

# I calcioantagonisti fra riduzione pressoria e protezione d'organo

## Focus su barnidipina

### Calcium channel blockers between blood pressure lowering and target organ damage protection


#### Focus on barnidipine

#### Summary

In the last years much attention has been paid to target organ protection offered by antihypertensive drugs. This review describes data coming from both experimental and clinical trials on the end organ protection observed with the administration of the new calcium antagonists. Calcium-channel blockers lower blood pressure, improve left ventricular function and ameliorate renal perfusion, so preserving kidney function. New dihydropyridine derivatives, such as barnidipine, displays a good safety profile, with longer half life and less sympathetic reflex response. Calcium channel blockers, alone or in combination with other antihypertensive drugs, could improve prognosis in hypertensive people and allow more patients to reach the therapeutic goal.

Trimarco B. Calcium channel blockers between blood pressure lowering and target organ damage protection. Focus on barnidipine. *Trends Med* 2006; 6(4):325-338.

**Key words:**  
**calcium-channel blockers**  
**barnidipine**  
**end organ damage**  
**protection**

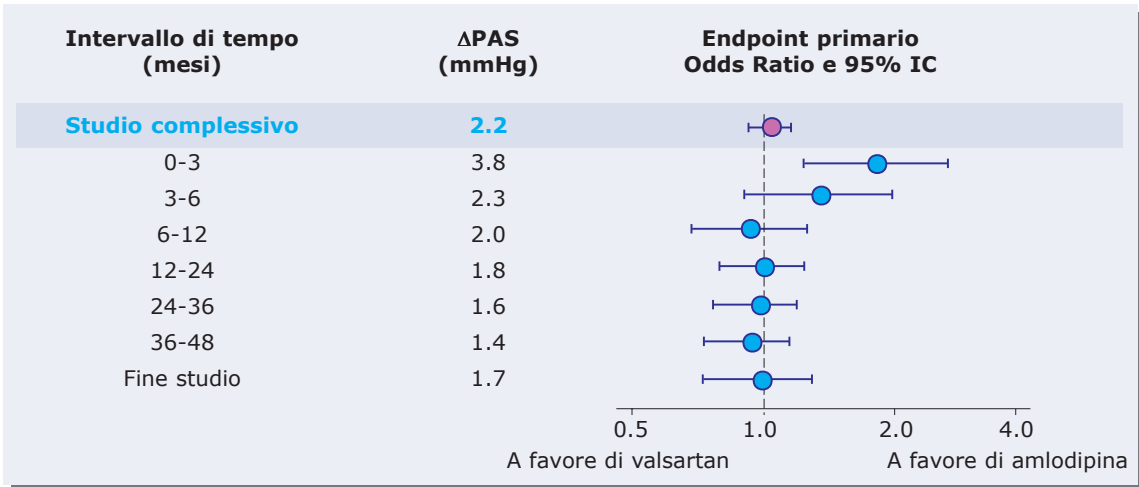
 **Bruno Trimarco**  
 Dipartimento di Medicina Clinica  
 Scienze Cardiovascolari ed  
 Immunologiche  
 Università degli Studi "Federico II"  
 Via S. Pansini, 5  
 80131 Napoli

Il principio che ha sempre guidato la condotta per il trattamento dell'ipertensione arteriosa è stato considerare che il rischio legato a questa patologia si concretizza prevalentemente nel medio e lungo periodo, con problematiche a breve termine meno complesse seppur impegnative. Conseguentemente l'obiettivo terapeutico è stato fissato in una riduzione dei valori pressori, sia sistolici (PAS) sia diastolici (PAD), perseguibile anche in tempi non necessariamente rapidi. Lo studio VALUE<sup>1</sup> ha contraddetto questo concetto, dimostrando i vantaggi clinici di una immediata riduzione dei valori pressori: questo studio ha confrontato, in pazienti ad alto rischio cardiovascolare, i benefici di una riduzione dei valori pressori ottenuta con valsartan, un antagonista dei recettori AT<sub>1</sub> della angiotensina II (ARB),

oppure con il calcioantagonista amlodipina.

Il risultato finale è stato inatteso e abbastanza sorprendente, se paragonato per esempio alle conclusioni dello studio LIFE<sup>2</sup> condotto con un protocollo analogo, con un vantaggio a favore dell'amlodipina. Tuttavia, nell'interpretazione di questo dato è necessario tener presente che lo studio ha fallito l'obiettivo di una uguale riduzione dei valori pressori nei due bracci di trattamento: si è infatti evidenziata una differenza nei due gruppi a favore dell'amlodipina, differenza in grado di condizionare la protezione cerebro e cardiovascolare offerta dalle due terapie. Questa conclusione risulta confermata da due osservazioni. La prima deriva da un'analisi *ad hoc* condotta su circa 5.000 coppie di pazienti composte da individui dei due gruppi con analogo

**Figura 1.** Andamento dell'end-point primario e della differenza di pressione sistolica nei due gruppi dello studio VALUE: mentre al termine dello studio i benefici osservati sono apparsi sostanzialmente sovrapponibili, nei primi 6-9 mesi di trattamento si osserva un netto vantaggio dell'amlodipina. (Modificata da Julius S et al. 2004<sup>1</sup>).



rischio cardiovascolare e con una corrispondente riduzione dei valori pressori: in questa popolazione non è stato possibile individuare differenze significative nei benefici offerti dai due diversi trattamenti antiipertensivi. Per contro, nella popolazione generale inclusa è stato possibile individuare un periodo iniziale (circa 9 mesi), in cui la differenza tra i valori pressori nel gruppo trattato con amlodipina ed in quello trattato con valsartan era sensibilmente maggiore (4 mmHg per la PAS e 2 mmHg per la PAD); a questo periodo è seguita una lunga fase in cui tale differenza si è ridotta notevolmente, pur senza mai annullarsi. La novità fornita da questo studio è relativa proprio ai benefici osservati nella prima fase, durante la quale è stata registrata una differenza statisticamente significativa degli eventi cerebro e cardiovascolari a favore del gruppo trattato con amlodipina (figura 1). Da questa osservazione si può desumere quindi che modificando la strategia terapeutica tradizionale e ripor-

tando in primo piano quei farmaci che, come i calcio antagonisti, sono in grado di offrire un tipo di risposta più rapida è possibile prevenire un importante numero di eventi già nei primi mesi di trattamento.

### Calcioantagonisti ed ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa rappresenta sicuramente un insieme di patologie eterogenee, tant'è che si parla di più malattie che hanno come denominatore comune l'aumento dei valori pressori. E' difficile pertanto immaginare un'unica classe di farmaci che possa risolvere le varie componenti presenti in tutti i pazienti ipertesi. Esistono tuttavia considerazioni di carattere sia fisiopatologico sia etiopatogenetico su cui si basa l'impiego dei calcioantagonisti che, insieme all'elevata efficacia antiipertensiva dimostrata da questi farmaci, spiegano il pluridecennale successo che essi hanno avuto nel trattamento della malattia ipertensiva.

La prima considerazione è che la caratteristica emodinamica costante del paziente iperteso, l'aumento delle resistenze periferiche, potrebbe risultare da un alterato equilibrio del calcio intracellulare. Infatti un eccesso di questo ione nelle cellule muscolari lisce della parete arteriosa induce la loro contrazione e la loro crescita. L'eccesso di calcio intracellulare può derivare da meccanismi diversi, dando così ulteriore supporto alla eterogeneità della patogenesi dell'ipertensione. Come si colloca questo dato con il beneficio ottenuto dal loro impiego clinico?

### Ruolo dell'endotelina-1

Recentemente è stata dimostrata un'ulteriore possibile relazione tra calcioantagonisti e fisiopatologia dell'ipertensione: essa è rappresentata dalla capacità di questi farmaci di antagonizzare l'endotelina, una sostanza prodotta dalle cellule endoteliali e dotata di un duraturo effetto vasocostrittore sia *in vitro* che in esperimenti animali. Oltre all'effetto vasocostrittore questo pep-

**Grazie alla loro ben nota capacità di modulare i canali del  $Ca^{++}$  voltaggio-dipendenti, ed al più recente coinvolgimento nell'antagonizzare l'endotelina-1, i calcioantagonisti sono stati proposti come trattamento patogenetico dell'ipertensione.**

tide, come dimostrato da Yanagisawa e colleghi<sup>3</sup>, ha anche la capacità di aumentare la pressione arteriosa dopo somministrazione endovenosa, benchè gli effetti di questa sostanza sui vasi umani non siano ancora completamente noti.

I livelli circolanti di questa sostanza sono aumentati in alcune situazioni patologiche quali l'insufficienza renale acuta<sup>4</sup>, l'infarto del miocardico acuto (IMA), lo shock cardiogeno<sup>5,6</sup> e l'ipertensione arteriosa<sup>7</sup>, anche se non è facile stabilire se l'aumento dei livelli plasmatici di endotelina-1 in queste condizioni riflette una correlazione causale diretta con la malattia. Ciò che è rilevante sotto il profilo etiopatogenetico è che l'endotelina-

1 può agire come un agonista endogeno e specifico dei canali del calcio, in quanto induce una vasocostrizione pienamente reversibile dai calcioantagonisti. Questo punto sembra chiarito dalla valutazione dell'interazione tra blocco dei canali del calcio e rilasciamento delle cellule della muscolatura liscia vasale (VSMC) dipendente dal GMP-ciclico nell'uomo.

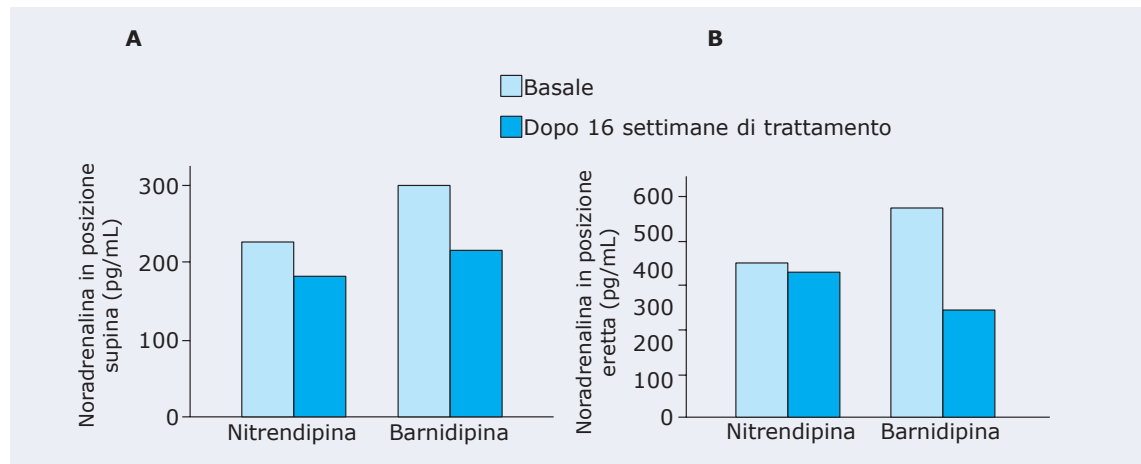
Per questo motivo i calcioantagonisti sono stati proposti come trattamento "patogenetico" dell'ipertensione arteriosa. In questi decenni di impiego questa classe di farmaci, nonostante una notevole eterogeneità, ha dimostrato complessivamente un'ottima efficacia antiipertensiva associata ad un'azione antiaterosclerotica indipendente dalla riduzione pressoria. In questa ottica ha destato sorpresa il fatto che gli studi clinici che hanno paragonato l'impatto prognostico del trattamento antiipertensivo con calcioantagonisti con quello di altre classi di farmaci, quali i diuretici o i  $\beta$ -bloccanti, non siano riusciti a dimostrare differenze significative nella preven-

zione degli eventi ischemici. Questa osservazione è stata attribuita alle conseguenze negative sull'apparato cardiovascolare dell'attivazione simpatica riflessa indotta dai calcioantagonisti, un effetto che alcuni Autori paventavano così gravi da rendere "pericolosi" i componenti di questa classe. Anche se studi clinici successivi hanno smentito la pericolosità dei calcioantagonisti, l'ipotesi che un aumento del tono simpatico possa avere conseguenze negative sull'anatomia (ipertrofia) e la funzione (vasocostrizione ed aumento del consumo di ossigeno e dell'eccitabilità cardiaca) cardiovascolare rimane tuttora valida. Suscita pertanto grande interesse la disponibilità di un nuovo calcioantagonista, la barnidipina, che nel trattamento cronico, sembra indurre invece una riduzione del tono simpatico<sup>8</sup> (figura 2).

### Farmacologia e farmacocinetica della barnidipina

Barnidipina è un calcioantagonista diidropiridinico in grado di bloccare i canali del cal-

**Figura 2.** Valori basali e finali di noradrenalina plasmatica in soggetti ipertesi trattati con successo con due diversi calcioantagonisti diidropiridinici. (Da Argenziano L et al. 1998<sup>8</sup>).



cio di tipo L, con un legame recettoriale caratterizzato da alta affinità e specificità<sup>9</sup>. La molecola della barnidipina ha due centri chirali, per cui sono possibili quattro enantiomeri. L'isomero impiegato in clinica è quello S1S1 che, grazie all'elevata lipofilia, ha maggiore efficacia e durata di azione<sup>10</sup>. La barnidipina è assorbita dopo somministrazione orale con una biodisponibilità dell'11-18%, dato che suggerisce un'importante metabolizzazione durante il primo passaggio epatico. Il farmaco raggiunge rapidamente la sua concentrazione plasmatica massima (1-1.6 h nel soggetto normale) ed è eliminato principalmente attraverso il fegato, con un'emivita di 7.6 h<sup>11-13</sup>. *In vitro* è stata riscontrata una correlazione significativa tra i valori di ED50 e le costanti di dissociazione (Kd) con il recettore; questa caratteristica sembra indicare che l'effetto prolungato della barnidipina è dovuto alla sua maggiore affinità per i canali del calcio di tipo L.

La formulazione di barnidipina a rilascio controllato dimostra una curva di concentrazione plasmatica a doppio picco: uno iniziale dopo 1-2 ore ed uno più tardivo dopo circa 6 ore<sup>14</sup>. Nel trattamento prolungato, l'emivita del farmaco è di circa 10 ore in assenza di fenomeni di accumulo e senza rilevanti interferenze con altri farmaci<sup>12, 15-17</sup>.

### **Efficacia antiipertensiva di barnidipina**

L'efficacia del trattamento con barnidipina in pazienti con ipertensione essenziale lieve o moderata è ben documentata

in numerosi studi randomizzati, in doppio cieco e di varia durata.

#### **Barnidipina vs placebo**

Allo scopo di valutare il profilo delle variazioni pressorie indotte da barnidipina, in uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo (barnidipina 20 mg/die o placebo per 6 settimane) è stato eseguito il monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa (MAPA) nelle ultime 24 ore di trattamento<sup>18</sup>. I parametri di efficacia utilizzati sono stati: 1) la pressione arteriosa diastolica (PAD) e sistolica (PAS) registrate durante la visita ambulatoriale; 2) i valori medi di PAD e PAS delle 24 ore; 3) la percentuale di registrazioni in cui il valore di PAD ambulatoria è risultato inferiore a 90 mmHg nelle ore diurne e a 80 mmHg in quelle notturne; 4) la percentuale di registrazioni in cui i valori ambulatori di PAS sono risultati inferiori a 140 mmHg durante le ore diurne e a 120 mmHg in quelle notturne.

Sia le misurazioni della pressione arteriosa durante le visite mediche effettuate prima del MAPA sia le medie del monitoraggio hanno mostrato che i valori pressori, nell'intervallo tra le somministrazioni, sono significativamente inferiori durante il trattamento con barnidipina rispetto alla terapia con placebo, ciò senza modificazioni della frequenza cardiaca. Durante il trattamento con barnidipina, la percentuale di segmenti orari con valori normali di PAD, valutata con il MAPA delle 24 ore, è significativamente superiore a quella ottenuta con il placebo (55,7% vs 37,7%, rispettivamente). Anche la per-

centuale di segmenti orari con valori normali di PAS nelle 24 ore dopo somministrazione di barnidipina risulta superiore a quella conseguente alla somministrazione di placebo (33,7% vs 18,7% rispettivamente).

In un altro studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, effettuato su 20 pazienti con ipertensione arteriosa lieve-moderata che avevano già precedentemente risposto ad una monoterapia a lungo termine con 20 mg di barnidipina, è stato valutato l'effetto del farmaco sulle variazioni circadiane della pressione arteriosa valutate sempre con il MAPA. Il trattamento per 6 settimane a dosaggio costante ha determinato un adeguato controllo della pressione arteriosa nelle 24 ore, sia durante il giorno che durante la notte, senza procurare ipotensione notturna e con un ottimo rapporto valle-picco; questo dato dimostra la presenza di un effetto antiipertensivo bilanciato e duraturo<sup>19</sup>.

#### **Barnidipina vs altri diidropiridinici**

La potenza antiipertensiva della barnidipina è stata confrontata con quella di altri calcio-antagonisti quali nitrendipina e amlodipina. Utilizzando come parametro di efficacia la variazione rispetto al basale dei valori di pressione arteriosa diastolica, la barnidipina è stata confrontata sia con amlodipina (106 pazienti) sia con nitrendipina (142 pazienti). In ciascun trial una fase di *run-in* con placebo ha preceduto il trattamento attivo fissato in 12 settimane. Ambedue gli studi hanno dimostrato che l'efficacia anti-

pertensiva di barnidipina è equivalente a quella del farmaco di confronto (figura 3), ma barnidipina tende a determinare una minore incidenza di effetti collaterali. In particolare, nel confronto con nitrendipina, la variazione del parametro principale di efficacia (variazione di PAD in posizione seduta a 12 settimane) è stata pari a -13 mmHg per entrambi i gruppi; e nel confronto con amlodipina la variazione dei valori di PAD nei due gruppi di trattamento è stata pari a -17.1 mmHg (figura 3). L'efficacia a lungo termine è stata valutata in uno studio in aperto della durata di 3 anni, in cui sono stati seguiti complessivamente 106 pazienti durante il primo anno dello studio, periodo nel quale è stata somministrata barnidipina con incrementi graduali del dosaggio al fine di ottenere valori di PAD in posizione seduta inferiori a 90 mmHg; se necessario per raggiungere la normalizzazione dei valori

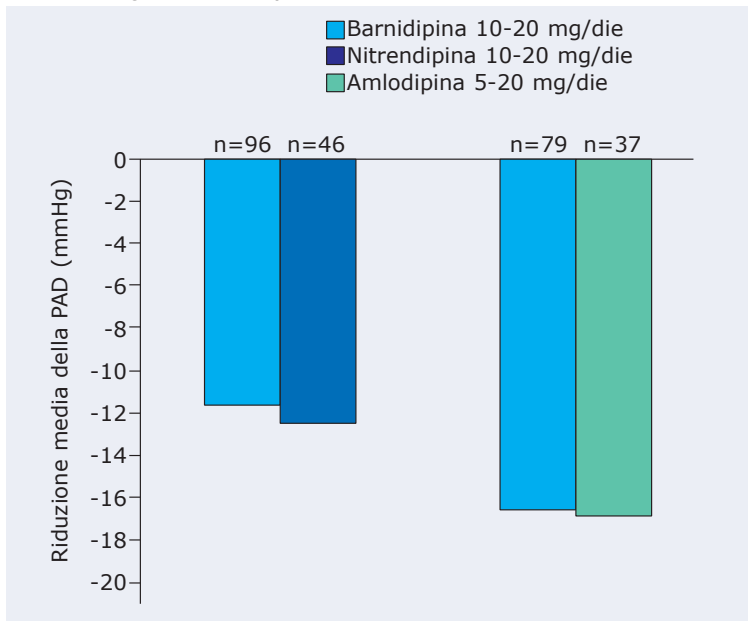
pressori, è stato aggiunto al trattamento un altro farmaco antiipertensivo<sup>20</sup>. Settantanneve di questi pazienti, in maggioranza trattati con barnidipina in monoterapia, sono stati seguiti per un secondo anno e 32 pazienti, tutti in monoterapia con barnidipina, sono stati seguiti per il terzo anno. Dopo il 1° anno si è ottenuta la normalizzazione dei valori di pressione arteriosa nel 91% dei trattati; tale percentuale di *responder* si è mantenuta immutata nel secondo anno, mentre è risultata pari all'81% nel terzo anno.

### Barnidipina in pazienti anziani (≥75 anni)

L'efficacia del trattamento con barnidipina è stata valutata in uno studio multicentrico anche nel paziente molto anziano con ipertensione essenziale; i pazienti sono stati trattati in aperto sia in monoterapia che in combinazione con un diuretico o con un ACE-inibitore<sup>21</sup>. Lo studio, che ha ar-

ruolato 236 pazienti con un'età ≥75 anni, prevedeva un dosaggio iniziale di barnidipina di 10 mg/die; dopo 4 settimane di terapia la dose del farmaco è stata aumentata a 20 mg/die nei pazienti in cui la PAD era >90 mmHg ed infine, se dopo altre 8 settimane la PAD era ancora >90 mmHg si poteva aggiungere un diuretico o un ACE-inibitore. Durante il primo anno si è raggiunta la normalizzazione della PAD nel 93% dei pazienti, obiettivo mantenuto nel 90% dei soggetti anche al termine del 2° anno di terapia. La riduzione dei valori medi di PAS/PAD in posizione seduta è stata pari a 25,9/18,4 mmHg. La monoterapia con barnidipina è stato il trattamento finale nel 74% dei pazienti (50% in trattamento con 10 mg, 24% con 20 mg). Altro studio condotto nei pazienti anziani è quello di Otterstad *et al.*<sup>22</sup> che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di barnidipina e di idroclorotiazide (HCTZ), sia in monoterapia sia in terapia di combinazione con enalapril, nel trattamento di pazienti anziani con età ≥75 anni affetti da ipertensione essenziale lieve o moderata. In questo studio in doppio cieco, dopo un trattamento di 4 settimane di *run-in* con placebo in singolo cieco, 315 pazienti con PAD compresa tra 95-115 mmHg e PAS tra 150-200 mmHg sono stati randomizzati al trattamento con barnidipina (10 mg/die) o con HCTZ (12,5 mg/die). Nei pazienti che dopo 6 settimane non hanno risposto in maniera soddisfacente, il dosaggio di barnidipina o di HCTZ è stato aumentato a 20 mg/die e 25 mg/die, rispettivamente. Dopo 12 settimane di tratta-

**Figura 3.** Riduzione della pressione diastolica indotta da tre diversi calcio-antagonisti diidropiridinici.



mento a queste dosi, ai pazienti ancora *non responders* è stato aggiunto enalapril, con dosi crescenti fino a 10 mg/die. Nel gruppo trattato con barnidipina i valori medi di PAD si sono ridotti da 99,9 mmHg a 86,6 mmHg; nel gruppo di pazienti in monoterapia con HCTZ i valori medi di PAD sono passati da 100,1 mmHg a 85,6 mmHg. Dopo 18 settimane di trattamento in doppio cieco, l'84% dei pazienti arruolati nei due gruppi ha mostrato una risposta alla terapia: 118/140 pazienti per barnidipina (84,2%) e 117/139 pazienti per HCTZ (84,1%). Pertanto, nei pazienti anziani affetti da ipertensione essenziale, la barnidipina e l'HCTZ, somministrati in monoterapia, sono farmaci ben tollerati con efficacia equivalente nel trattamento a lungo termine.

### **Barnidipina in terapia combinata**

L'esperienza clinica suggerisce che spesso la monoterapia non consente la normalizzazione dei valori pressori e, per questo motivo, le Linee Guida della ESH/ESC<sup>23</sup> e quelle dell'OMS e della Società Internazionale dell'Iipertensione Arteriosa raccomandano l'associazione di un secondo farmaco<sup>24</sup>; l'intento del trattamento combinato è anche quello di non raggiungere dosaggi particolarmente elevati del primo farmaco. E' quindi opportuno valutare non solo l'efficacia e la tollerabilità delle singole molecole, ma anche delle loro possibili combinazioni. A questo proposito è interessante ricordare i risultati della somministrazione di barnidipina in associazione con atenololo o enalapril in studi randomizzati ed in dop-

pio cieco<sup>25</sup>: la monoterapia con ciascuno dei tre farmaci ha mostrato efficacia sostanzialmente sovrapponibile, ma la combinazione di barnidipina con atenololo o con enalapril ha consentito di ottenere una maggiore percentuale di *responder* rispetto alla monoterapia.

### **Effetti metabolici della barnidipina**

La capacità di ridurre adeguatamente la pressione arteriosa ed una buona tollerabilità rappresentano condizioni necessarie di qualunque trattamento antipertensivo. Tuttavia, alla luce del concetto di rischio cardiovascolare globale, queste due qualità non sono più sufficienti. E' infatti evidente che, se l'atteggiamento terapeutico nel paziente iperteso deve basarsi in primo luogo sulla riduzione dei valori pressori, non possono essere trascurati gli effetti potenzialmente benefici ed auspicabili dei farmaci antiipertensivi sugli altri fattori di rischio cardiovascolare presenti in corso di ipertensione.

### **Metabolismo glucidico ed insulinoresistenza**

In generale alla classe dei calcioantagonisti, sia pure eterogenea dal punto di vista chimico, viene attribuito un effetto neutro sul metabolismo glucidico. Se fino ad ora questo comportamento poteva essere considerato positivamente, le recenti osservazioni fornite prima dallo studio HOPE<sup>26</sup> per gli ACE-inibitori e poi confermate dagli studi SCOPE<sup>27</sup>, LIFE<sup>2</sup>, e VALUE<sup>1</sup> per gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, hanno aperto nuove prospettive. In

questi trial infatti, tutti caratterizzati da un disegno di lunga durata, si è registrata una ridotta incidenza di nuovi casi di diabete mellito. Se si considera che la base patogenetica del diabete mellito non-insulino dipendente, la forma più frequente nei pazienti ipertesi, è rappresentata dall'insulino resistenza, e che quest'ultima è molto più frequente nei soggetti con ipertensione arteriosa rispetto ai normotesi, si comprende appieno l'utilità di un possibile effetto ancillare di un antiipertensivo sull'insulinoresistenza.

Se inoltre l'insulinoresistenza dovesse apparire (anche in parte) associata ad una anomala risposta del sistema nervoso simpatico a stimoli fisiologici, la riduzione del tono simpatergico risulterebbe un effetto secondario particolarmente favorevole in questa classe di pazienti. In questa ottica, la capacità della barnidipina di attenuare la risposta adrenergica potrebbe essere di grande utilità<sup>8</sup>. In tal senso è stato osservato che la barnidipina, impiegata per 12 settimane, migliora la sensibilità all'insulina, come dimostrato dalla necessità di aumentare la velocità di infusione del glucosio necessaria a mantenere costante la glicemia durante il clamp iperinsulinemico euglicemico rispetto al basale<sup>28</sup>. Per altro, né in questo studio né in altri condotti anche in pazienti ipertesi diabetici, il trattamento con barnidipina ha indotto modifiche della glicemia a digiuno e della emoglobina glicosilata<sup>29,30</sup>.

### **Metabolismo lipidico e proteico**

Il trattamento con barnidipina, al pari di quello con altri

calcio-antagonisti, non si è mai accompagnato ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche del colesterolo totale o LDL e dei trigliceridi<sup>31</sup>. Per contro esso è stato talvolta associato ad un significativo aumento del colesterolo HDL che, come è noto, costituisce un fattore protettivo in grado di ridurre la velocità di progressione dell'aterosclerosi. In nessuno degli studi clinici in cui è stata impiegata, barnidipina ha indotto modifiche in senso negativo delle concentrazioni plasmatiche di acido urico, altro ben noto fattore di rischio cardiovascolare<sup>32</sup>.

### Effetti sul danno d'organo

Come precedentemente accennato, il trattamento dell'ipertensione non risolve il suo scopo nel solo controllo dei valori pressori, ma piuttosto nella riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare, eventi che sembrano associati soprattutto alla presenza delle numerose alterazioni strutturali dell'apparato cardiovascolare indotte dall'ipertensione medesima. Un esempio evidente di tali meccanismi è l'ipertrofia cardiaca. La capacità del cuore di ipertrofizzarsi in risposta ad un aumento protratto del carico lavorativo è un importante meccanismo di adattamento; tuttavia, questo meccanismo compensatorio, seppur necessario al mantenimento dell'omeostasi cardiovascolare nel breve-medio termine, si associa nell'ipertensione cronica ad aumentata mortalità e morbilità cardiovascolare. Tali effetti, alcuni dei quali sono di seguito esaminati,

sono noti come *danno d'organo*, e sono direttamente correlati allo stato ipertensivo.

### Ipertrofia ventricolare

Molti studi clinici hanno dimostrato che la riduzione della pressione arteriosa è misura necessaria nell'indurre la regressione dell'ipertrofia ventricolare, per quanto anche altri fattori siano coinvolti nel determinismo di questo evento<sup>33-35</sup>. In studi che hanno comparato differenti trattamenti antiipertensivi, alcuni farmaci sono risultati meno efficaci di altri nel far regredire l'ipertrofia ventricolare anche in presenza di un pari effetto antiipertensivo<sup>36</sup>. In questo contesto i calcioantagonisti hanno dimostrato un'efficacia molto elevata.

Per spiegare l'effetto differenziato dei farmaci antiipertensivi sull'ipertrofia ventricolare è necessario ricordare che il carico emodinamico imposto sul ventricolo sinistro rappresenta il determinante principale di questo fenomeno, come dimostrato dall'osservazione di Evans<sup>37</sup> di una stretta correlazione tra il peso del ventricolo sinistro valutato all'autopsia e la pressione arteriosa sistolica durante la vita; l'eccessivo carico ventricolare non è però l'unico determinante. Studi successivi hanno confermato anche l'esistenza di una correlazione tra pressione arteriosa media nelle 24 ore e massa ventricolare sinistra valutata con metodica ecocardiografica<sup>38</sup>; questo tipo di correlazione tuttavia non può spiegare più del 60% dell'aumento della massa del ventricolo sinistro osservato in pazienti con ipertensione arteriosa. Devono quindi essere ricercati altri fattori che

partecipano al controllo dello sviluppo dell'ipertrofia ventricolare. Tra questi, un elemento non secondario è rappresentato dalla distensibilità delle grandi arterie. E' stato infatti dimostrato che la distensibilità delle grandi arterie è un importante fattore per lo sviluppo di ipertrofia ventricolare, in quanto essa è inversamente correlata con il rapporto tra la massa del ventricolo sinistro ed il volume della stessa camera ventricolare<sup>39</sup>.

Pertanto, un miglioramento della distensibilità delle grandi arterie, che è alterata nei pazienti ipertesi, potrebbe aiutare a ridurre il carico di lavoro sul ventricolo sinistro indipendentemente dall'effetto pressorio e, quindi, permettere una più marcata regressione dell'ipertrofia ventricolare. Safar e collaboratori hanno osservato che nel trattamento a breve termine i calcioantagonisti sono efficaci nel migliorare la compliance delle grandi arterie in pazienti con ipertensione essenziale e ridotta distensibilità arteriosa<sup>40</sup>. Successivamente è stato dimostrato che il trattamento cronico con calcioantagonisti<sup>41</sup> induce un significativo miglioramento della distensibilità arteriosa, un effetto che persiste anche dopo la sospensione del trattamento stesso. Questa osservazione suggerisce l'ipotesi che l'effetto antiipertensivo a lungo termine ottenuto con calcioantagonisti possa determinare regressione delle alterazioni strutturali a livello delle grandi arterie. L'importanza di questo effetto è notevole in quanto, consentendo una regressione armonica delle alterazioni strutturali, evita che la normalizzazione della situazione cardia-

ca e dei piccoli vasi possa sentire negativamente di un mancato effetto sulla distensibilità arteriosa dei grandi vasi. Questa preoccupazione è motivata dai risultati di uno studio condotto nell'animale da Ferrario e collaboratori, i quali hanno valutato la gittata cardiaca massima in ratti normotesi, spontaneamente ipertesi mai trattati e in ratti spontaneamente ipertesi in cui è stata ottenuta la regressione dell'ipertrofia ventricolare mediante trattamento con  $\alpha$ -metildopa<sup>42</sup>. La gittata cardiaca è stata valutata in condizioni basali e durante aumento della pressione sistemica indotto dalla somministrazione di un farmaco vasocostrittore. Nel ratto normoteso, l'aumento della pressione arteriosa si accompagnava ad una modesta caduta della funzione sistolica. Al contrario, nell'animale spontaneamente iperteso e mai trattato, l'aumento della pressione arteriosa non comportava alcuna variazione della gittata cardiaca, confermando così che l'ipertrofia ventricolare rappresenta inizialmente un meccanismo adeguato per compensare l'aumento del carico cardiaco ipertensione-dipendente. Infine, nell'animale spontaneamente iperteso, in cui è stata ottenuta la regressione dell'ipertrofia ventricolare, un aumento della pressione arteriosa di entità pari a quello indotto negli altri gruppi sperimentali comporta la brusca e drammatica caduta della funzione cardiaca, come testimoniato dalla riduzione della gittata cardiaca massima. Questo tipo di comportamento potrebbe essere attribuito al fatto che l' $\alpha$ -metildopa non è in grado di

migliorare la distensibilità delle grandi arterie, per cui in presenza di un brusco aumento della pressione arteriosa, arterie poco elastiche potrebbero determinare un carico di lavoro per il cuore superiore a quello che il ventricolo non più ipertrofico è in grado di tollerare. Una tale conclusione sembra sostenuta, nell'uomo, dai risultati di uno studio con antiipertensivi in grado di migliorare *anche* la distensibilità delle grandi arterie.

In particolare, in uno studio condotto in soggetti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra, in soggetti ipertesi senza ipertrofia ventricolare sinistra ed in soggetti normotesi, è stata valutata la contrattilità intrinseca del ventricolo sinistro, vale a dire il rapporto tra stress sistolico e percentuale di accorciamento del ventricolo sinistro misurata con metodica ecocardiografica<sup>43</sup>. In condizioni basali, la contrattilità intrinseca è risultata maggiore nel paziente iperteso con ipertrofia ventricolare rispetto al paziente iperteso senza ipertrofia ventricolare e al soggetto normoteso. In sintesi, la regressione dell'ipertrofia ventricolare rende la contrattilità intrinseca più sensibile alle variazioni del post-carico, facendo aumentare la percentuale d'accorciamento più di quanto avvenisse prima della regressione; per contro, un aumento del post-carico la fa ridurre di più rispetto alle condizioni di base. La pendenza di questa retta di correlazione si mantiene invariata anche dopo la sospensione del trattamento farmacologico, testimoniando quindi che si tratta di un effetto strutturale piuttosto che di un effetto farmacologico a breve termine.

Tuttavia, questa maggiore sensibilità non corrisponde al peggioramento osservato nel ratto trattato con  $\alpha$ -metildopa e, soprattutto, non può essere considerata un peggioramento. In queste condizioni infatti, la contrattilità intrinseca corrisponde a quella riscontrabile nei pazienti ipertesi prima dello sviluppo dell'ipertrofia ventricolare. Sembra, quindi, che effettivamente il trattamento con calcioantagonisti, o comunque con farmaci che sono in grado di agire contemporaneamente su tutti i segmenti dell'apparato cardiovascolare, possa essere in grado di fornire una completa "*restitutio ad integrum*" dell'apparato stesso. Un altro elemento importante del danno cardiaco indotto dall'ipertensione arteriosa è l'alterazione della funzione diastolica<sup>44</sup>.

### **Alterazioni della funzione diastolica**

Le alterazioni diastoliche sono state misurate per anni con radionuclidi; solo recentemente è entrata nella pratica clinica la valutazione con ecocardiografia e flussimetria Doppler transmitralica durante la diastole, una tecnica più agevole e meno invasiva. In particolare è stato ben definito il rapporto tra flusso transmitrale durante la fase precoce della diastole, la cosiddetta onda E, e quello durante la sistole atriale (onda A), un valore oggi considerato indice attendibile della funzione diastolica. Queste metodiche hanno dimostrato in modo evidente l'esistenza di una disfunzione diastolica del ventricolo sinistro nel paziente iperteso ancor prima dell'aumento della massa cardiaca. D'altra parte è interessante ricordare il dato



inverso, che cioè non sempre la regressione dell'ipertrofia ventricolare si associa ad uno stabile miglioramento della funzione diastolica<sup>45</sup>.

Gli effetti a breve termine dei calcioantagonisti sulla funzione diastolica sono stati valutati inizialmente in pazienti con cardiopatia ipertrofica ed è stato dimostrato che la somministrazione di verapamil è particolarmente utile nel migliorare la velocità massima di riempimento ventricolare in pazienti con valori basali al di sotto della norma<sup>46</sup>. E' possibile quindi che oltre a ridurre il post-carico, i calcioantagonisti possano esercitare effetti benefici sulla funzione diastolica alterata, interferendo con l'eccessivo contenuto di calcio citoplasmatico. Questa ipotesi è sostenuta dai risultati di uno studio in cui nitroprussiato e verapamil sono stati somministrati in dosi equipotenti nel ridurre la pressione arteriosa in pazienti ipertesi, ma solo il secondo farmaco ha migliorato la funzione diastolica<sup>47</sup>.

La possibilità di migliorare la funzione diastolica è stata a lungo considerata un effetto di difficile interpretazione clinica. Da un punto di vista fisiopatologico, molti dati indicano che le anomalie del riempimento diastolico a riposo possono essere responsabili della disfunzione sistolica durante l'esercizio. Ad esempio, è stato osservato mediante angiografia con radionuclidi in pazienti con ipertensione essenziale, che l'alterazione durante sforzo correla con la presenza di alterazione della fase diastolica a riposo<sup>48</sup>. Pertanto, riveste particolare interesse l'osservazione<sup>41</sup> che il trattamento antiipertensivo

con calcioantagonisti è in grado di determinare, in pazienti con ipertensione arteriosa ed ipertrofia ventricolare, un miglioramento della funzione diastolica, che compare immediatamente dopo la normalizzazione dei valori pressori e si accentua dopo regressione dell'ipertrofia ventricolare. Inoltre, il rapporto E/A rimane significativamente maggiore rispetto al valore basale anche un mese dopo la sospensione del farmaco, quando i valori pressori sono ritornati a livelli simili a quelli precedenti il trattamento farmacologico.

Tuttavia, proprio l'effetto sul metabolismo del calcio a livello cardiaco, se da una parte induce effetti favorevoli, dall'altra può interferire con la contrazione cardiaca, esercitando quegli effetti inotropi negativi spesso fonti di perplessità, soprattutto in alcuni tipi di paziente. Questo dato ha portato allo sviluppo di nuove molecole che sono in grado di interferire egualmente con il metabolismo cellulare del calcio, ma che hanno una spiccata selettività per la parete vascolare così da evitare, almeno ai dosaggi normalmente necessari, le interferenze con la funzione del muscolo cardiaco. Ad esempio, l'elevato tropismo per le fibrocellule muscolari vasali conferisce alla barnidipina una spiccata vasoselettività<sup>49</sup>. Tale proprietà, dimostrata dall'assenza di effetto inotropo negativo a livello cardiaco, consente di normalizzare, o controllare in termini clinicamente rilevanti, i valori di pressione arteriosa di un'ampia quota di pazienti con ipertensione arteriosa di differente grado (lieve/moderata/severa o resistente) e natura (diastolica, si-

stolica isolata e sisto-diastolica). In tal modo la barnidipina sfrutterebbe l'azione positiva sulla funzione diastolica del calo pressorio e della riduzione del tono simpatico senza quella negativa sull'inotropismo.

### **Barnidipina e nefropatia**

Effetti particolarmente rilevanti nell'ambito di qualunque trattamento antiipertensivo sono quelli a carico della funzione renale. Infatti, da un lato l'ipertensione arteriosa determina danno renale, dall'altro essa complica la storia naturale di molti pazienti con insufficienza renale e può accelerarne il deterioramento<sup>50</sup>. Studi sperimentali hanno dimostrato che la riduzione di elevati valori pressori ritarda la progressione dell'insufficienza renale cronica<sup>51-52</sup>. Nell'uomo i risultati di studi epidemiologici<sup>53-55</sup> e di molti studi clinici<sup>56-58</sup> indicano che il trattamento dell'ipertensione arteriosa può anche arrestare il declino della funzione renale in pazienti con insufficienza renale. Studi randomizzati prospettici non sono ancora disponibili nè sono chiari i meccanismi attraverso cui l'ipertensione induce danno glomerulare e aumenta la velocità di progressione dell'insufficienza renale.

Studi sperimentali<sup>51-52</sup> hanno dimostrato che l'aumento protratto della pressione nei capillari glomerulari, determinato dalla perdita di tessuto renale, produce glomerulosclerosi. La somministrazione di ACE-inibitori riduce la pressione nei capillari glomerulari con conseguente riduzione della sclerosi glomerulare<sup>51</sup>. Questa osservazione suggerisce che la terapia con questa

classe di farmaci può proteggere il rene danneggiato dalla malattia ipertensiva.

Per contro è stato suggerito che i calcioantagonisti, i quali dilatano preferenzialmente l'arteriola afferente al rene, possano teoricamente favorire un aumento della pressione nei capillari glomerulari<sup>59</sup>. In particolare, studi in pazienti con diabete mellito insulino-dipendente hanno dimostrato un aumento dell'albuminuria durante trattamento con calcioantagonisti<sup>60-62</sup>. Conseguentemente esiste la preoccupazione che nel lungo termine i calcioantagonisti possano esercitare effetti negativi sulla funzione renale sia nei pazienti con ipertensione arteriosa essenziale e funzione renale normale sia, soprattutto, nei pazienti con insufficienza renale cronica. In questo contesto, è tuttavia importante considerare il ruolo della pressione arteriosa sistemica, perchè più che dalla dilatazione dell'arteriola afferente, la pressione nei capillari glomerulari dipende dall'effetto del farmaco sull'emodinamica sistemica e sul microcircolo renale. Se infatti, contemporaneamente alla dilatazione dell'arteriola afferente, si realizza una riduzione della pressione arteriosa media, non si determina aumento della pressione glomerulare. Pertanto è importante valutare specificamente gli effetti dei calcioantagonisti sull'emodinamica renale in pazienti con ipertensione arteriosa, con e senza insufficienza renale, e in pazienti con ipertensione secondaria ad insufficienza renale cronica.

Studi condotti secondo un disegno randomizzato ed alcuni anche in doppio cieco, che hanno confrontato gli effetti

dei calcioantagonisti con quelli di differenti farmaci antiipertensivi, hanno dimostrato che la *clearance* della creatinina e la velocità di filtrazione glomerulare rimangono immutate sia durante trattamento con calcioantagonisti che con altri farmaci antiipertensivi. Recentemente, Zucchelli e collaboratori hanno condotto uno studio prospettico randomizzato e controllato in cui sono stati raffrontati gli effetti di un ACE-inibitore e di un calcioantagonista diidropiridinico sulla pressione arteriosa e sulla progressione dell'insufficienza renale<sup>63</sup>. Prima della randomizzazione i pazienti sono stati trattati con vari antiipertensivi: combinazioni di  $\beta$ -bloccanti, furosemide, clonidina e idralazina. Successivamente, 121 pazienti ipertesi con insufficienza renale cronica sono stati posti, in base ad una tabella di randomizzazione, in trattamento con un ACE-inibitore o con un calcioantagonista diidropiridinico per un periodo di 3 anni. La velocità di progressione dell'insufficienza renale, valutata dall'evoluzione temporale dei livelli sierici di creatinina e della *clearance* della creatinina, è risultata attenuata in maniera analoga nei due gruppi di trattamento. Si può quindi presumere, sulla base di questi risultati, che sia i calcioantagonisti che gli ACE-inibitori siano dotati di un effetto nefroprotettivo.

L'osservazione che i calcioantagonisti sono in grado di influenzare positivamente la funzione renale può risultare particolarmente utile per il trattamento dell'ipertensione arteriosa nei pazienti con insufficienza renale, i quali hanno spesso difficoltà nell'otte-

---

**Nei pazienti con ipertensione nefrovascolare o nefroparenchimale, la somministrazione di barnidipina determina un significativo incremento del flusso renale, evitando la caduta della frazione di filtrazione.**

---

nere un adeguato controllo pressorio e possono presentare iperpotassiemia. Sotto questo profilo, il favorevole meccanismo d'azione che caratterizza questa classe non esclude tuttavia che, soprattutto nei derivati di prima generazione, fossero ravvisabili alcuni limiti. Innanzitutto la breve durata di azione di alcuni di essi implicava la necessità di una ripetuta somministrazione quotidiana; da ciò deriva non solo una ridotta "compliance" al trattamento da parte dei pazienti, con conseguente ridotta assunzione della terapia e decremento dell'efficacia terapeutica globale, ma anche un'eccessiva rapidità nell'insorgenza dell'effetto emodinamico, con comparsa di disturbi più o meno direttamente correlati all'improvvisa vasodilatazione. Frequentemente, infatti, il trattamento con diidropiridine veniva interrotto a causa dello sviluppo di flushing, cefalea, edemi declivi e palpitazioni. In particolare, la tachicardia indotta per via riflessa dalla repentina riduzione dei valori pressori deve essere considerata, più che un fastidioso evento indesiderato, un vero e proprio possibile rischio aggiuntivo per i pazienti ipertesi nei quali coesiste, spesso non diagnosticata, una condizione di patologia coronarica.

A tali limitazioni si è cercato di ovviare sviluppando nuovi farmaci che, mediante manipolazione galenica dei principi attivi esistenti (formulazione a rilascio controllato) o sintesi di nuove molecole intrinsecamente dotate di un'emivita plasmatica di lunga durata, consentono di ridurre ad una sola somministrazione quotidiana l'assunzione della terapia, a garanzia di una più agevole e costante assunzione del trattamento e di un effetto terapeutico più efficiente per entità e durata nel tempo. Di recente anche questo approccio è stato superato grazie allo sviluppo di una nuova generazione di calcioantagonisti diidropiridinici altamente lipofili, quali la barnidipina. Essa infatti, in virtù di tali proprietà fisico-chimiche, presenta un particolare profilo farmacocinetico/farmacodinamico, poichè garantisce un'azione antiipertensiva per

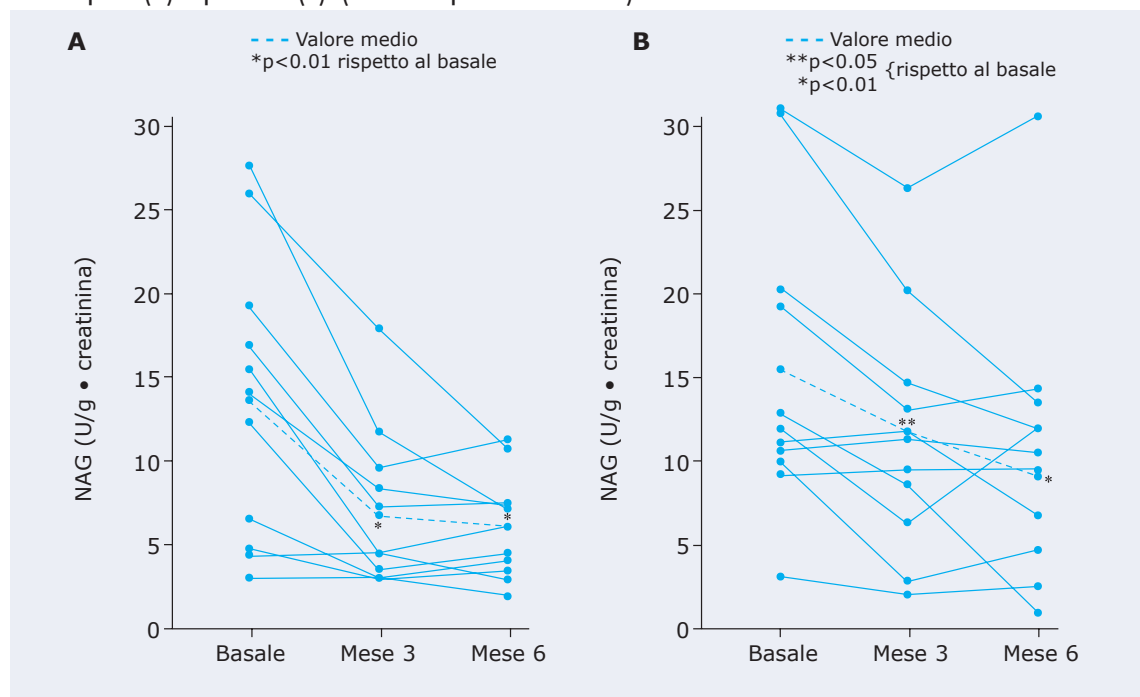
24 ore pur manifestando una presenza plasmatica non particolarmente prolungata. A tale comportamento deve essere ricondotta l'evidenza clinica di un durevole effetto terapeutico, associato ad una tollerabilità sistemica e cardiovascolare rilevanti.

L'effetto nefroprotettivo della barnidipina è stato confermato da studi clinici, che hanno dimostrato che il farmaco è in grado di aumentare il flusso renale nei soggetti ipertesi, anche in presenza di una riduzione della pressione di perfusione, grazie ad un effetto particolarmente intenso di vasodilatazione renale<sup>64</sup>. Le conseguenze di questo fenomeno sulla funzione renale sono state osservate anche in un altro studio che ha documentato come, in pazienti ipertesi, il trattamento con barnidipina sia in grado di correggere l'aumentata escrezione urinaria di N-acetyl-b-

D-glucosaminidasi ed alanina-aminopeptidasi, attualmente considerati indici attendibili di danno renale (figura 4). Coerentemente, in 55 pazienti ipertesi con evidenza clinica di alterata funzione renale, il trattamento con barnidipina ha ridotto i valori pressori nel 92% dei pazienti e migliorato consistentemente la funzione renale in almeno un terzo dei trattati<sup>66</sup>.

E' interessante notare che in pazienti con ipertensione nefrovascolare non suscettibili di rivascolarizzazione, o con ipertensione nefro-parenchimale, il trattamento con barnidipina si è dimostrato in grado di ridurre la pressione arteriosa ed aumentare il flusso renale grazie ad una più marcata caduta delle resistenze vascolari renali, evitando la caduta della frazione di filtrazione che controindica in questi pazienti il trattamento con ACE-inibitori<sup>67-69</sup>.

**Figura 4.** Escrezione urinaria di N-acetyl-b-D-glucosaminidasi durante trattamento a lungo termine con barnidipina (A) o placebo (B). (Dati da Spieker C 1998<sup>65</sup>).



## Conclusioni

Le osservazioni fin qui riportate sembrano dimostrare la capacità della barnidipina di svolgere un effetto emodinamico peculiare, caratterizzato da un'azione vasodilatante particolarmente intensa e

presumibilmente derivante da una vasoselettività più elevata rispetto a quella tipica dei calcio-antagonisti fenilalchilaminici; a tali proprietà si associa anche l'attenuazione della risposta simpatica. Questa peculiare caratteristica sembra distinguere barnidipi-

na dagli altri diidropiridinici. Questa proprietà potrebbe essere particolarmente utile nel trattamento del paziente iperteso, consentendo di antagonizzare uno dei principali determinanti del danno d'organo non pressione-dipendente. **TiM**

## Bibliografia

1. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, *et al*; VALUE trial group. 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.
2. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, *et al*; The 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.
3. Yanagiasawa M, Kurihara H, Kimura S, *et al*. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1989; 332:411-415.
4. Firth JD, Ratcliffe PJ, Rine AE, *et al*. Endothelin: an important factor in acute renal failure? *Lancet* 1988; II:1179-1182.
5. Steenberg C, Murephy E, Levy L, *et al*. Elevation of cytosolic free Ca<sup>++</sup> concentration early in myocardial ischemia in perfused rat heart. *Circ Res* 1987;60:700-707.
6. Morganti A, Giussani M, Ghio F, *et al*. Endothelin-releasing stimuli and calcium-antagonists in normal and pathological conditions. *J Hypertension* 1994; 12(Suppl 1):S27-S31.
7. Kohno M, Yasunari K, Murakawa K, *et al*. Plasma immunoreactive endothelin in essential hypertension. *Am J Med* 1990;88:614-618.
8. 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.
9. Yamada S, Kimura R, Harada Y, *et al*. Calcium channel receptor sites for (+)-[3H]PN 200-110 in coronary artery. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;252:327-332.
10. van Zweiten PA. Pharmacological profile of barnidipine: A single optical isomer dihydropyridine calcium antagonist. *Blood Press Suppl* 1998; 7:5-8.
11. Teramura T, Watanabe T, Higuchi S, *et al*. Pharmacokinetics of barnidipine hydrochloride, a new dihydropyridine calcium channel blocker, in the rat, dog and human. *Xenobiotica* 1995; 25:1237-1246.
12. Teramura T, Tashiro K, Kobayashi S, *et al*. Pharmacokinetic study on mepirodipine hydrochloride: Absorption and excretion of <sup>14</sup>C-mepirodipine hydrochloride in rats and dogs. *Clin Rep* 1990; 203-211.
13. Hasimoto K, Motomura N, Tsujimoto G, *et al*. Phase I study of a calcium antagonist YM730 (mepirodipine hydrochloride) *Clin Rep* 1990; 24:247-262.
14. Saruta T, Suzuki H. Single dose study of barnidipine hydrochloride (YM730) in patients with essential hypertension: Pre-pilot study. *J Med Pharma Sci* 1992;28:178-185.
15. Teramura T, Fukunaga Y, Van Hoogdalem EJ, *et al*. Examination of metabolic pathways and identification of human liver cytochrome P450 isoenzymes responsible for the metabolism of barnidipine, a calcium channel blocker. *Xenobiotica* 1997; 27:885-900.
16. Teramura T, Tokunaga T, Matsumoto H, *et al*. Metabolism of barnidipine hydrochloride, a potent calcium antagonist, in rat and dog. *Xenobiotica* 1996; 26:177-187.
17. Teramura T, Watanabe T, Higuchi S, *et al*. Metabolism and pharmacokinetics of barnidipine hydrochloride, a calcium channel blocker, in man following oral administration of its sustained release formulation. *Xenobiotica* 1997; 27:203-216.
18. Smilde JG, Holwerda NJ, Lustermans FAT. Impact of barnidipine on 24-hour ambulatory blood pressure in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hypertens* 2000; 18:S56.
19. Spieker C. Efficacy and tolerability of once-daily barnidipine in the clinical management of patients with mild to moderate essential hypertension. *Blood Press Suppl* 1998;1:15-21
20. Smilde JG, Lustermans FAT, Wywteman TM, *et al*. Efficacy and safety on the 1,4-dihydropyridine calcium antagonist, barnidipina in the long-term. *J Hypertens* 2000; 18:S56.
21. Naber FB, Hage R, Mortelmans J. Barnidipine monotherapy and combination therapy in older patients with essential hypertension: a long-term study. *Int J Clin Pract Suppl* 2000; 114:27-35.
22. Otterstad JE, Ruilope LM. Treatment of hypertension in the very old. *Int J Clin Pract Suppl* 2000;114:10-19.
23. Guidelines Committee. 2003

- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2003; 21:1011-1053.
24. **1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee.** *J Hypertens* 1999; 17:151-183.
  25. **Ruilope LM, Coca A.** The role of combination therapy in the treatment of hypertension. *Blood Press Suppl* 1998; 1:22-26.
  26. **Sleight P, Yusuf S, Pogue J, et al; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study.** Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. *Lancet* 2001; 358:2130-2131.
  27. **Hansson L, Lithell H, Skoog I, et al.** Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Blood Press* 1999; 8:177-183.
  28. **Kosegawa I, Inaba M, Morita T, et al.** Effect of the vasodilatory beta-blocker, nifedipine, and Ca-antagonist, barnidipine, on insulin sensitivity in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1998;207:751-761.
  29. **Tagami T.** Effects of barnidipine hydrochloride (Hypoca®) on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension complicated by diabetes. *J SNew Remed* 1998, 35:61-64.
  30. **Shikata C, Asano T, Mochizuki S, et al.** Hypotensive effect and impact on gluco tolerance of the long-acting calcium antagonist barnidipine hydrochloride in patients with essential hypertension complicated by diabetes. *Prog Med* 1996, 3029-3032.
  31. **Horiuchi I, Matsuura H, Hayashi K, et al.** Antihypertensive effect and effect on serum lipid of mepirdipine hydrochloride (YM730) in patients with essential hypertension. *Med Consult New Remed* 1990; 27:1135-1145.
  32. **Kurihara H, Nakajima H, Hamaguchi T, et al.** Effect of barnidipine hydrochloride (Hypoca®) on uric acid metabolism in patients with diabetes. *Med Consult New Remed* 1998; 365:61-64.
  33. **Dalhof B.** Regression of cardiovascular structural changes - a preventive strategy. *Clinical and Experimental Hypertension. Part A.* 1990; 12(Suppl5):877-898.
  34. **Dalhof B.** Factors involved in the pathogenesis of hypertensive hypertrophy - a review. *Drugs* 1988; 35(Suppl. 5):6-26.
  35. **Liebson PR, Savage DD.** Echocardiography in hypertension: a review. *Echocardiographic Studies of effects of hypertensive agents on left ventricular wall mass and function.* *Echocardiography* 1987; 4:215-249.
  36. **Frohelich ED, Tarazi RC.** Is arterial pressure the sole factor responsible for hypertensive cardiac hypertrophy? *Am J Cardiol* 1979; 44:959-963.
  37. **Evans G.** A contribution to the study of arterio-sclerosis with special reference to its relation to chronic renal disease. *Quartely Journal of Medicine* 1921; 14:215-222.
  38. **Drayer JI, Weber MA, De Young JL.** Blood pressure as a determinant of cardiac left ventricular muscle mass. *Archives of Internal Medicine* 1983; 141:90-92.
  39. **Bouthier JD, De Luca N, Safar ME, et al.** Cardiac hypertrophy and arterial distensibility in essential hypertension. *Am Heart J* 1985; 109:1345-1352.
  40. **Safar ME, Laurent SL, Bouthier JD, et al.** Effect of converting enzyme inhibitors on hypertensive large arteries in humans. *J Hypert* 1986; 5(Suppl 5):S285-S289.
  41. **Trimarco B, Argenziano L, Iovino GL, et al.** The reversal of hypertension-induced cardiac damage by antihypertensive therapy with calcium antagonists. *Proceedings of the 6th International Symposium on "Pharmacological Control of Calcium and Potassium Homeostasis-Biological, Therapeutic and Clinical Aspects"*. Kluwer Academic Publishers and Fondazione Giovanni Lorenzini Medical Science Symposia Series; 9:159-165.
  42. **Ferrario CM, Spech MM, Tarazi RC, et al.** Cardiac pumping ability in rats with experimental renal and genetic hypertension. *Am J Cardiol* 1979; 44:979-985.
  43. **Trimarco B. De Luca N, Ricciardelli B, et al.** Cardiac function in systemic hypertension before and after reversal of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1988; 62:745-750.
  44. **Trimarco B. De Luca N. Cuocolo A, et al.** Beta blockers and left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am Heart J* 1987; 114:975-983.
  45. **Trimarco B, Rosiello G, Sarno D, et al.** Effects of one year treatment with rilmenidine on hypertension-induced left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1994; 74:1B-8B.
  46. **Betocchi S, Cuocolo A, Pace L, et al.** Effects of intravenous verapamil administration on left ventricular diastolic function in systemic hypertension. *AM J Cardiol* 1987; 59:624-629.
  47. **Brusch JE, Udelson JE, Bacharach SL, et al.** Comparative effects of verapamil and nitroprusside on left ventricular function in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:515-522.
  48. **Cuocolo A, Sax FL, Maron JE, et al.** Left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension. Diastolic mechanisms for systolic dysfunction during exercise. *Circ* 1990; 81:978-986.
  49. **Motomura S, Hashimoto K.** Reconsideration of vascular selectivity of dihydropyridine calcium antagonists: comparison of cardiovascular profile of mepirdipine, a novel dihydropyridine consisting of a single stereoisomer with (+)-(S)-(S) conformation, with those of nifedipine and nicardipine. *Jpn J Pharmacol.* 1990; 52:319-330.
  50. **Rambausec M, Rhein C, Waldherr R, et al.** Hypertension in chronic idiopathic glomerulonephritis: analysis of 311 biopsied

- patients. *Eur J Clin Invest* 1989; 19:176-180.
51. **Meyer TW, Anderson S, Renke HG, et al.** Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. *Kidney Int* 1987; 31:752-759.
  52. **Dworkin LD, Feiner HD, Ranzazzo J.** Glomerular hypertension and injury in desoxycorticosterone-salt rats on antihypertensive therapy. *Kidney Int* 1987; 31:718-724.
  53. **Lindeman RD, Tobin JB, Schock NW.** Association between blood pressure and rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984; 26:861-868.
  54. **Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al.** Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function: results from the hypertension detection and follow-up program. *Hypert* 1989; (Suppl 1):180-193.
  55. **Whelton PK, Klag MJ.** Hypertension as a risk factor for renal disease: review of clinical and epidemiological evidence. *Hypert* 1989; 13(Suppl 1):119-127.
  56. **Bergstrom J, Alvestrand A, Bucht H, et al.** Progression of chronic renal failure in man is related with more clinical follow-ups and better blood pressure control. *Clin Nephrol* 1986;25:1-6.
  57. **Paiton CD, McLay A, Boulton Jones JM.** Progressive IgA nephropathy: the role of hypertension. *Nephrol Dial Trasplant* 1988; 2:138-142.
  58. **Alvestrand A, Gutierrez A, Bucht H, et al.** Reduction of blood pressure retards the progression of chronic renal failure in man. *Nephrol Dial Trasplant* 1988;3:624-631.
  59. **Loutzenhiser R, Epstein M.** Renal hemodynamic effects of calcium-antagonists in Epstein M, Loutzenhiser R, eds. *Calcium antagonists and the kidney*. Philadelphia Pa: Hanley & Belfus; 1990: 33-74.
  60. **Insua A, Ribstein J, Mimran A.** Comparative effects of captopril and nifedipine in normotensive patients with incipient diabetic nephropathy. *Postgrad Med J* 1988; 64(Suppl 3):59-62.
  61. **Mimran A, Insua A, Ribstein J, et al.** Contrasting effects of captopril and nifedipine in normotensive patients with incipient nephropathy. *J Hypertens* 1988; 6:919-923.
  62. **Demarie BK, Bakris GL.** Effects of different classes of calcium-antagonists on proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1990; 113:987-988.
  63. **Zucchelli P, Zuccalà A, Borghi M, et al.** Long term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 1992; 42:452-458.
  64. **Noda H, Fujita T, Ogada E.** The role of renal hemodynamics in the antihypertensive action of mepirodipine, a new calcium antagonist *Jpn Circ* 1992; 56:21-26.
  65. **Spieker C.** Efficacy and tolerability of once-daily barnidipine in the clinical management of patient with mild to moderate essential hypertension. *Blood Press Suppl* 1998;1:15-21
  66. **Kawatomi M, Iwanaga N, Ura S, et al.** Efficacy and impact on renal function of barnidipine hydrochloride in patients with hypertension complicated by renal dysfunction. *Prog Med* 1997; 17:1658-1668.
  67. **Yoshinaga K, Iimura I, Abe K, et al.** Investigation of clinical usefulness of mepirodine hydrochloride (YM730) a calcium antagonist, in patients with renal parenchymal hypertension. *Kydeny Dial* 1990; 29:165-178.
  68. **Yoshinaga K, Iimura I, Abe K, et al.** Clinical usefulness of barnidipina hydrochloride (YM730), a calcium antagonist, in the treatment of renovascular hypertension (continued report): Aggregate results incorporating additional study. *Ther Res* 1994; 15:481-489.
  69. **Yuasa S, Shoji T, Sumikura T, et al.** Effect of barnidipina hydrochloride on blood pressure and renal parenchymal hypertension. *Prog Med* 1995; 15:2378-2382.

Alessandrini G.	179	D'Angelo A.	1	Monaco M.	183
Anelli R.	91	De Amici E.	257	Musuraca G.	293
Antonaci G.	57	De Cillis E.	69	Nardini G.	77
Antonaci S.	57	De Fazio D.	77	Nodari S.	127
Ardissino D.	13, 117	Dei Cas L.	127	Nuti M.	201
Averna M.	155	De Girolamo P.G.	293	Orlando G.	77
Baccarani A.	77	de Luca Tupputi Schinosa L.	69	Palmaro F.A.	285
Bagnasacco P.	97	De Paola M.	77	Paoli G.	13, 117
Balbarini A.	201	Derosa G.	1, 169	Parisi C.V.	57
Beghetto B.	77	De Rose A.F.	300	Pedicino M.O.	285
Bertolotti M.	77	De Santis G.	77	Pedone A.	77
Bertuccelli C.	77	Di Matteo S.	277	Peila M.	97
Bianchi M.	48	D'Intino M.V.	285	Perrone A.	57
Blefari M.	97	Di Tommaso L.	183	Piccinni M.N.	1, 169
Borghesi V.	77	Erre G.L.	105	Pimpinelli N.	179
Bortone A.S.	69	Esposito R.	77	Pinna G.B.	183
Cacciapuoti F.	315	Ettore G.	69	Pricolo F.	1
cacciapuoti F. <sup>(2)</sup>	315	Faedda R.	105	Ripoli R.C.	285
Calza L.	21	Fenu P.	105	Roverato A.	77
Cappugi P.	179	Fossati L.	111	Sabbatani S.	261
Caputo R.	149	Garsia S.	91	Salvadeo S.	1
Capuzzi L.	179	Gazzaruso C.	257	Sanna M.	105
Carcassi A.	105	Grisendi C.	77	Schito G.	51
Carubbi F.	77	Guaraldi G.	77	Sciascia M.	69
Castenetto E.	97	Iamele L.	57	Somigliana E.	277
Castoldi G.	33	Imperadore F.	293	Spiaggiari A.	77
Cavazzini F.	33	Iannella P.	1, 303	Tocco A.	105
Cazzola M.	191	Iannelli G.	183	Trimarco B.	247, 325
Celotti F.	149	Lina D.	117	Troisi N.	183
Cemin C.	293	Longu M.G.	105	Trotta C.	57
Chiodo F.	21	Malini P.L.	139, 235	Vandelli M.	77
Ciccarelli L.	1	Manfredi R.	21, 261	Veraldi S.	149
Ciccone M.	33	Manzato E.	139, 155, 235, 303	Vergara G.	293
Cogo R.	61, 111, 285	Melillo E.	201	Vinci M.	277
Colombo G.L.	277	Menozi A.	117	Zini I.	77

Acidi grassi poliinsaturi	127	Ipertensione	139, 235
Acne	179	Ischemia critica degli arti inferiori	201
Aneurisma coronarico	293	Kanamicina/ibuprofene	91
Aneurisma dei vasi splanchnici	69	Lipidi	139, 235
Anticorpi		Lipodistrofia	77
anticheratina	105	Lisati batterici	191
anti peptide citrullinato ciclico	105	Losartan	247
Antiipertensivi	139	Mepartricina	300
Antiossidanti	1	Metaciclina	179
Aritmia	127	N-acetilcisteina	1, 111
Artrite reumatoide	105	Naltrexone	149
Aterosclerosi	1, 13	Neoplasie ematologiche	33
Barnidipina	325	Obesità	169
Bronchite cronica		Oppioidi	97
riacutizzazione infettiva (AECB)	61, 191	Orlistat	169
Broncopneumopatia cronica ostruttiva (COPD)	111	Osteoartrosi	97
Bypass cardiopolmonare	183	Peptide natriuretico	247
calcio antagonisti	325	Placca	13, 117
Carcinoma vescicale	261	Prulifloxacin	51, 61
Citogenetica	33	Prurito	149
Claritromicina	61	Pseudoipogammaglobulinemia	57
Codeina/paracetamolo	97	Radicali liberi	1
Colesterolo	303	Resveratrolo	285
Contraccezione transdermica	277	Riduzione del peso	169
Diabete	169, 257	Rischio cardiovascolare	169
Disfunzione endoteliale	1	Scala WHO	97
Distrofia miotonica	57	Scompenso cardiaco cronico avanzato	315
Emboloterapia transcateretere	69	Sindrome coronarica acuta	117
Eparina	183	Statine	155, 235
Ezetimibe	155	Stress ossidativo	111
Fibrillazione atriale	247	Terapia antiretrovirale	77, 261
FISH	33	Terapia resincronizzante	315
Fitosteroli	303	Tramadolo	97
HIV	77, 261	Trattamento adiuvante	285
Ictus	139, 235	Trombosi	293
Iloprost	201	Vaccini	21
Immunizzazione	21	Vasculopatia periferica	111
Infarto miocardico acuto	13, 315	Vulvovaginiti	91







# LIBRADIN

ATC: C08CA12

larnidipina HCl

