



Scipione **Riva Rocci**
(1863-1937)

L'ipertensione

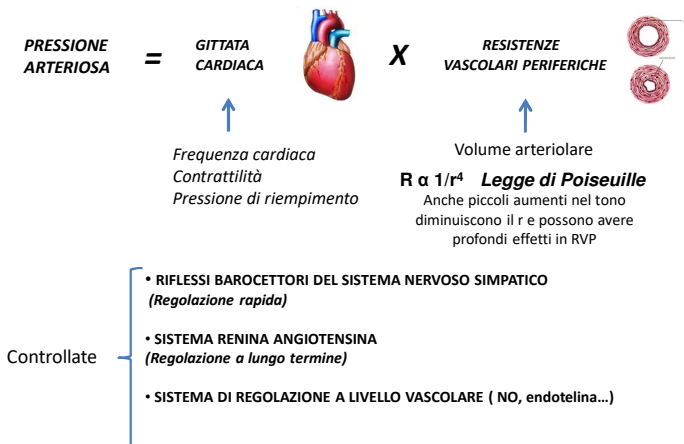


Gazzetta Medica di Torino (1896)
N° 50-51 "Un nuovo sfigmomanometro"



L'ipertensione

GIOTTO di Bondone
I sette vizi capitali
Invidia, 1306
Cappella degli Scrovegni
Padova

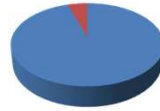


Ipertensione

Aumento stabile della pressione **diastolica oltre gli 85 mmHg** accompagnato da una elevazione della pressione **sistolica a valori \geq 135 mm Hg**

- E' uno stato fisiopatologico ormai endemico nella società occidentale: è il **maggior fattore di rischio di morti premature** e può portare a **insufficienza cardiaca congestizia, infarto miocardico, danno renale e cerebrovascolare**
- Negli Stati Uniti \approx **il 29% degli adulti** (\approx 60 milioni di individui) soffre di ipertensione e prende farmaci antipertensivi; se diagnosticata precocemente e trattata in modo appropriato la morbilità e la mortalità si possono ridurre significativamente

Eziologia



■ Primaria 95% ■ Secondaria 5%

Iperensione secondaria (~ 5%) a:

- Malattie del sistema vascolare renale
- Eccessiva secrezione di aldosterone (iperaldosteronismo primitivo) o di catecolamine (feocromocitoma)

Iperensione primaria (~ 95%)



Robert Campin
Portrait of a Fat Man
c. 1430
Museo Thyssen-
Bornemisza, Madrid

Fattori di rischio nell'Iperensione Primitiva

- **Età.** Negli individui ≥ 60 anni l'ipertensione ha una prevalenza del 65%
- **Obesità.** 60% delle persone ipertese sono $>20\%$ sovrappeso
- **NaCl nella dieta.** In società con diete povere di sodio l'ipertensione non aumenta con l'età; diete povere di sodio o trattamento con fattori natriuretici possono essere una efficace terapia per diminuire la pressione in pazienti con ipertensione primaria
- **Consumo di alcol**
- **Bassi livelli di attività fisica**
- **Fattori genetici.** Ad esempio il gene per l' α -adducina (proteina del citoscheletro) è stato associato ad un aumento del riassorbimento del sodio a livello dei tubuli renali e varianti di questo gene possono essere associate con ipertensione ed aumento di pressione sanguigna sodio-sensibile

Il NaCl gioca un ruolo critico nella eziologia della IPERTENSIONE PRIMITIVA

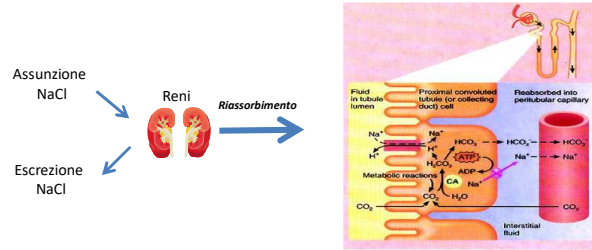
ma il meccanismo con il quale un eccesso di sodio assunto con la dieta porta ad un aumento di pressione non è ancora stato chiarito

<p><i>Ipervolemia acuta</i></p> <p>La ritenzione idrosalina e la conseguente espansione del volume plasmatico aumentano la pressione sanguigna perché aumentano la gittata cardiaca. L'espansione di volume viene compensata con l'aumento del volume urinario (se la causa non è una insufficienza renale acuta)</p>	<p>$\uparrow P = \uparrow GC \times RVP$</p>
<p><i>Carico sodico eccessivo (cronico)</i></p> <p>A lungo termine causa aumento delle resistenze periferiche che mantengono la pressione più elevata</p>	<p>$\uparrow P = GC \times \uparrow RVP$</p>

Infatti in molti pazienti con ipertensione cronica vengono riscontrati valori di GC relativamente normali mentre sono aumentate le resistenze periferiche

In condizioni normali il 99% del NaCl filtrato viene riassorbito

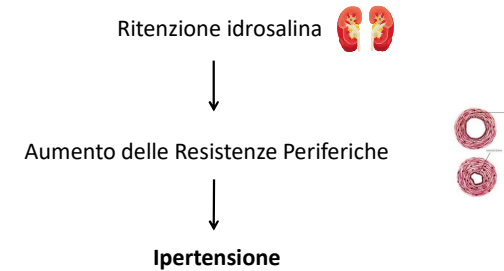
Il Na⁺ viene trasportato dal filtrato alle cellule dei tubuli renali (attraverso lo scambiatore Na⁺/H⁺ e gli ENAC) e poi al di fuori delle cellule nello spazio interstiziale (e successivamente nel sangue) mediante la Na⁺-K⁺ ATPasi (pompa del sodio) della membrana basolaterale



I sistemi di trasporto attivo renale hanno una velocità massima alla quale un certo soluto può essere trasportato (tubulare massima, Tm). Raggiunta la Tm, il meccanismo di trasporto attivo è saturo e la quantità trasportata non aumenta apprezzabilmente al crescere della concentrazione.

L'eccesso di NaCl assunto con la dieta normalmente viene escreto

Qual è il MECCANISMO che nell'ipertensione sodio-dipendente lega l'assunzione di sodio con la dieta, la sua ritenzione e l'aumento delle resistenze periferiche che porta all'aumento cronico della pressione arteriosa?



Review

Molecular Implications of Natriuretic Peptides in the Protection from Hypertension and Target Organ Damage Development

Speranza Rubattu ^{1,2,*}, Maurizio Forte ², Simona Marchitti ² and Massimo Volpe ^{1,2}

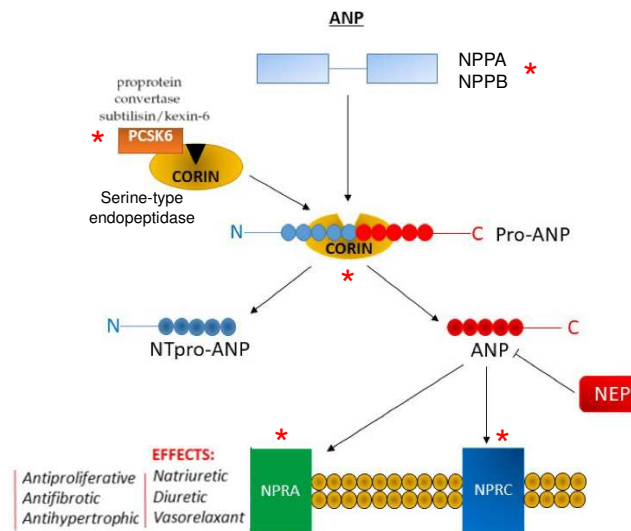
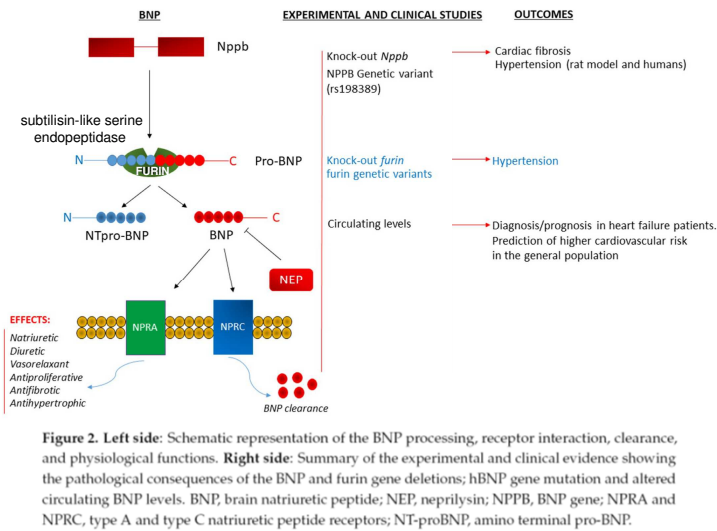
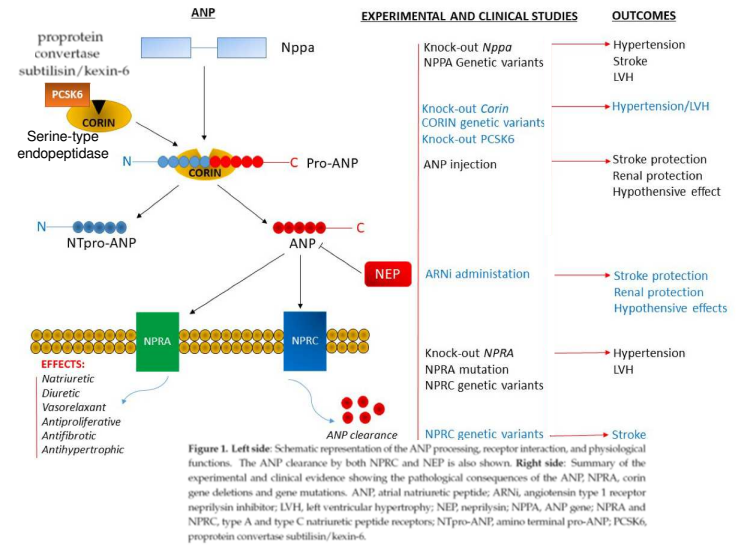
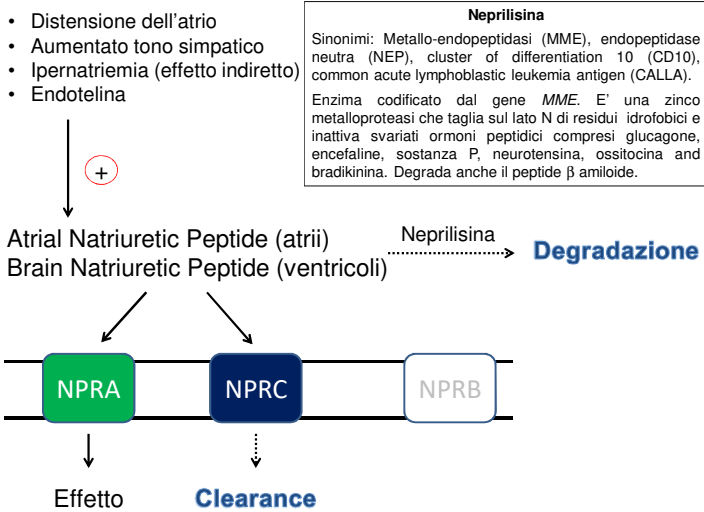
¹ Department of Clinical and Molecular Medicine, School of Medicine and Psychology, Sapienza University of Rome, 00189 Rome, Italy; massimo.volpe@uniroma1.it

² IRCCS Neuromed, 86077 Pozzilli, Italy; maurizio.forte@neuromed.it (M.F.); simona.marchitti@neuromed.it (S.M.)

* Correspondence: rubattu.speranza@neuromed.it

Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 798; doi:10.3390/ijms20040798

Abstract: The pathogenesis of hypertension, as a multifactorial trait, is complex. High blood pressure levels, in turn, concur with the development of cardiovascular damage. Abnormalities of several neurohormonal mechanisms controlling blood pressure homeostasis and cardiovascular remodeling can contribute to these pathological conditions. The natriuretic peptide (NP) family (including ANP (atrial natriuretic peptide), BNP (brain natriuretic peptide), and CNP (C-type natriuretic peptide)), the NP receptors (NPRA, NPRB, and NPRC), and the related protease convertases (furin, corin, and PCSK6) constitute the NP system and represent relevant protective mechanisms toward the development of hypertension and associated conditions, such as atherosclerosis, stroke, myocardial infarction, heart failure, and renal injury. Initially, several experimental studies performed in different animal models demonstrated a key role of the NP system in the development of hypertension. Importantly, these studies provided relevant insights for a better comprehension of the pathogenesis of hypertension and related cardiovascular phenotypes in humans. Thus, investigation of the role of NPs in hypertension offers an excellent example in translational medicine. In this review article, we will summarize the most compelling evidence regarding the molecular mechanisms underlying the physiological and pathological impact of NPs on blood pressure regulation and on hypertension development. We will also discuss the protective effect of NPs toward the increased susceptibility to hypertensive target organ damage.



Nel 1969, Dahl è stato il primo a suggerire che un ormone con azione natriuretica potrebbe essere coinvolto nella generazione dell'ipertensione

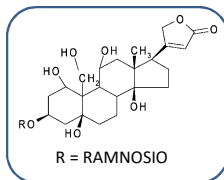
Circ Res. 1969 May;24(5):Suppl:21-33.

Humoral transmission of hypertension: evidence from parabiosis

[Dahl LK](#), [Knudsen KD](#), [Iwai J](#).

Questi studi pionieristici hanno dato luogo a molte discussioni negli anni a seguire, che hanno infine portato a testare l'idea che **un inibitore circolante della pompa del sodio** potesse essere coinvolto nell'ipertensione **s (volume)-dipendente**

Ouabaina endogena



Come tutti i glicosidi cardioattivi, contiene un nucleo steroideo legato ad un anello lattonico a 5 atomi di carbonio, insaturo in posizione 17, ed uno zucchero (ramnosio) in posizione 3

- **Non viene assunta con la dieta**
- Valori di concentrazione plasmatica nell'uomo **da 0.2 a 0.8 nM**
- La biosintesi utilizza come precursori colesterolo e progesterone
- **La sintesi e la secrezione**, come per l'aldosterone, **avviene nella zona glomerulosa del corticosurrene**. Viene stimolata da somministrazione cronica di NaCl. Studi recenti indicano che potrebbe essere anche prodotta dall'**ipotalamo**, **secrezione stimolata da Ang II**

Questa idea portò molti gruppi a ricercare un inibitore endogeno della pompa del sodio, ligando per il sito di legame degli steroidi cardiotonici (ouabaina e digossina), che potrebbe mediare le risposte vascolari nell'ipertensione sale-dipendente



Nel 1991 **J Hamlyn** e colleghi identificarono e purificarono nel plasma umano una sostanza di struttura identica alla ouabaina derivante dalla digitale e la chiamarono **OUBAINA ENDOGENA (EO)**

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 88, pp. 6259-6263, July 1991
Biochemistry

Identification and characterization of a ouabain-like compound from human plasma

(sodium pump/digitalis/endogenous/hypertension)

J. M. HAMLYN*[†], M. P. BLAUSTEIN*, S. BOVA[‡], D. W. DUCHARME[§], D. W. HARRIS[§], F. MANDEL[§], W. R. MATHEWS[§], AND J. H. LUDENS[§]

*Department of Physiology and Hypertension Center, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD 21201; [†]Pharmacology Institute, University of Padua, Padua, Italy; and [‡]The Upjohn Laboratories, Kalamazoo, MI 49001

Communicated by Joseph F. Hoffman, March 29, 1991

Ouabaina endogena e ipertensione nell'uomo

- Studi in pazienti dimostrano come l'ipertensione indotta da ACTH sia associata ad elevati livelli di EO
- Studi preliminari indicano che rari tumori adrenocorticali associati a gravi forme di ipertensione possono produrre elevate quantità di EO
- Il 50% degli individui con ipertensione essenziale non trattata e la maggior parte di pazienti con adenomi adrenocorticali ed ipertensione hanno elevati livelli plasmatici di EO
- Anche in soggetti con normale pressione arteriosa una dieta ricca di NaCl eleva le concentrazioni plasmatiche di EO
- L'infusione per 10 min di basse dosi di EO aumenta le RPV e la pressione per > 60 min

Rossi G *et al*, *J Hypertens* 13: 1181-1191, 1995; Goto A *et al*, *Hypertens Res* 23, Suppl: S7-S13, 2000; Goto A *et al*, *Hypertension* 28:421-425, 1996

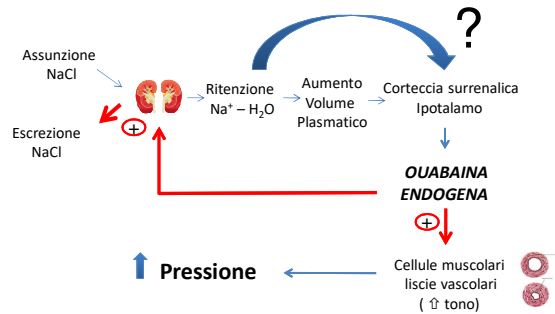
Ouabaina endogena e ipertensione in modelli animali

E' stato dimostrato che anche in alcuni modelli animali (ratti e topi) la prolungata somministrazione di basse dosi di ouabaina induce un sostanziale aumento della pressione (da 1 a 3 settimane) e delle resistenze periferiche **"Ipertensione ouabaina-dipendente"** (Manunta et al, *J Hypertens* 12: 549-560, 1994)



Ma....

Questo modello di ipertensione è tuttora contestato in quanto in altri modelli animali (cani, pecore e ratti Long-Evans resistenti ai mineralcorticoidi) la ouabaina non induce ipertensione (Hildebrandt DA et al, *FASEB J* 9: A297, 1999; Cargnelli G et al, *J Cardiovasc Pharmacol* 4:538-42, 2000)



Quali sono i meccanismi attraverso i quali la ritenzione di Na⁺ e l'aumento del volume plasmatico promuovono la sintesi della EO? Cosa mantiene elevati i livelli plasmatici di EO nello stato di ipertensione cronica quando il volume plasmatico ritorna ai parametri normali?

Recent Advances in Hypertension

Endogenous Ouabain Recent Advances and Controversies

John M. Hamlyn, Mordecai P. Blaustein

In this brief article, we summarize recent reports about endogenous ouabain (EO), a cardiotonic steroid hormone. This includes analysis of mammalian EO, the discovery of EO isomers, regulation of intracellular signaling by EO, and the roles of EO in hypertension, pregnancy, and heart and kidney diseases. Novel ouabain-resistant mice that elucidate the key roles of α2 Na⁺ pumps and their cardiotonic steroid-binding site are also discussed.

From the Departments of Physiology (J.M.H., M.P.B.) and Medicine (M.P.B.), University of Maryland School of Medicine, Baltimore. We cited 3 published abstracts¹⁻³ that are available online but may be difficult to access. Copies will be sent on request (jhamlyn@som.umaryland.edu). The online-only Data Supplement is available with this article at <http://hyper.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06599/-/DC1>. Correspondence to John M. Hamlyn, Department of Physiology, University of Maryland School of Medicine, 655 W Baltimore St, Baltimore, MD 21201. E-mail: jhamlyn@som.umaryland.edu (*Hypertension*. 2016;68:526-532. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06599.) © 2016 American Heart Association, Inc. *Hypertension* is available at <http://hyper.ahajournals.org> DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06599

Molti dati sono a favore di un ruolo importante della EO nella regolazione del tono delle arterie e delle RVP nell'ipertensione arteriosa essenziale

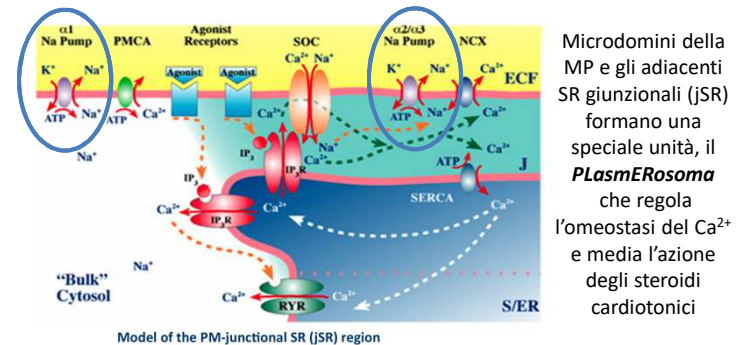
Qual è il meccanismo con il quale la EO aumenterebbe la contrattilità del muscolo liscio e quindi le resistenze periferiche ?

Capire il meccanismo ci potrebbe portare ad individuare nuove strategie terapeutiche nell'ipertensione essenziale

Sodio e ouabaina

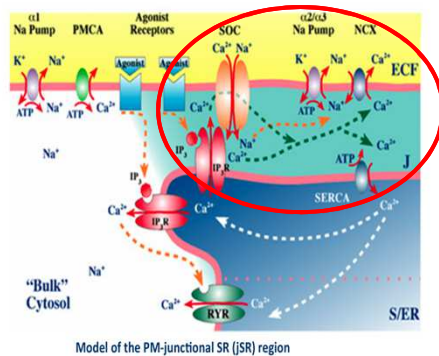
- **EO, come i glicosidi digitalici**, ha effetto cardiotonico e vasotonico *in vitro* perchè **inibisce la Na⁺/K⁺ ATPasi («pompa del sodio»)**
- La pompa del sodio consiste di subunità α e β ; il sito di legame per la ouabaina è localizzato nella subunità α
- Nei mammiferi ci sono **quattro isoforme della pompa (α_1 - α_4)**. Sono prodotte da geni diversi, hanno il 90% di omologia di sequenza e presentano proprietà cinetiche e sistemi di regolazione diversi
- **Tutti i tipi di cellule esprimono la subunità α_1** . Il muscolo scheletrico, cardiaco e le cellule muscolari lisce esprimono anche la subunità α_2 (in alcuni letti vascolari α_3). Molti neuroni esprimono α_1 ed α_3 . L'epitelio renale esprime >90/95% la subunità α_1 che media il riassorbimento transepiteliale del sodio

Le isoforme non sono distribuite uniformemente nella MP delle cellule muscolari lisce. In molti tipi di cellule α_2 ed α_3 sono confinate in prossimità di microdomini strettamente giustapposti al reticolo sarco(endo)plasmatico (S/ER), dove è localizzato anche lo scambiatore Na⁺/Ca²⁺ (NCX). Al contrario α_1 è distribuita più uniformemente nella MP



Microdomini della MP e gli adiacenti SR giunzionali (jSR) formano una speciale unità, il **PLasmERosoma** che regola l'omeostasi del Ca²⁺ e media l'azione degli steroidi cardiotonici

Nell'uomo tutte le isoforme hanno alta affinità per la ouabaina ($K_d \approx$ nM), ma la **parziale inibizione della pompa del sodio con concentrazioni nanomolari di ouabaina aumenta maggiormente la [Na⁺] nel PLasmERosoma** piuttosto che nel resto del citosol, in quanto l'affinità della subunità α_2 per il Na⁺ è più bassa ($K_{Na} \approx 22$ mmol/L) che l'affinità della subunità α_1 ($K_d \approx 12$ mmol/L)



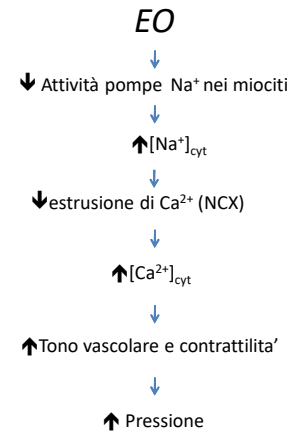
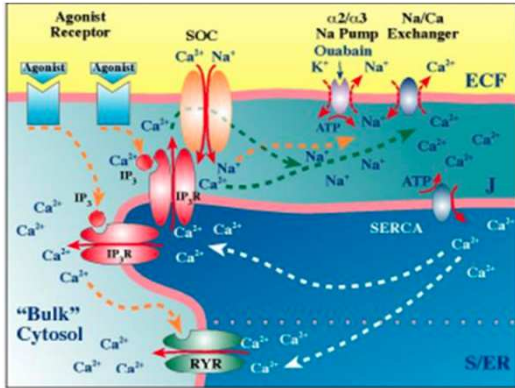
↑ [Na⁺] nel PLasmERosoma

Ouabaina endogena, contrattilità e muscolo liscio (Blaustein)

Concentrazioni nanomolari di EO inibiscono la pompa del Na⁺

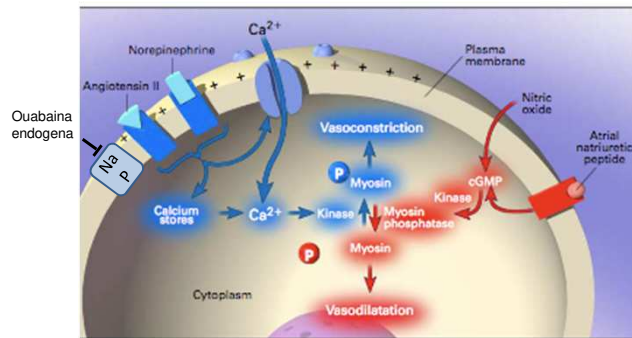
Questo causa un **aumento della concentrazione di Na⁺ intracellulare** che favorisce il trasporto di Ca²⁺ verso l'interno della cellula soprattutto in corrispondenza del SR e la sua ridotta estrusione attraverso lo scambiatore Na⁺/Ca²⁺

L'aumento della [Ca²⁺] nel citosol aumenta la contrattilità e quindi le resistenze vascolari periferiche



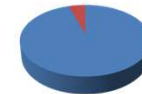
Secondo questo meccanismo l'inibizione della pompa del sodio indotta dalla EO e la conseguente entrata di calcio via NCX giocano un ruolo centrale nella patogenesi dell'ipertensione Na⁺-dipendente

Regolazione del tono nelle cellule muscolari lisce dei vasi



L'aumento cronico delle RVP nell'ipertensione primaria è il risultato di diversi meccanismi

L'identificazione degli specifici meccanismi patogenetici che portano ad un aumento della pressione potrebbe rendere più facile il trattamento dei vari tipi di ipertensione che ora vengono racchiusi nel termine ipertensione «primaria» o «primitiva»

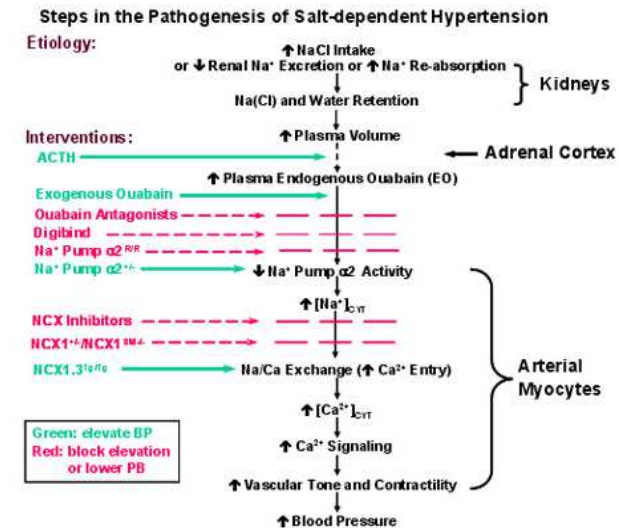


■ Primaria 95% ■ Secondaria 5%

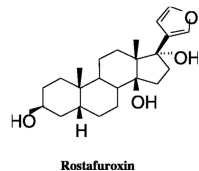
Appendice

Molti studi condotti su modelli animali sostengono il meccanismo di Blaustein

- Topi in cui la subunità α_2 è resistente alla ouabaina non sviluppano ipertensione (Na^+ pump $\alpha_2^{R/R}$) (Dostanic et al, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288:H485-2005), mentre in topi con ridotta espressione della subunità α_2 (Na^+ pump $\alpha_2^{+/}$) la pressione aumenta rispetto al controllo (Zhang J et al, *J Physiol*. 569: 243-258, 2005)
- Diete ad alto contenuto di sodio aumentano notevolmente la pressione in topi che sovraesprimono lo scambiatore Na^+/Ca^{2+} nelle cellule muscolari ($Ncx1.3^{Tg/Tg}$). Al contrario, topi $Ncx^{+/}$ che esprimono solo metà degli scambiatori Na^+-Ca^{2+} nel cuore e nelle arterie sono resistenti ad ipertensione DOCA (deossicorticosterone acetato)-sale dipendente (Iwamoto T et al, *J Biol Chem* 279: 7544-7553, 2004).
- Nel ratto la subunità α_1 presenta bassa affinità per la ouabaina ($K_{ouabaina} >100 \mu mol/L$ versus $<0.05 \mu mol/L$ nell'uomo) così che concentrazioni nM inibiscono solo la subunità α_2



Rostafuroxina - PST-2238



Antagonista della ouabaina
sintetizzato dal cardenolide digitoxigenina
(17beta-(3-furyl)-5beta-androstan-3beta,14beta,17(alpha)-triol)

- **Nei ratti normalizza l'aumento di pressione** causato da alti livelli di EO in modelli di ipertensione sale dipendente ed in modelli di ipertensione associata al polimorfismo del gene codificante per l'adducina
- Trattamento acuto con Rostafuroxina normalizza il tono delle piccole arterie mesenteriche trattate con 100 nM di ouabaina; gli effetti sul Ca²⁺ signaling in queste cellule non sono ancora noti

Rostafuroxina in Trial Clinico

- In un clinical trial (Fase II) condotto su 42 pazienti con moderata ipertensione, PST-2238 dato per 3 mesi alla dose di 0.5 mg/giorno riduce significativamente la pressione in soggetti con moderato apporto giornaliero di sodio. Non ha effetti in pazienti con pressione normale.
- Alta tollerabilità ed efficacia. Non presenta gli effetti collaterali associati alla terapia con diuretici (Ferrari et al. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290: R529-R535, 2006). Diminuisce la pressione nel 40% dei pazienti con ipertensione essenziale che avevano risposto al losartan, un bloccante altamente selettivo per i recettori della angiotensina II.
- Questi pazienti potrebbero avere un tipo di ipertensione sodio-sensibile (volume -dipendente) dove la EO gioca un ruolo pro-ipertensivo.
- Uno studio Multicentrico Europeo ha valutato la dose risposta alla Rostafuroxina in 410 pazienti ipertesi. Questo protocollo prevedeva lo studio, nei pazienti che rispondono, del profilo genetico (adducina) e degli enzimi coinvolti nella sintesi della EO già trovati sovraespressi nei modelli animali.

An *J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290: R159–R165, 2006.
doi:10.1152/ajpregu.00116.2006

Invited Review

CALL FOR PAPERS | Molecular Mechanisms Linking Salt to Hypertension

Rostafuroxin: an ouabain antagonist that corrects renal and vascular Na⁺-K⁺-ATPase alterations in ouabain and adducin-dependent hypertension

Patrizia Ferrari¹, Mara Ferrandi¹, Giovanni Valentini¹, and Giuseppe Bianchi²
¹Pravita Research Institute Sigmo-Tau, Settimo Milanese (Milan), Medical Department Research & Development Division, Sigmo-Tau, Pomezia (Rome); and ²Vita-Salute University, San Raffaele Hospital, Milan, Italy

Journal of Cardiovascular Pharmacology
© 2005 Lippincott Williams & Wilkins, Inc. Philadelphia

PST 2238: A New Antihypertensive Compound That Modulates Renal Na-K Pump Function Without Diuretic Activity in Milan Hypertensive Rats

Mara Ferrandi, Paolo Barassi, Elena Miootti, Liliama Duzzi, Isabella Molinari,
*Giuseppe Bianchi, and Patrizia Ferrari

Pravita Research Institute sigmo tau, Settimo M.c., Milan, and *Division of Nephrology and Hypertension University "Vita Salute" San Raffaele Hospital, Milan, Italy

ARTICLE IN PRESS

BBAS-0307; No. of pages: 5; 40: 3

Biochimica et Biophysica Acta xxx (2010) xxx–xxx

Contents lists available at ScienceDirect

Biochimica et Biophysica Acta

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bba

Review

Rostafuroxin: An ouabain-inhibitor counteracting specific forms of hypertension

Patrizia Ferrari*

Pravita Research Institute sigmo tau, Settimo M.c., Milan, Italy

Staessen et al. *Trials* 2011, **12**:13
http://www.trialsjournal.com/content/12/1/13



RESEARCH Open Access

Main results of the Ouabain and Adducin for Specific Intervention on Sodium in Hypertension Trial (OASIS-HT): a randomized placebo-controlled phase-2 dose-finding study of rostafuroxin

Jan A Staessen^{1,2*}, Lutgarde Thijs¹, Katarzyna Stolarz-Skrzypek³, Antonella Bacchieri⁴, John Barton⁵, Ezio degli Esposito⁶, Peter W de Leeuw⁷, Mirosław Dłużniewski⁸, Nicola Glorioso⁹, Andrzej Januszewicz¹⁰, Paolo Manunta¹¹, Viktor Milyagin¹², Yuri Nikitin¹³, Miroslav Souček¹⁴, Chiara Lanzani¹¹, Lorena Citterio¹¹, Mario Timio¹⁵, Andrzej Tykarski¹⁶, Patrizia Ferrari¹⁷, Giovanni Valentini⁴, Kalina Kawecka-Jaszcz³, Giuseppe Bianchi¹¹

MEDICAL SCIENCE MONITOR **META-ANALYSIS**

e-ISSN 1643-3750
© Med Sci Monit, 2015; 21: 1634-1641
DOI: 10.12659/MSM.893191

Received: 2014.12.02
Accepted: 2014.12.17
Published: 2015.06.04

Association of alpha-ADD1 Gene and Hypertension Risk: A Meta-Analysis

Authors' Contribution: BCE 1 Xiaoyang Liao
Study Design: A DE 2 Weiwen Wang
Data Collection: B AEF 3 Zhi Zeng
Statistical Analysis: C CD 2 Zhiyi Yang
Data Interpretation: D CDE 1 Hua Dai
Manuscript Preparation: E BEF 1 Yi Lei
Literature Search: F
Funds Collection: G

1 Unit of General Practice, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, P.R. China
2 Department of Neurology, Cheng Du Military General Hospital, Chengdu, Sichuan, P.R. China
3 Unit of Cardiology, West China Hospital of Sichuan University Chengdu, Sichuan, P.R. China

Corresponding Author: Zhi Zeng, e-mail: zzenchengd@163.com
Source of support: Self financing

Background: Results regarding the association between α -adducin (ADD1) gene and essential hypertension (EH) risk remain inconsistent. Therefore, we performed this meta-analysis to investigate this association.

Material/Methods: We comprehensively searched published literature from PubMed and Embase. All studies analyzing the association between ADD1 Gly460Trp polymorphism and EH risk were included. Fixed- or random-effects model was used to calculate pooled odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI).

Results: Data synthesis showed an increased risk of EH in T allele variant carriers with Asian descent, for GG vs. TT (OR=0.750, 95%CI: 0.585–0.960; P=0.022), recessive model (OR=1.196, 95%CI: 1.009–1.418; P=0.039), dominant model (OR=0.826, 95%CI: 0.693–0.985; P=0.033), and allelic model (OR=0.859, 95%CI: 0.756–0.964; P=0.01), respectively. However, no statistical differences were observed in Blacks and Caucasians.

Conclusions: The findings showed the association of the T allele in ADD1 gene with EH susceptibility in Asians. However, well-designed studies involving gene-gene and gene-environment interactions should be considered in future.

Background: The Ouabain and Adducin for Specific Intervention on Sodium in Hypertension (OASIS-HT) Trial was a phase-2 dose-finding study of rostafuroxin, a digitoxigenin derivative, which selectively antagonizes the effects of endogenous ouabain (EO) on Na⁺,K⁺-ATPase and mutated adducin. Rostafuroxin lowered blood pressure (BP) in some animal models and in humans.

Methods: OASIS-HT consisted of 5 concurrently running double-blind cross-over studies. After 4 weeks without treatment, 435 patients with uncomplicated systolic hypertension (140-169 mm Hg) were randomized to rostafuroxin (0.05, 0.15, 0.5, 1.5 or 5.0 mg/d) or matching placebo, each treatment period lasting 5 weeks. The primary endpoint was the reduction in systolic office BP. Among the secondary endpoints were diastolic office BP, 24-h ambulatory BP, plasma EO concentration and renin activity, 24-h urinary sodium and aldosterone excretion, and safety. ANOVA considered treatment sequence (fixed effect), subjects nested within sequence (random), period (fixed), and treatment (fixed).

Results: Among 410 analyzable patients (40.5% women; mean age, 48.4 years), the differences in the primary endpoint (rostafuroxin minus placebo) ranged from -0.18 mm Hg (P = 0.90) on 0.15 mg/d rostafuroxin to 2.72 mm Hg (P = 0.04) on 0.05 mg/d. In the 5 dosage arms combined, the treatment effects averaged 1.30 mm Hg (P = 0.03) for systolic office BP; 0.70 mm Hg (P = 0.08) for diastolic office BP; 0.36 mm Hg (P = 0.49) for 24-h systolic BP; and 0.05 mm Hg (P = 0.88) for 24-h diastolic BP. In the 2 treatment groups combined, systolic (-1.36 mm Hg) and diastolic (-0.97 mm Hg) office BPs decreased from week 5 to 10 (P for period effect \leq 0.028), but carry-over effects were not significant (P \geq 0.11). All other endpoints were not different on rostafuroxin and placebo. Minor side-effects occurred with similarly low frequency on rostafuroxin and placebo.

Conclusions: In 5 concurrently running double-blind cross-over studies rostafuroxin did not reduce BP at any dose.

Trial Registration: ClinicalTrials (NCT): NCT00415038

Curr. Hypertens Rep. 2016 Mar;18(3):24. doi: 10.1007/s11906-016-0632-y.

FULL-TEXT ARTICLE

Personalized Therapy of Hypertension: the Past and the Future.

Manunta P¹, Ferrandi M², Cusi D³, Ferrari P², Staessen J^{4,5}, Bianchi G^{6,7}.

Author information

Genome-Wide Association Studies

Abstract

During the past 20 years, the studies on genetics or pharmacogenomics of primary hypertension provided interesting results supporting the role of genetics, but no actionable finding ready to be translated into personalized medicine. Two types of approaches have been applied: a "hypothesis-driven" approach on the candidate genes, coding for proteins involved in the biochemical machinery underlying the regulation of BP, and an "unbiased hypothesis-free" approach with GWAS based on the randomness principles of frequentist statistics. During the past 10-15 years, the application of the latter has overtaken the application of the former leading to an enlargement of the number of previously unknown candidate loci or genes but without any actionable result for the therapy of hypertension. In the present review, we summarize the results of our hypothesis-driven approach based on studies carried out in rats with genetic hypertension and in humans with essential hypertension at the pre-hypertensive and early hypertensive stages. These studies led to the identification of mutant adducin and endogenous ouabain as candidate genetic-molecular mechanisms in both species. Rostafuroxin has been developed for its ability to selectively correct Na(+) pump abnormalities sustained by the two abovementioned mechanisms and to selectively reduce BP in rats and in humans carrying the gene variants underlying the mutant adducin and endogenous ouabain (EO) effects. A clinical trial is ongoing to substantiate these findings. Future studies should apply both the candidate gene and GWAS approaches to fully exploit the potential of genetics in optimizing the personalized therapy.



Hieronymus BOSCH, The Seven Deadly Sins (detail) c. 1480, Museo del Prado, Madrid



Matthias Grünewald (1515) Musée d'Unterlinden, Colmar



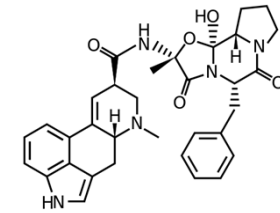
Matthias Grünewald (1515) Musée d'Unterlinden, Colmar



Matthias Grünewald (1515) Musée d'Unterlinden, Colmar



Matthias Grünewald (1515)
Musée d'Unterlinden, Colmar



ergotamina

Hektoen International

A Journal of Medical Humanities



The plague of ergotism and the grace of God

Wilson F. Engel, Gilbert, Arizona, USA, journal@hektoeninternational.org

Perhaps the best known and least forgettable of all Renaissance art works depicting the graphic effects of disease is Matthias Grünewald's *Isenheim Altarpiece* (1506–1515), now in the Musée d'Unterlinden, Colmar.¹ On the closed center portion of the altarpiece, is Grünewald's famous portrayal of the Crucifixion in which the intensely human Jesus is wracked as much by the ravages of the Flagellation as by pain of the Crucifixion.

The altarpiece was "commissioned for the Antonine monastery at Isenheim and was intended to give support to patients in the monastic hospital."² According to Dr. Sally Hickson: "At the Isenheim hospital, the Antonine monks devoted themselves to the care of sick and dying peasants, many of them suffering from the effects of ergotism, a disease caused by consuming rye grain infected with fungus and popularly known as St. Anthony's Fire."¹

The symptoms of ergotism consist of headaches, nausea, vomiting and diarrhea, paresthesias and itching, painful seizures and spasms, hallucinations, mania or psychosis. The gastrointestinal symptoms usually precede the central nervous system effects, and may be followed by extensive gangrene.³ "Dry gangrene is a result of vasoconstriction induced by the ergotamine-ergocristine alkaloids of the fungus. It affects the more poorly vascularized distal structures, such as the fingers and toes. Symptoms include desquamation or peeling, weak peripheral pulses, loss of peripheral sensation, edema and ultimately the death and loss of affected tissues."³ The image shows a male patient figure with a clinical presentation consistent with advanced ergotism. In contrast to the images of disease and suffering, in the second position of the altarpiece is a panel revealing a glorious, roseate conflated image of the Resurrection, the Assumption, and Christ Triumphant. The message to the inmates of the hospital was clear: through devotion to Jesus Christ, the patients' punishment and unrelenting suffering would be transformed after death into supreme glory.

References

- <http://smarthistory.khanacademy.org/grenewalds-isenheim-altarpiece.html>
- <http://www.ibiblio.org/wm/paint/auth/grunewald/>
- <http://en.wikipedia.org/wiki/Ergotism>