei sistemi compensatori (renina-angiotensina etc).

medi della pressione diastolica a 81 mmHg invece che a 85 mmHg comporta un dimezzamento degli eventi cardiovascolari, dimostrando che anche a livello coronarico si realizza una situazione analoga a quella renale, con ampia prevalenza dei benefici legati alla riduzione pressoria.

D'altra parte, il ruolo dell'alterato controllo neuro-ormonale nella progressione del danno d'organo è stato inizialmente dimostrato in studi osservazionali come quelli condotti raffrontando la gravità del danno d'organo, a parità di valori pressori, in pazienti con ipertensione essenziale ed in quelli con ipertensione nefrovascolare: questi studi hanno documentato in modo chiaro la maggiore severità del danno vascolare nei pazienti con ipertensione nefrovascolare, notoriamente gravati da un tono più elevato del sistema renina-angiotensina. Successivamente, studi di fisiopatologia hanno portato ulteriore supporto all'ipotesi che un alterato controllo del sistema neuro-ormonale possa partecipare al determinismo degli accidenti cardiovascolari. In particolare, uno studio condotto in una popolazione di soggetti ipertesi, suddivisa in due gruppi in base all'anamnesi positiva o negativa per accidenti cardiovascolari prima dei cinquantanni, ha consentito di individuare come unico elemento di differenza la risposta neuro-ormonale all'espansione rapida del volume plasmatico ottenuta mediante infusione di soluzione fisiologica¹². In questo studio, i soggetti con familiarità positiva hanno mostrato un'inibizione dei sistemi vasocostrittivi, quale quello renina-angio-

tensina, ed un'attivazione dei meccanismi vasodilatanti, quale quello del fattore atriale natriuretico, più lento e più torpido rispetto ai soggetti con analoghi livelli di pressione arteriosa ma con familiarità negativa per accidenti cardiovascolari.

Infine, uno studio epidemiologico prospettico ha dimostrato che, nell'ambito di popolazioni di pazienti ipertesi, avere un profilo reninico elevato comporta un rischio cardiovascolare più alto rispetto a coloro che presentano un profilo reninico normale o basso¹³. Ciò può essere compreso se si ricorda che l'attività reninica plasmatica è correlata all'escrezione urinaria di sodio, ed esprime quindi la capacità di modulare il tono neuro-ormonale, come più sopra illustrato. Ne consegue che i soggetti a profilo reninico elevato sono quelli con un anomalo controllo neuro-ormonale e quindi gravati da un maggior rischio cardiovascolare. Il limite di questo studio è costituito dal fatto che, in quanto ipertesi, i pazienti hanno ricevuto tutti un trattamento farmacologico, per cui non si può escludere che le differenze nella prognosi cardiovascolare possano essere dovute *anche* alla diversità delle terapie ricevute, *oltre* che alle caratteristiche neuro-ormonali dei pazienti.

Per chiarire in maniera definitiva questo punto, può essere utile individuare una popolazione di soggetti con alterato controllo neuro-ormonale, ma senza aumento dei valori pressori. A questo scopo serve considerare le informazioni che vengono dagli studi di genetica. In particolare, tra i geni che codificano per com-

ponenti del sistema renina-angiotensina, quello studiato in maniera più approfondita è certamente il gene che codifica per l'enzima di conversione dell'angiotensina. Nell'ambito dei vari polimorfismi individuati in questa sequenza nucleotidica, quello più conosciuto è l'inserimento (I) o la delezione (D) di 287 paia di basi che consentono di distinguere tre possibili genotipi: II, ID, DD. Il fenotipo corrispondente al genotipo DD è caratterizzato da concentrazioni plasmatiche dell'enzima di conversione dell'angiotensina più elevate rispetto agli altri due genotipi possibili, configurando un peggiore controllo delle risposte ormonali¹⁴. In questa ottica, l'osservazione che i soggetti con tale genotipo presentano un più alto rischio di sviluppare infarto del miocardio, circostanza osservata anche nei familiari diretti, sembra confermare l'ipotesi che l'alterata modulazione neuro-ormonale possa avere un ruolo importante nel determinare la prognosi cardiovascolare^{15,16}. Un'idea sull'importanza prognostica di questo fattore viene da uno studio condotto in pazienti con diabete mellito non insulino-dipendente¹⁷: anche in questa popolazione, di per sé ad alto rischio cardiovascolare, il polimorfismo per delezione del gene dell'ACE comporta un rischio superiore rispetto a quello esercitato dall'età o dalla durata della malattia diabetica, predittori notoriamente molto forti di rischio cardiocerebrovascolare.

Iperensione e danno cardiaco

Anche a livello cardiaco, oltre che vascolare, l'aumento

del carico pressorio svolge un ruolo patogenetico fondamentale; inoltre, in analogia con quanto precedentemente descritto, anche nella patogenesi della cardiopatia ipertensiva numerose osservazioni dimostrano il coinvolgimento della disregolazione neuro-ormonale. In particolare, accanto ai risultati di numerosi studi fisiopatologici che dimostrano la responsabilità del sistema simpatico¹⁸ e di quello renina-angiotensina¹⁹, esistono alcune osservazioni dello studio LIFE²⁰ che corroborano l'importanza di fattori neuro-ormonali.

In primo luogo è interessante notare che nei pazienti del gruppo losartan inclusi nel LIFE si assiste, a parità di riduzione dei valori pressori, ad un calo più marcato degli indici elettrocardiografici di ipertrofia del ventricolo sinistro, coerentemente con studi realizzati con metodica ecocardiografica utilizzando antagonisti dei recettori AT_1 dell'angiotensina II²¹. La possibilità che antiipertensivi diversi possano agire in modo differente sui meccanismi non pressione-dipendente di ipertrofia ventricolare sinistra è già stata prospettata in vari studi, purtroppo con risultati spesso contrastanti. L'elemento di novità consiste in questo caso non solo nel numero particolarmente ampio di pazienti arruolati, che certamente conferisce autorevolezza ai risultati, ma anche nell'uso di una metodica, quella elettrocardiografica, che per essere meno sensibile di quella ecocardiografica dà maggior peso clinico al fenomeno documentato. Dal punto di vista fisiopatologico non è difficile poi spiegare la maggior efficacia

del losartan nel far regredire l'ipertrofia ventricolare sinistra indotta dall'ipertensione arteriosa. È noto infatti che il rapporto tra aumento del carico lavorativo del ventricolo sinistro e sviluppo di ipertrofia non è diretto ed esclusivamente meccanico, come avviene per il muscolo scheletrico con l'incremento dell'attività fisica, ma mediato da processi neuro-ormonali nei quali il sistema renina-angiotensina svolge un ruolo chiave. Infatti è stato dimostrato che il sovraccarico di pressione comporta nel ventricolo di sinistra, ma non ad esempio in quello destro, un aumento della concentrazione di RNA messaggero per l'enzima di conversione dell'angiotensina, espressione di un'attivazione del sistema renina-angiotensina tissutale indotta dall'aumento del carico lavorativo.

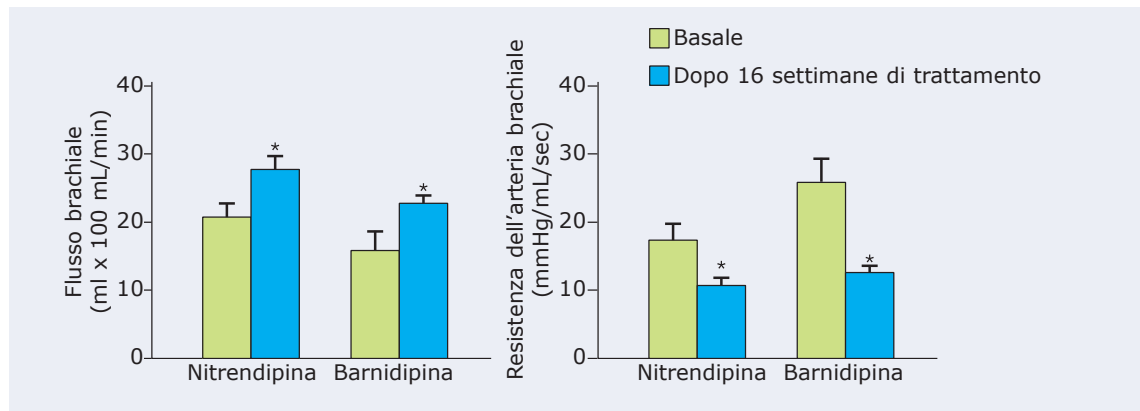
Recenti studi condotti in animali transgenici hanno anche fornito informazioni sui possibili meccanismi coinvolti in questo fenomeno. In particolare, è stato dimostrato che topi transgenici che non sono in grado di produrre una NADPH ossidasi attiva per la mancanza della subunità GP91 phox, che è indispensabile dal punto di vista funzionale, non mostrano ipertrofia miocardica in risposta all'infusione di angiotensina II, come avviene invece nei topi di controllo. Dal momento che l'NADPH ossidasi ha un ruolo centrale nella produzione di radicali liberi dell'ossigeno, questa osservazione suggerisce che queste sostanze possano costituire i mediatori dell'effetto trofico dell'angiotensina II a livello miocardico.

L'ampio coinvolgimento del sistema renina-angiotensina

Barnidipina si è dimostrata in grado di ridurre le resistenze periferiche attraverso (anche) la riduzione cronica del tono simpatico, diversamente da quanto osservato per i primi calcio-antagonisti; inoltre alla riduzione delle catecolamine circolanti non si accompagna riduzione della frequenza cardiaca.

nella genesi dell'aumento dei livelli pressori e dello sviluppo del danno d'organo indotto dall'ipertensione arteriosa non deve tradursi automaticamente nella conclusione che la soluzione del problema terapeutico sta necessariamente nei farmaci che interferiscono con il braccio effettore di questo sistema. Infatti, per esempio, la ben documentata responsabilità del sistema simpatico nella patogenesi dell'ipertensione e delle sue complicanze non si è mai tradotta in un'indicazione assoluta all'uso dei bloccanti dei recettori β -adrenergici che addirittura, nelle recenti linee guida della British Society of Hypertension, sono stati esclusi dall'elenco dei farmaci di prima scelta per il trattamento della ipertensione arteriosa. L'elemento fondamentale per la scelta dell'antiipertensivo è la consapevolezza di utilizzare un farmaco che, oltre a ridurre i valori pressori, sia in grado di interferire con i meccanismi fisiopatologici che stanno alla base di questa condizione patologica. In questo senso insieme ad ACE-inibitori ed antagonisti dei recettori AT_1 , vanno considerati anche i calcio-antagonisti, o per lo meno quelle molecole in cui

Figura 3. Riduzione del tono simpatico dopo trattamento a lungo termine con barnidipina (16 settimane). Nel pannello (a) si osserva l'aumento del flusso nell'arteria brachiale rispetto al basale con nitrendipina (blocco di sinistra) e con barnidipina (blocco di destra). All'aumento del flusso è sottesa una riduzione della resistenza dell'arteria brachiale (pannello b) assai più significativa di barnidipina (50%) rispetto a nitrendipina. (Dati da Argenziano L et al 1998²²).



l'effetto di sensibilizzazione dei recettori cardiopolmonari prevale sull'attivazione simpatica indotta dalla rapida caduta dei valori pressori. In particolare, la capacità di questi farmaci di potenziare la sensibilità dei recettori cardiopolmonari, che secondo quanto prima esposto rappresentano il meccanismo d'innescamento dell'aumento dei valori pressori, e più in generale della patologia ipertensiva, è stata dimostrata inizialmente proprio per la nifedipina. Purtroppo però questo farmaco, almeno nella sua formulazione standard, induce un'intensa attivazione simpatica, sicché il risultato finale è spesso dominato da quest'ultimo fenomeno. Proprio a questo meccanismo erano

attribuiti presunti effetti dannosi della nifedipina ad alte dosi nei pazienti con cardiopatia ischemica. Le successive formulazioni di nifedipina a lento rilascio, così come altre molecole diidropiridiniche a più lunga durata d'azione, hanno prevenuto la tachicardia riflessa, ma solo recentemente, con la barnidipina, è stata dimostrata una riduzione del tono simpatico a lungo termine²². In particolare, nei pazienti ipertesi trattati cronicamente con questo farmaco si riscontra una riduzione delle catecolamine plasmatiche rispetto ai valori rilevati prima dell'inizio del trattamento sia in posizione supina che dopo test ortostatico, in assenza di riduzione della frequenza cardiaca (figura 3).

Questa osservazione induce a pensare che l'effetto sia legato ad una interferenza proprio con i barocettori cardiopolmonari, le cui afferenze sono dirette esclusivamente ai centri che regolano il tono dei vasi sanguigni e non l'attività del nodo del seno, che controllano la frequenza cardiaca. Alla luce di questa osservazione si può concludere che i calcio-antagonisti, con questa nuova molecola, hanno associato alla rapidità nel controllo della pressione arteriosa, la cui utilità era già stata sottolineata dai risultati dello studio VALUE²³, anche la capacità di agire direttamente su specifici meccanismi che, in una consistente parte dei pazienti, innescano la malattia ipertensiva. **T.M.**

Bibliografia

1. Bianchi G, Cusi D, Gatti M, et al. A renal abnormality as a possible cause of "essential" hypertension. *Lancet* 1979; 1:173-177.
2. Trimarco B, Lembo G, Ricciardelli B, et al. Salt-induced plasticity in cardiopulmonary baroreceptor reflexes in salt-resistant hypertensive patients. *Hypertension* 1991; 18:483-493.
3. Tsutsu N, Nunoi K, Kodama T, et al. Lack of association between blood pressure and insulin in patients with insulinoma. *J Hypertens* 1990; 8:479-482.
4. Ferrannini E, De Fronzo RA. Renal handling of insulin in man. *Contrib Nephrol* 1984; 42:49-53.
5. Ferrannini E, De Fronzo RA. The association of hypertension, diabetes and obesity: A review. *J Nephrol* 1989; 1:3-15.
6. Lembo G, Iaccarino G, Vecchione C, et al. Insulin modulation of an endothelial nitric oxide component present in the alpha2- and beta-adrenergic responses in human forearm. *J Clin Invest* 1997; 15:2007-2014.
7. Lembo G, Capaldo B, Rendina V, et al. Acute noradrenergic

- activation induces insulin resistance in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1994; 266:E242-E247.
8. **Lembo G, Rendina V, Iaccarino G, et al.** Insulin reduces reflex forearm sympathetic vasoconstriction in healthy humans. *Hypertension* 1993; 21:1015-1019.
 9. **Lembo G, Rendina V, Iaccarino G, et al.** Insulin does not modulate reflex forearm sympathetic vasoconstriction in patients with essential hypertension. *J Hypertens Suppl* 1993; 11:S272-S273.
 10. **Lembo G, Iaccarino G, Vecchione C, et al.** Insulin modulation of vascular reactivity is already impaired in prehypertensive spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1995; 26:290-293.
 11. **Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.** Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998; 351:1755-1762.
 12. **Volpe M, Lembo G, De Luca N, et al.** Abnormal hormonal and renal responses to saline load in hypertensive patients with parental history of cardiovascular accidents. *Circulation* 1991; 84:92-100.
 13. **Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, et al.** Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991; 324:1098-104.
 14. **Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al.** An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin 1-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86:1343-1346.
 15. **Tiret L, Kee F, Poirier O, et al.** Deletion polymorphism in angiotensin-converting enzyme gene associated with parental history of myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341:991-992.
 16. **Cambien F, Poirier O, Lecerf L, et al.** Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359:641-644.
 17. **Ruiz J, Blanche H, Cohen N, et al.** Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is strongly associated with coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:3662-3665.
 18. **Trimarco B, Ricciardelli B, De Luca N, et al.** Participation of endogenous catecholamines in the regulation of left ventricular mass in progeny of hypertensive parents. *Circulation* 1985; 72:38-46.
 19. **Linz W, Schaper J, Wiener G, et al.** Ramipril prevents left ventricular hypertrophy with myocardial fibrosis without blood pressure reduction: a one year study in rats. *Br J Pharmacol* 1992; 107:970-975.
 20. **Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al;** LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
 21. **Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, et al.** Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 98:2037-2042.
 22. **Argenziano L, Izzo R, Iovino G, et al.** Distinct vasodilation, without reflex neurohormonal activation, induced by barnidipine in hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 1998; 1:9-14.
 23. **Julius S, K SE, W M, et al.** Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363:2022-2031.