

Calcioantagonisti e protezione d'organo

In anni recenti molta attenzione è stata dedicata alla protezione d'organo espressa dai farmaci antiipertensivi. In questa rassegna esaminiamo i dati più recenti su calcioantagonisti e protezione d'organo. Nel paziente diabetico, i calcioantagonisti sono efficaci nel preservare la funzionalità renale e ridurre la microalbuminuria. Studi clinici recenti e ben condotti suggeriscono inoltre che questa classe di farmaci esercita proprietà ancillari, con effetti potenzialmente benefici sulla malattia coronarica, per esempio riducendo lo spessore medio-intimale e l'aggregabilità piastrinica. I calcioantagonisti migliorano inoltre la risposta vasocostrittiva all'ossido nitrico. La terapia combinata con gli ACE inibitori (ACE-I) sembra più efficace rispetto ai singoli farmaci, ma studi ulteriori sono necessari.

Calcium-antagonists and end-organ protection

Summary

In recent years much attention has been paid to end-organ protection by antihypertensive drugs. In this review we examine the most recent data on target organ protection offered by calcium-antagonists. In diabetic patients calcium-antagonists are effective in preserving kidney function and reducing microalbuminuria. Recent and well-conducted clinical trials suggest, moreover, that this antihypertensive class exerts ancillary properties with potential beneficial effects in patients with coronary artery disease reducing, for instance, intima-media thickness and platelet aggregation. Calcium-channel blockers also improve endothelial-dependent relaxation and reverse the vasoconstrictive response to nitric oxide inhibitors. Combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) plus calcium-antagonists seems to be more effective than single drugs. Further studies, though, are needed.

Cosentino ER, Borghi C. Calcium-antagonists and end-organ protection. *Trends Med* 2003; 3(2):213-223.

© 2003 Pharma Project Group srl

**Eugenio Roberto Cosentino,
Claudio Borghi**

Dipartimento di Medicina Interna
e Biotecnologia Applicata

"D. Campanacci"

Policlinico "Sant'Orsola-Malpighi"
Bologna

Key words:

**calcium-antagonist(s)
calcium-channel blocker(s)
end-organ damage
antihypertensive drug(s)**

 **Eugenio Roberto Cosentino**

Dipartimento di Medicina Interna e
Biotecnologia Applicata "D. Campanacci"

Policlinico "Sant'Orsola-Malpighi"

Via Massarenti, 9
40138 Bologna

L'ipertensione arteriosa rappresenta uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di ictus, infarto miocardico ed insufficienza renale¹. Viceversa, la riduzione dei valori pressori risulta in grado di prevenire lo sviluppo di una considerevole percentuale di tali complicanze, soprattutto quelle di natura cerebrovascolare, nei cui confronti l'ipertensione arteriosa rappresenta il fattore di rischio preponderante. I dati disponibili negli USA individuano nell'ictus la terza causa di morte in assoluto, responsabile di ~150.000 decessi ogni anno; essi suggeriscono inoltre che un adeguato trattamento preventivo può tradursi in una significativa riduzione

degli eventi. Tale riduzione è stata stimata nell'ordine del 2%/anno prima del 1972 e di circa il 6%/anno nel periodo compreso tra il 1972 e il 1991, con una accelerazione del decremento che ha riguardato in eguale misura tutte le categorie di età ed entrambi i sessi².

L'ipertensione arteriosa rappresenta inoltre un importante fattore di rischio coronarico nei cui confronti tuttavia, gli elevati valori pressori, esplicano un ruolo meno esclusivo rispetto a quello espresso nei confronti della vasculopatia cerebrale². Tutto ciò dipende strettamente dalla multifattorialità della malattia coronarica, che riserva un ruolo di co-fattore, peraltro pri-

mario, all'ipertensione arteriosa³. In aggiunta a quanto riportato, l'ipertensione arteriosa determina un incremento significativo dell'incidenza di scompenso cardiaco e di arteriopatia periferica. Un ulteriore e rilevante aspetto emerso più recentemente è quello rappresentato dalla relazione tra elevati valori pressori e compromissione della funzionalità renale. Infatti, in accordo con i dati proposti dal **United States Renal Data System (USRDS)**, la proporzione di pazienti ipertesi che va incontro ad insufficienza renale terminale risulta progressivamente crescente, in netta controtendenza rispetto al trend delle complicanze cardiovascolari maggiori^{4,5}. La relazione tra ipertensione arteriosa, mortalità e morbilità cardiovascolare risulta infine fortemente condizionata dal progressivo invecchiamento della popolazione, un andamento che determina inevitabilmente l'incremento del numero assoluto di eventi nonostante l'evidente efficacia della terapia antipertensiva.

Il danno d'organo

Una porzione considerevole del potenziale patologico legato all'ipertensione arteriosa risiede nella sua capacità di agire sia direttamente sia indirettamente a livello dei cosiddetti "organi bersaglio", alterandone la struttura e la funzione. Il ruolo del danno d'organo nel paziente iperteso può essere facilmente desunto dall'analisi di numerosi studi pubblicati negli ultimi venti anni. Un esempio tipico è quello di Isles, che nel 1986 pubblicò i dati relativi alla popolazione di Glasgow: questo studio ha dimostrato chiaramente come la mortalità per cardiopatia ischemica ed ictus in una popolazio-

ne con valori pressori normalizzati dopo adeguato trattamento antipertensivo (PA <140/90 mmHg) rimanesse significativamente maggiore rispetto a quella osservata nella popolazione normotesa di controllo con valori pressori comparabili⁶. Risultati del tutto sovrapponibili sono stati ottenuti più recentemente da altri Autori in una popolazione di ipertesi nordamericani. Nella popolazione sottoposta a trattamento farmacologico si è osservata riduzione della mortalità globale: anche in questo caso tuttavia i tassi di mortalità post-trattamento sono risultati più elevati nei pazienti ad alto rischio con segni di danno d'organo⁷. Ciò suggerisce che il danno d'organo mantiene il suo potenziale patogeno, benché in misura più modesta, anche dopo riduzione dei valori pressori. Dal punto di vista clinico quindi, la presenza del danno d'organo nel paziente iperteso non rappresenta solo un marker della condizione ipertensiva, ma si traduce in peggioramento significativo della prognosi clinica. Tutto ciò è palese in quei pazienti nei quali la presenza del danno d'organo ha già assunto i connotati clinici della malattia coronarica, cardiaca, cerebrovascolare o renale e nei quali il quadro prognostico risulta dominato dalla patologia prevalente. Infine, deve essere ricordato che il danno d'organo mantiene il suo significato prognostico negativo anche in quei soggetti nei quali la sua presenza è rilevabile solo come reperto strumentale ed in assenza di manifestazioni cliniche associate: ipertrofia ventricolare sinistra, microalbuminuria e aumento dello spessore intima-media dei vasi carotidei. Numerosi studi clinici controllati hanno inequivocabilmente dimostrato che, anche in assen-

za di sintomatologia clinica evidente, il trattamento antipertensivo precoce ed aggressivo con farmaci in grado di agire significativamente nei confronti del danno d'organo migliora sensibilmente la prognosi^{8,9}.

Basi biologiche per la prevenzione del danno d'organo: quale ruolo per i calcio-antagonisti?

I calcio-antagonisti sono caratterizzati da considerevole eterogeneità strutturale, che si traduce in analogha eterogeneità di applicazioni cliniche. Ai fini del trattamento dell'ipertensione arteriosa si possono identificare due grandi classi di calcio-antagonisti:

- diidropiridinici;
- non diidropiridinici.

Queste due classi si differenziano per varie caratteristiche farmacologiche e per una diversa capacità di agire a livello cardiaco e vascolare¹⁰. I calcio-antagonisti di tipo diidropiridinico agiscono attraverso il blocco dei canali del calcio di tipo L, voltaggio-dipendenti, localizzati a livello della membrana cellulare di vari tessuti. Il blocco di tali canali determina la riduzione della concentrazione intracellulare di Ca^{++} che, a sua volta, condiziona la riduzione del tono vascolare.

I calcio-antagonisti di tipo non diidropiridinico agiscono anch'essi attraverso il blocco dei canali L e tale proprietà è responsabile dell'effetto vasodilatatore; in aggiunta, essi agiscono anche a livello di altri canali del Ca^{++} ad effetto più complesso (canali T). Essi risultano inoltre in grado di inibire la vasocostrizione mediata dall'angiotensina II, nonché dai recettori $\alpha 1$ e $\alpha 2$, secondo modalità non an-

cora completamente chiarie. In virtù della complessa interazione tra canali del calcio e recettori adrenergici, i calcio-antagonisti esprimono effetto inotropo negativo, proprietà ben evidente in presenza di depressione della funzione sistolica ventricolare sinistra. Questa caratteristica non è condivisa in eguale misura da tutte le molecole di questa classe ma deve essere tenuta in debita considerazione nei pazienti anziani ed in quelli che assumono digitale e β -bloccanti.

Attività antipertensiva

I calcio-antagonisti determinano la riduzione delle resistenze vascolari periferiche, con conseguente riduzione della pressione arteriosa. Le variazioni della portata cardiaca sono meno evidenti e chiaramente dimostrabili solo nei pazienti con depressione della funzione sistolica del ventricolo sinistro. Tuttavia, i calcio-antagonisti, soprattutto quelli non diidropiridinici, possono correggere i segni di disfunzione diastolica ventricolare sinistra, condizione di riscontro frequente nella popolazione ipertesa, migliorando in modo indiretto la portata cardiaca¹⁰.

Riduzione delle resistenze periferiche

L'azione vasodilatante dei calcio-antagonisti è più evidente in presenza di vasocostrizione e la risposta antipertensiva risulta

tanto più marcata quanto più sono elevati i valori pressori di base. La riduzione del tono vascolare coinvolge esclusivamente le arteriole, senza modificare il tono venoso, e ciò contribuisce allo sviluppo degli edemi pre-tibiali. La vasodilatazione che consegue alla somministrazione di calcio-antagonisti, soprattutto di tipo diidropiridinico, si associa talora ad aumento riflesso dell'attività simpatica, una proprietà strettamente dipendente dalle caratteristiche cinetiche del farmaco. Essa è talora priva di effetti sistemici e misurabile solo mediante rilevazione diretta a livello muscolare, dove è possibile evidenziare differenze significative anche tra farmaci della stessa classe¹¹.

Sodio-escrezione

I calcio-antagonisti di tipo prevalentemente diidropiridinico promuovono l'escrezione urinaria di sodio attraverso un meccanismo misto, di tipo glomerulare e tubulare: tale effetto può contribuire significativamente a ridurre i valori di pressione arteriosa. Complessivamente, i calcio-antagonisti presentano un meccanismo emodinamico complesso che deriva dall'interazione di numerose variabili, la cui risultante ne definisce le caratteristiche di impiego, soprattutto nelle forme di ipertensione complicata o concomitante ad altre patologie.

Effetti sulla placca ateromatosa

La malattia coronarica è strettamente dipendente dai processi di formazione e sviluppo della placca, un'alterazione del metabolismo lipidico a carico del foglietto subendoteliale. Questo processo è attivato dall'ossidazione delle LDL ed un ruolo importante è svolto da alcuni mar-

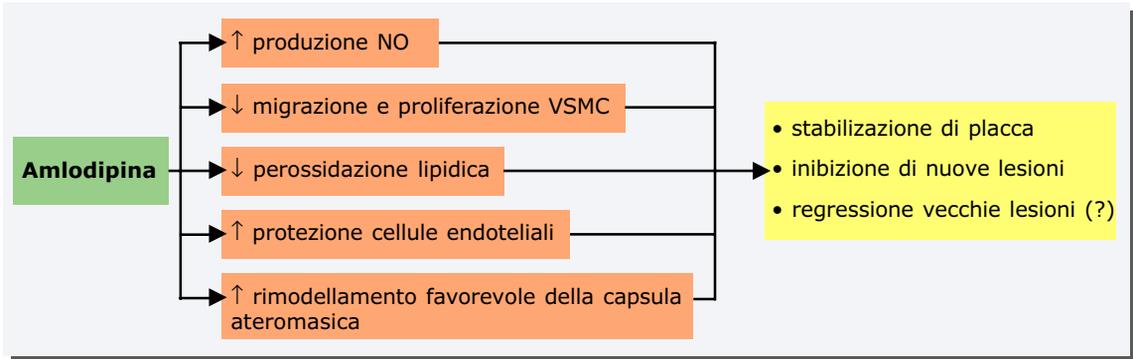
catori infiammatori, in modo particolare dalla proteina C-reattiva (CPR). Negli ultimi anni sono stati disegnati numerosi studi volti a verificare se la riduzione degli indici di mortalità di alcuni antipertensivi potesse essere attribuita anche ad effetti non direttamente riconducibili a quelli esercitati sul tono pressorio (effetti extra-pressori). I risultati di questi studi sono stati resi recentemente disponibili per alcune molecole.

Lo studio **Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT)** ha messo in evidenza il ruolo dei meccanismi di calcio-regolazione nell'innescare e nella progressione delle lesioni aterosclerotiche, nonché l'azione di amlodipina nei processi di stabilizzazione della placca¹². Questi effetti sono stati associati a proprietà ancillari dei calcio-antagonisti, alcune direttamente associabili all'omeostasi calcica, altre riconducibili a proprietà antiaterogene già dimostrate per altre classi di farmaci, quali la riduzione dello stress ossidativo e l'inibizione della proliferazione delle cellule della muscolatura liscia vasale (VSMC). Amlodipina ha inoltre la peculiarità di un favorevole coefficiente di partizione nelle membrane aterosclerotiche, essendo dotata fra i calcio-antagonisti della più alta affinità per il tessuto aterosclerotico¹³ (figura 1). Questi dati, inizialmente solo sperimentali, iniziano ad essere oggi suffragati anche da studi clinici di intervento: l'insieme di questi effetti si traduce infatti in tre eventi:

- rallentata progressione della placca
- ridotta formazione di nuove lesioni
- riduzione degli eventi cardio-cerebrovascolari.

Il danno d'organo si instaura sin dalle fasi più precoci della malattia ipertensiva e permane, benché in misura più modesta, anche dopo riduzione dei valori pressori.

Figura 1. Potenziali effetti antiaterogeni di amlodipina. Alcuni di tali meccanismi non coinvolgono necessariamente la regolazione del Ca^{++} e non tutti sono condivisi da altre molecole della stessa classe. (Modificata da Manson RP 2002¹⁴).



Questi dati hanno trovato un importante riscontro clinico nel **Coronary AngioPlasty Amlodipine REstenosis Study (CAPARES)**: in questo trial di prevenzione secondaria, i pazienti randomizzati al trattamento con amlodipina hanno evidenziato una significativa riduzione degli eventi di ristenoasi dopo angioplastica coronarica¹⁵.

Riduzione del rischio coronarico

Prevenzione primaria

Pur con differenze significative fra le varie molecole, i calcio-antagonisti hanno dimostrato di ridurre l'incidenza di IMA sia nel paziente iperteso anziano (STOP-2) sia nei pazienti con ipertensione sistolica isolata (Syst-Eur e Syst-China) (figura 2), anche se in quest'ultima casistica il beneficio è apparso di entità limitata in ragione della scarsa prevalenza "basale" di eventi infartuali.

Più recentemente è stata condotta una sub-analisi su 4.695 pazienti inclusi in questo studio rappresentativi di una popolazione generale anziana (~70 anni) senza pregressa malattia coronarica. L'esame dei dati dopo due anni di trattamento con nitrendipina (10-40 mg/die) più eventualmente enalapril (5-

20 mg/die) ed idroclorotiazide (12,5-25 mg/die) evidenzia una riduzione significativa degli eventi fatali oltre l'infarto del miocardio (figura 3).

Prevenzione secondaria

Lo studio INSIGHT ha posto l'accento sull'efficacia della nifedipina GITS nei pazienti ipertesi con elevato rischio coronarico: in questo studio erano stati inclusi anche soggetti con pregressa diagnosi di malattia coronarica¹⁸. Il trattamento per 3-4 anni con nifedipina ha determinato una frequenza cumulativa di eventi coronarici sovrapponibile a quella osservata con l'uso del diuretico, conferman-

do la comparabilità tra i due trattamenti in termini di efficacia antipertensiva. Nello stesso periodo di osservazione tuttavia, si è osservata una riduzione significativa dell'incidenza di alterazioni metaboliche (diabete, ipercolesterolemia, iperuricemia) nei pazienti trattati con nifedipina GITS: tale differenza potrebbe risultare di importanza considerevole nel prevenire la progressione della malattia coronarica in un periodo che si estende oltre quello di osservazione programmata dalla studio. Analogamente a quanto osservato per i β -bloccanti, anche alcuni calcio-antagonisti non diidropiridinici trovano indicazione nei pazien-

Figura 2. Incidenza cumulativa di infarto del miocardio nello studio Syst-Eur. (Dati da Staessen JA et al 1997¹⁶).

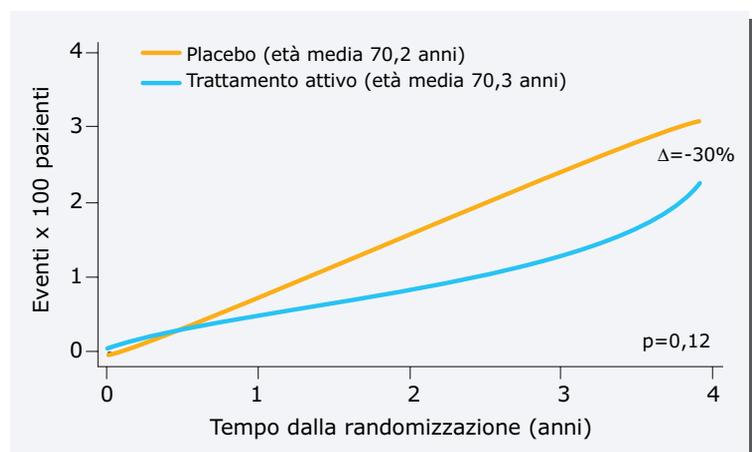
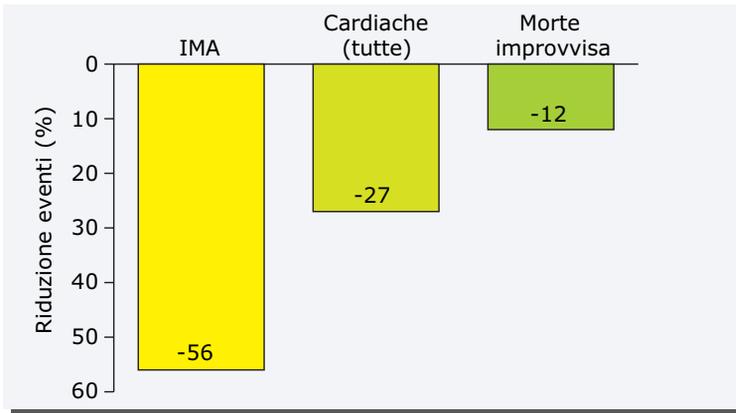


Figura 3. Riduzione degli eventi fatali cardiovascolari nei pazienti in trattamento attivo inclusi nel Syst-Eur (dati da Staessen JA et al 1998¹⁷).



ti nei quali l'ipertensione arteriosa si associ ad angina, in quanto in grado di ridurre i sintomi e prevenire l'insorgenza di nuove crisi.

Lo studio **Anthypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)** ha evidenziato l'utilità di un più efficace controllo del regime pressorio nella prevenzione cardiovascolare. Lo studio ha paragonato l'effetto combinato di doxazosina, clortalidone, amlodipina e lisinopril sull'incidenza di malattie cardiache in 33.357 pazienti ipertesi e con almeno un altro fattore di rischio coronarico. I risultati a 5 anni, recentemente pubblicati, dimostrano che il raggiungimento del goal terapeutico (PA < 140/90 mm Hg) è raramente ottenuto nella

Numerosi studi di farmacovigilanza dimostrano che i valori pressori desiderabili sono raggiunti in percentuali ancora oggi troppo basse di trattati e che la frequenza di responder può essere aumentata con l'uso di farmaci più efficaci o di terapie combinate.

pratica clinica, pur essendo indispensabile per una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari¹⁹.

Ipertrofia ventricolare sinistra

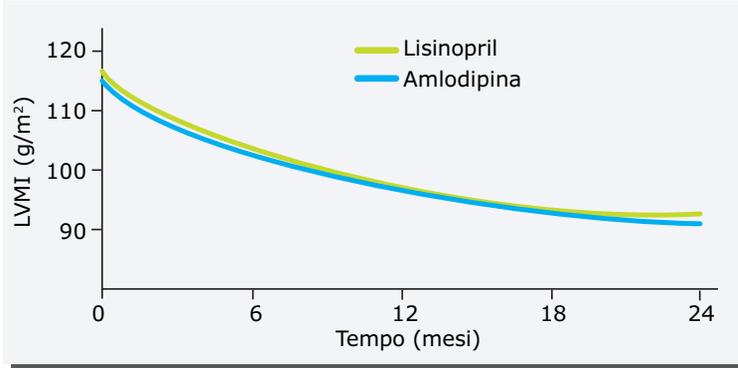
Lo studio di Framingham ha ampiamente dimostrato che l'ipertrofia ventricolare sinistra rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare di primaria importanza²⁰. Anche i gradi più lievi di ipertrofia ventricolare sinistra sono infatti associati a significativo aumento dell'incidenza di eventi morbosi o fatali²¹. Dal punto di vista anatomico, l'aumento della massa ventricolare sinistra si realizza attraverso fenomeni di crescita dei cardiomiociti e di fibrosi interstiziale; tale sovertimento della normale trama tissutale non è privo di conseguenze sul piano clinico. Fra queste, l'alterazione della funzione diastolica prima e sistolica poi, la riduzione della riserva coronarica, la suscettibilità alle aritmie, la ridotta risposta alla stimolazione β -recettoriale e la disfunzione del sistema nervoso autonomo cardiaco rivestono importanza clinica e prognostica rilevante. Un considerevole numero di studi ha dimostrato la possibilità di

Le varie classi di farmaci devono essere valutate sia quantitativamente (efficacia antiipertensiva), sia qualitativamente per gli effetti extra-pressori (proprietà ancillari).

ottenere la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra mediante terapia antiipertensiva. Le classi di farmaci più efficaci, nell'uomo, sono gli ACE-inibitori, gli inibitori del recettore per l'angiotensina-II ed i calcio-antagonisti²².

Le differenti classi di calcio-antagonisti si sono dimostrate tutte in grado di ridurre consistentemente la massa ventricolare sinistra, anche se con qualche differenza conseguente alla possibile stimolazione adrenergica riflessa, osservabile soprattutto con i farmaci diidropiridinici a breve durata di azione^{23,24}. Questa proprietà è condivisa da diverse molecole ed è suffragata da prove sia sperimentali sia cliniche. In ratti Wistar resi ipertesi con dieta ricca di sale e somministrazione di desossicortisterone (ratti DOCA/sale), la manidipina si è dimostrata in grado di ridurre la massa ventricolare sinistra e di migliorare la riserva coronarica²⁵. Tali modificazioni potrebbero indurre il miglioramento, o il non peggioramento, della funzione sistolica e diastolica, il miglioramento del tono simpatergico, la possibile riduzione delle aritmie e l'aumento della riserva coronarica²⁶⁻³⁰. Molto recentemente Terpstra e collaboratori hanno dimostrato un'efficacia analoga di amlodipina (5-10 mg/die) rispetto a lisinopril (10-20 mg/die) nella riduzione dell'indice di massa ventricolare (LVMI). I benefici maggiori sono stati ot-

Figura 4. Riduzione dell'indice di massa ventricolare in pazienti con ipertensione di nuova diagnosi: risultati dello studio ELVERA. (Dati da Terpstra et al. 2001³¹).



tenuti durante i primi 12 mesi di trattamento e si sono stabilizzati nel successivo anno³¹. I risultati dello studio ELVERA sono schematizzati in figura 4: una coorte di 166 pazienti con nuova diagnosi di ipertensione è stata sottoposta a rilievi ecocardiografici e seguita per due anni.

Eventi cerebrovascolari

L'effetto vantaggioso del trattamento antipertensivo sulla riduzione dell'incidenza di ictus è ampiamente riportato in letteratura. In particolare, i primi studi condotti sull'ipertensione arteriosa maligna hanno chiaramente stabilito come l'aumento della sopravvivenza a 5 anni per questa malattia sia largamente dipendente dalla ridotta incidenza di eventi ictali. Analoghi risultati sono quelli che emergono direttamente dagli studi di intervento in pazienti con ipertensione essenziale. Complessivamente, da questi studi si evince che una riduzione della pressione diastolica di 5-6 mmHg si associa ad una parallela riduzione dell'incidenza di ictus di oltre il 40%^{32,33}.

Lo studio STOP-2 ha confermato che, nel paziente anziano, l'entità globale del beneficio cli-

nico è dipendente dalla classe di antipertensivi impiegati, con un ampio range di riduzione del rischio cerebrovascolare nei soggetti trattati con ACE-inibitori e Ca-antagonisti; questi valori si mantengono comunque ben al di sopra di quelli registrati dopo terapia convenzionale, nonostante un sovrapponibile controllo della pressione arteriosa³⁴. Questo studio conferma due aspetti importanti:

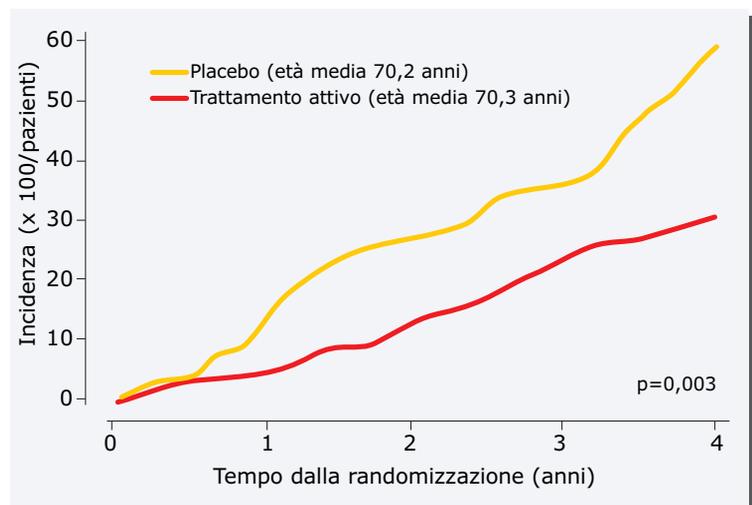
- la riduzione dei valori pressori è una condizione necessaria, ma non unica, per la riduzione del rischio cardio- e cerebrovascolare

- la scelta del tipo di farmaco antipertensivo contribuisce significativamente a limitare il potenziale patologico dell'ipertensione arteriosa nei confronti delle complicanze d'organo.

Tale aspetto trova una conferma evidente nei risultati dello studio Syst-Eur, nel corso del quale il trattamento con un calcio-antagonista diidropiridinico in pazienti in larga parte anziani ed affetti da ipertensione sistolica isolata, ha determinato una riduzione significativa dell'incidenza di ictus con una riduzione del rischio di incorrere in un evento cerebrovascolare di circa il 40% (figura 5).

I risultati dello studio Syst-Eur hanno trovato conferma nel braccio di studio condotto in Cina (Syst-China): i risultati ottenuti in questa coorte hanno confermato l'efficacia del trattamento con calcio-antagonisti nel proteggere il circolo cerebrale³⁵. Un aspetto di estremo interesse emerso dallo studio Syst-Eur è rappresentato dall'osservazione che il trattamento con calcio-antagonisti risulta in grado non solo di ridurre l'incidenza di eventi acuti cerebrovasco-

Figura 5. Incidenza cumulativa di ictus registrata nello studio Syst-Eur. (Adattata da Staessen JA 1997¹⁶).



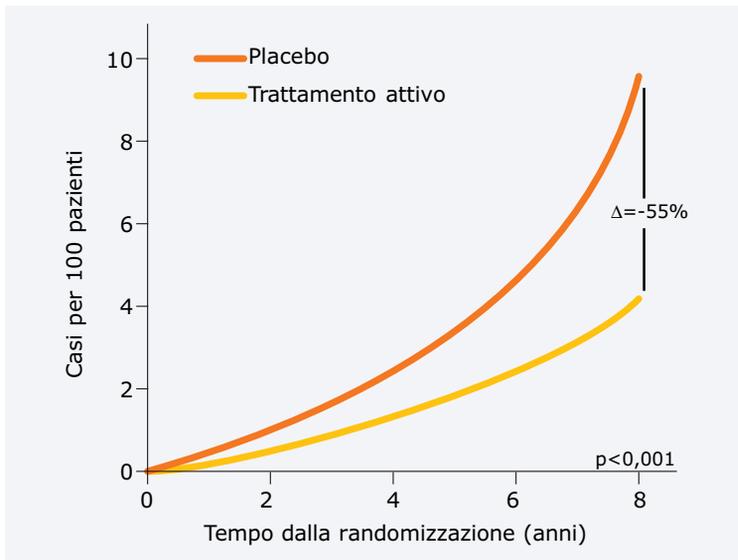
lari, ma anche di prevenire alcune delle sequele cognitive che esprimono il grado di insulto del tessuto cerebrale. Gli studi epidemiologici condotti negli anni '80 hanno infatti chiaramente dimostrato come il deficit cognitivo sia funzione diretta dei livelli pressori ed il rischio di sviluppare tale complicanza sia correlato alla gravità del quadro ipertensivo. Il Syst-Eur ha dimostrato una riduzione dei casi di demenza pari a circa il 55% nei soggetti trattati con nitrendipina (10-40 mg/die) rispetto ai controlli; è da considerare che molti dei casi attesi sarebbero stati riconducibili non solo a demenza vascolare ma anche a malattia di Alzheimer (figura 6). Questo risultato sembra confermare quanto ipotizzato da alcuni Autori, e che cioè i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare come l'ipertensione, l'ipercolesterolemia ed il diabete, non sono predittivi soltanto di demenza vascolare ma anche di malattia di Alzheimer^{37,38}. I calcio-antagonisti sembrano esprimere una potente neuro-

protezione, grazie alla regolazione dei meccanismi di afflusso/efflusso degli ioni Ca^{++} . Inoltre, questi farmaci si sono dimostrati in grado di ridurre il turn-over di alcuni neurotrasmettitori carenti nei casi di demenza degenerativa. Infine, ed è una conseguenza indiretta, i calcio-antagonisti si legano prevalentemente a quelle aree del cervello interessate dalle degenerazioni tipiche della malattia di Alzheimer. I risultati dello studio Syst-Eur veicolano quindi notevoli implicazioni terapeutiche, in quanto dimostrano per la prima volta come sia possibile esercitare un'azione protettiva nei confronti sia delle strutture nervose sia di quelle vascolari dell'encefalo con l'impiego di farmaci finalizzati a controllare la pressione arteriosa. Questi dati aprono quindi nuovi scenari verso terapie che non solo sarebbero in grado di ridurre nel range di normalità i valori pressori, ma che sembrano capaci di interferire anche con la storia naturale della malattia ipertensiva.

Vasculopatia periferica

Con il termine di vasculopatie periferiche si identificano una serie di condizioni patologiche caratterizzate dalla comparsa di alterazioni di tipo occlusivo-trombotico a livello arterioso periferico; queste riconoscono un'etiologia complessa, spesso non facilmente distinguibile e solo parzialmente correlata all'ipertensione arteriosa. I quadri clinici che caratterizzano la vasculopatia periferica si presentano estremamente polimorfi, anche se alcuni distretti vascolari, quali gli arti inferiori, l'aorta, le carotidi e la retina appaiono più direttamente interessati. I calcio-antagonisti sono in grado di ridurre efficacemente la pressione arteriosa e di determinare una vasodilatazione periferica associata a meccanismi accessori di controllo del tono vasomotorio; questi meccanismi sono a loro volta in grado di preservare il flusso arterioso e di prevenire l'esacerbazione dell'ischemia. Nonostante queste premesse, i dati disponibili sono ancora frammentari e spesso estrapolabili solo da casistiche più ampie ed eterogenee, nelle quali il problema della vasculopatia periferica rappresenta un evento accidentale o caratterizza involontariamente la storia clinica del paziente. In accordo con i principi generali di farmacologia molecolare, è possibile ipotizzare che l'efficacia dei calcio-antagonisti in queste condizioni sia più evidente per le molecole dotate di maggiore selettività per il macro- o il microcircolo. In aggiunta, i calcio-antagonisti sembrano in grado di antagonizzare in maniera significativa l'evoluzione del processo aterosclerotico, agendo soprattutto sullo sviluppo di nuove lesioni aterosclerotiche e su alcuni fattori di rischio metabo-

Figura 6. Prevenzione della demenza nei pazienti inclusi nello studio Syst-Eur. (Dati da Forette *et al.* 2002³⁶).



lici, quali l'ipercolesterolemia^{39,40}. Tutto ciò riveste un interessante significato pratico, in quanto colloca i calcio-antagonisti tra i farmaci di scelta per il trattamento e la prevenzione dell'aterosclerosi dei vasi periferici. Sulla scorta di queste osservazioni, i calcio-antagonisti sono stati scelti come trattamento attivo nella conduzione di studi clinici sull'aterosclerosi delle carotidi. Il **V**erapamil in **H**ypertension and **A**therosclerosis **S**tudy (VHAS) ha dimostrato che il trattamento con verapamil, a parità di controllo pressorio, è in grado di determinare regressione delle lesioni aterosclerotiche carotidiche in misura maggiore rispetto al trattamento di controllo (clortalidone). Questo risultato è apparso più evidente nei soggetti che presentavano placche aterosclerotiche di dimensioni maggiori e si è tradotto in termini clinici in una riduzione significativa di eventi cardiovascolari fatali e non⁴¹. Molto recentemente sono stati pubblicati i risultati dell'**E**uropean **L**acidipine **S**tudy on **A**therosclerosis (ELSA) che ha dimostrato, per la prima volta, che le alterazioni aterosclerotiche dei tronchi sovraortici sono legate non solo ai valori pressori generali ma anche alle loro variazioni circadiane⁴². In questo studio la lacidipina ha dimostrato un effetto protettivo sull'evoluzione dell'aterosclerosi indipen-

Nei pazienti ad elevato rischio di danno d'organo, come i diabetici ed i nefrocompromessi, il goal terapeutico deve essere raggiunto con l'uso di farmaci altamente efficaci e variamente combinati.

Tabella 1. Variazioni medie dello spessore IMT dopo 3 anni di trattamento nei pazienti inclusi nel PREVENT. (Dati da Pitt B et al. 2000¹²).

Sito	Trattamento	
	Amlodipina	Placebo
Carotide comune	-0,0456	+0,0114
Biforcazione	+0,0270	+0,0543
Carotide interna	-0,0123	+0,0408

dente dall'effetto antipertensivo, con un rallentamento della progressione delle lesioni ed una riduzione degli eventi.

Risultati simili sono stati riportati nel PREVENT, con una riduzione significativa dello spessore media-intima sia all'altezza della carotide comune sia all'altezza della biforcazione e della carotide interna (tabella 1).

Ancora più recentemente amlodipina è stata comparata al trattamento con lisinopril in 69 pazienti ipertesi⁴³. In questo studio sono stati misurati gli spessori delle arterie sia all'altezza dei tronchi sovraortici sia all'altezza dell'arteria femorale comune. L'aumentato spessore dell'intima-media della carotide comune è notoriamente un predittore di infarto ed ictus. Evidenze preliminari suggeriscono che la riduzione della pressione arteriosa è associata ad una riduzione dello spessore di parete. In questo studio a doppio cieco a gruppi paralleli, 69 pazienti sono stati randomizzati a 12 mesi di trattamento con amlodipina (5-10 mg/die) o lisinopril (5-20 mg/die). Al termine del trattamento la pressione arteriosa e la massa ventricolare sono state ridotte in eguale misura dai due trattamenti. Lo spessore intima-media della carotide comune diminuiva di 0,048 mm nel gruppo amlodipina e 0,027 mm nel gruppo lisinopril ($p < 0,05$). In conseguenza, anche il diametro del lume carotideo diminuiva:

nei pazienti trattati con lisinopril di -0,21 mm mentre nei pazienti trattati con amlodipina la riduzione del lume arterioso è risultata circa 10 volte minore (-0,02 mm), oivvero il lume è rimasto più pervio. La valenza clinica di tali reperti dovrà essere meglio definita nel prossimo futuro, benché sia evidente il beneficio associato al mantenimento di un lume arterioso più pervio.

Nefropatia

Il rene può essere considerato sia causa che bersaglio del processo ipertensivo. Il suo ruolo cardine nella regolazione della pressione sanguigna è stato dimostrato due decenni fa da Guyton e collaboratori, che hanno dimostrato come l'intervento del rene attraverso la natriuresi pressoria sia determinante nei meccanismi di regolazione della pressione sanguigna⁴⁴. Secondo questo meccanismo, ogni aumento della pressione arteriosa può essere compensato da una maggiore escrezione di acqua e sale, suggerendo che tutte le alterazioni dei meccanismi di compenso renale possono provocare ipertensione arteriosa con un meccanismo volume-dipendente. L'ipertensione arteriosa può progressivamente condurre allo sviluppo di insufficienza renale attraverso una serie di meccanismi che coinvolgono prevalentemente le strutture glomerulari, sulle quali lo

stimolo pressorio agisce come promotore di meccanismi emodinamici e neuroormonali che conducono invariabilmente alla perdita della struttura e della funzione glomerulare stessa. A ciò consegue, in termini clinici, lo sviluppo di insufficienza renale, la cui prevalenza risulta significativamente aumentata in presenza di elevati valori pressori (soprattutto sistolici)⁴⁵. In aggiunta, la presenza di ipertensione arteriosa può accelerare la distruzione di parenchima renale in pazienti affetti da malattie renali primitive, le quali si associano nel 90% dei casi ad aumento patologico della pressione arteriosa, soprattutto in corrispondenza dello stadio terminale della malattia. Date queste premesse è chiaro che un adeguato controllo della pressione arteriosa rappresenta un elemento indispensabile per la protezione della funzione renale. Gli ACE-inibitori sono considerati i farmaci di elezione nel trattamento della nefropatia nel paziente iperteso, in modo particolare quando sia presente anche diabete mellito. Nei pazienti diabetici infatti, l'ipertensione e l'albuminuria rappresentano fattori prognostici negativi ben noti, sia di danno renale che di rischio cardiovascolare. In questi soggetti le recentissime Linee Guida emanate dalla Joint national Committee VII confermano e sollecitano uno stretto controllo pressorio con target a 130/80 mmHg (JNC VII). Purtroppo, il raggiungimento di questi valori è ottenuto solo da percentuali modeste di pazienti trattati in regime di monoter-

apia e, per ridurre questo rischio, negli ultimi anni numerosi studi hanno verificato l'efficacia dei calcio-antagonisti in associazione agli ACE-inibitori in soggetti ad elevato rischio⁴⁶.

In termini di nefroprotezione esistono differenze tra i vari calcio-antagonisti: alcuni studi hanno per esempio dimostrato che la manidipina possiede caratteristiche che la distinguono dagli altri farmaci diidropiridinici. Studi di flussometria hanno infatti dimostrato la capacità di questa molecola di determinare riduzione significativa della resistenza sia dell'arteriola afferente, con un meccanismo comune alla maggior parte dei calcio-antagonisti diidropiridinici, sia dell'arteriola efferente, con riduzioni significative della progressione glomerulare e miglioramento della filtrazione⁴⁷. Gli effetti vantaggiosi della manidipina per ciò che riguarda l'attività nefroprotettiva nel paziente iperteso si estendono anche ad alcuni aspetti strutturali: il farmaco riduce infatti la percentuale di proliferazione della matrice mesangiale indotta da alcuni fattori di crescita. Dati sperimentali dimostrano che diversi calcio-antagonisti migliorano la disponibilità di NO intrarenale e, riducendo le resistenze vascolari glomerulari migliorano la velocità di filtrazione⁴⁸.

Risultati interessanti sulla riduzione della progressione renale sono stati recentemente riportati in pazienti ipertesi nefrocompromessi da Kumagai⁴⁹. In questo studio sono stati trattati con enalapril o amlodipina pazienti ipertesi con creatininemia

>1,5 mg/dL. Dopo 12 mesi di follow-up non si sono osservate differenze sostanziali fra i due gruppi, sia in relazione ai valori pressori sia soprattutto con riferimento alla clearance della creatinina.

Conclusioni

La riduzione della pressione arteriosa rappresenta un fattore chiave nella prevenzione della mortalità e della morbilità cardio e cerebrovascolare. I valori pressori desiderabili sono però raggiunti in quote modeste di trattati. Il raggiungimento del goal terapeutico rappresenta quindi un elemento importante e richiede attento monitoraggio del paziente. L'aumento della quota di pazienti che raggiungono l'obiettivo pressorio può essere aumentato con l'uso di molecole particolarmente attive in combinazione. La scelta della molecola deve tener conto sia dell'efficacia antiipertensiva sia dell'efficacia sul danno d'organo. I calcio-antagonisti costituiscono una classe di farmaci dotata di elevata attività antiipertensiva e, a differenza dei diuretici e dei β -bloccanti, sono in grado di influenzare positivamente sia i fattori di rischio cardiovascolare che la progressione della malattia ipertensiva. Essi possono essere impiegati in clinica con eguale efficacia nei pazienti giovani come negli anziani. La loro neutralità metabolica li rende inoltre maneggevoli per il controllo dell'ipertensione nei pazienti affetti da alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico. **TiM**

Bibliografia

1. **Neton JD, Wentworth D.** Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from

coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch Intern Med 1992;

152:56-54.

2. **Mac Mahon S, Rodgers A.** Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. J Hypertens 1994; 12:S5-S14.

3. **Collins R, Peto R, MacMahon S, et al.** Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827-838.
4. **United States Renal Data System.** Incidence and prevalence of ESRD. *USRDS. Am J Kidney Dis* 1997; 30 (2 Suppl 1):S40-S53.
5. **Kannel WB.** Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275:1571-1576.
6. **Isles CG, Walker LM, Beevers GD, et al.** Mortality in patients of the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J Hypertens* 1986; 4:141-156.
7. **Alderman MH, Cohen H, Madhavan.** Epidemiology of risk in hypertensives: experience in treated patients. *Am J Hypertens* 1998; 11:874-876.
8. **Pontremoli R, Viazzi F, Ravera M, et al.** Long term effect of nifedipine GITS and lisinopril on subclinical organ damage in patients with essential hypertension. *J Nephrol* 2001; 14:19-26.
9. **Leoncini G, Sacchi G, Ravera M, et al.** Microalbuminuria is an integrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16:399-404.
10. **Epstein M.** Calcium antagonists in the management of hypertension. In Epstein M. ed. *Calcium Antagonists in Clinical Medicine*. Philadelphia Pahanley and Belfus Inc 1992; 213-230.
11. **De Champlain J, Karas M, Toal C, et al.** Effects of antihypertensive therapies on the sympathetic nervous system. *Can J Cardiol* 1999; 15 (Suppl A):8A-14A.
12. **Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al.** Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102:1503-1510.
13. **Mason RP.** Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31:275-281.
14. **Mason RP.** Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: review of the evidence. *Atherosclerosis* 2002; 165:189-190.
15. **Jorgensen B, Simonsen S, Endresen K, et al.** Restenosis and clinical outcomes in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis study (CAPARES). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:592-599.
16. **Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al.** Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350:757-764.
17. **Staessen JA, Lutgarde T, Gadowski J, et al.** Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: further evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial. *Am J Cardiol* 1998; 82:20-22.
18. **Mancia G, Grassi G.** The INSHGHT trial. *Am J Cardiol* 1998; 82:23R-28R.
19. **The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.** Major Outcomes in High-Risk Hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker *vs* diuretic. *JAMA* 2002; 288:2981-2997.
20. **Tannel WB, Gordon T, Offutt T.** Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence and mortality in the Framingham study. *Ann Intern Med* 1969; 71:89.
21. **Levy D.** Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561-1566.
22. **Dahlof B, Pennert K, Hansson L.** Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. a meta-analysis of 39 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5:95-110.
23. **Schmieder AM.** Reversal of left ventricular hypertrophy: analysis of 412 studies. *Am J Hypertens* 1994; 7:25A.
24. **Agabiti Rosei E, Muiesan ML, Romanelli G, et al.** Reversal of cardiac hypertrophy by long-term treatment with calcium antagonists in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (Suppl 6):75-77.
25. **Takeda K, Nakata T, Kuwabara T, et al.** Effects of manidipine on cardiac hypertrophy and coronary circulation in DOCA/salt hypertensive rats. *Blood Press* 1992; 1 (Suppl 3):48-52.
26. **Celentano A, Crivaro M, Perticone F, et al.** Antihypertensive effect of manidipine: 24 hours monitoring evaluation and Doppler-echocardiographic remarks. *Blood Pressure* 1996; 5 (Suppl 5):29-35.
27. **Trimarco B, De Luca N, Ricciardelli Rosiello G, et al.** Cardiac function in system hypertension before and after reversal of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1998; 62:745-750.
28. **Muiesan ML, Agabiti-Rosei E, Romanelli G, et al.** Improved left ventricular systolic and diastolic function after regression of cardiac hypertrophy, treatment withdrawal and redevelopment of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17:179S-181S.
29. **Magrini F, Reggiani P, Roberts N, et al.** Effects of angiotensin blockade on coronary circulation and coronary reserve. *Am J Med* 1988; 84:55-60.
30. **Messerli FH, Nunez BD, Nunez NM, et al.** Hypertension and sudden death: disparate effects of calcium entry blocker and diuretic therapy on cardiac dysarrhythmias. *Arch Intern Med* 1989; 149:1263-1267.
31. **Terpstra WF, May JF, Smit AY, et al.** Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; 19: 303-309.
32. **Friday G, Alter M, Lai SM.** Control of hypertension and risk of stroke recurrence. *Stroke* 2002; 33:2652-2657.
33. **Kaplan RC.** Treatment of hypertension to prevent stroke: translating evidence into clinical practice. *J Clin Hypertens* 2001; 3:153-156.

34. **Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al.** Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study. *Lancet* 1999; 354:1751-1756.
35. **Wang JG, Staessen JA, Gong L, et al.** Chinese trial on isolated systolic hypertension in elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med* 2000; 160:149-150.
36. **Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al.** The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162:2046-2052.
37. **Prince M, Cullen M, Mann A.** Risk factors for Alzheimer's disease and dementia: a case-control study based on the MRC elderly hypertension trial. *Neurology* 1994; 44:97-104.
38. **Breteler MMB.** Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging* 2000; 21:153-160.
39. **Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflenbeul W, et al.** Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). Intact Group Investigators. *Lancet* 1990; 335:1109-1113.
40. **Knorr A, Kazda S, Neuser D, et al.** Long term protective effects of nitrendipine in experimental hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (Suppl 5):S1-S4.
41. **Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palu C, et al.** The verapamil in hypertension and atherosclerosis study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16:1667-1676.
42. **Mancia G, Parati G, Henning M, et al.** Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001; 19:1981-1989.
43. **Stanton AV, Chapman JN, Mayet J, et al.** Effects of blood pressure lowering with amlodipine or lisinopril on vascular structure of the common carotid artery. *Clinical Science* 2001; 101:455-464.
44. **Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW JR, et al.** Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation in hypertension. *Am J Med* 1972; 52:584-594.
45. **Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, et al.** Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int* 1996; 50:1672-1675.
46. **Parving HH.** Calcium antagonists and cardiovascular risk in diabetes. *Am J Cardiol* 1998; 82:42R-44R.
47. **Murakami K, Kimura G, Imashi M, et al.** Effect of manidipine, a new calcium antagonist, on intrarenal hemodynamics in essential hypertension. *Blood Press* 1992; 3 (Suppl):114-118.
48. **Nagaoka A.** Pharmacological characteristics of a new calcium antagonist, manidipine: beneficial effects on renal circulation and vascular changes. *Am Heart J* 1993; 125:560-565.
49. **Kumagai H, Hayashi K, Kumamaru H, et al.** Amlodipine is comparable to angiotensin-converting enzyme inhibitor for long-term renoprotection in hypertensive patients with renal dysfunction: a one-year, prospective, randomized study. *Am J Hypertens* 2000; 13:980-985.

