

# Nuove evidenze sulla combinazione fissa enalapril/lercanidipina

*La combinazione preconstituita enalapril/lercanidipina potrebbe essere un grande alleato in pratica clinica, per ottenere, oltre alla riduzione dei valori pressori, diversi effetti pleiotropici, con una minore incidenza di effetti collaterali e senza aumentare il numero di compresse*

**Giuseppe Derosa<sup>1</sup>**  
**Pamela Maffioli<sup>2</sup>**

*Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II Università degli Studi di Pavia*

*Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia*

<sup>1</sup> *Centro di Studio e Ricerche di Fisiopatologia e Clinica Endocrino-Metabolica Università degli Studi di Pavia*

<sup>2</sup> *Scuola di Dottorato in Medicina Sperimentale Università degli Studi di Pavia*

L'ipertensione è uno dei più diffusi e importanti fattori di rischio cardiovascolare, responsabile, spesso, di un danno d'organo, con conseguente insorgenza di disordini cerebrovascolari, cardiaci e renali. Analizzando gli ultimi dati raccolti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), livelli pressori non ottimali sono responsabili del 62% degli eventi cardiovascolari e del 49% degli eventi ischemici cardiaci<sup>1</sup>. La maggior parte dei pazienti ipertesi necessita di almeno due agenti antipertensivi, con differenti meccanismi d'azione, per poter raggiungere adeguati valori pressori<sup>2-4</sup>. Il razionale di una terapia di combinazione è sfruttare l'effetto sinergico di due diverse categorie di antipertensivi per potenziarne l'effetto. La terapia di combinazione può, infatti, bloccare i meccanismi contro-regolatori scatenati dall'azione su di un determinato circuito e potenziare l'attività antipertensiva di ognuno dei farmaci in gioco. Nei pazienti ipertesi con inadeguato controllo pressorio dopo una terapia convenzionale di un farmaco in monoterapia a basso dosaggio, la terapia di combinazione con un calcio-antagonista e un ACE-inibitore potrebbe essere la soluzione migliore<sup>5,6</sup>.

I calcio-antagonisti, infatti, sono potenti vasodilatatori che inducono l'attivazione riflessa del sistema simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone, per cui

l'uso in combinazione con un ACE-inibitore potrebbe controbilanciare un'eccessiva attivazione compensatoria. Inoltre, poiché il calcio-antagonista promuove un bilancio negativo di sodio e un aumento dei livelli di angiotensina II, questo potrebbe rinforzare gli effetti ipotensivi dell'ACE-inibitore<sup>7</sup>.

## ► Associazioni preconstituite di antipertensivi per aumentare l'aderenza terapeutica

Un problema che può derivare dalle terapie con più farmaci è l'aumento del numero di compresse che il paziente deve assumere; questo può rappresentare uno svantaggio in quanto una terapia troppo complicata può portare a una scarsa aderenza del paziente e, quindi, a una minore efficacia. Per ovviare a questo problema sono state recentemente commercializzate associazioni preconstituite di farmaci antipertensivi, compresa quella di enalapril/lercanidipina 20/10 mg. L'uso della terapia di combinazione preconstituita permette di aumentare l'effetto antipertensivo (rispetto alla monoterapia) introducendo in terapia un nuovo principio attivo, senza aumentare il numero di pastiglie da assumere, aumentando il livello di soddisfazione del paziente<sup>8</sup>.

L'associazione di enalapril/lercanidipina, oltre ad avere un forte razionale, ha dimostrato di fornire

una buona riduzione pressoria in pazienti ad alto rischio<sup>9</sup>. Ad esempio, uno studio osservazionale condotto da Maldonado et al.<sup>10</sup> ha mostrato che il trattamento con enalapril/lercanidipina in combinazione è stato associato a riduzioni significative di pressione sistolica e diastolica e a un aumento significativo della percentuale di pazienti che hanno raggiunto il controllo della pressione arteriosa rispetto al basale. Questa combinazione fornisce anche un'efficacia superiore, sinergica, rispetto a entrambi i farmaci assunti come monoterapia<sup>9</sup>.

#### ► Effetti nefroprotettivi

Dati preliminari derivanti da studi clinici sull'effetto di enalapril/lercanidipina sulla protezione renale, forniscono dati incoraggianti in pazienti ipertesi con nefropatia<sup>9</sup>. Questo è stato dimostrato, nello specifico, in uno studio condotto da Scholze et al.<sup>11</sup>, in cui 622 pazienti sono stati trattati con una combinazione fissa di enalapril/lercanidipina 20/10 mg per 3 mesi. Nei 622 pazienti la pressione arteriosa si è ridotta di -29.2/-14.2 mmHg rispetto al basale (164.4/95.2 mmHg). La pressione differenziale si è ridotta di -15.0 ± 16.4 mmHg. La prevalenza di microalbuminuria si è ridotta dal 14,6% del basale al 6.5% ( $p < 0.001$ ). Durante il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa, si è osservato un minore indice di variabilità pressoria rispetto al basale ( $14.2 \pm 4.2$  vs  $16.3 \pm 4.0$ ;  $p < 0.001$ ). Simili risultati sono stati ottenuti da Robles et al.<sup>12</sup> dove 68 soggetti proteiurici (> 500 mg/die), in terapia con ACE-inibitori (51.4%) o sartani

(48.6%), ma con livelli di pressione arteriosa superiori a quelli raccomandati per i soggetti proteiurici (< 130/80 mmHg), sono stati valutati a uno, tre e sei mesi dopo l'inizio della terapia con lercanidipina, 20 mg/die. I valori pressori si sono ridotti da  $152 \pm 15$  a  $135 \pm 12$  e da  $86 \pm 11$  mmHg a  $77 \pm 10$  mmHg dopo sei mesi di osservazione ( $p < 0.001$ ). Dopo sei mesi di trattamento, la percentuale di pazienti con valori pressori normalizzati (< 130/80 mmHg) è stata del 42.5%, e la proporzione di pazienti i cui valori pressori erano al di sotto 140/90 mmHg è stata del 58.8%. Non si sono modificati né il valore di creatinina plasmatica né la clearance della creatinina. I livelli plasmatici di colesterolo, inoltre, si sono ridotti da  $210 \pm 48$  a  $192 \pm 34$  mg/dl ( $p < 0.001$ ), così come i livelli di trigliceridi (da  $151 \pm 77$  a  $134 \pm 72$  mg/dl,  $p = 0,022$ ). La proteinuria basale ( $1,63 \pm 1.34$  g/die) si è significativamente ridotta ( $p < 0.001$ ): del 23% al primo mese, del 37% al terzo mese e del 33% all'ultima visita. L'effetto anti-proteiturico sembra essere dose-dipendente e proporzionalmente maggiore rispetto alla riduzione pressoria.

#### ► Proprietà di lercanidipina

Per verificare se gli effetti nefroprotettivi siano specifici dei calcio-antagonisti o di lercanidipina in particolare, Burnier<sup>13</sup> ha condotto una review in cui ha valutato gli effetti renali di due calcio-antagonisti: amlodipina e lercanidipina. I risultati suggeriscono che amlodipina sia, nel complesso, meno efficace in termini di protezione renale rispetto a lercanidipina.

L'effetto benefico di amlodipina nel ritardare la progressione del danno renale è presente solo quando essa è combinata con un bloccante del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Lercanidipina, invece, sembra garantire una protezione renale in maniera simile agli ACE-inibitori, probabilmente grazie al suo meccanismo d'azione che agisce direttamente sulle arteriole afferenti ed efferenti renali. In particolare lercanidipina è un agente di terza generazione vaso-selettivo che agisce attraverso il blocco dei canali L del calcio nelle membrane cellulari<sup>14</sup>. Lercanidipina ha un'elevata lipofilia, che le consente una più graduale insorgenza dell'effetto anti-ipertensivo e una prolungata durata di azione rispetto agli altri calcio-antagonisti<sup>15</sup>. Inoltre, lercanidipina è altamente vaso-selettiva a causa dell'elevata proporzione di canali del calcio di tipo L nelle arterie e ha mostrato un effetto inotropo negativo minore rispetto agli altri bloccanti dei canali del calcio sia in vitro che in vivo<sup>16</sup>. Lercanidipina è, di solito, ben tollerata, con una frequenza di eventi avversi minore rispetto agli altri calcio-antagonisti.

#### ► Combinazione enalapril/lercanidipina e miglioramento del danno endoteliale

Lercanidipina ha precedentemente dimostrato di avere proprietà anti-ossidanti<sup>17</sup>, per cui la combinazione con enalapril potrebbe avere degli effetti additivi. Enalapril, infatti, è in grado di agire positivamente sul rimodellamento delle piccole arterie, un fenomeno che è precoce indicatore di danno d'organo, in quanto aumenta le

resistenze periferiche, riduce l'afflusso di sangue in alcuni distretti periferici e contribuisce alle complicanze dell'ipertensione. Il miglioramento di alcuni fattori di rischio dell'aterosclerosi comprende la riduzione dell'indice di attivazione piastrinica e dei livelli plasmatici della molecola di adesione intercellulare-1. Enalapril ha un effetto dose-dipendente, con la sua massima azione dopo 6-8 ore dalla somministrazione e una durata totale dell'effetto di 24-36 ore<sup>18,19</sup>. A questo proposito De Ciuceis et al.<sup>20</sup> hanno valutato gli effetti a breve termine di una combinazione di enalapril 20 mg/lercanidipina 20 mg rispetto a una combinazione di idroclorotiazide 25 mg/lercanidipina 20 mg sulle alterazioni strutturali delle arteriole renali e sulla distensibilità delle grandi arterie. La combinazione enalapril/lercanidipina ha ridotto le alterazioni strutturali microvascolari, cosa non osservata con idroclorotiazide/lercanidipina. Il miglioramento del danno endoteliale indotto dalla combinazione enalapril/lercanidipina è stato confermato da due recenti studi condotti da Derosa et al. dove sono stati valutati gli effetti di questa combinazione anti-ipertensiva su alcuni marcatori di danno endoteliale<sup>21,22</sup>. Questi Autori hanno valutato gli effetti di enalapril 20 mg, lercanidipina 10 mg, o enalapril/lercanidipina 20/10 mg in combinazione fissa su 359 pazienti ipertesi. Enalapril/lercanidipina ha portato a un maggiore decremento pressorio rispetto alle singole monoterapie e a una maggiore riduzione dei livelli di lipoproteina (a), ligando solubile CD40, mieloperossidasi, fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  e pro-

teina C-reattiva ad alta sensibilità (figure 1 e 2)<sup>21,22</sup>. La combinazione ha, inoltre, portato a un maggiore aumento dei livelli di recettori solubili di glicazione avanzata. Tutti i fattori citati, sono implicati nella disfunzione endoteliale e nello stress ossidativo.

### ► Particolari coorti di pazienti

Per quanto riguarda il trattamento anti-ipertensivo in particolari popolazioni di pazienti, nel tratta-

mento del paziente diabetico bisogna tenere conto della prevenzione delle complicanze macrovascolari, nella cui genesi intervengono, insieme all'iperglicemia, altri fattori di rischio, quali la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa e l'obesità. La correttezza di questo approccio ha ottenuto una conferma dai risultati dello studio Steno-2, che ha affrontato il problema della prevenzione cardiovascolare nel diabete tipo 2 con un approccio multifattoriale<sup>23</sup>. Lo studio ha

Figura 1

#### Riduzione dei livelli di alcuni marcatori di danno endoteliale e di stress ossidativo con enalapril/lercanidipina

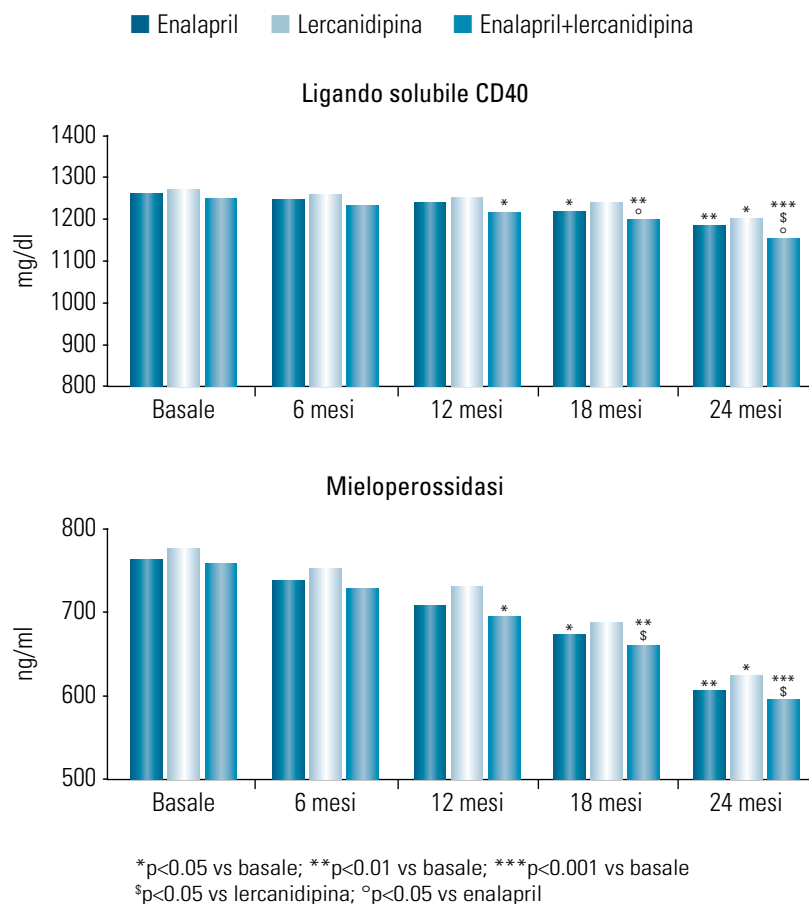
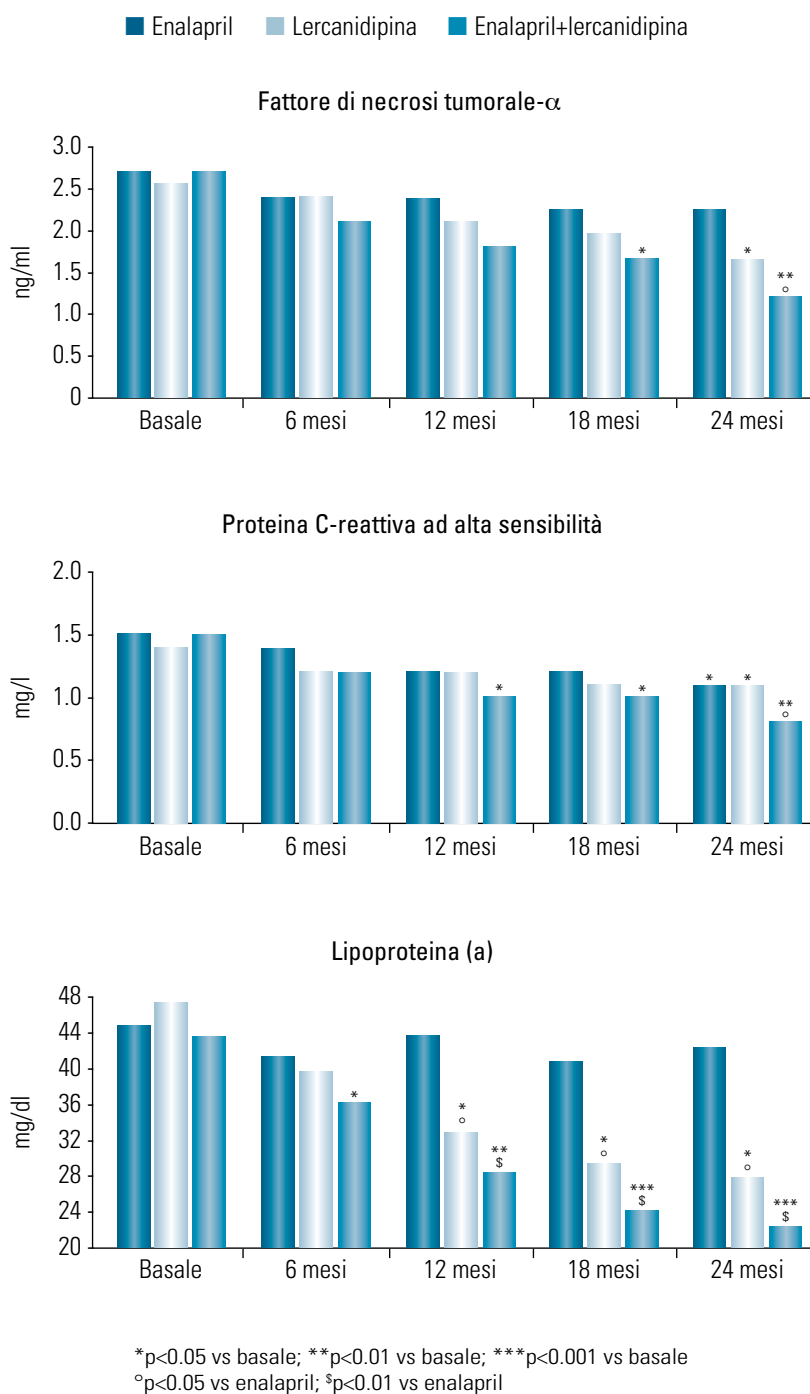


Figura 2

**Riduzione dei livelli di alcuni marcatori di danno endoteliale e di stress ossidativo con enalapril/lercanidipina**



dimostrato che in pazienti con microalbuminuria e durata media di malattia diabetica di 6 anni, un approccio terapeutico integrato per 8 anni, mirato al controllo dell'iperglicemia, della dislipidemia e dell'ipertensione, ha consentito una marcata riduzione del rischio relativo di malattia cardiovascolare, nonché la riduzione del rischio relativo di retinopatia, di nefropatia e di neuropatia autonoma. Le linee guida dell'ipertensione<sup>24</sup> e gli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito<sup>25</sup> stabiliscono che, nel paziente diabetico, il trattamento anti-ipertensivo di prima scelta sia rappresentato dagli ACE-inibitori o dai sartani. L'efficacia e sicurezza della combinazione enalapril/lercanidipina è stata dimostrata da Agrawal et al.<sup>26</sup> che hanno evidenziato che l'aggiunta di lercanidipina a enalapril ha un'efficacia simile all'aggiunta di idroclorotiazide in pazienti diabetici e ipertesi non controllati dal solo ACE-inibitore. Inoltre, il tasso di miglioramento dei valori di pressione arteriosa sembra essere maggiore con enalapril/lercanidipina<sup>26</sup>.

La combinazione enalapril/lercanidipina si è rilevata efficace anche nel paziente anziano, come dimostrato in uno studio condotto da Puig et al.<sup>27</sup>, in cui i pazienti sono stati randomizzati a lercanidipina 10 mg, enalapril 20 mg, enalapril/lercanidipina 20/10 mg e placebo per periodi di 4 settimane ciascuno. Tutti i trattamenti, ad eccezione di placebo, hanno dato una riduzione pressoria, con un maggiore effetto di enalapril/lercanidipina.

Oltre a tutti gli effetti positivi sopra elencati, la combinazione di enalapril/lercanidipina porta an-

che a una riduzione degli effetti collaterali, con una minore incidenza di edemi declivi, e a un aumento dell'aderenza al trattamento da parte del paziente per la riduzione del numero di pillole assunte<sup>5,28</sup>. Questo aspetto è da considerare, soprattutto nel paziente anziano, spesso affetto da più patologie, in cui il numero di compresse assunte è solitamente già elevato.

In conclusione, quindi, la combinazione preconstituita enalapril/lercanidipina potrebbe essere un grande alleato nella pratica clinica, al fine di ottenere non solo una riduzione dei valori pressori, ma anche una serie di effetti pleiotropici tra cui la protezione renale e la riduzione del danno endoteliale. Tutto questo può essere ottenuto con una minore incidenza di effetti collaterali, senza aumentare il numero di compresse assunte.

### Bibliografia

1. JNC 7 writing committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
2. Motwani JG. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002; 3: 72-78.
3. Sica DA. *Drugs* 2002; 62: 44-62.
4. Barrios V, CONTROL RISK Investigators. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 479-485.
5. McInnes GT. *J Hum Hypertens*. 2007; 21: 914-16.
6. Andreadis EA et al. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 491-96.
7. Gojanovic B et al. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008; 9: 1-9.
8. Bangalore S et al. *Am J Med* 2007; 120: 713-19.
9. Egan CG et al. *J Nephrol* 2011; 24: 428-37.
10. Maldonado J et al. *Drugs* 2014; 14: 147-154.
11. Scholze J et al. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 2771-9.
12. Robles NR et al. *Ren Fail* 2010; 32: 192-7.
13. Burnier M. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 1727-35.
14. Epstein M. *Heart Dis* 2001; 3: 398-407.
15. Meredith PA. *Exp Opin Invest Drugs* 1999; 8: 1043-62.
16. McClellan KJ et al. *Drugs* 2000; 60: 1123-40.
17. Incandela L et al. *Int Angiol* 2001; 20: 136-140.
18. Hosomi N et al. *Stroke* 2001; 32: 1539-45.
19. Rosei EA et al; CENTRO (CandEsartaN on aTherosclerotic Risk factors) study investigators. *J Hypertens* 2005; 23: 435-44.
20. De Ciuceis C et al. *Blood Press* 2013; 22: 165-72.
21. Derosa G et al. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8: 422-8.
22. Derosa G et al. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39: 277-85.
23. Gaede P et al. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93.
24. Mancia G et al. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-2219.
25. HYPERLINK <http://www.standarditaliani.it/> - <http://www.standarditaliani.it/>
26. Agrawal R et al. *J Hypertens* 2006; 24: 185-192.
27. Puig JG et al. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 917-24.
28. Burnier M et al. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 790-8.