

# Condizioni particolari. Ipertensione arteriosa nel postinfarto

Fausto Avanzini

*Divisione di Cardiologia, Ospedale di Desio (MI); Dipartimento di Ricerche Cardiovascolari, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano*

(Ital Heart J 2000; 1 (Suppl 5): 94-98)

*Per la corrispondenza:*

Dr. Fausto Avanzini

*Dipartimento di Ricerche  
Cardiovascolari  
Istituto di Ricerche  
Farmacologiche  
"Mario Negri"  
Via Eritrea, 62  
20157 Milano  
E-mail:  
avanzini@irfmm.mnegri.it*

## **Ipertensione arteriosa come fattore di rischio nel postinfarto**

Mentre è indubbio il ruolo dell'ipertensione quale fattore predisponente l'insorgenza di un infarto miocardico, meno definito è il ruolo dell'ipertensione quale fattore di rischio cardiovascolare dopo un infarto.

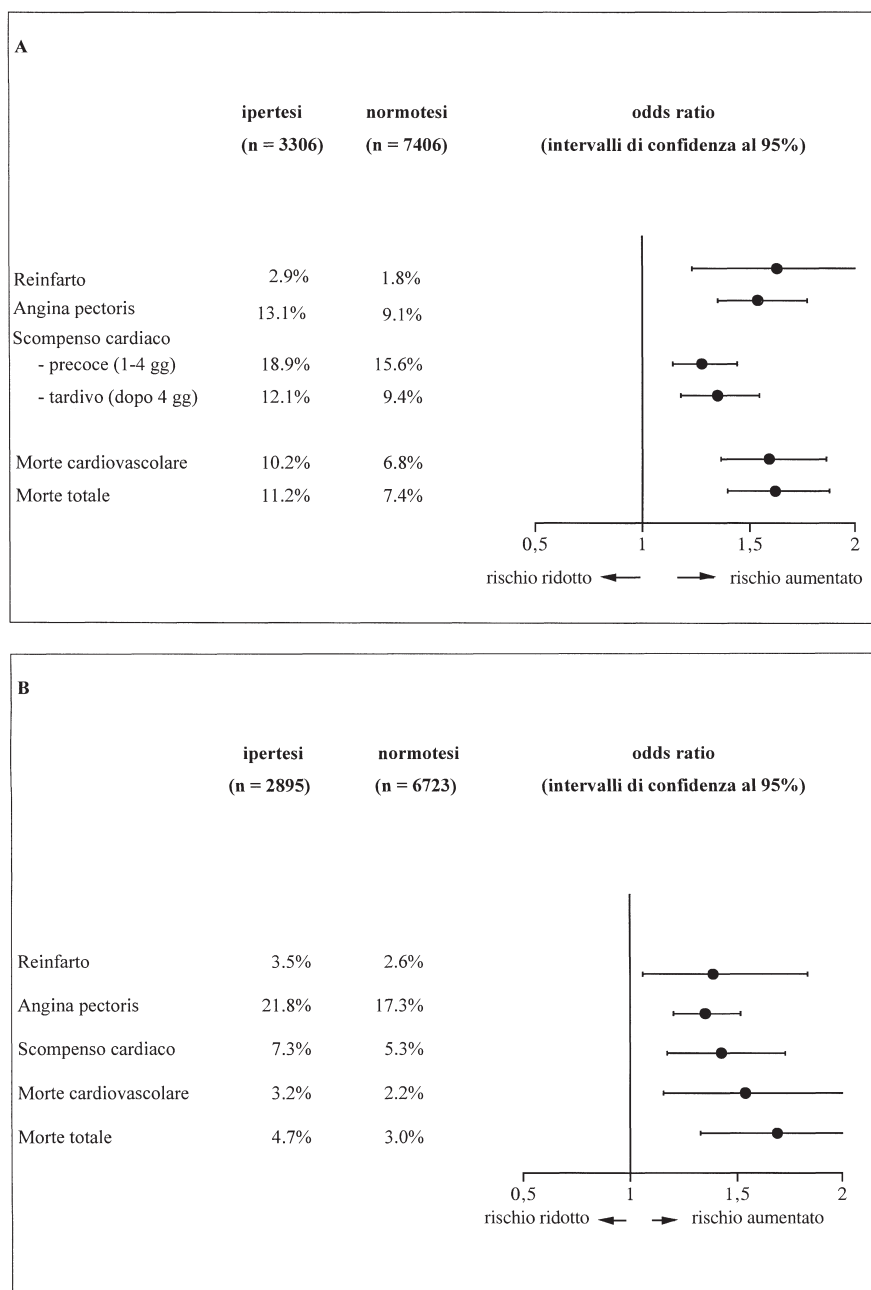
Numerosi studi hanno valutato negli anni '70 e '80 il significato prognostico di una storia di ipertensione nel postinfarto ma la maggior parte degli studi era gravata da importanti limiti metodologici<sup>1</sup>. Due studi più recenti, il GISSI-2<sup>2</sup> e il GUSTO-I<sup>3</sup>, condotti su casistiche assai ampie e su pazienti sottoposti a trombolisi concordano nel rilevare che una storia di ipertensione precedente l'infarto è un fattore prognostico negativo indipendente dagli altri predittori maggiori di mortalità e si associa non solo ad un eccesso di mortalità ma anche ad una maggiore incidenza di altre complicanze quali il reinfarto, l'angina postinfartuale e l'insufficienza ventricolare sinistra (Fig. 1).

La ragione dell'eccesso di mortalità e complicanze non letali negli ipertesi che subiscono un infarto, a parità di altre caratteristiche condizionanti la prognosi, potrebbe essere il maggior grado di aterosclerosi sistemica e, in particolare, coronarica. Questa ipotesi è supportata dalla maggior prevalenza tra gli ipertesi colpiti da infarto di una storia di precedente coronaropatia, insieme ad una maggior incidenza nella fase acuta dell'infarto ed in quella successiva di angina o di ischemia al test da sforzo<sup>2</sup>.

Un'altra possibile spiegazione è riconducibile al rischio associato ai valori di pressione nel postinfarto<sup>4-6</sup>. La maggior parte dei pazienti con storia di ipertensione,

infatti, continua a presentare anche dopo l'infarto valori pressori elevati: mentre nella fase acuta sono soprattutto i valori pressori bassi, espressione di una ridotta funzione ventricolare sinistra conseguente all'infarto stesso, a condizionare una prognosi peggiore<sup>3</sup>, nella fase successiva la maggior parte degli studi ha evidenziato un eccesso di rischio in presenza di valori pressori elevati<sup>4-6</sup>.

Esistono peraltro evidenze di un eccesso di rischio pure per valori pressori eccessivamente bassi, soprattutto diastolici<sup>5,6</sup>. La base fisiopatologica di questa associazione è stata attribuita al precario equilibrio di perfusione miocardica presente nel soggetto iperteso con malattia coronarica. La presenza da un lato di ipertrofia ventricolare sinistra, che aumenta le richieste miocardiche di ossigeno, e dall'altro di placche aterosclerotiche coronariche, che limitano l'apporto ematico, condiziona un'elevazione del limite inferiore dell'autoregolazione del flusso coronarico. Un'eccessiva riduzione dei valori pressori, soprattutto in diastole, quando avviene la gran parte della perfusione miocardica, potrebbe così tradursi in una critica riduzione e/o rallentamento del flusso ematico con rischio di ischemia e/o infarto miocardico. Un'analisi dei dati dello studio di Framingham mostra che, mentre nei soggetti senza storia di infarto esiste un rapporto lineare e positivo tra valori pressori e morte coronarica, nei pazienti con pregresso infarto esiste invece un rapporto a U tra pressione e complicanze coronariche letali, statisticamente significativo per i valori di pressione diastolica<sup>5</sup> (Fig. 2). L'eccesso di mortalità associato ai valori pressori più bassi risulta però evidente sia nei soggetti in trattamento anti-



**Figura 1.** Storia di ipertensione e complicanze cardiovascolari durante il ricovero per infarto miocardico (A) e nei 6 mesi successivi alla dimissione (B): risultati del GISSI-2<sup>2</sup>.

pertensivo sia in quelli non trattati e potrebbe quindi non essere dipendente da una riduzione dei livelli di pressione ma essere associato ai bassi livelli pressori conseguenti ad una concomitante disfunzione ventricolare sinistra, uno dei principali predittori di morte nel postinfarto<sup>3</sup>. Un significativo contributo alla comprensione dei complessi rapporti che esistono tra valori pressori e rischio nel postinfarto è emerso recentemente dall'esame dei 16 anni di follow-up degli oltre 5000 pazienti con storia di infarto inclusi nel trial MRFIT<sup>6</sup>. Mentre nei primi anni di follow-up si osservava un chiaro rapporto a U o J tra pressione e mortalità, successivamente tale rapporto si modificava diventando lineare, con un evidente eccesso di rischio nei pazienti

con valori pressori più alti ed una protezione per quelli con valori più bassi. Questo viraggio nel tempo del rapporto tra bassi valori pressori e mortalità suggerisce la presenza confondente di un terzo fattore associato ad entrambi quale potrebbe essere, soprattutto nel periodo immediatamente successivo all'infarto, la presenza di disfunzione ventricolare sinistra.

**Utilità del trattamento antipertensivo nel postinfarto**

È evidente che solo da studi di intervento randomizzati possono venire le risposte più affidabili per la definizione del rapporto rischio-beneficio di un trattamento antipertensivo in prevenzione secondaria nel postinfarto.

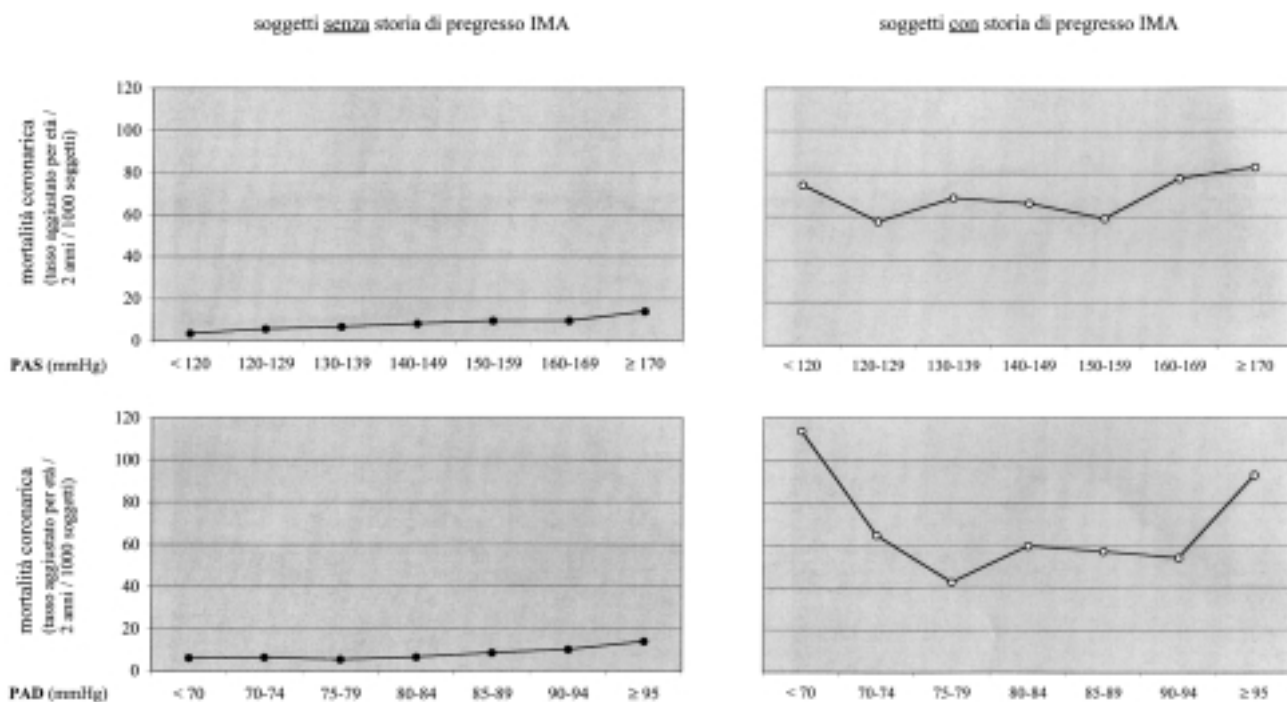


Figura 2. Studio Framingham: relazione tra mortalità coronarica e valori pressori sistolici (PAS) e diastolici (PAD) nei soggetti con o senza storia di pregresso infarto miocardico acuto (IMA).

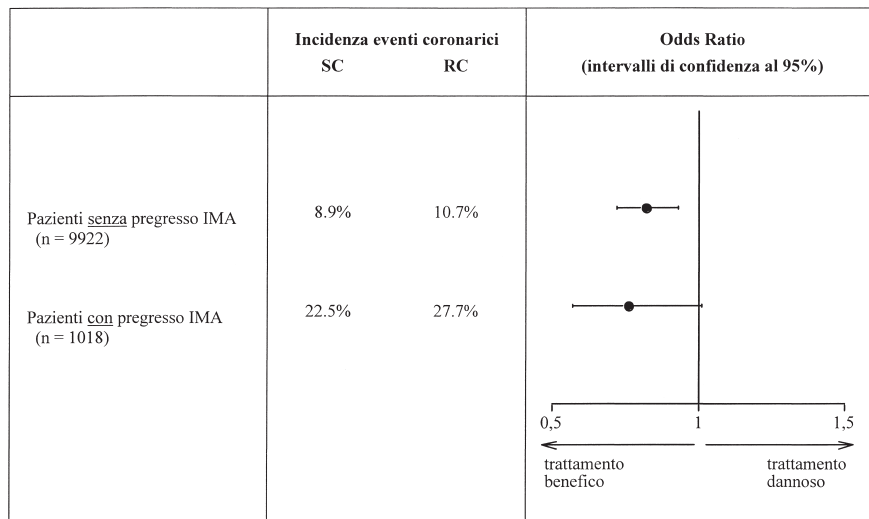
La possibilità che un abbassamento “eccessivo” dei valori pressori possa addirittura comportare in questi pazienti un aumento piuttosto che una riduzione delle complicanze cardiovascolari, richiede una valutazione appropriata dell’effetto del trattamento stesso in studi clinici controllati su casistiche adeguate.

Nessun trial specifico di valutazione dell’efficacia di un trattamento antipertensivo è stato fino ad ora condotto su una popolazione costituita esclusivamente o prevalentemente da soggetti con storia di coronaropatia o, più in particolare, di infarto miocardico. Nei trial di intervento ipotensivo a tutt’oggi effettuati, inoltre, i soggetti con storia di infarto spesso non venivano inclusi, soprattutto se l’infarto era recente, oppure costituivano percentuali marginali o non definite. Solo lo studio HDFP<sup>7</sup> ha incluso un numero relativamente alto di pazienti con storia di infarto miocardico (1018 pazienti, 9.3% dell’intera casistica studiata). Questo studio confrontava in 10 940 pazienti con diversi gradi di ipertensione l’effetto preventivo di un trattamento ipotensivo sistematico a gradini effettuato in centri specialistici con quello del trattamento antipertensivo fornito dalle usuali fonti di cura dei pazienti. Lo studio prevedeva l’uso in prima battuta di un diuretico e l’obiettivo era quello di ridurre i valori pressori diastolici sotto i 90 mmHg. Dopo 5 anni di studio, si è osservata una riduzione del 15% di eventi coronarici letali e non nei pazienti con storia di infarto seguiti dai centri specialistici rispetto ai pazienti affidati alle usuali fonti di cura; tale riduzione non è statisticamente significativa per le ridotte dimensioni del sottogruppo, ma è paragonabile al 16% di riduzione, statisticamente signifi-

cativa, osservata nei pazienti senza storia di infarto (Fig. 3).

Numerosi studi di prevenzione secondaria postinfartuale sono stati effettuati con farmaci ad azione anche ipotensiva ( $\beta$ -bloccanti, calcioantagonisti, ACE-inibitori) ma i loro risultati, anche se assai importanti per guidare nella scelta del tipo di farmaco da usare in questi pazienti, sono poco utilizzabili per valutare il significato prognostico di una riduzione pressoria nel post-infarto: a fronte infatti di un simile modesto effetto ipotensivo si sono osservate marcate differenze di efficacia preventiva tra i diversi approcci farmacologici che verosimilmente dipendono da specifiche proprietà dei farmaci piuttosto che dall’effetto ipotensivo, comune a tutti questi trattamenti (Tab. I).

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio HOT che si proponeva di valutare l’effetto di un trattamento antipertensivo più aggressivo (con l’obiettivo di ridurre la pressione diastolica a valori  $\leq 80$  o  $85$  mmHg) rispetto a quello tradizionale (pressione arteriosa diastolica  $\leq 90$  mmHg) in ipertesi con e senza storia di cardiopatia ischemica<sup>8</sup>. Nel gruppo dei 3080 pazienti con cardiopatia ischemica non si è evidenziato il temuto eccesso di eventi nei pazienti esposti ad un abbassamento dei valori pressori superiore a quanto oggi generalmente raccomandato. Il fatto però che tra questi 3080 pazienti solo 286 pazienti presentassero una storia di pregresso infarto, che solo la metà di questi ricevesse aspirina e che il farmaco di prima scelta fosse un calcioantagonista diidropiridinico (la felodipina) e non un  $\beta$ -bloccante, come raccomandato, rendono problematica l’interpretazione di questi dati che non risolvono de-



**Figura 3.** Efficacia del trattamento antipertensivo nei pazienti con pregresso infarto miocardico acuto (IMA): risultati dello studio Hypertension Detection and Follow-up Program. RC = “referred care”: pazienti riaffidati al medico curante; SC = “stepped care”: trattamento antipertensivo sistematico “a gradini” da parte di centri specialistici con l’obiettivo di ridurre i valori pressori diastolici a meno di 90 mmHg (o più di 10 mmHg se la pressione arteriosa diastolica iniziale era tra 90 e 99 mmHg).

**Tabella I.** Farmaci antipertensivi di documentata efficacia in prevenzione secondaria postinfartuale.

Farmaco	Documentazione di efficacia in prevenzione secondaria
Diuretici	?
β-bloccanti	Sì
Calcioantagonisti	No*
ACE-inibitori	Sì
α-bloccanti	?
Inibitori ATII	?

ATII = angiotensina II. \* trend negativo per calcioantagonisti diidropiridinici e positivo per verapamil e diltiazem (in pazienti senza scompenso cardiaco).

finitivamente il dibattito relativo alla cosiddetta “curva a U o J” tra valori pressori ed eventi nel postinfarto.

**Prospettive**

La contraddittorietà e frammentarietà dei dati epidemiologici disponibili sul valore predittivo dell’ipertensione nel postinfarto, il fatto che questi dati sono stati ottenuti in studi effettuati diversi anni or sono, prima che si diffondesse l’uso di trattamenti che hanno modificato in modo sostanziale il decorso e la prognosi dei pazienti colpiti da infarto (quali i trombolitici o gli interventi di rivascolarizzazione) e la mancanza di una valutazione organica nell’analisi dell’associazione tra pressione arteriosa ed eventi nel postinfarto, dell’interazione tra gli stessi valori pressori ed altri importanti fattori indipendenti di rischio quali la funzione e l’ipertrofia ventricolare sinistra, le aritmie ventricolari e sopraventricolari, e gli episodi di ischemia silente e non, indicano come sia tutt’altro che definito il significato

predittivo dei valori della pressione arteriosa nel paziente sopravvissuto ad un infarto miocardico.

Saranno interessanti al proposito i risultati dello studio IMPRESSIVE (Infarto Miocardico, Pressione Arteriosa e Frequenza Cardiaca: Studio Italiano di Valutazione Epidemiologica), una vasta indagine epidemiologica in corso sul significato prognostico indipendente nel postinfarto dei valori pressori sfigmomanometrici ed ambulatoriali.

Definito più chiaramente il ruolo dell’elevazione dei valori pressori nel modulare il rischio cardiovascolare del paziente sopravvissuto ad un infarto, occorrerà stabilire con più precisione i potenziali beneficiari del trattamento. Considerato l’elevato rischio di complicanze cardiovascolari in tali soggetti, le potenzialità preventive di una terapia ipotensiva potrebbero essere notevoli anche perché i benefici potrebbero estendersi anche ai soggetti con elevazioni pressorie *borderline*, ad esempio con valori di pressione sistolica compresa tra 120 e 140 mmHg, o con pressione diastolica tra 80 e 90 mmHg. I possibili rischi di un “eccessivo” abbassamento pressorio in questa popolazione impongono tuttavia una verifica sperimentale dell’ipotesi con studi di disegno e casistica adeguati.

**Bibliografia**

1. Avanzini F, Alli C. Ipertensione arteriosa nel post-infarto: più benefici o più rischi dal trattamento antipertensivo? *G Ital Cardiol* 1997; 27: 936-44.
2. Fresco C, Avanzini F, Bosi S, et al, on behalf of the GISSI-2 Investigators. Prognostic value of a history of hypertension in 11 483 patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *J Hypertens* 1996; 14: 743-50.
3. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al, for the GUSTO-I Investigators. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an

- international trial of 41 021 patients. *Circulation* 1995; 91: 1659-68.
4. The Coronary Drug Project Research Group. Blood pressure in survivors of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1135-47.
  5. D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB, Cruickshank JM. Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in presence of myocardial infarction: the Framingham study. *BMJ* 1991; 303: 385-9.
  6. Flack JM, Neaton J, Grimm R, et al, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 2437-45.
  7. Borhani NO, Blaurock D, Oberman A, Polk BF. Incidence of coronary heart disease and left ventricular hypertrophy in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Prog Cardiovasc Dis* 1986; 3 (Suppl 1): 55-62.
  8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.