

La soluzione al mancato controllo pressorio in pratica clinica

L'impiego dell'associazione preconstituita enalapril/lercanidipina 20/20 mg costituisce una opzione terapeutica dimostratasi sicura ed efficace per garantire una buona persistenza in terapia negli ipertesi ed il raggiungimento di target pressori preventivi nella maggior parte di essi

Arrigo F.G. Cicero

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - Alma Mater Studiorum Università di Bologna

► Introduzione

Il controllo della pressione arteriosa e la prevenzione dei danni d'organo correlati ai suoi elevati livelli restano le priorità del trattamento antipertensivo.

È infatti noto che l'ottimizzazione della pressione arteriosa può comportare una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari. In particolare, recenti dati hanno evidenziato, per una differenza pressoria sistolica/diastolica standardizzata fra trattamento attivo e controllo di 10/5 mmHg, una riduzione relativa del rischio di ictus del 36%, di scompenso cardiaco del 43%, di eventi cardiaci ischemici del 16%, di mortalità cardiovascolare del 18% e di mortalità per qualunque causa dell'11%¹.

Ovviamente per raggiungere questi risultati è necessario usare i farmaci giusti, a dose adeguate ed associati in modo razionale.

In accordo con le più recenti linee guida, la Società Europea dell'Ipertensione (ESH), l'AIFA e la Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) hanno sviluppato un

algoritmo che suggerisce quale strategia terapeutica scegliere nel paziente affetto da ipertensione arteriosa di grado 2: se il valore della pressione sistolica risulta non controllato (clinica >150 mmHg), ed in assenza di reazioni avverse o effetti collaterali, passare a terapia di combinazione con una delle seguenti associazioni (duplice terapia): ACE inibitori/diuretici, sartani/diuretici, ACE inibitori/calcio-antagonisti, oppure sartani/calcio-antagonisti, per un periodo non inferiore a 6-8 settimane.²

In questo contesto, quale il ruolo per l'associazione enalapril/lercanidipina 20/20 mg?

► Lercanidipina in monoterapia

Lercanidipina è un calcio-antagonista 1,4-diidropiridinico lipofilo di seconda generazione dotato di elevata vasoselettività e lunga durata d'azione.³

L'efficacia antipertensiva della lercanidipina è stata dimostrata paritetica in confronti diretti con altri calcio-antagonisti come

amlodipina⁴ e nifedipina,⁵ sia nel soggetto adulto che nell'anziano, avendo inoltre un migliore profilo di tollerabilità, specie per quanto riguarda l'incidenza di edemi declivi.⁶ Alla miglior tollerabilità consegue peraltro una maggiore persistenza in trattamento.⁷ In una meta-analisi di trial clinici controllati, i pazienti trattati con lercanidipina mostravano un rischio relativo di sviluppare edemi declivi di 0.44 [95% CI, 0.31-0.62] rispetto ai calcio-antagonisti di prima generazione, ed un rischio di abbandonare gli studi per edemi declivi o per ogni evento avverso rispettivamente di 0.24 [95% CI, 0.12-0.47] e 0.51 [95% CI, 0.33-0.77]).⁸

L'efficacia e sicurezza di impiego di lercanidipina titolata ove necessario al dosaggio di 20 mg/die in pazienti affetti da ipertensione lieve-moderata è stata confermata nell'ampio studio LAURA che ha arruolato 3175 pazienti. Dopo 6 mesi di trattamento la pressione arteriosa si era ridotta da 159.5±11.7/95.2±7.4 mmHg a 136.0±9.7/79.7±6.8 mmHg con

solo l'1.7% di pazienti che avevano interrotto il trattamento per eventi avversi.⁹

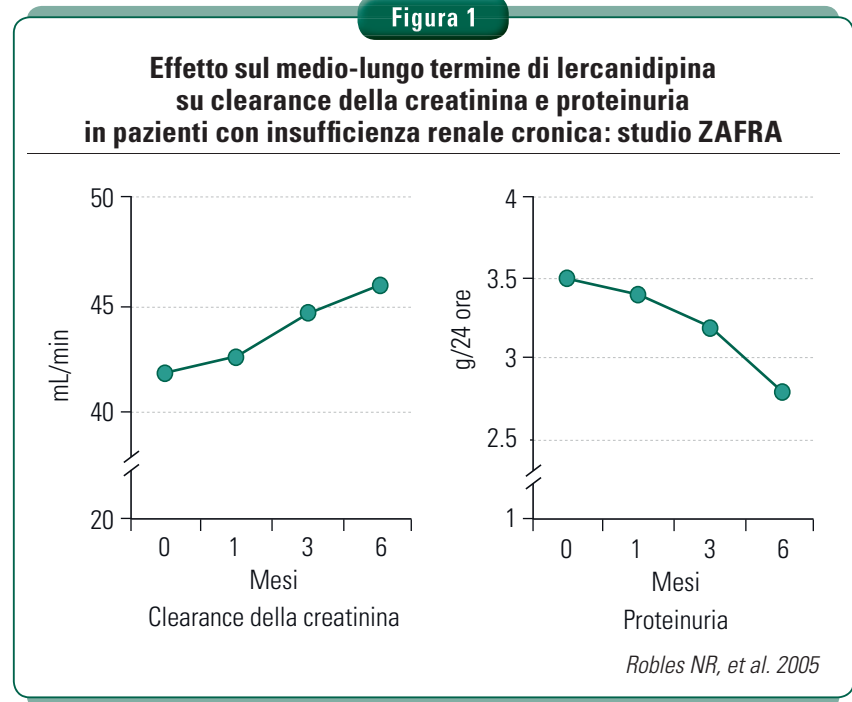
Peraltro in condizioni di real life il dosaggio "alto" di lercanidipina mantiene un ottimo profilo di tollerabilità, significativamente migliore di quello di altri calcio-antagonisti come amlodipina 10 mg o nifedipina GITS 60 mg.¹⁰

Lercanidipina ha inoltre effetti positivi dose-dipendenti su diversi marcatori di danno d'organo: al dosaggio di 20 mg/die lercanidipina riduce in modo significativo lo stress vascolare,¹¹ ed induce regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra in proporzione alla riduzione dello smoothness index.¹² Lercanidipina ha inoltre un marcato effetto nefroprotettivo, inducendo in pazienti affetti da insufficienza renale cronica un significativo miglioramento della clearance della creatinina e un corrispettivo calo della proteinuria già al dosaggio di 10 mg/die (figura 1).¹³

Lercanidipina sembra anche avere un effetto migliorativo sulla funzione cognitiva in rapporto alla sua capacità di ridurre la pressione arteriosa,¹⁴ quindi è presumibile che il dosaggio pieno del farmaco possa ottimizzare anche questo effetto, per ora studiato solo col dosaggio inferiore.

► Il razionale dell'associazione enalapril/lercanidipina

Per aumentare in sicurezza l'efficacia antipertensiva e quindi raggiungere il target pressorio ideale in una più ampia percentuale di pazienti, nonché per aumentare il profilo di protezione degli organi bersaglio dell'ipertensione sfruttando meccanismi molecolari dif-



ferenti è spesso necessario impiegare almeno due farmaci di classi diverse.

Enalapril si presta particolarmente all'associazione preconstituita con lercanidipina in quanto potente ACE-inibitore con spiccata azione cardio- e nefro-protettiva ed anti-proteinurica, dimostrata sia nel soggetto iperteso non diabetico¹⁵ che diabetico.¹⁶

L'effetto additivo di lercanidipina 10 mg ed enalapril 20 mg in termini di riduzione della pressione arteriosa e l'effetto sinergico in termini di protezione d'organo sono stati studiati e confermati in trial clinici condotti in setting specialistici¹⁷ come in setting di clinical practice¹⁸, sia in soggetti giovani che in soggetti anziani.¹⁹

In particolare, l'associazione preconstituita ai dosaggi di enalapril 20 mg e lercanidipina 10 mg in pratica clinica ha dimostrato di ottenere una riduzione media co-

stante della pressione arteriosa sulle 24 ore con normalizzazione della pressione in 2/3 dei pazienti e riduzione della pressione di un grado di gravità in quasi tutti i rimanenti (figura 2); la prevalenza di microalbuminuria si è ridotta dal 14.6% del basale al 6.5% (p < 0.001) dopo 3 mesi¹⁸.

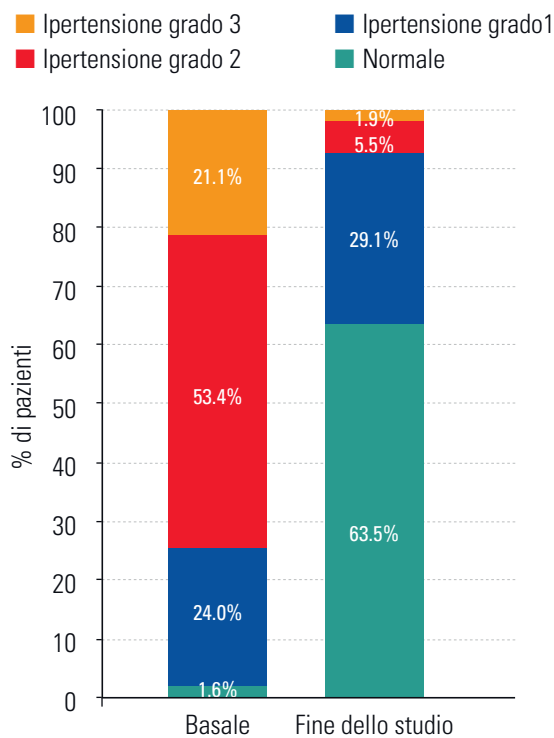
Infine l'associazione enalapril/lercanidipina sembra potenziare gli effetti positivi di lercanidipina sull'assetto glicolipidico e sui marcatori di infiammazione sistemica.²⁰

► L'associazione enalapril/lercanidipina 20/20 mg

Nonostante l'efficacia e l'ottima tollerabilità dell'associazione lercanidipina 10 mg/enalapril 20 mg, numerosi pazienti richiedono un approccio terapeutico più aggressivo per poter raggiungere il proprio target pressorio e la protezio-

Figura 2

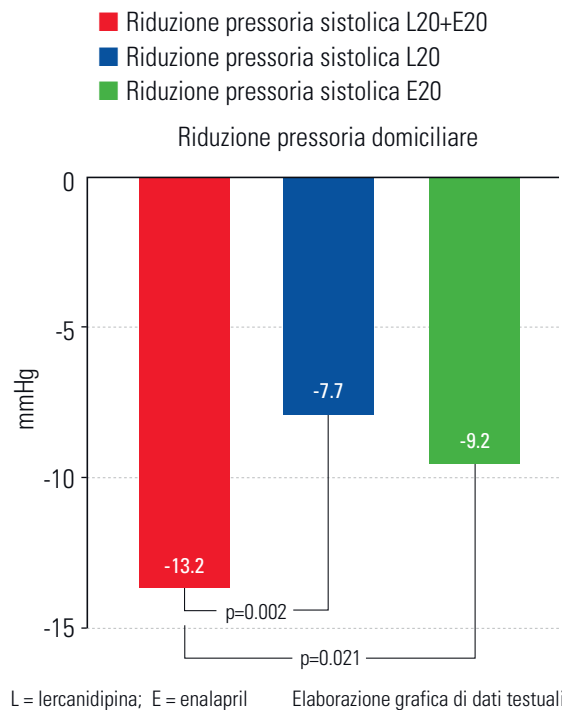
Normalizzazione e miglioramento della PA dopo 3 mesi di trattamento con enalapril/lercanidipina 20/10 mg in un setting di pratica clinica corrente



Scholze J, et al. 2011

Figura 3

Riduzione incrementale della riduzione pressoria domiciliare con l'associazione preconstituita enalapril/lercanidipina 20/20 mg rispetto alle singole monoterapie



L = lercanidipina; E = enalapril Elaborazione grafica di dati testuali

Mancia G, et al. 2014

ne d'organo potrebbe essere migliorata, non solo dal raggiungimento di tali target, ma dall'impiego di dosaggi maggiori del calcio-antagonista.

Impiegando il dosaggio pieno di lercanidipina (20 mg/die) per 6 mesi in associazione a bloccanti del sistema renina-angiotensina aldosterone in pazienti nefropatici proteinurici (>500 mg/die), si è osservato un calo significativo della pressione da 152±15/86±11 mmHg a 135±12/77±10 mmHg (p<0.001). A fronte di un non cambiamento della clearance della creatinina si è invece osservata

una riduzione della proteinuria del 29% dopo il primo mese e del 33% al sesto (p<0.001).²¹

L'efficacia e sicurezza di impiego dell'associazione enalapril/lercanidipina 20/20 mg è stata confermata in un ampio studio europeo nel quale sono stati arruolati 1039 soggetti con valori domiciliari di pressione diastolica compresi fra 100 e 109 mmHg. La terapia di associazione garantiva un maggior controllo della pressione misurata a domicilio rispetto alla sola lercanidipina o al solo enalapril (figura 3), con un'incidenza di eventi avversi (peraltro bassa) in-

feriore nel gruppo trattato con l'associazione preconstituita rispetto a quanto osservato nei gruppi in monoterapia, specie per quanto riguarda tosse ed edemi periferici.²²

In pazienti affetti da sindrome metabolica con pressione non controllata dal solo impiego di enalapril l'associazione lercanidipina/enalapril rispetto a quella enalapril/idroclorotiazide ha indotto un significativo miglioramento dell'augmentation index, a parità di controllo dei valori pressori.²³

Inoltre, l'associazione lercanidipi-

na/enalapril ha dimostrato in modo assolutamente peculiare di migliorare il rapporto parete/lume dell'arteria retinica nonché di aumentare la densità capillare periferica rispetto all'associazione lercanidipina/idroclorotiazide.²⁴

► Conclusioni

L'impiego dell'associazione pre-costituita enalapril/lercanidipina 20/20 mg 1 cp/die costituisce un mezzo terapeutico sicuro ed efficace per garantire una buo-

na persistenza in terapia dei pazienti ipertesi ed il raggiungimento di target pressori realmente preventivi nella maggior parte di essi con un costo-terapia giornaliero grandemente accettabile.

Bibliografia

- 1 Thomopoulos C, et al. *J Hypertens* 2014; 32: 2285-95.
- 2 <https://www.agenziafarmaco.gov.it/piattaformaAlgoritmi/index.php/survey/index>
- 3 Burnier M, et al. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5: 981-7.
- 4 Pedrinelli R, et al. *J Hypertens* 2003; 21: 1969-73.
- 5 Romito R, et al. *J Clin Hypertens* 2003; 5: 249-53.
- 6 Borghi C, et al. *Blood Press Suppl.* 2003; 1: 14-21.
- 7 Prandin MG, et al. *Clin Exp Hypertens* 2007; 29: 553-62.
- 8 Makarounas-Kirchmann K, et al. *Clin Ther* 2009; 31: 1652-63.
- 9 Barrios V, et al; LAURA Investigators. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1364-70.
- 10 Barrios V, et al. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 723-8.
- 11 Martinez ML, et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 117-22.
- 12 Campo C, et al. A pilot trial. *Minerva Med* 2005; 96: 365-71.
- 13 Robles NR, et al. *Ren Fail* 2005; 27: 73-80.
- 14 Tisaire-Sánchez J, et al. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2: 491-8.
- 15 Esnault VL, et al. *Clin Ther* 2008; 30: 482-98.
- 16 Ravid M, et al. *Arm Intern Med* 1996; 156: 286-9.
- 17 Menne J, Haller H. *Drugs Today* 2008; 44: 261-70.
- 18 Scholze J, et al. *Exp Opin Pharmacother* 2011; 12: 2771-9.
- 19 Puig JG, et al. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 917-24.
- 20 Derosa G, et al. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39: 277-85.
- 21 Robles NR, et al. *Ren Fail* 2010; 32: 192-7.
- 22 Mancia G, et al; FELT investigators. *J Hypertens* 2014; 32: 1700-7.
- 23 Ghiadoni L, et al. *Vascul Pharmacol* 2015; pii: S1537-1891(15)00135-4.
- 24 De Ciuceis C, et al. *J Hypertens* 2014; 32: 565-74.