

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⁽¹⁾ 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%⁽²⁾.

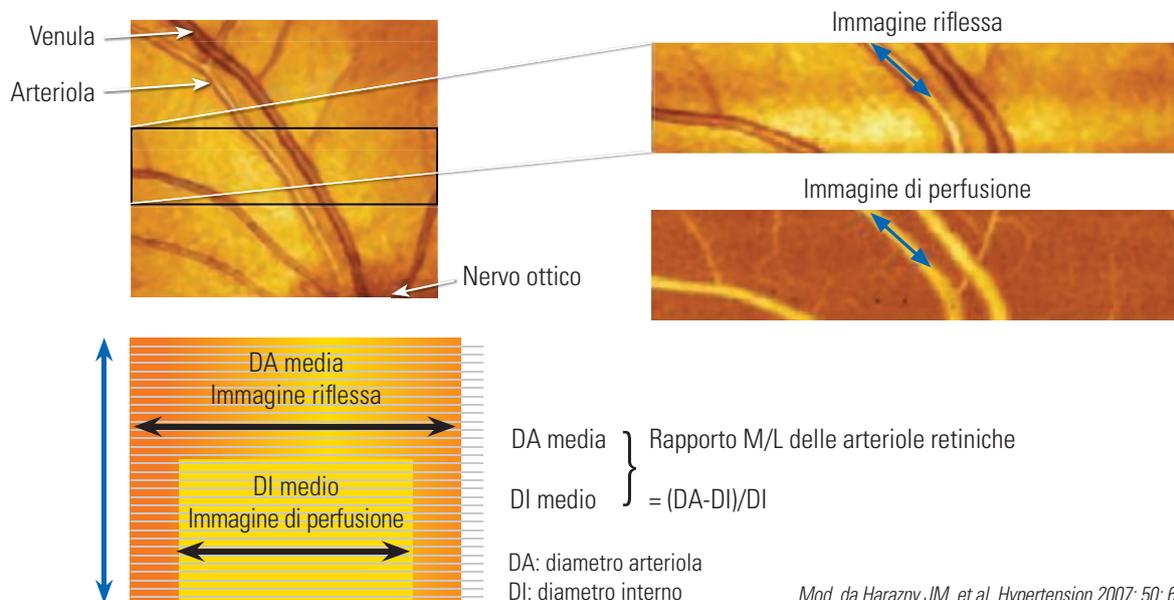
Nonostante numerosi farmaci disponibili, il controllo pressorio nella popolazione è inadeguato: in Italia è raggiunto solo nel 34% dei pa-

zienti, di cui un 50% rimane nel range normale-alto⁽³⁾. 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^(4,5).

► **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)⁽⁶⁾. In pazienti ipertesi si osservano alterazioni strutturali del microcircolo, quali un incrementato rapporto tonaca media/lume delle piccole arterie sottocutanee (M/L)^(7,8) e rarefazione capillare⁽⁹⁾. L'aumentato M/L sembra essere la più precoce e frequente forma di danno nell'ipertensione⁽¹⁰⁾. Tuttavia, una sua valutazione affidabile nell'uomo richiede un approccio invasivo essendo i vasi dissezionati da biopsie

del sottocute e studiati su microangiografo^(7,8). La flussimetria laser doppler (*figura 1*) è una nuova tecnica non invasiva per valutare la struttura arteriolare retinica⁽¹¹⁾ ugualmente informativa rispetto all'approccio invasivo⁽¹²⁾ 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⁽¹³⁾ nonché con la riduzione della riserva di flusso coronarico⁽¹⁴⁾. Pertanto, alterazioni strutturali delle piccole arterie possono essere presenti simultaneamente anche in distretti di maggior rilevanza clinico-prognostica come quello co-

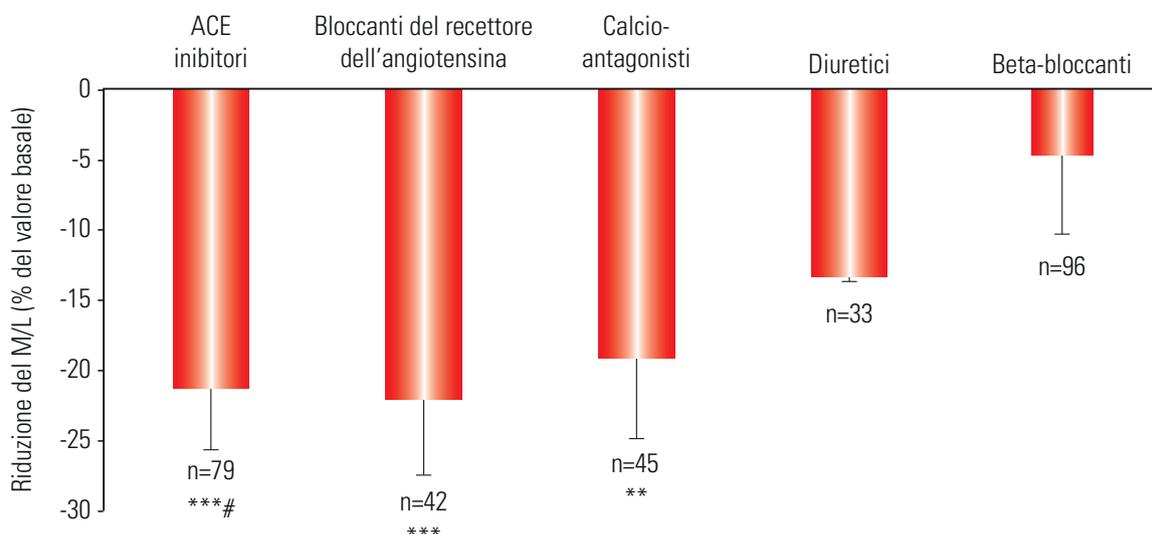
ronarico o cerebrale. M/L si associa anche ad una maggior rigidità delle grandi arterie e aumento della pressione sistolica centrale aumentando l'ampiezza dell'onda riflessa⁽¹⁵⁾ che ha significato prognostico⁽¹⁶⁾. L'aumento del M/L è infine un potente predittore di eventi cardiovascolari,⁽¹⁷⁾ rappresentando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

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

Mediante tecnica micromiografica, si è osservato in pazienti ipertesi^(7,18) 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⁽¹⁹⁻²¹⁾ e bloccanti del sistema renina-angiotensina⁽²²⁾ riducono stress ossidativo e infiammazione migliorando la funzione endoteliale e la struttura vascolare^(20,23,24). Viceversa, diuretici tiazidici inducono stress ossidativo⁽²⁵⁾, già aumentato nell'ipertensione ed implicato nello sviluppo di alterazioni strutturali micro e macrovascolari⁽²⁶⁾.

► Focus su lercanidipina in monoterapia o in associazione a enalapril

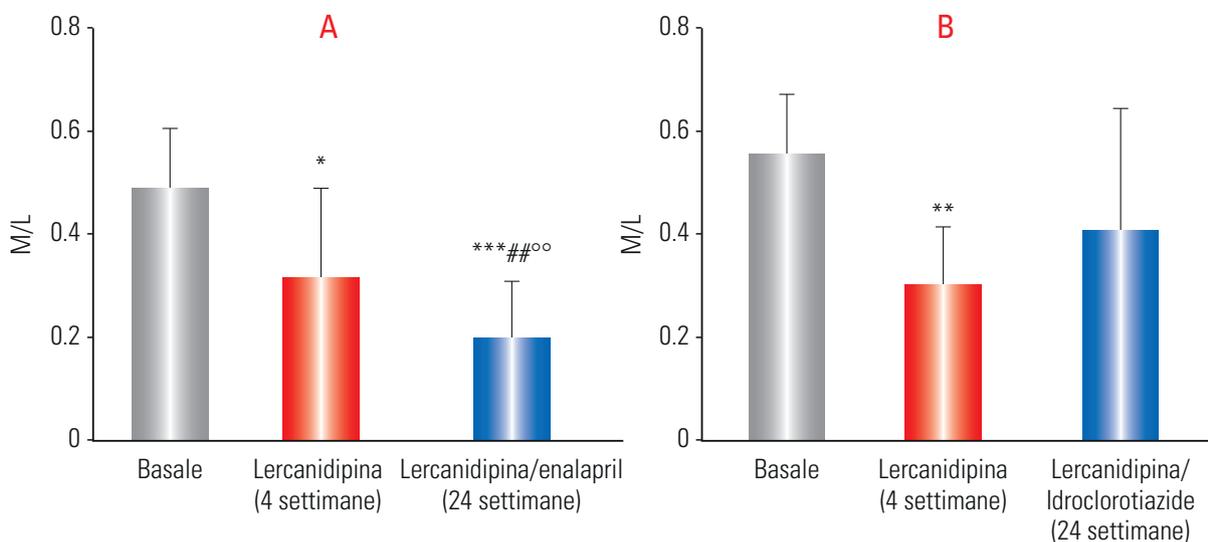
La lercanidipina è un calcio-antagonista diidropiridinico di lunga durata d'azione, con profilo di tollerabilità favorevole⁽²⁷⁾, effetti antiossidanti^(20,21) e di protezione d'organo^(28,29). Essa è ampiamente impiegata da

sola o in combinazione con l'ACE-inibitore enalapril. La combinazione lercanidipina-enalapril riduce efficacemente la pressione nella pratica clinica⁽³⁰⁾. Tale combinazione può migliorare end-point surrogati come pressione differenziale, variabilità pressoria e microalbuminuria⁽³¹⁾. Il suo effetto anti-proteinurico sembra essere dose-dipendente e in proporzione superiore alla riduzione pressoria⁽³²⁾. La combinazione lercanidipina-enalapril è inoltre priva di attivazione riflessa del sistema nervoso simpatico⁽³³⁾ implicato nel danno cardiovascolare⁽³⁴⁾. A livello microvascolare, un trattamento a breve termine con lercanidipina⁽³⁵⁾ 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⁽³⁵⁾. 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^(30,36). 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

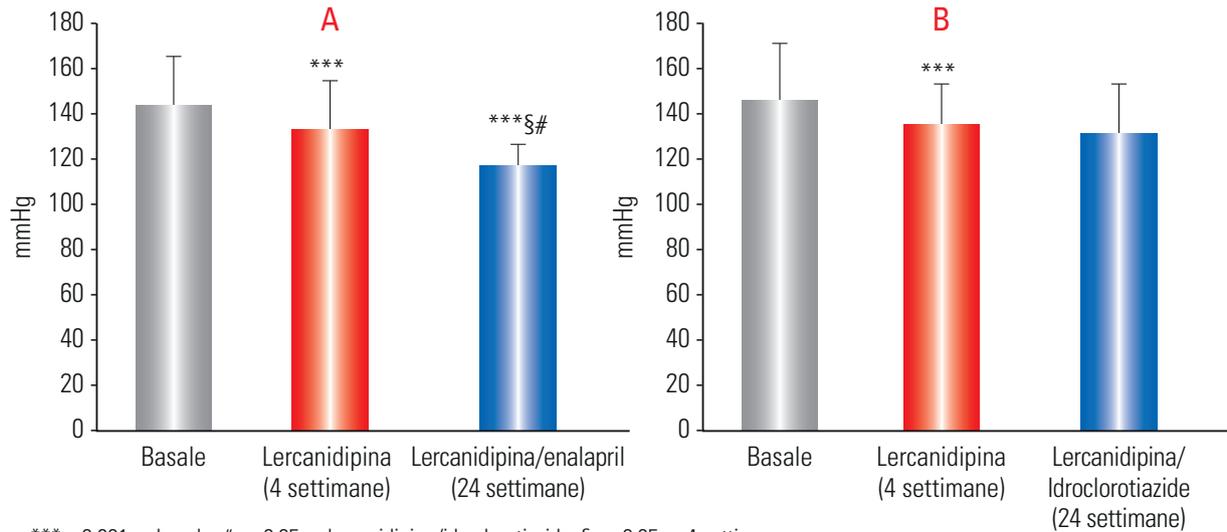


*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 vs basale; ##p<0.01 vs lercanidipina in monoterapia (4 settimane); °° p<0.01 vs lercanidipina/idroclorotiazide

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

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