

# Terapia di combinazione e protezione dal danno d'organo

## Focus su enalapril/lercanidipina

I principali studi d'intervento nella popolazione ipertesa hanno sottolineato come, per ottenere un efficace controllo pressorio, sia necessaria una media di 2-4 antipertensivi. La terapia di combinazione può avere alcuni vantaggi aggiuntivi

**Claudio Borghi - Enkeleda Kajo**  
*Università degli Studi di Bologna*

### ► Introduzione

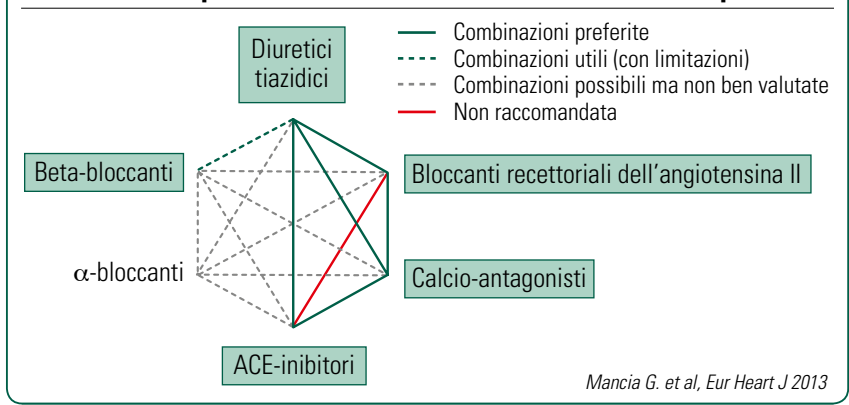
L'ipertensione arteriosa è uno dei fattori di rischio più importanti e diffusi che contribuisce più di ogni altro allo sviluppo di complicanze cardiovascolari<sup>1</sup>. La soluzione del problema ipertensione passa innanzitutto dalla riduzione efficace degli elevati valori pressori cui consegue una riduzione dell'incidenza di complicanze coronariche e cerebrovascolari proporzionale alla riduzione della pressione e al raggiungimento di target di sicurezza<sup>2</sup>. In quest'ottica le recenti linee guida ESH-ESC relative al trattamento dell'ipertensione arteriosa identificano un ruolo fondamentale per la terapia di associazione, che contribuisce in maniera insostituibile al raggiungimento di un controllo pressorio adeguato in misura proporzionale al numero di farmaci impiegati in combinazione. Tale evidenza consegue ai risultati di numerosi e importanti studi d'intervento che hanno coinvolto un'am-

pia popolazione di pazienti ipertesi con diverso profilo di rischio cardiovascolare (CV) e che hanno dimostrato come la risposta a qualsiasi agente antipertensivo usato in monoterapia sia approssimativamente non superiore al 50%<sup>9,3</sup> e la capacità di qualsiasi agente usato da solo di permettere il raggiungimento di valori pressori target (<140/90 mmHg) non superi il 20-30% e sia in gran parte ristretta a soggetti con ipertensione di grado lieve-moderato<sup>4,5,10,11</sup>. Per contro i principali studi d'intervento nella popolazione ipertesa hanno sottolineato come una media di due - quattro farmaci antipertensivi sia necessaria per ottenere un efficace controllo della pressione arteriosa (PA)<sup>6-11</sup>. I vantaggi della terapia di combinazione possono essere amplificati da alcuni aspetti aggiuntivi rappresentati in primo luogo dalla natura dei farmaci combinati e, in secondo luogo, dalla possibilità di associare più principi attivi nella stessa compressa. Il primo aspetto è

fondamentale in quanto le associazioni per le quali esiste una logica d'impiego sono soprattutto quelle basate sull'additività e/o sinergismo tra i componenti che dipende dall'interazione favorevole tra i loro meccanismi d'azione. A questo proposito le linee guida ESH-ESC raccomandano alcune combinazioni preferenziali che si basano in prevalenza sull'impiego di farmaci che inibiscono il sistema renina-angiotensina (sartani, ACE-inibitori), di calcio-antagonisti (CCB) e di diuretici (*figura 1*)<sup>2</sup>. Per quanto attiene al vantaggio dell'impiego di combinazioni fisse di più farmaci antipertensivi, questo aspetto è fondamentale per la sua capacità di influenzare favorevolmente l'aderenza e la persistenza al trattamento, che sono dei determinanti dell'efficacia della terapia. Questa rassegna, in particolare, si concentra sull'associazione fissa enalapril/lercanidipina, sottolineando i potenziali vantaggi di una tale combinazione.

Figura 1

**Criteria di scelta per la combinazione razionale dei farmaci antipertensivi**



► **Calcio-antagonisti:  
focus su lercanidipina**

I CCB sono ampiamente utilizzati nella pratica clinica e diversi studi clinici randomizzati ne hanno dimostrato l'efficacia come farmaci antipertensivi e la buona tollerabilità da soli o in combinazione, sia nella popolazione generale di ipertesi che in una vasta gamma di pazienti con diverse caratteristiche e profili di rischio CV<sup>7-8,10,11</sup>. Lercanidipina è un CCB diidropiridinico di terza generazione che inibisce l'ingresso di calcio attraverso canali del calcio di tipo L nelle cellule muscolari lisce del sistema CV, determinando vasodilatazione periferica<sup>12-15</sup>, che è alla base del suo effetto antipertensivo. Dal punto di vista delle caratteristiche farmacologiche, si tratta di un farmaco altamente lipofilo che possiede un effetto più progressivo e durata d'azione più prolungata di altri CCB. Inoltre, il farmaco è altamente vasoselettivo a causa dell'elevata percentuale di canali del calcio di tipo L nelle arterie e ha mostrato, *in vitro* e *in vivo*, una minore attività inotropica negativa rispetto ad alcuni altri CCB. Per il suo meccanismo d'azione, lercanidipina

è ben tollerata con un basso tasso di eventi avversi<sup>16</sup>, inferiore rispetto a quello osservato con altri CCB<sup>17</sup>. L'efficacia di lercanidipina è stata estesamente valutata in confronto con quella di altri CCB e di diversi altri antipertensivi, mostrando effetti comparabili in termini di controllo pressorio<sup>18-20</sup>. Alcuni studi hanno suggerito un effetto antiaterogeno che andrebbe oltre la riduzione della PA<sup>21-23</sup> e sarebbe associato a un evidente effetto renoprotettivo legato alla sua capacità di indurre un'evidente vasodilatazione a livello dell'arteriola sia afferente che efferente<sup>24</sup>. Come conseguenza diretta lercanidipina si è anche dimostrata comparabile a ramipril nel ridurre l'escrezione di albumina nei pazienti diabetici ipertesi con microalbuminuria<sup>25</sup>, mentre nei pazienti diabetici ipertesi, è stata in grado di ridurre in modo significativo i livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c), senza influenzare negativamente l'omeostasi del glucosio<sup>26</sup>, con conseguente miglioramento della tolleranza al glucosio e riduzione della glicemia a digiuno. Gli stessi aspetti favorevoli si applicano ai pazienti ipertesi con sindrome metabolica, nei quali lercanidipina si

associa a un profilo di tollerabilità migliore e a un minor numero di effetti avversi da vasodilatazione rispetto ad altri CCB<sup>16-18</sup>. Sul versante lipidico, lercanidipina ha dimostrato un effetto neutro<sup>12-15,27</sup> che si conferma anche in pazienti diabetici con insufficienza renale<sup>28</sup>. Come dato aggiuntivo, e in ragione del suo meccanismo d'azione improntato alla selettività vascolare e all'assenza di attivazione riflessa del sistema nervoso simpatico, lercanidipina riduce anche segni e sintomi di ischemia, e migliora la funzione cardiaca nei pazienti con angina<sup>29</sup>. Complessivamente quindi lercanidipina presenta il profilo di un eccellente antipertensivo, un'elevata capacità di protezione nei confronti del danno d'organo e un favorevole profilo metabolico, tre elementi essenziali per una prevenzione efficace delle complicanze cardiovascolari nel paziente iperteso.

► **ACE-inibitori:  
focus su enalapril**

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) gioca un ruolo chiave nella regolazione dell'omeostasi di fluidi, elettroliti e resistenza vascolare sistemica. La sua attivazione, soprattutto attraverso la produzione eccessiva del peptide effetto angiotensina II, è stata correlata alla genesi e allo sviluppo di malattie CV. Gli ACE-inibitori (ACE-I) sono in grado di ridurre i livelli plasmatici di angiotensina II, bloccando l'ultima fase della sua attivazione. Ciò si traduce in una ridotta resistenza vascolare e una diminuzione dei valori pressori<sup>2,30,31</sup>. Enalapril, uno degli ACE-I più comunemente prescritti nella pratica clinica, è un pro-farmaco somministrato per via orale che viene idrolizzato a forma

attiva (enalaprilat). La durata dell'effetto è dose-dipendente e raggiunge il suo picco di efficacia a 6-8 ore dalla somministrazione; l'effetto ha una durata complessiva di 24-36 ore<sup>30,31</sup>. Enalapril ha ampiamente dimostrato la sua efficacia come farmaco antipertensivo, con effetti favorevoli sui fattori di rischio CV, sulla prevenzione del declino della funzione renale<sup>32</sup> e di altre espressioni di danno d'organo<sup>32,33</sup> soprattutto a livello vascolare carotideo, con minore progressione delle modificazioni dello spessore intima-media<sup>34</sup>. Alla protezione CV di questo farmaco contribuiscono sostanzialmente anche gli effetti favorevoli della bradichinina<sup>35</sup>. Complessivamente si tratta di un efficace ACE-I che svolge una solida azione protettiva nei confronti dell'apparato CV.

### ► **Combinazione di CCB e ACE-I: focus su enalapril/lercanidipina**

In termini generali, l'impiego combinato di CCB e ACE-I poggia sull'osservazione che le due classi di farmaci non condividono il medesimo meccanismo d'azione e come tali sono in grado di fornire effetti sinergici e complementari che risultano di particolare efficacia nel trattamento del paziente iperteso<sup>36,37</sup>. In estrema sintesi, i CCB sono potenti vasodilatatori che inducono l'attivazione riflessa (e indesiderata) del sistema simpatico e del RAAS. Questo effetto può essere significativamente antagonizzato dalla somministrazione concomitante di un ACE-I<sup>38</sup>. D'altra parte, l'impiego concomitante di CCB e ACE-I può ridurre l'incidenza di eventi avversi come l'edema periferico, generato dai CCB come conseguenza di un aumento della pressione intra-venulare legato a una diminuzione

selettiva del tono pre-capillare durante la calcio-inibizione. Gli ACE-I sarebbero in grado di ridurre l'edema, probabilmente in ragione della loro capacità di dilatare sia il letto vascolare arterioso che i vasi di capacità venosi<sup>39,40</sup>.

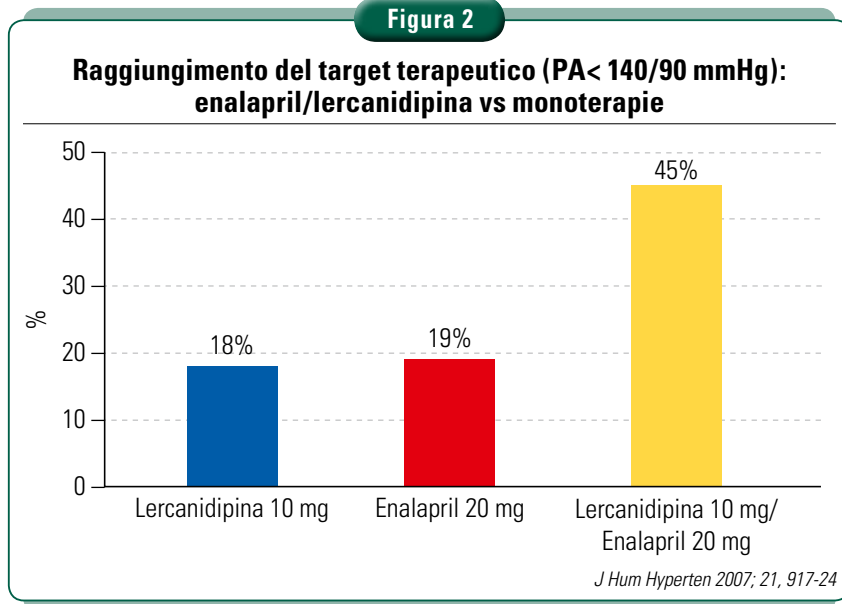
La terapia di combinazione con ACE-I e CCB è risultata costantemente più efficace nel ridurre la pressione sistolica, diastolica e pulsatoria rispetto alla monoterapia con i due farmaci<sup>41,42</sup>. Molti studi dimostrano inoltre come la terapia con CCB e ACE-I sia in grado non solo di ridurre la PA, ma anche di migliorare la prognosi clinica dei pazienti. I dati dello studio ASCOT hanno dimostrato come tale combinazione confrontata con beta-bloccante più diuretico sia risultata più efficace nel ridurre il rischio combinato di infarto miocardico non-fatale o coronaropatia fatale, ictus fatale e non-fatale, necessità di ricorso a procedure di rivascolarizzazione e mortalità per tutte le cause nei pazienti con ipertensione e almeno altri tre fattori di rischio CV<sup>43</sup>. Lo studio ACCOMPLISH ha esteso tale concetto dimostrando come, a parità di controllo pressorio, una combinazione a dose fissa di ACE-I e CCB confrontata con l'associazione ACE-I/diuretico si traduca in una riduzione del 20% del rischio di eventi CV maggiori, di mortalità per tutte le cause e di progressione della malattia renale cronica nei pazienti ipertesi ad alto rischio CV<sup>44</sup>.

Per quanto attiene agli effetti dell'associazione enalapril/lercanidipina essa è in grado di riprodurre i benefici tipici delle combinazioni tra CCB e ACE-I attraverso modalità specifiche che conseguono alle caratteristiche peculiari dei due farmaci associati e descritte in ma-

niera sistematica nei due paragrafi precedenti. In termini di controllo pressorio, uno studio effettuato in pazienti ipertesi non-responder alla terapia con sola lercanidipina, ha dimostrato come dopo 12 settimane di trattamento con la combinazione fissa enalapril/lercanidipina, una percentuale significativamente maggiore di pazienti fosse in grado di normalizzare la PA (22% vs 12%,  $p=0.012$ )<sup>45</sup>. Allo stesso modo, un altro studio effettuato su pazienti ipertesi non-responder a enalapril, ha dimostrato la maggiore efficacia della stessa combinazione fissa con una tendenza a un miglior controllo della PA dopo 12 settimane di trattamento rispetto a enalapril in monoterapia (24% vs 17%)<sup>46</sup>. In aggiunta uno studio condotto in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo nella popolazione ipertesa e anziana ha mostrato come la PA risulti meglio controllata nei pazienti che hanno ricevuto la combinazione enalapril/lercanidipina rispetto alle monoterapie<sup>47</sup>. Tutti i trattamenti attivi hanno ridotto significativamente la media pressoria delle 24 ore e il valore della pressione misurata in ambulatorio, ma la combinazione enalapril/lercanidipina era significativamente più efficace rispetto alle monoterapie, con un importante incremento della percentuale di pazienti trattati che ha raggiunto il target terapeutico (figura 2). Lercanidipina è inoltre risultata non inferiore a idroclorotiazide come terapia aggiuntiva nei pazienti diabetici con ipertensione che non avevano risposto alla terapia con il solo enalapril<sup>48</sup>. Emerge quindi complessivamente un profilo di efficacia antipertensiva ad ampio spettro, evidente in tutte le sottocategorie di non-responder e qualsiasi sia la

modalità di rilevazione della pressione arteriosa, in poche parole un risultato direttamente applicabile alla pratica clinica.

Accanto agli effetti sul controllo pressorio, la combinazione enalapril/lercanidipina è risultata di grande efficacia nella prevenzione e protezione del danno d'organo soprattutto a livello cardiaco, renale e vascolare. A livello cardiaco sia enalapril che lercanidipina hanno dimostrato una considerevole efficacia nel ridurre la massa ventricolare sinistra limitando il potenziale patologico dell'ipertrofia ventricolare. In particolare lercanidipina appare in quest'ottica più efficace di altri farmaci della stessa classe, con una capacità di regressione comparabile a quella di losartan<sup>12-14</sup>, in ragione dell'efficacia antipertensiva, della selettività vascolare, della minore propensione ad attivare il sistema nervoso simpatico e della capacità antiossidante, che risulta correlata allo sviluppo dell'ipertrofia a livello cardiaco e vascolare. Gli stessi effetti descritti a livello cardiaco sono evidenti a livello vascolare, dove il trattamento con lercanidipina si è dimostrato in grado di migliorare la vasodilatazione endotelio-mediata<sup>12-14</sup>. A livello renale entrambi i farmaci sono in grado di agire sinergicamente sui due lati del sistema vascolare glomerulare, migliorando o contribuendo a preservare la funzionalità. Il trattamento con enalapril tipicamente migliora la funzione renale sia nella popolazione ipertesa generale che in quella diabetica, riducendo la proteinuria e la pressione arteriosa senza modificare il volume di filtrazione glomerulare, mentre lercanidipina ha proprietà peculiari rispetto a molti altri CCB. Tali caratteristiche si traducono in una dilatazione



sia delle arteriole afferenti che efferenti, con conseguente riduzione della pressione intra-glomerulare e miglioramento della funzione renale. L'insieme di questi due farmaci appare in grado di proteggere e preservare la funzione renale a partire da meccanismi di base diversi e integrati e tale aspetto può differenziare la combinazione di lercanidipina ed enalapril rispetto ad associazioni qualitativamente analoghe. Nell'insieme tutte queste evidenze suggeriscono come una parte rilevante del beneficio CV associato all'impiego della combinazione enalapril/lercanidipina possa derivare dalla sua capacità di modulare contemporaneamente la PA e il danno d'organo, due dei determinanti principali che contribuiscono alla quantificazione del profilo di rischio cardiovascolare nella popolazione ipertesa, soprattutto ad alto rischio CV. Un ulteriore aspetto di beneficio è rappresentato dalla capacità di agire favorevolmente nei confronti del controllo metabolico. Entrambe le classi di farmaci sono in grado di

influenzare favorevolmente la sensibilità insulinica e il profilo glicemico, mentre esplicano un'azione sostanzialmente neutra nei confronti dei livelli lipidici. L'assenza di effetti negativi sul metabolismo lipidico e glucidico appare evidente dalle analisi condotte su un'ampia popolazione e tale caratteristica appare come un vantaggio aggiuntivo nel trattamento della popolazione di ipertesi<sup>52</sup>. Recentemente un interessante studio ha dimostrato il ruolo della combinazione enalapril/lercanidipina nel migliorare la sensibilità insulinica a livello cellulare anche in confronto con il trattamento di combinazione tra lercanidipina e idroclorotiazide<sup>49</sup>. Un certo numero di studi clinici ha dimostrato come la combinazione fissa enalapril/lercanidipina possieda una migliore tollerabilità rispetto alla monoterapia con i singoli farmaci<sup>51-54</sup>. In particolare gli eventi avversi sono stati generalmente di lieve entità e transitori con una scarsa incidenza di segnalazioni di edema periferico. Gli eventi avver-

si più frequenti legati all'uso della combinazione sono stati tosse e vertigini, peraltro in misura inferiore alle attese. Uno studio osservazionale ha esaminato più di 8000 pazienti attraverso una valutazione medica dell'impatto pressorio e soggettivo della terapia. L'efficacia della combinazione fissa è stata valutata nel 94% dei pazienti da "molto buona" a "buona", mentre la tollerabilità ha ricevuto un giudizio favorevole come "molto buona" o "buona" dal 97% di medici e pazienti<sup>53</sup>. Tutto ciò trova riscontro in una pubblicazione relativa al database sulla popolazione di pazienti ipertesi della regione Lombardia che ha stimato la frequenza di interruzione precoce del trattamento con le diverse molecole di antipertensivi all'interno della stessa classe<sup>55</sup>. I risultati in proposito sono stati estremamente interessanti e hanno confermato come il trattamento con enalapril, ma soprattutto con lercanidipina, sia associato a una bassa frequenza di interruzio-

ne della terapia e tale aspetto appare di grande rilevanza in quanto, com'è noto, un'elevata persistenza condiziona un maggiore successo della terapia antipertensiva. Questi dati, uniti alle caratteristiche favo-

revoli della combinazione descritte in precedenza, supportano un ruolo di primo piano per l'associazione enalapril/lercanidipina nel trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa.

### Bibliografia

- Lewington S et al. *Lancet* 2002; 360: 1903-13
- Mancia G et al. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219
- Materson BJ et al. *Am J Hypertens* 1995; 8: 189-192
- Morgan TO et al. *Am J Hypertens* 2001; 14: 241-247
- Dickerson JE et al. *Lancet* 1999; 353: 2008-2013
- 23 UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703-13
- Hansson L et al. *Lancet* 1998; 351: 1755-62
- Lewis EJ et al. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60
- Estacio RO et al. *Am J Cardiol* 1998; 82: 9R-14R
- Lazarus JM, et al. *Hypertension* 1997; 29: 641-50
- Agodoa LY et al. *JAMA* 2001; 285: 2719-28
- McClellan KJ et al. *Drugs* 2000; 60: 1123-40
- Bang LM et al. *Drugs* 2003; 63: 2449-72
- Meredith PA. *Expert Opin Investig Drugs* 1999; 8: 1043-62
- Epstein M. *Heart Dis* 2001; 3: 398-407
- Barrios V et al. *Blood Press* 2002; 11:95-100
- Barrios V et al. *Int J Clin Pract* 2006; 60:1364-70
- James IG et al. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 605-10
- Leonetti G et al. *Am J Hypertens* 2002; 15:932-40
- Cherubini A et al. *Arch Gerontol Geriatr* 2003; 37: 203-12
- Soma MR et al. *Br J Pharmacol* 1998; 125: 1471-6
- Rachmani R et al. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 302-7
- Canavesi et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 416-22
- Robles NR et al. *Ren Fail* 2005; 27: 73-80
- Dalla Vestra M et al. *Diab Nutr Metab Clin Exp* 2004; 17: 259-66
- Viviani GL. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 133-9
- Barrios V et al. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 723-8
- Robles et al. *Nefrologia* 2004; 24: 338-43
- Acanfora D et al. *Am J Ther* 2004; 11: 423-32
- Todd PA et al. *Drugs* 1986; 31: 198-248
- Todd PA et al. *Drugs* 1992; 43: 346-81
- Ravid M et al. *Ann Intern Med* 1998; 128: 982-8
- Hosomi N et al. *Stroke* 2001; 32: 1539-45
- Rosei EA et al. *J Hypertens* 2005; 23: 435-44
- Minai K, et al. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1565-70
- McInnes GT. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 914-16
- Andreadis EA et al. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 491-6
- H. Haller. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 781-790
- Gojanovic B et al. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008; 9: 1-9
- Messerli FH. *Curr Cardiol Reports* 2002; 4: 479-82
- Neutel JM et al. *J Clin Hypertens* 2005; 7: 641-6
- Mugellini A et al. *Blood Press Suppl* 2005; 1: 6-13
- Dahlöf B et al. *Lancet* 2005; 366: 895-906
- Jamerson K et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28
- Data on file, Recordati SpA. Milan: 2004
- Data on file, Recordati SpA. Milan: 2004
- Puig JG et al. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 917-24
- Agrawal R et al. *J Hypertens* 2006; 24: 185-92
- De Ciuceis et al. *Blood Press* 2014, May 1 (ahead of print)
- Gil Guillén et al. *Am J Hypertens* 2003; 16: 115A
- Barrios V et al. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 847-853
- Rump LC. *Arzneimittelforschung* 2010; 60: 124-30
- Barrios V et al. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 847-853
- Egan CG et al. *J Nephrol* 2011; 24: 428-437
- Corrao G et al. *J Hypertens* 2010; 28: 1584-90