

# Nuove evidenze sulla combinazione fissa enalapril-lercanidipina

Riunendo due meccanismi di azione distinti e complementari, la combinazione lercanidipina/enalapril riduce la pressione arteriosa in modo più efficace, migliora la compliance e garantisce una maggiore protezione d'organo micro e macrovascolare

**Carolina De Ciuceis**

*Clinica Medica - Università degli Studi di Brescia - ASST Spedali Civili di Brescia*

## ► Introduzione

L'ipertensione arteriosa è un'importante causa di coronaropatia, scompenso cardiaco, ictus, insufficienza renale e arteriopatia periferica<sup>(1)</sup> e rappresenta uno dei principali problemi di sanità pubblica

nei Paesi sviluppati. Il suo trattamento riduce le complicanze d'organo fino al 50% e la mortalità globale del 10%<sup>(2)</sup>.

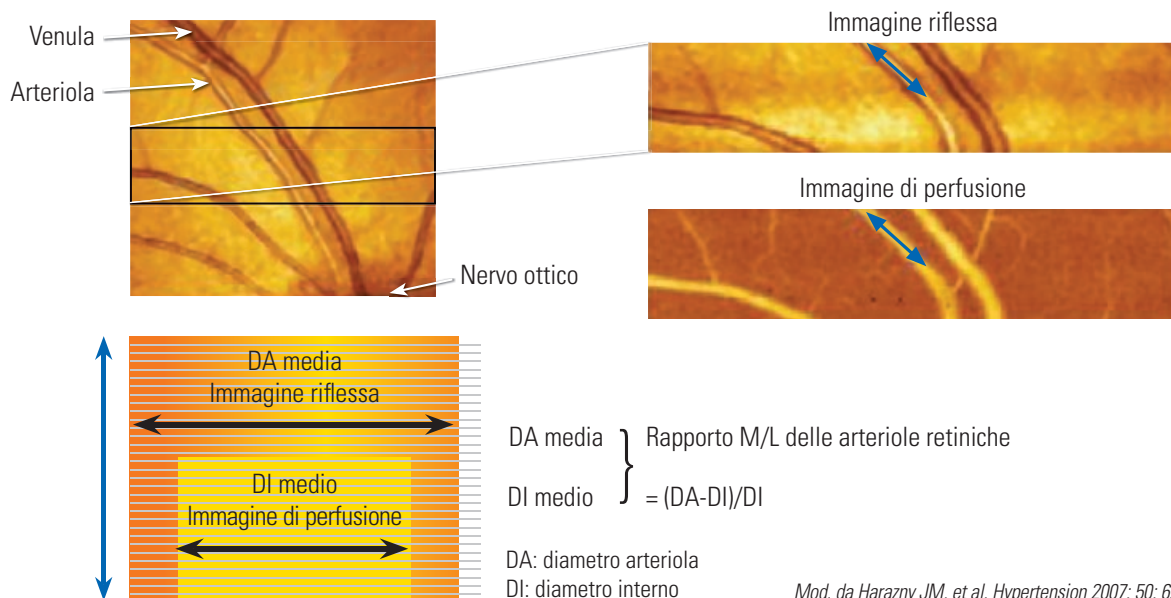
Nonostante numerosi farmaci disponibili, il controllo pressorio nella popolazione è inadeguato: in Italia è raggiunto solo nel 34% dei pa-

zienti, di cui un 50% rimane nel range normale-alto<sup>(3)</sup>. Pertanto, le linee guida raccomandano l'uso di terapia di combinazione anche come prima linea.

Tra le varie associazioni, quella tra calcio-antagonisti e ACE-inibitori, grazie al loro meccanismo d'azio-

**Figura 1**

### Determinazione rapporto M/L arteriole retiniche



ne, riduce lo sviluppo del danno ipertensivo e migliora la prognosi cardiovascolare<sup>(4,5)</sup>.

► **Danno d'organo:  
focus sul microcircolo**

Caratteristica dell'ipertensione è l'incremento delle resistenze periferiche date soprattutto dal microcircolo, costituito da piccole arterie di resistenza (diametro 100-300 µm), arteriole (<100 µm) e capillari (7 µm)<sup>(6)</sup>. In pazienti ipertesi si osservano alterazioni strutturali del microcircolo, quali un incrementato rapporto tonaca media/lume delle piccole arterie sottocutanee (M/L)<sup>(7,8)</sup> e rarefazione capillare<sup>(9)</sup>. L'aumentato M/L sembra essere la più precoce e frequente forma di danno nell'ipertensione<sup>(10)</sup>. Tuttavia, una sua valutazione affidabile nell'uomo richiede un approccio invasivo essendo i vasi dissezionati da biopsie

del sottocute e studiati su microangiografo<sup>(7,8)</sup>. La flussimetria laser doppler (*figura 1*) è una nuova tecnica non invasiva per valutare la struttura arteriolare retinica<sup>(11)</sup> ugualmente informativa rispetto all'approccio invasivo<sup>(12)</sup> e quindi applicabile nella pratica clinica.

► **Significato  
delle alterazioni strutturali  
nell'ipertensione arteriosa**

La relazione fra struttura microvascolare e danno d'organo nell'ipertensione è assodata. In pazienti ipertesi un aumentato M/L correla direttamente con la massa ventricolare sinistra<sup>(13)</sup> nonché con la riduzione della riserva di flusso coronarico<sup>(14)</sup>. Pertanto, alterazioni strutturali delle piccole arterie possono essere presenti simultaneamente anche in distretti di maggior rilevanza clinico-prognostica come quello co-

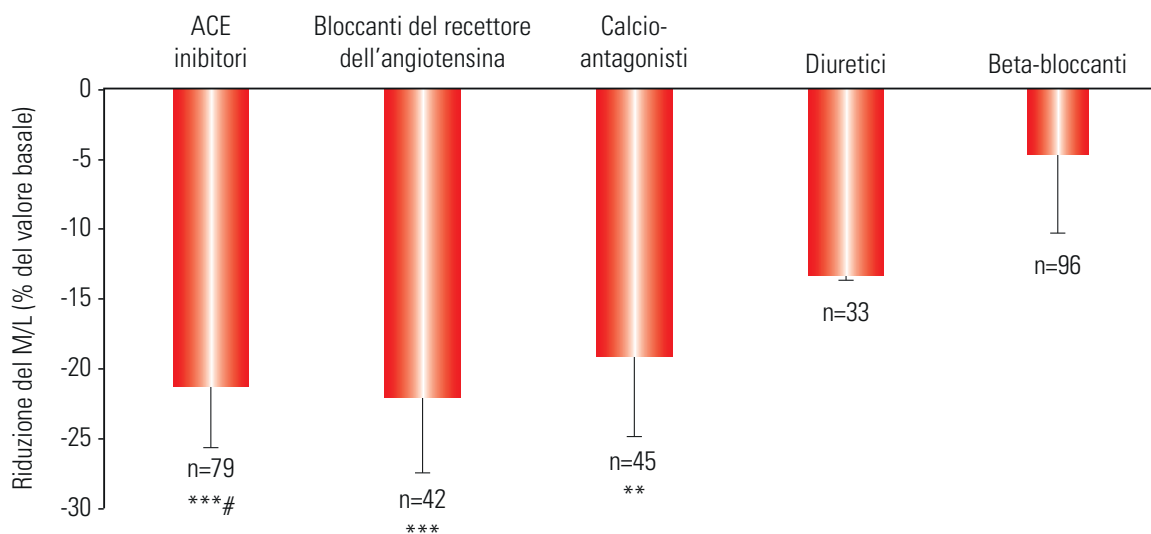
ronarico o cerebrale. M/L si associa anche ad una maggior rigidità delle grandi arterie e aumento della pressione sistolica centrale aumentando l'ampiezza dell'onda riflessa<sup>(15)</sup> che ha significato prognostico<sup>(16)</sup>. L'aumento del M/L è infine un potente predittore di eventi cardiovascolari,<sup>(17)</sup> rappresentando quindi un bersaglio terapeutico rilevante.

► **Effetto della terapia antipertensiva  
sulle alterazioni strutturali**

Mediante tecnica micromiografica, si è osservato in pazienti ipertesi<sup>(7,18)</sup> una riduzione/normalizzazione del M/L con calcio-antagonisti diidropiridinici, ACE-inibitori e bloccanti selettivi dei recettori dell'angiotensina, mentre diuretici e beta-bloccanti sono inefficaci malgrado una simile efficacia antipertensiva (*figura 2*).

Figura 2

**Effetto dei farmaci antipertensivi sul rapporto M/L delle piccole arterie**



\*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 vs beta-bloccanti; #p<0.05 vs diuretici

Agabiti-Rosei E, et al. J Hypertens 2009; 27: 1107-14

Infatti, calcio-antagonisti diidropiridinici<sup>(19-21)</sup> e bloccanti del sistema renina-angiotensina<sup>(22)</sup> riducono stress ossidativo e infiammazione migliorando la funzione endoteliale e la struttura vascolare<sup>(20,23,24)</sup>. Viceversa, diuretici tiazidici inducono stress ossidativo<sup>(25)</sup>, già aumentato nell'ipertensione ed implicato nello sviluppo di alterazioni strutturali micro e macrovascolari<sup>(26)</sup>.

**► Focus su lercanidipina in monoterapia o in associazione a enalapril**

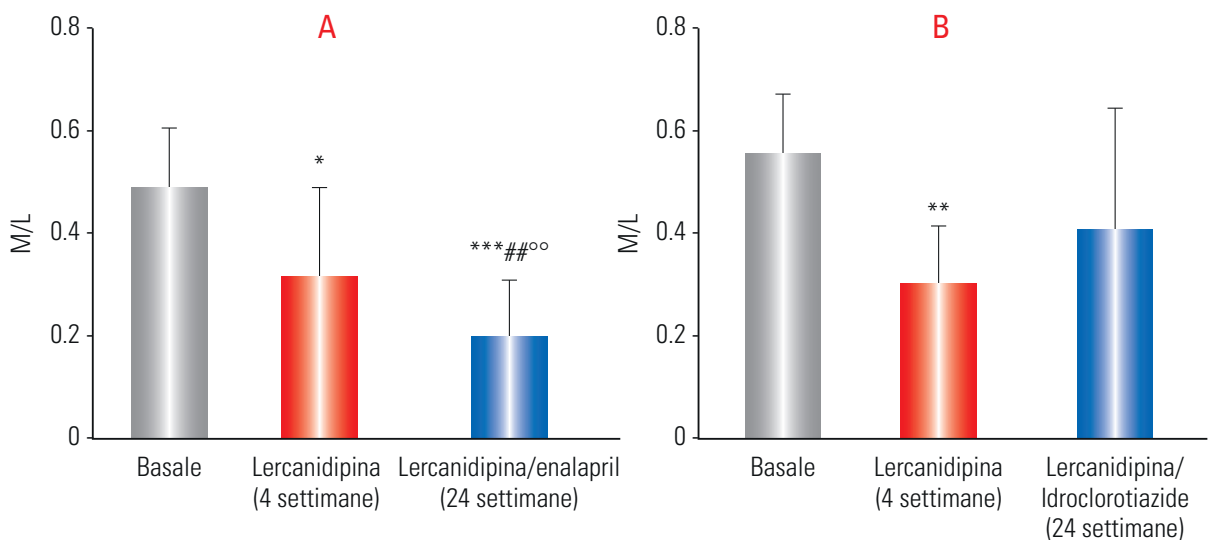
La lercanidipina è un calcio-antagonista diidropiridinico di lunga durata d'azione, con profilo di tollerabilità favorevole<sup>(27)</sup>, effetti antiossidanti<sup>(20,21)</sup> e di protezione d'organo<sup>(28,29)</sup>. Essa è ampiamente impiegata da

sola o in combinazione con l'ACE-inibitore enalapril. La combinazione lercanidipina-enalapril riduce efficacemente la pressione nella pratica clinica<sup>(30)</sup>. Tale combinazione può migliorare end-point surrogati come pressione differenziale, variabilità pressoria e microalbuminuria<sup>(31)</sup>. Il suo effetto anti-proteinurico sembra essere dose-dipendente e in proporzione superiore alla riduzione pressoria<sup>(32)</sup>. La combinazione lercanidipina-enalapril è inoltre priva di attivazione riflessa del sistema nervoso simpatico<sup>(33)</sup> implicato nel danno cardiovascolare<sup>(34)</sup>. A livello microvascolare, un trattamento a breve termine con lercanidipina<sup>(35)</sup> induce una riduzione del rapporto parete/lume delle arteriole retiniche nonché della pressione sistolica centrale (*figure 3 e 4*). Dopo 4 settimane di lercanidipi-

na, l'associazione con enalapril, rispetto a quella con idroclorotiazide, determina, a parità di riduzione pressoria, un ulteriore miglioramento della struttura arteriolare retinica e della pressione centrale e differenziale nonché aumento della densità capillare totale<sup>(35)</sup>. La combinazione di lercanidipina/enalapril è ben tollerata anche a dosaggio massimo, riduce gli eventi avversi (quali l'edema periferico) migliorando l'aderenza alla terapia<sup>(30,36)</sup>. Pertanto, riunendo due meccanismi distinti e complementari di azione, la combinazione lercanidipina/enalapril riduce la pressione arteriosa in modo più efficace, migliora la compliance e garantisce una maggiore protezione d'organo micro e macrovascolare consentendo in prospettiva una riduzione dei costi legati all'ipertensione.

**Figura 3**

**Effetto di lercanidipina/enalapril (A) o lercanidipina/idroclorotiazide (B) sul rapporto parete/lume delle arteriole retiniche**

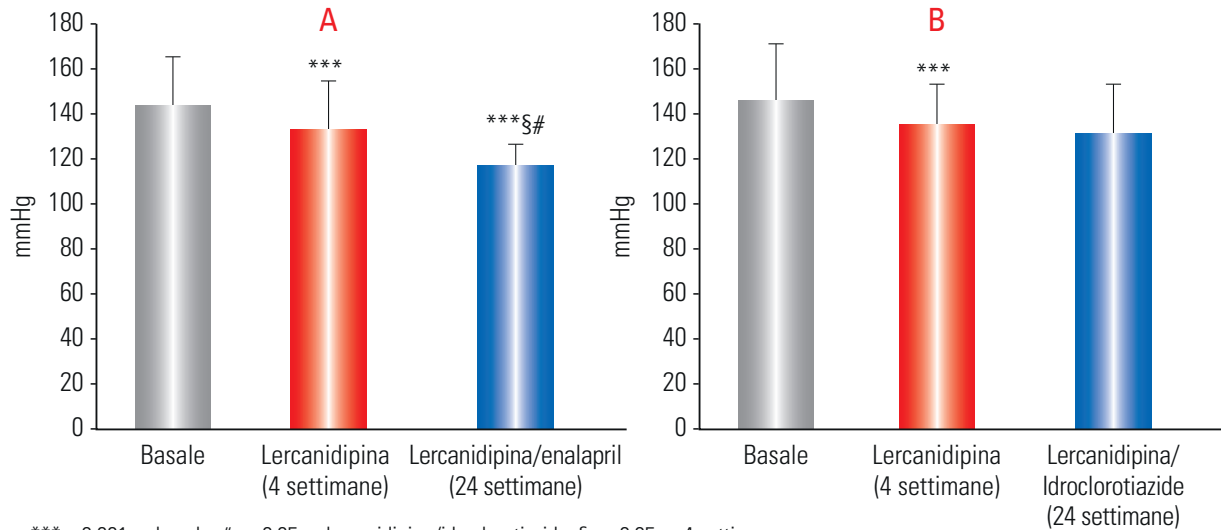


\*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001 vs basale; ##p<0.01 vs lercanidipina in monoterapia (4 settimane); °° p<0.01 vs lercanidipina/idroclorotiazide

De Ciuceis C, et al. J Hypertens 2014; 32: 565-74

Figura 4

**Effetto di lercanidipina/enalapril (A) o lercanidipina/idroclorotiazide (B) sulla pressione sistolica centrale**



\*\*\*p<0.001 vs basale; #=p<0.05 vs lercanidipina/idroclorotiazide; §=p<0.05 vs 4 settimane

De Ciuceis C, et al. *J Hypertens* 2014; 32: 565-74

**Bibliografia**

- Lewington S et al. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
- Psaty BM, et al. *JAMA* 2003; 289: 2534-44.
- Tozzi G, et al. *J Hum Hypertens* 2015; 29: 696-7.
- Dahlöf B, et al. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
- Jamerson K, et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.
- Mulvany MJ, Aalkjaer C. *Physiol Rev* 1990; 70: 921-71.
- Schiffrin EL. *Am J Hypertens* 2004; 17 (12 Pt 1): 1192-200.
- Rizzoni D, et al. *Hypertension* 1996; 28: 785-90.
- Antonios TF, et al. *Hypertension* 1999; 33: 998-1001.
- Park JB, Schiffrin EL. *J Hypertens* 2001; 19: 921-93.
- Harazny JM, et al. *Hypertension* 2007; 50: 623-829.
- Rizzoni D et al. *J Hypertens* 2012; 30: 1169-75.
- Muesan ML, et al. *J Hypertens* 2002; 20: 1439-44.
- Rizzoni D, et al. *J Hypertens* 2003; 21: 625-32.
- Muesan ML, et al. *Hypertension* 2013; 61: 130-6.
- Laurent S, et al. *Hypertension* 2001; 37: 1236-41.
- Rizzoni, et al. *Circulation* 2003; 108: 2230-5.
- Agabiti-Rosei E, et al. *J Hypertens* 2009; 27: 1107-14.
- Ganafa AA, et al. *Am J Hypertens* 2004; 17: 743-8.
- Taddei S, et al. *Hypertension* 2001; 37: 943-8.
- Incandela L, et al. *Int Angiol* 2001; 20: 136-40.
- Savoia C, Schiffrin EL. *Clin Sci (Lond)* 2007; 112: 375-84.
- Schiffrin EL, Deng LY. *J Hypertens* 1996; 14: 1237-44.
- Debbabi H, et al. *Am J Hypertens* 2006; 19: 477-83.
- Zhou MS, et al. *J Hypertens* 2008; 26: 494-500.
- Touyz RM, Schiffrin EL. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10: 1041-4.
- Bang LM, et al. *Drugs* 2003; 63: 2449-72.
- Dalla Vestra M, et al. *Diab Nutr Metab* 2004; 17: 259-66.
- Grassi G, et al. *Blood Press* 2006; 15: 268-74.
- Mancia G, et al. *J Hypertension* 2014; 32: 1700-7.
- Scholze J, et al. *Exp Opin Pharmacother* 2011; 12: 2771-9.
- Robles NR, et al. *Ren Fail* 2010; 32: 192-7.
- Grassi G, et al. *Hypertension* 2003; 41: 558-62.
- Mancia G, Grassi G. *Handb Clin Neurol* 2013; 117: 329-35.
- De Ciuceis C, et al. *J Hypertens* 2014; 32: 565-74.
- Menne JI, Haller H. *Drugs Today* 2008; 44: 261-70.