

## Gestione ottimale dell'ipertensione sistolica isolata

### Optimal management of isolated systolic hypertension

#### Summary

Isolated systolic hypertension is the commonest form of hypertension in elderly patients. Various clinical trials suggest that blood pressure control in this situation decreases the incidence of coronary artery disease, strokes and other morbidities. Treatment with diuretics, calcium channel blockers (CCBs), ACE-inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARBs) is effective in preventing cardiovascular events and lowering mortality. Optimal management (goal of < 140/80 mm Hg) may require a combination therapy, and in patients refractory to dual or triple therapy, a more accurate diagnostic evaluation (tonometry) may be useful in selecting the antihypertensive drug to add.

Trimarco B. Optimal management of isolated systolic hypertension. *Trends Med* 2007; 7(4):237-247.

© 2007 Pharma Project Group srl

**Key words:**  
**hypertension**  
**elderly**

La definizione di ipertensione sistolica isolata (ISI) individua un quadro clinico in cui, al riscontro di valori patologici di pressione arteriosa sistolica (PAS), classificati come grado I, II o III secondo gli stessi parametri usati per l'ipertensione sisto-diastolica, si accompagnano valori della pressione diastolica (PAD) compresi nella norma. La recente dimostrazione che nell'anziano esiste una correlazione diretta tra rischio cardiovascolare totale e valori di pressione sistolica e che, per ogni valore di pressione sistolica, la prognosi è tanto più grave quanto più bassa è la pressione diastolica<sup>1-3</sup>, con un potente valore predittivo della pressione pulsatoria<sup>4,7</sup>, ha fatto crescere l'interesse per questa condizione patologica. Tuttavia il valore predittivo della pressione pulsatoria è forte nei pazienti di età intermedia<sup>4,5</sup> e negli anziani<sup>6,7</sup> mentre risulta modesto nei soggetti con

meno di 55 anni di età<sup>8</sup>.

Queste osservazioni sul valore prognostico della pressione pulsatoria, che cambia a seconda dell'età del paziente, spingono a delineare con maggiore dettaglio il contesto clinico in cui può realizzarsi l'ipertensione sistolica isolata. Sostanzialmente vale la pena distinguere due principali quadri clinici di ipertensione sistolica isolata: 1) quello dell'adolescente o del giovane adulto; 2) quello dell'anziano. Queste due forme hanno in comune solo il tipo di alterazione dei livelli pressori, ma presentano diversa etiologia, patogenesi e significato clinico; ne conseguono anche la necessità di un diverso atteggiamento diagnostico e terapeutico.

#### Ipertensione sistolica isolata nel giovane

La prima forma è meno rilevante dal punto di vista epidemiologico e spesso rappresen-



**Bruno Trimarco**

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

ta un'alterazione solo temporanea dell'omeostasi pressoria, che si risolve con l'avanzare dell'età. Questo quadro clinico, che ricorda quello di alcune forme secondarie di ipertensione, quali quella dell'insufficienza aortica o dell'ipertiroidismo, è in genere correlato ad una condizione emodinamica caratterizzata da una portata cardiaca così elevata che la contemporanea riduzione delle resistenze periferiche, pur riuscendo a mantenere normale la pressione diastolica, non ne antagonizza sufficientemente gli effetti sulla pressione sistolica. L'aumento della portata è in genere dovuto all'aumento notevole della frequenza cardiaca, a sua volta mediato da una disregolazione dell'equilibrio simpato-vagale; la disregolazione dell'equilibrio simpato-vagale si risolve frequentemente con l'avanzare dell'età e senza necessità di terapie farmacologiche. Particolarmente utile in questi casi è la pratica regolare di attività sportiva che, fa-

vorendo l'accentuazione del tono vagale, può facilitare la risoluzione più rapida del quadro clinico. La prognosi, relativamente benigna, riduce la necessità di ricorso alla terapia farmacologica, costituita prevalentemente dall'uso di  $\beta$ -bloccanti, a quei casi in cui coesistono altre condizioni che rendono più grave il rischio di ipertensione sistolica o in cui la sintomatologia complessiva è mal tollerata.

### Ipertensione sistolica isolata nell'anziano

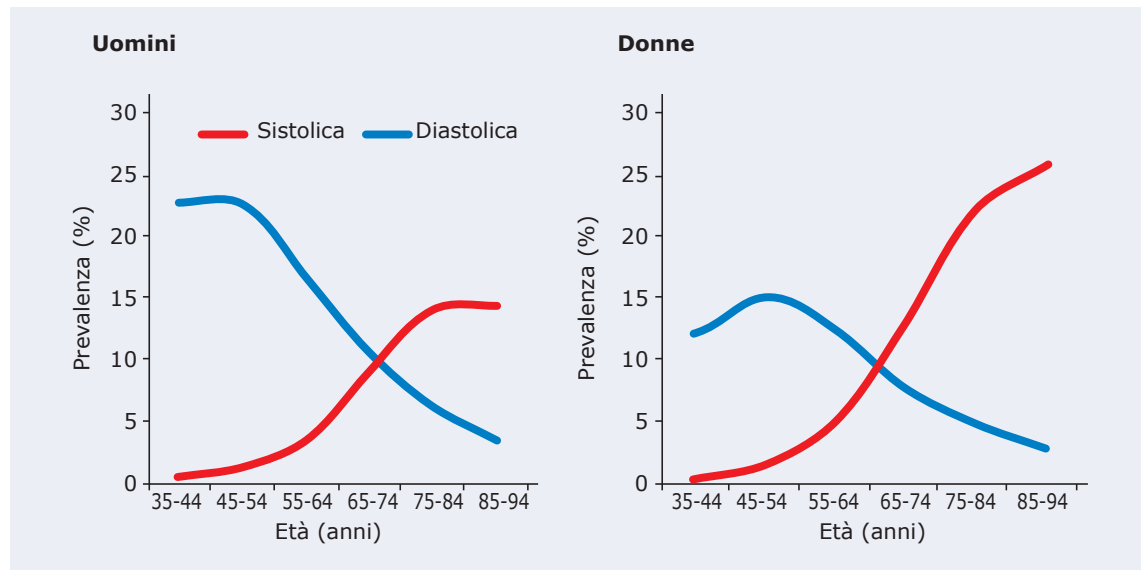
Molto più rilevante dal punto di vista epidemiologico è l'ipertensione sistolica isolata dell'anziano, dal momento che la prevalenza di questo quadro clinico cresce con l'avanzare dell'età. Elevati tassi di prevalenza della ISI nei soggetti anziani hanno per anni indotto gli specialisti a ritenere questa forma come una condizione quasi fisiologica. I risultati di alcuni trial di intervento farmacologico

hanno tuttavia sollevato il quesito se tale condizione non fosse associata ad aumento della mortalità cardiovascolare e non dovesse essere quindi considerata una patologia del sistema di controllo pressorio.

### Epidemiologia e rischio cardiovascolare associato alla ISI

All'età di 70 anni la prevalenza è dell'8%, mentre risulta superiore al 25% nella popolazione con 80 o più anni<sup>9</sup>. In figura 1 è riportato l'andamento dell'ipertensione (sistolica e diastolica) stratificata per età e sesso. Come appena citato diversi trial d'intervento farmacologico hanno coerentemente mostrato che nell'anziano il trattamento antiipertensivo riduce il rischio cardiovascolare sia nell'ipertensione sisto-diastolica che in quella sistolica isolata<sup>10,11</sup>. Benché i benefici del trattamento antiipertensivo siano costanti per un ampio range di livelli di rischio cardiovascolare totale, il beneficio assoluto va-

**Figura 1.** Andamento in relazione ad età e sesso dei casi di ipertensione sistolica (linea rossa) e diastolica (linea blu) registrati nello studio Framingham. (Dati da Kannel 1999<sup>21</sup>).



ria proporzionalmente alla probabilità, riscontrata nel gruppo di controllo, di incorrere in un evento cardiovascolare<sup>12</sup>. Infatti, in 7 grandi studi di intervento condotti sulla ISI<sup>13-19</sup>, il beneficio assoluto di minore entità è stato osservato nello studio del Medical Research Council condotto in ipertesi con ipertensione diastolica<sup>19</sup> ed il maggiore nello Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP)<sup>16</sup>. In questi 2 trial, il numero di ictus e decessi cardiovascolari prevenuti con il trattamento variava da 27 a 67/1.000 pazienti/5 anni di trattamento. Nel caso dell'ipertensione sistolica isolata è interessante ricordare che i due trial più importanti, il Systolic Hypertension in the Elderly Program<sup>13</sup> e lo studio Syst-Eur<sup>20</sup>, hanno fatto rilevare una riduzione del numero di ictus assolutamente simile a quella rilevata nello studio STOP<sup>16</sup>, mentre l'entità della riduzione della morte cardiovascolare è risultata intermedia tra quella dei due studi precedenti.

Questi studi hanno prevalentemente incluso pazienti di età compresa tra i 60 ed i 70 anni. Tuttavia, una recente meta-analisi di questi trial ha dimostrato che il trattamento antiipertensivo riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non-fatali, incluso l'ictus, anche in pazienti con età di 80 o più anni, pur lasciando immo-  
dificata la mortalità totale<sup>22</sup>. I risultati di uno studio pilota dell'HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), realizzato in pazienti ipertesi molto anziani, ha confermato la riduzione della morbilità, ma non della mortalità, a seguito del trattamento anti-

ipertensivo<sup>23</sup>. Alla luce di queste ultime osservazioni, le Linee Guida 2007 concludono che nei soggetti  $\geq 80$  anni la dimostrazione dell'efficacia della terapia antiipertensiva nel ridurre il rischio cardiovascolare non può ancora essere considerata certa; pertanto è possibile non sottoporre a trattamento quei pazienti che non presentano situazioni specifiche che richiedano una riduzione dei valori pressori, ma non è necessario sospendere la terapia a coloro che sono già in trattamento quando raggiungono gli 80 anni<sup>24</sup>. Un altro aspetto che è opportuno chiarire per l'ipertensione dell'anziano, soprattutto per quella sistolica isolata, è quale sia il valore ottimale della pressione diastolica. Infatti, mentre è scontato che la pressione sistolica ottimale è 130 mmHg circa, non è chiaro quale sia il valore di pressione diastolica migliore. Un'analisi post-hoc dei dati dello studio SHEP, condotto in pazienti anziani con ipertensione sistolica isolata, ha dimostrato che valori di pressione diastolica inferiori a 70 mmHg, e soprattutto inferiori a 60 mmHg, individuano soggetti ad alto rischio di eventi cardiovascolari<sup>25</sup>. Tuttavia, lo studio Syst-Eur, pur raggiungendo valori anche di 55 mmHg di pressione diastolica, non ha confermato questa osservazione, se non nei pazienti con cardiopatia ischemica. Viceversa il Syst-Eur ha evidenziato che anche nel braccio placebo valori più bassi di pressione diastolica individuavano soggetti con prognosi peggiore<sup>26</sup>. Questo dato è stato confermato da una meta-analisi che ha incluso diverse migliaia di pazienti, suggerendo

che pazienti ad alto rischio cardiovascolare possono presentare, in risposta alla terapia antiipertensiva, riduzioni particolarmente marcate della pressione arteriosa<sup>27</sup>.

## Treatment dell'ipertensione sistolica isolata

Il trattamento dell'ISI nell'anziano è sostanzialmente farmacologico e deve essere rivolto al raggiungimento di valori pressori ottimali ed alla correzione delle comorbilità che costituiscono fattori aggiuntivi di rischio cardiovascolare (diabete, vasculopatia aterosclerotica, etc). Benché la terapia si possa oggi avvalere di numerose classi di farmaci, la gestione ottimale del paziente con ISI non è semplice sia per la prudenza che si deve a pazienti generalmente molto anziani e spesso con altre terapie in atto sia per gli elevati tassi di mancata o ridotta risposta. In tal senso la terapia procede per step successivi e con intensità crescente.

Circa la scelta della classe di farmaci con cui iniziare il trattamento antiipertensivo va ricordato che i primi studi randomizzati, controllati in doppio cieco verso placebo in pazienti anziani con ipertensione sistolica sono stati condotti con diuretici o  $\beta$ -bloccanti come farmaci di prima scelta<sup>15-17</sup>, mentre quelli in pazienti anziani con ipertensione sistolica isolata sono stati condotti con diuretici<sup>13</sup> o con calcioantagonisti diidropiridini<sup>20,28,29</sup>. Studi successivi hanno paragonato l'efficacia dei "nuovi" a quella dei "vecchi" farmaci senza individuare differenze significative<sup>30,31</sup>.

### Benefici del trattamento sul rischio cardiovascolare

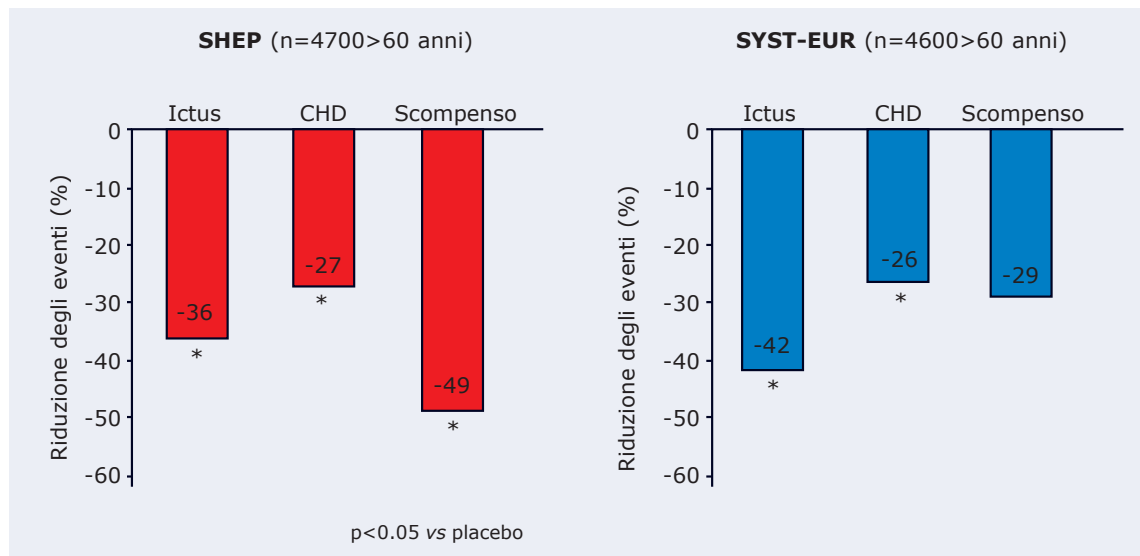
Il primo trial d'intervento farmacologico nel paziente anziano è stato il Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): i pazienti inclusi presentavano valori di pressione sistolica compresi fra 160 a 219 mmHg e pressione diastolica <90 mmHg<sup>13</sup>. Questo studio ha dimostrato che l'incidenza di ictus ed infarto miocardico non fatale erano più basse nei pazienti trattati con diuretico che in quelli randomizzati al trattamento con placebo. La popolazione in studio ha incluso 583 pazienti con diabete tipo II e 4.736 pazienti non diabetici<sup>32</sup>. Tra i pazienti randomizzati al trattamento con placebo, il rischio di eventi cardiovascolari dei pazienti diabetici e non diabetici è risultato uguale a quello dei pazienti inclusi in un trial successivo di grande impatto, il Systeur (figura 2). Grande interesse hanno suscitato successivamente i risultati di un'analisi *post-hoc* dello

studio Syst-Eur che ha paragonato gli effetti del trattamento antiipertensivo in pazienti anziani con ipertensione sistolica isolata e con diabete rispetto ai non diabetici<sup>33</sup>. Nei due anni di follow-up i due gruppi di pazienti hanno ricevuto un trattamento corrispondente ed hanno ottenuto un'analoga riduzione dei valori pressori. Tuttavia, quando si confrontano i benefici ottenuti in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari si riscontra che i pazienti diabetici hanno ottenuto una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità sia totale sia cardiovascolare significativamente superiore rispetto ai non diabetici: dopo aggiustamento per numerosi fattori "confondenti" (sesso, presenza o assenza di precedenti patologie cardiovascolari, età, pressione sistolica all'arruolamento, etc), si è infatti osservata nei diabetici una riduzione della mortalità totale del 55%, un risultato di gran lunga migliore rispetto a quello registrato nel-

la controparte non diabetica, nella quale non si è osservata alcuna la riduzione della mortalità statisticamente significativa (tabella 1).

Complessivamente, il miglioramento della prognosi indotto dal trattamento con calcioantagonisti è stato così forte nel gruppo dei diabetici da azzerare l'eccedenza di rischio rispetto ai non diabetici, fino ad arrivare ad un rapporto di 2:1 nei controlli trattati con placebo. In termini di beneficio assoluto, ovvero il numero di pazienti da trattare per evitare un evento (Number Needed to Treat -NNT-), in questo studio si è registrato che la somministrazione di calcioantagonisti è in grado di prevenire 178 eventi cardiovascolari maggiori (ECM)/1000 pazienti diabetici con ISI trattati per 5 anni; viceversa, lo stesso trattamento evita solo 39 eventi cardiovascolari maggiori in un'analoga popolazione di non diabetici. Anche la riduzione pressoria sistolica e diastolica ottenuta nei diabetici e nei non-diabe-

**Figura 2.** Effetti della riduzione della pressione sistolica sugli eventi cardiovascolari negli studi SHEP<sup>13</sup> e SYST-EUR<sup>20</sup>.



**Tabella 1.** Effetti del trattamento dell'ipertensione sistolica isolata con calcioantagonisti (due anni) in pazienti anziani con e senza concomitante diabete mellito. Per alcuni parametri non si è registrato nessun effetto clinico (N.E.). (Dati da Tuomilehto J et al 1999<sup>33</sup>).

End-point	Eventi (%)	
	Diabetici	Non diabetici
Eventi cardiovascolari	-69	-26
Ictus (fatali e non)	-73	-38
Mortalità cardiovascolare	-76	N.E.
Mortalità totale	-55	N.E.
ECM	178/1000 pz/5 anni	39/1000pz /5 anni

tici nei due studi è risultata simile. Nello studio SHEP il trattamento antiipertensivo ha ridotto del 34% l'incidenza delle complicanze cardiovascolari sia nei pazienti diabetici che in quelli non-diabetici<sup>32</sup>, senza rilevare le differenze sostanziali osservate nel Syst-Eur. Dai risultati dei due studi è possibile quindi concludere che i calcio-antagonisti diidropiridinici, a differenza dei diuretici, sono in grado di offrire una protezione cardiovascolare particolarmente efficace nei pazienti diabetici. Più recentemente lo studio LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) ha dimostrato in pazienti ipertesi di età 55-80 anni con ipertensione sisto-diastolica o sistolica isolata<sup>34</sup> che, a parità di riduzione dei valori pressori, il trattamento a base di losartan, un antagonista dei recettori AT1 dell'angiotensina II, è più efficace di quello basato sull'atenololo nel ridurre gli eventi cardiovascolari fatali e non fatali, soprattutto l'ictus cerebrale.

### Fattori condizionanti la risposta

Sulla base dei risultati degli studi appena citati, e di altri che per brevità non sono stati riportati, si pone l'interrogativo

su quali fattori condizionano questa differenza nella risposta alle diverse classi di antiipertensivi. E' infatti evidente che un trattamento basato solo sull'ampiezza della risposta antiipertensiva priverebbe alcuni pazienti di quei benefici extra-pressori correlati ad una certa classe di farmaci piuttosto che ad un'altra. L'individuazione quindi dei fattori condizionanti la risposta, e conseguentemente la scelta del farmaco più idoneo, è un momento importante del trattamento del paziente con ISI, per il quale si richiede un "approccio personalizzato". Al fine di individuare i fattori condizionanti la risposta è utile riassumere brevemente la fisiopatologia dell'ipertensione sistolica isolata nell'anziano.

### Ruolo della distensibilità arteriosa

La distensibilità delle grandi arterie è un importante determinante della pressione arteriosa in quanto garantisce la continuità del flusso sanguigno assicurando la progressione dell'onda sfigmica durante la diastole cardiaca (figura 3A). Infatti, proprio grazie alla distensibilità delle grandi arterie che posseggono nella loro parete una lamina elastica, si re-

alizza durante la sistole un aumento del diametro del vaso che va a ridurre le resistenze al flusso sanguigno limitando l'incremento della pressione sistolica. Durante la diastole la parete vasale, sempre grazie alla sua elasticità, ritorna al calibro iniziale esercitando quindi un'azione di spinta verso la periferia, meccanismo che contribuisce a mantenere un'adeguata pressione diastolica evitando così l'arresto del flusso sanguigno. Purtroppo la degenerazione contrattile della lamina elastica inizia con l'età adulta, prosegue costantemente con l'avanzare dell'età ed è accelerata dalla presenza di condizioni locali caratterizzate da elevato stress ossidativo, come diabete, ipercolesterolemia, nefropatie, etc<sup>35,36</sup>. Nella popolazione dei paesi occidentali la progressiva riduzione della distensibilità delle grandi arterie favorisce il progressivo incremento della pressione sistolica non accompagnato da analogo aumento della pressione diastolica (figura 3B).

Questi fenomeni sono stati inizialmente valutati in maniera indiretta attraverso la determinazione della velocità dell'onda sfigmica, la quale si

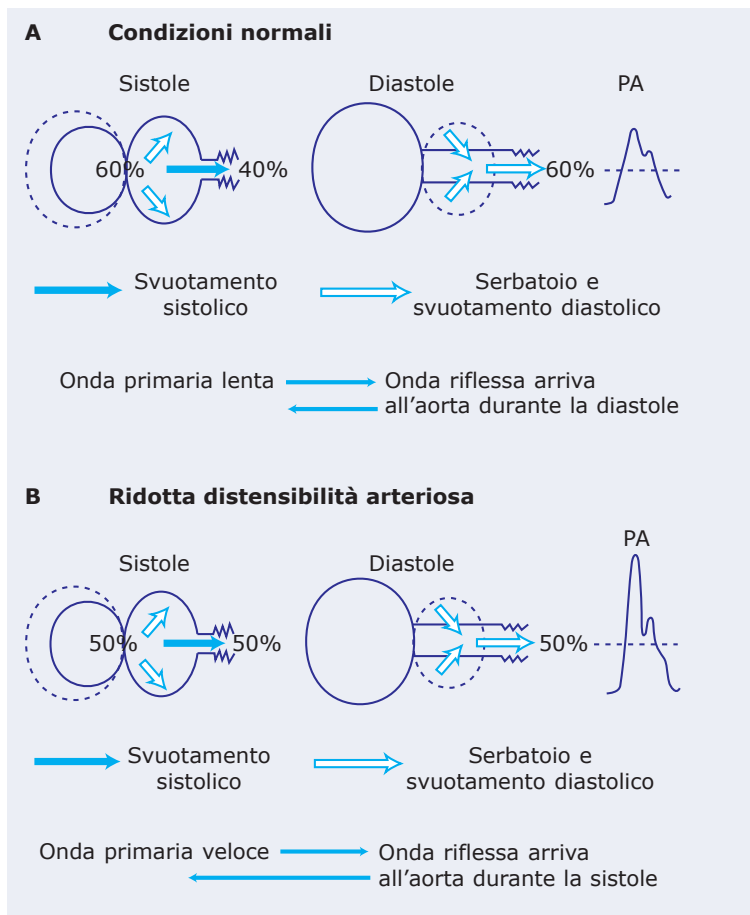
---

**Il miglioramento della distensibilità arteriosa associata alla somministrazione di calcio-antagonisti è in grado di migliorare non solo la compliance arteriosa ma, essendo essa inversamente correlata all'indice di massa ventricolare, di migliorare complessivamente la prognosi del paziente con ipertensione sistolica isolata.**

---



**Figura 3.** Ruolo della elasticità vascolare (compliance vascolare) nella regolazione della circolazione arteriosa in condizioni fisiologiche (pannello A) e patologiche (pannello B).



modifica in maniera inversa alla distensibilità arteriosa. Successivamente, la disponibilità di metodiche ultrasonografiche ha consentito di calcolare le variazioni del diametro arterioso indotte dalle oscillazioni della pressione arteriosa, permettendo di misurare direttamente la distensibilità delle grandi arterie. È stato così possibile dimostrare che alcune classi di antiipertensivi determinano un miglioramento della distensibilità delle grandi arterie.

### *Distensibilità arteriosa e ipertrofia ventricolare*

Il significato clinico di questo

fenomeno può essere dimostrato ricordando che la distensibilità arteriosa è inversamente correlata al rapporto tra massa e volume del ventricolo sinistro<sup>37</sup>. Ne consegue che un miglioramento della distensibilità arteriosa può ridurre il post carico del ventricolo sinistro indipendentemente da variazioni della pressione arteriosa e svolgere un ruolo permissivo nella regressione dell'ipertrofia ventricolare. A tal proposito Safar e collaboratori hanno dimostrato che la somministrazione acuta di ACE-inibitori o calcio-antagonisti è in grado di migliorare la distensibilità ar-

teriosa nei pazienti con ipertensione sistemica e ridotta distensibilità arteriosa<sup>38</sup>. Successivamente De Luca e collaboratori hanno dimostrato che il trattamento a lungo termine con le stesse classi di farmaci antiipertensivi induce un significativo miglioramento della distensibilità delle grandi arterie, effetto che persiste anche dopo la sospensione del trattamento<sup>39</sup>. Questa osservazione solleva la possibilità che il trattamento antiipertensivo con calcio-antagonisti o ACE-inibitori possa indurre, rispetto ad altri farmaci, una regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra più completa proprio grazie al miglioramento della distensibilità delle grandi arterie.

Questa ipotesi sembra avvalorata da due studi, uno con l'ACE-inibitore trandolapril e l'altro con il calcio-antagonista isradipina: in questi due trial essi sono stati somministrati per un anno a pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra e sono quindi stati valutati gli effetti del trattamento sull'anatomia e sulla funzione sia del cuore che dei vasi<sup>40,41</sup>. La normalizzazione della pressione arteriosa indotta dai due diversi trattamenti si è accompagnata a regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra e ad incremento della distensibilità dell'arteria brachiale. Sia la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra che l'incremento della distensibilità arteriosa si sono mantenute dopo la sospensione del trattamento, confermando che la terapia con queste classi di farmaci induce una regressione stabile delle alterazioni cardiache e vascolari. Inoltre, durante il trattamento attivo è stata registrata an-

che una correlazione inversa fra distensibilità dell'arteria brachiale e massa cardiaca indicizzata; questo dato è in accordo con l'ipotesi che il miglioramento della distensibilità arteriosa contribuisce alla regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, ma soprattutto assume un elevato impatto clinico, essendo l'ipertrofia ventricolare un indice prognostico negativo<sup>42,43</sup>.

### *Equilibrio simpato-vagale e barocettori arteriosi*

Un altro elemento tipico dell'anziano è l'alterazione della funzione barocettoriale che condiziona un aumento del tono simpatico dimostrato da una concentrazione delle catecolamine plasmatiche più elevata, con una correlazione inversa tra indice di sensibilità dei barocettori arteriosi e concentrazione di catecolamine. Entrambi questi parametri risultano anche direttamente correlati con l'età, suggerendo che l'invecchiamento determina un progressiva alterazione del controllo riflesso dell'equilibrio simpato-vagale con una prevalenza del tono simpatico. E' inoltre interessante notare che sia l'indice di sensibilità barocettoriale che la concentrazione delle catecolamine plasmatiche correlano con i valori della pressione sistolica, suggerendo l'esistenza di un legame etiopatogenetico tra età, alterazione del controllo nervoso ed incremento dei valori pressori.

Se inizialmente la maggiore efficacia del calcio-antagonisti rispetto ai diuretici nei diabetici è stata attribuita all'assenza di effetti avversi sull'omeostasi glicemica<sup>44,45</sup>, tipici dei diuretici tiazidici<sup>46</sup>, l'osservazione che i calcio-antagonisti

ed i farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina sono in grado di migliorare la distensibilità delle grandi arterie e contemporaneamente di migliorare la funzione endoteliale (particolarmente compromessa nei diabetici)<sup>47,48</sup>, suggerisce ipotesi patogenetiche alternative.

Le osservazioni fisiopatologiche prima ricordate possono anche aiutare a chiarire i vantaggi offerti dagli antagonisti dei recettori AT1 dell'angiotensina II (ARB) nei pazienti con ipertensione sistolica isolata descritti in una sub-analisi dello studio LIFE<sup>49</sup>. Infatti, questa classe di farmaci si differenzia dai calcio-antagonisti tradizionali proprio per la capacità di ridurre il tono simpatico. L'individuazione di nuove molecole dotate di effetti specifici su tono simpatico potrebbe essere di notevole aiuto nella gestione del paziente con ISI, soprattutto se tali proprietà si accompagnano a benefici effetti sulla compliance vascolare, che tanta parte gioca nella patogenesi della malattia.

### **Barnidipina nel trattamento del paziente con ISI**

Barnidipina, l'ultimo rappresentante della classe dei calcio-antagonisti, si differenzia da quelli tradizionali per la capacità di ridurre il tono simpatico<sup>50</sup>. L'efficacia di barnidipina nel trattamento dell'ipertensione dell'anziano è stata ampiamente documentata in uno studio condotto da Ottersted e collaboratori che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di barnidipina e di idroclorotiazide (HCTZ), sia in monoterapia sia in terapia di combinazio-

ne con enalapril, nel trattamento di pazienti anziani con età  $\geq 75$  anni, affetti da ipertensione essenziale lieve o moderata<sup>51</sup>. In questo studio in doppio cieco, dopo 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 HCTZ 12,5 mg/die. Nei pazienti che dopo 6 settimane non hanno risposto in maniera soddisfacente a questa terapia il dosaggio di barnidipina o di HCTZ è stato aumentato a 20 mg/die e 25 mg/die rispettivamente. Dopo 12 settimane di trattamento a queste dosi, ai pazienti ancora non responders è stato aggiunto enalapril con dosaggio 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 (-14.8%); nel gruppo di pazienti in monoterapia con HCTZ i valori medi di PAD sono passati da 100,1 mmHg a 85,6 mmHg (14.5%). Dopo 18 settimane di trattamento in doppio cieco, l'84% dei pazienti arruolati nei due gruppi ha mostrato di rispondere alla terapia (barnidipina

---

***La somministrazione di barnidipina nei pazienti con ISI, da sola o in associazione con diuretici e/o con inibitori del Sistema Renina-Angiotensina (ACE-inibitori e sartani), appare una scelta sicura ed efficace anche in pazienti "difficili" o non adeguatamente responsivi ai trattamenti in corso.***

---

118/140 pazienti; HCTZ 117/139 pazienti); ne consegue che nei pazienti anziani affetti da ipertensione essenziale, la barnidipina o l'HCTZ in monoterapia, sono antiipertensivi ben tollerati e mostrano un'efficacia equivalente a lungo termine.

### Barnidipina e tono simpatico

Le differenze tra barnidipina ed i calcioantagonisti diidropiridinici tradizionali sono state dimostrate in uno studio condotto in pazienti ipertesi, randomizzati ad un trattamento di 6 settimane in doppio cieco con barnidipina o nitrendipina: questo trial ha dimostrato che barnidipina è in grado di indurre una vasodilatazione periferica apparentemente più marcata di quella indotta da nitrendipina. Il principale meccanismo emodinamico con il quale i calcioantagonisti riducono la pressione arteriosa è la diminuzione delle resistenze periferiche. Tuttavia, sembra che essi possano agire fondamentalmente attraverso due diverse vie, a seconda che coinvolgano o no il sistema nervoso simpatico mediante attivazione di riflessi barorecettoriali. In presenza di un'attivazione del riflesso simpatico, tali farmaci dilatano prevalentemente il letto vascolare coronarico e dei muscoli scheletrici<sup>52</sup>.

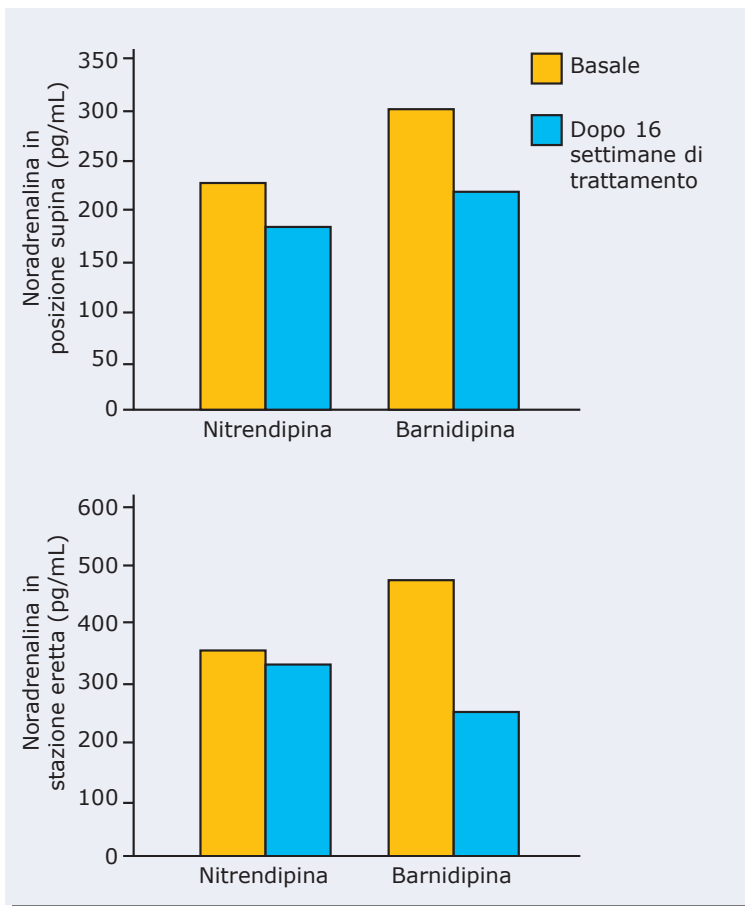
In assenza di stimolazione del sistema simpatico, è probabile che il loro effetto antiipertensivo sia ascrivibile ad una vasodilatazione generalizzata. Queste due risposte caratterizzano prevalentemente l'effetto acuto osservato dopo somministrazione di calcioantagonisti; tuttavia, durante il trattamento a lungo termine il ri-

flesso di attivazione simpatica si riduce progressivamente. La capacità di barnidipina di ridurre il tono simpatico è testimoniata dall'osservazione che dopo 6 settimane di trattamento si registra una sensibile riduzione della concentrazione plasmatica di noradrenalina, sia in posizione supina sia in ortostatismo (figura 4). Questo dato differenzia l'effetto di barnidipina da quello di nitrendipina e probabilmente di altri calcioantagonisti e può anche spiegare come, nonostante la somministrazione di una dose giornaliera minore, la somministrazione di barnidipina determina una riduzione delle resistenze vascolari

dell'avambraccio (51%) significativamente maggiore rispetto a quella indotta da nitrendipina (37%).

Il principale meccanismo di controllo neurologico della circolazione è rappresentato dall'azione di specifici barocettori arteriosi, l'inibizione dei quali, durante la riduzione della pressione arteriosa sistemica, induce un aumento del tono simpatico e dei livelli plasmatici di noradrenalina. L'aumento del tono simpatico si manifesta con l'incremento della frequenza cardiaca ed un minor calo delle resistenze vascolari misurabili all'avambraccio<sup>53-55</sup>. Nel caso della barnidipina invece, si riscontra

**Figura 4.** Effetti del trattamento con barnidipina e nitrendipina sul tono simpatico basale (posizione supina) e sulla risposta evocata dal tilt (stazione eretta). (Adattata da Argenziano et al 1998<sup>50</sup>).





una riduzione dei livelli plasmatici di noradrenalina, nonostante la marcata caduta delle resistenze vascolari dell'avambraccio, che non si accompagna ad una simultanea modificazione della frequenza cardiaca. Questa osservazione suggerisce che barnidipina è in grado di "contenere" l'aumento riflesso del tono simpatico agendo ad un livello differente dai baroriflessi arteriosi, anche se i risultati ad oggi disponibili non permettono di tracciare nessuna conclusione definitiva.

E' noto da studi di fisiologia che i barocettori arteriosi sono coinvolti prevalentemente nella regolazione a breve termine della pressione arteriosa, mentre la modulazione tonica dell'omeostasi circolatoria è sotto il controllo dei barocettori cardiopolmonari. In particolare, sembra che i meccanorecettori, localizzati prevalentemente nella parete inferiore e posterolaterale del ventricolo sinistro, giochino

un ruolo cruciale nel controllo dell'omeostasi pressoria. L'attivazione fisiologica di tali recettori determina l'inibizione del centro vasomotorio cerebrale, la quale induce una riduzione delle resistenze vascolari (prevalentemente nella muscolatura scheletrica e nel rene) non accompagnata da modificazioni della frequenza cardiaca. Questi recettori sono anche sensibili a stimoli farmacologici, come la digitale<sup>56</sup>, l'inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina captopril<sup>57</sup> e la nifedipina<sup>58</sup>.

## Conclusioni

Sulla base di queste osservazioni è ragionevole ipotizzare che barnidipina agisca sui meccanorecettori del ventricolo sinistro e che, di conseguenza, sia in grado di annullare un riflesso di controbilanciamento di attivazione simpatica evocato dalla caduta della pressione, con il risul-

tato finale di una riduzione della concentrazione plasmatica di noradrenalina. I potenziali benefici clinici di tale comportamento farmacologico possono essere, allo stato dei fatti, solo ipotizzati sulla base dei meccanismi fisiopatologici sopra descritti. In realtà, l'esecuzione di studi clinici mirati ai soli pazienti con ipertensione sistolica isolata sarebbe particolarmente auspicabile. L'assenza di attivazione simpatica riflessa appare tuttavia come un vantaggio non secondario in pazienti prevalentemente anziani, nei quali molti meccanismi di compenso sono già fisiologicamente alterati. In tal senso la somministrazione di barnidipina nei pazienti con ISI, da sola o in associazione con diuretici e/o con ACE-inibitori, appare una scelta sicura ed efficace, permettendo elevati tassi di risposta anche in pazienti "difficili" o non adeguatamente responsivi a precedente trattamento. **TiM**

## Bibliografia

1. Franklin SS. Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl 5):S29-S36.
2. Benetos A, Zureik M, Morcet J, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:673-680.
3. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355:865-872.
4. Darne B, Girerd X, Safar M, et al. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13:392-400.
5. Benetos A, Safar M, Rudnicki A, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30:1410-1415.
6. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, et al; INDANA Project Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002; 20:145-151.
7. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; 160:1085-1089.
8. Prospective Studies Collabora-
9. tion. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.
9. Staessen J, Amery A, Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1990; 8:393-405.
10. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355:865-872.
11. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272-298.
12. Lever AF, Ramsay LE. Editorial review: treatment of hyper-

- tension in the elderly. *J Hypertens* 1995; 13:571-579.
13. **SHEP Cooperative Research Group.** Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265:3255-3264.
  14. **Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, et al.** Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; i:1349-1354.
  15. **Coope J, Warrender TS.** Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986; 293:1145-1151.
  16. **Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al.** Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281-1285.
  17. **MRC Working Party.** Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304:405-412.
  18. **Management Committee.** Treatment of mild hypertension in the elderly: a study initiated and administered by the National Heart Foundation of Australia. *Med J Aust* 1981; 2:398-402.
  19. **Medical Research Council Working Party.** MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ* 1985; 291: 97-104.
  20. **Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al;** for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350:757-764.
  21. **Kannel WB.** Historic perspectives on the relative contributions of diastolic and systolic blood pressure elevation to cardiovascular risk profile. *Am Heart J* 1999; 138:205-210.
  22. **Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al.** Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999; 353:793-796.
  23. **Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, et al;** Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003; 21:2409-2417.
  24. **The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension.** *J Hypertens* 2007; 25:1105-1187.
  25. **Somes GW, Pahor M, Shorr RI, et al.** The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999; 159:2004-2009.
  26. **Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, et al.** On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic Hypertension. *Arch Intern Med* 2007; 167:1884-1891.
  27. **Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, et al;** INDANA Project Steering Committee. Individual Data ANalysis of Antihypertensive intervention. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2002; 136:438-448.
  28. **Gong L, Zhang W, Zhu Y, et al.** Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 16:1237-1245.
  29. **Liu L, Wang JL, Gong L, et al;** for the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1823-1829.
  30. **Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, et al.** Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354:1751-1756.
  31. **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: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981-2997.
  32. **Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al.** Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276:1886-1892. [Erratum, *JAMA* 1997; 277:1356.]
  33. **Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, et al.** Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1999; 340:677-684.
  34. **Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al;** LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288:1491-1498.
  35. **Benetos A, Waeber B, Izzo J, et al.** Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens* 2002; 15:1101-1108.
  36. **Giannattasio C, Mancina G.** Arterial distensibility in humans. Modulating mechanisms, alterations in diseases and effects of treatment. *J Hypertens.* 2002; 20:1889-1899.
  37. **Bouthier JD, De Luca N, Safar ME, et al.** Cardiac hypertrophy and arterial distensibility in essential hypertension. *Am Heart J* 1985; 109:1345-1352.
  38. **Safar ME, Laurent SL, Bouthier JD, et al.** Effect of conver-

- ting enzyme inhibitors on hypertensive large arteries in humans. *J Hypertens* 1986; 5 (Suppl. 5):S285-S289.
39. **De Luca N, Ricciardelli B, Rosiello G, et al.** Stable improvement in large artery compliance after long term antihypertensive treatment with enalapril. *Am J Hypertens* 1988; 1:181-183.
  40. **De Luca N, Rosiello G, Lamenza F, et al.** Reversal of cardiac and large arteries structural abnormalities induced by long-term antihypertensive treatment with trandolapril. *Am J Cardiol* 1992; 70: 52D-59D.
  41. **Mehlsen J, Glicerup G, Haerdsdal C, et al.** Beneficial effect of isradipine on the development of left ventricular hypertrophy in mild hypertension. *Am J Hypertens* 1993; 6 (3 Pt 2):95S-97S.
  42. **Benjamin EJ, Levy D.** Why is left ventricular hypertrophy so predictive of morbidity and mortality? *Am J Med Sci* 1999; 317:168-175.
  43. **Sharpe N.** Correlations of left ventricular hypertrophy with cardiovascular mortality. *Int J Clin Pract Suppl* 2000; 110:16-22.
  44. **Sowers JR.** Effects of calcium antagonists on insulin sensitivity and other metabolic parameters. *Am J Cardiol* 1997; 79:24-28.
  45. **Ricciardelli B, Argenziano L, Morisco C, et al.** Effects of nifedipine on plasma levels of insulin and glucose in patients with essential hypertension. *Curr Ther Res* 1997; 58:180-186.
  46. **Amery A, Birkenhäger W, Bulpitt C, et al.** Diuretics - a risk in the long-term treatment of hypertensive patients? *J Hypertens* 1988; 6:125-130.
  47. **Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al.** Lacidipine restores endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1997; 30:1606-1612.
  48. **Berkels R, Bertsch A, Breitenbach T, et al.** The calcium modulator nifedipine stimulates endothelial NO release in therapeutic concentrations. *Pharm Pharmacol Lett* 1996; 6:75-78.
  49. **Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al.** Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
  50. **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
  51. **Otterstad JE, Ruilope LM.** Treatment of hypertension in the very old. *Int J Clin Pract Suppl* 2000; 114:10-19.
  52. **Struyker-Boudier HAJ, De Mey JG, Smits JFM, et al.** Hemodynamic action of calcium entry blockers. In: Van Zwieten PA, editor. *Clinical aspects of calcium entry blockers*. Progressive basic aspects of calcium entry blockers. *Progressive basic clinical pharmacology* 1989; 2:21-66.
  53. **Zoller LP, Mark AL, Abboud PM, et al.** The role of low pressure baroreceptors in reflex vasoconstriction responses in man. *J Clin Invest* 1972; 51:2967.
  54. **Johnson JM, Rowell LB, Niederberger M, et al.** Human splanchnic and forearm vasoconstrictor responses to reduction of right atrial and aortic pressure. *Circ Res* 1974; 34:515.
  55. **Abboud FM, Eckberg DL, Johannsen UJ, et al.** Carotid and cardiopulmonary baroreceptor control of splanchnic and forearm vascular resistance during venous pooling in man. *J Physiol* 1979; 286:173-184.
  56. **Thames MD, Miller BD, Abboud FM.** Sensitization of vagal cardiopulmonary baroreflex by chronic digoxin. *Am J Physiol* 1982; 243:H815-H818.
  57. **Panzenbeck MJ, Tan W, Hajdu MA, et al.** Prostaglandins mediate the increased sensitivity of left ventricular reflexes after captopril treatment in conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244:384-390.
  58. **Ferguson DW, Hayes DW.** Nifedipine potentiates cardiopulmonary baroreflex control of sympathetic nerve activity in healthy humans. Direct evidence from microneurographic studies. *Circulation* 1989; 80:285-298.

