

Terapia di combinazione e protezione renale nell'ipertensione arteriosa

I vantaggi della terapia antipertensiva con combinazione fissa tra due farmaci sono diversi e riguardano l'efficacia terapeutica, la minimizzazione degli effetti collaterali, la compliance, oltre, talora, una maggiore protezione dal danno d'organo. Alcune combinazioni, come quella tra lercanidipina ed enalapril, sembrano avere uno spiccato effetto nefroprotettivo, dimostrato sia dai singoli farmaci sia dalla combinazione fissa

Lorenzo A. Calò

Dipartimento di Medicina, Nefrologia - Università di Padova - Azienda Ospedaliera di Padova

Lipertensione arteriosa è uno dei più importanti, se non il più importante, fattore di rischio cardiovascolare e renale. Attraverso l'induzione di danno d'organo, questa condizione è infatti in grado di favorire, com'è noto, lo sviluppo di malattia cardio-cerebrovascolare e insufficienza renale¹.

Gli studi epidemiologici mostrano che più del 30% della popolazione generale è ipertesa e questa percentuale supera il 60% nella popolazione anziana². La prevalenza di ipertensione arteriosa è ancora maggiore in pazienti con insufficienza renale - in cui può superare il 90%; oltre il 60% di questi pazienti presenta proteinuria (>300 mg al giorno), noto marker di danno renale e di rischio cardiovascolare². Inoltre, è stata evidenziata una correlazione inversa tra la funzione renale e la prevalenza di ipertensione arteriosa, che è ancora più significativa a filtrati glomerulari più bassi³. In una metanalisi che ha incluso 14 studi con oltre 100.000 pazienti, l'albuminuria è

stata associata a un aumentato rischio di morbilità e di mortalità cardiovascolare⁴. Infine l'associazione tra ipertensione arteriosa e funzione renale è ancora più evidente nei pazienti diabetici⁵.

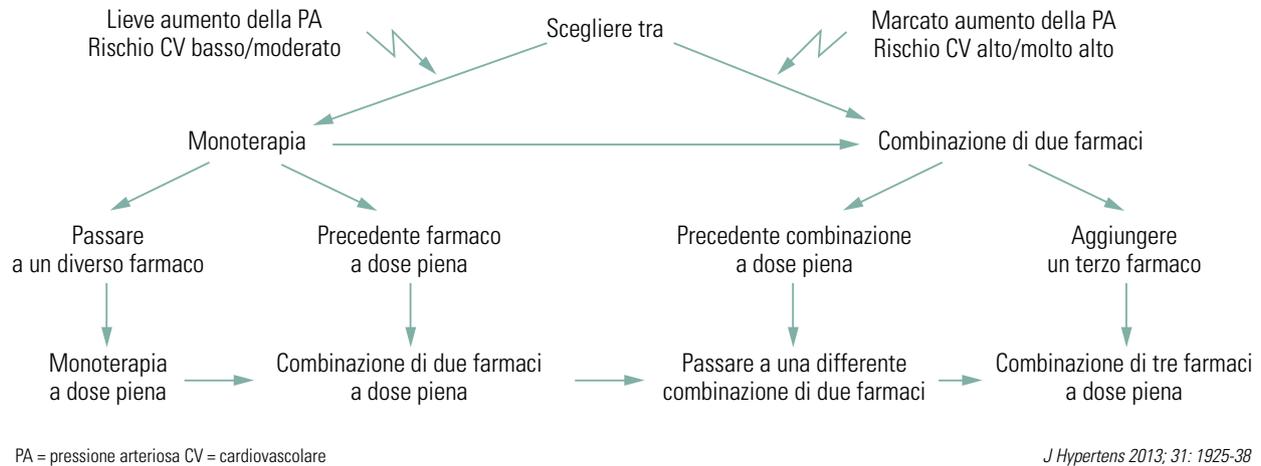
Com'è noto, il rischio associato alla presenza di ipertensione arteriosa è proporzionale ai valori di pressione arteriosa e il loro controllo con la terapia antipertensiva è in grado di diminuire il rischio di eventi cardiovascolari⁶, con il 20% di riduzione degli episodi di cardiopatia ischemica e oltre il 40% delle complicanze cerebrovascolari. Il vantaggio è tanto maggiore quanto migliore è l'entità del controllo pressorio raggiunto. I dati disponibili suggeriscono che purtroppo l'entità del controllo pressorio negli ipertesi è sicuramente ancora insufficiente, con una percentuale di pazienti con pressione arteriosa controllata secondo i target previsti per ottenere i benefici del trattamento e raccomandati dalle Linee Guida, che in Italia risulta inferiore al 40%, analogamente a quanto accade in Europa^{7,8}.

► La terapia di combinazione

Lo scarso successo evidenziato dai dati sul controllo pressorio ha portato le Linee Guida della European Society of Hypertension (ESH) sulla gestione dell'ipertensione arteriosa a dare una particolare enfasi all'importanza del ricorso alla terapia di associazione tra più farmaci antipertensivi¹. Ad oggi il suo impiego è tuttavia piuttosto scarso, rappresentando circa il 40% del trattamento dei pazienti ipertesi. Eppure esistono molte evidenze che dimostrano che l'uso dell'associazione di più farmaci antipertensivi è in grado di ottenere un miglior controllo pressorio¹, superiore a quello ottenuto con il raddoppio del dosaggio del singolo farmaco usato in caso di scarsa risposta alla monoterapia⁹. Inoltre, basandosi sulla stima del profilo di rischio cardiovascolare, le Linee Guida suggeriscono il ricorso alla terapia di combinazione come strategia di elezione nei pazienti che presentano ipertensione di grado più elevato e un profilo di rischio cardiovascolare da elevato a molto elevato¹ (figura 1). I

Figura 1

Indicazioni delle Linee Guida ESH 2013 sull'impiego della monoterapia o della terapia di associazione nell'ipertensione arteriosa per raggiungere i target pressori



vantaggi della terapia di combinazione sono anche ben documentati da un'aumentata efficacia antipertensiva, risultato dell'azione contemporanea su diversi meccanismi e della minore incidenza di eventi avversi dovuti alle possibili risposte compensatorie e/o alle dosi più basse utilizzate¹⁰. A questo si aggiunge un maggior livello di compliance, legata essenzialmente alla maggiore facilità di assunzione grazie alla disponibilità di più farmaci in una singola compressa, che aumenta l'efficacia del trattamento stesso. Questi suggerimenti si accordano perfettamente con gli orientamenti della ricerca, che si sta focalizzando sui potenziali benefici del trattamento antipertensivo oltre a quelli che derivano dalla riduzione della pressione arteriosa, indicando in particolare la protezione d'organo come un obiettivo essenziale della terapia.

Tra le associazioni di farmaci, la combinazione tra un antagonista

del sistema renina-angiotensina, sia esso ACE-inibitore o sartano, e un calcio-antagonista ha ricevuto un'eccellente valutazione clinica e viene indicata dalle Linee Guida come preferenziale¹. Lo studio ACCOMPLISH ha dimostrato una superiorità evidente, a parità di controllo pressorio, dell'associazione tra un ACE-inibitore e un calcio-antagonista rispetto a un ACE-inibitore e un diuretico sulla riduzione dell'incidenza di complicanze coronariche e cerebrovascolari¹¹. L'associazione tra ACE-inibitori e calcio-antagonisti ha prodotto nei pazienti diabetici e in quelli con cardiopatia ischemica cronica un sensibile miglioramento della prognosi^{12,13}, suggerendo un ruolo essenziale di questa associazione negli ipertesi con comorbidità. Gli ACE-inibitori hanno infatti un ottimo profilo terapeutico in termini di prevenzione del danno d'organo e sono tra i farmaci di scelta nei pazienti con malattia cardiovascolare

o renale, mentre i calcio-antagonisti hanno un'ottima efficacia antipertensiva e garantiscono un sicuro effetto antipertensivo.

► **Combinazione fissa lercanidipina/enalapril: la protezione renale**

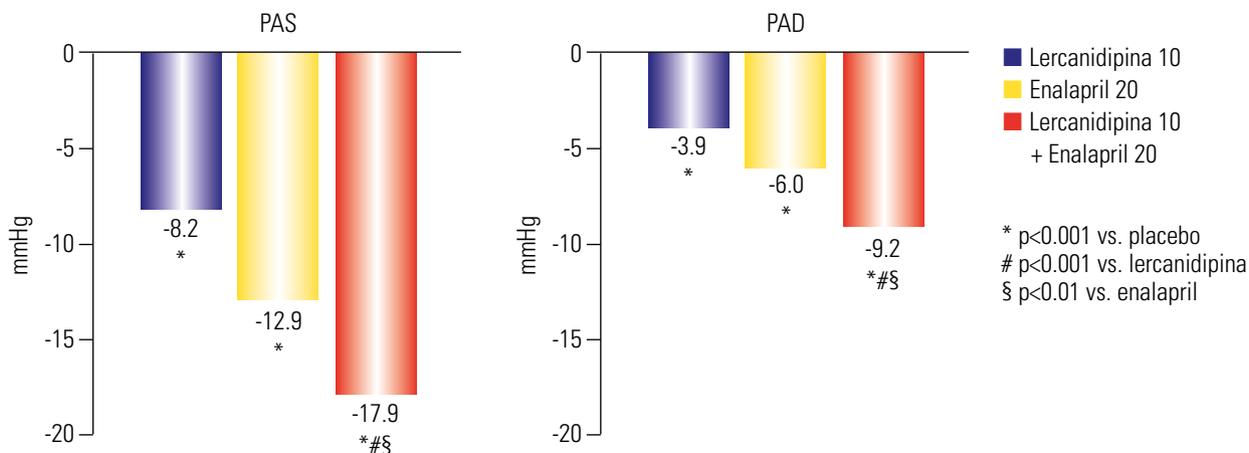
L'associazione di un ACE-inibitore con un calcio-antagonista ha un chiaro razionale fisiopatologico¹⁴ e sembra presentare un notevole effetto sulla nefroprotezione¹⁵.

Di particolare rilevanza per la protezione renale è l'associazione lercanidipina/enalapril, che sembra garantire un'efficacia antipertensiva e un controllo pressorio nettamente superiori alla monoterapia con i singoli farmaci¹⁶ (figura 2).

Con l'aggiunta di lercanidipina 20 mg alla terapia con ACE-inibitori, soprattutto enalapril, o sartani, nel paziente iperteso con malattia renale cronica lieve/moderata sono stati documen-

Figura 2

Variazioni della pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) delle 24 ore in pazienti trattati con lercanidipina 10 mg, enalapril 20 mg o con la combinazione dei due farmaci per un periodo di 4 settimane



J Hum Hypertens 2007; 21: 917-24

tati, oltre a un miglior controllo pressorio, una riduzione della proteinuria e una stabilità nel tempo del filtrato glomerulare^{17,18}, evidenziando così un notevole vantaggio in termini di protezione renale (figura 3).

Scholz et al¹⁹ hanno poi dimostrato che la combinazione fissa enalapril/lercanidipina 20/10, oltre a ridurre la pressione arteriosa e determinare un minore indice di variabilità pressoria alla valutazione con il monitoraggio ambulatoriale, ha anche ridotto significativamente la prevalenza di microalbuminuria dal 14.6% al 6.5% (p<0.001).

Questi effetti nefroprotettivi della combinazione lercanidipina/enalapril si possono correlare sia con gli ormai noti da tempo effetti nefroprotettivi dell'enalapril che con la capacità di lercanidipina di indurre non solo vasodilatazione dell'arteriola afferente, come gli altri calcio-antagonisti diidropiridinici, ma anche dell'arteriola efferente del glomeru-

lo^{17,20}: con questa capacità vasodilatatoria post-glomerulare lercanidipina è in grado di prevenire l'ipertensione intra-glomerulare, uno dei determinanti della induzione/progressione del danno renale.

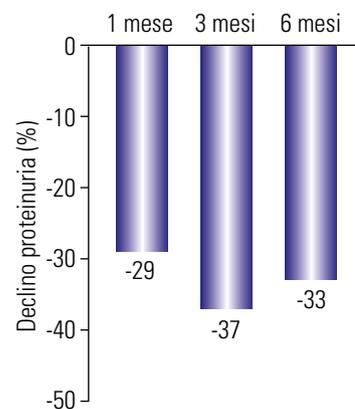
Altri potenziali meccanismi nefroprotettivi accreditati a lercanidipina sono l'inibizione della proliferazione mesangiale, la riduzione dello stress ossidativo^{21,22} (con conseguente maggiore biodisponibilità di ossido nitrico²³), un diretto stimolo alla produzione di ossido nitrico²⁴ e il miglioramento/regressione della disfunzione vascolare in ratti con ipertensione renovascolare²⁵.

► **Conclusioni**

Il principale vantaggio della terapia di combinazione fissa tra due farmaci antipertensivi include una migliore aderenza alla terapia e una minimizzazione della variabilità pressoria. La combinazione di due

Figura 3

Effetti della lercanidipina in pazienti proteinurici trattati con inibitori del sistema renina-angiotensina



Elaborazione grafica di dati testuali
Ren Fail 2010; 32: 192-7

agenti antipertensivi con meccanismi d'azione diversi, inoltre, può essere in grado di fornire una protezione maggiore sul danno d'organo.

no legato a ipertensione arteriosa e sugli eventi cardio-cerebrovascolari e renali.

La combinazione fissa lercanidipina/enalapril si è dimostrata molto efficace nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, con ridotti effetti collaterali compresa la scarsa evidenza di edemi declivi. La particolare enfasi sulla nefroprotezione con l'utilizzo della combinazione fissa tra lercanidipina ed enalapril è basata non solo sugli effetti nefroprotettivi dimostrati singolarmente dai due farmaci, ma anche sulle evidenze ottenute da studi, alcuni dei quali già pubblicati altri in via di pubblicazione, che hanno confermato l'effetto nefroprotettivo nell'uomo della combinazione fissa. Trial clinici a più ampia scala sono tuttavia necessari ma, considerando i dati finora disponibili, il potenziale nefroprotettivo della combinazione fissa lercanidipina/enalapril non potrà che essere confermato ulteriormente.

Bibliografia

1. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1925-38.
2. Martínez-Castelao A, et al. *BMC Nephrol* 2011; 12: 53.
3. Buckalew Jr VM, et al. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 811-21.
4. Matsushita K, et al. *Lancet* 2010; 375: 2073-81.
5. García-Donaire JA, et al. *Blood Press* 2011; 20: 322-34.
6. Law MR1, et al. *BMJ* 2009; 338: b1665.
7. Tocci G, et al. *J Hypertens* 2012; 30: 1065-74.
8. Banegas JR, et al. *Eur Heart J* 2011; 32: 2143-52.
9. Hirohata A, et al. *Atherosclerosis* 2012; 220: 134-8.
10. Fliser D, et al. *Circulation* 2004; 110: 1103-7.
11. Williams B, et al. *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
12. Jamerson K, et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.
13. Weber MA, et al. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 77-85.
14. Laragh JH, Resnick LM. *Kidney Int Suppl* 1988; 25: S162- S174.
15. Bakris GL, et al. *Lancet* 2010; 375: 1173-81.
16. Puig JG, et al. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 917-24.
17. Robles NR, et al. *Ren Fail* 2005; 27: 73-80.
18. Robles NR, et al. *Ren Fail* 2010; 32: 192-7.
19. Scholze J, et al. *Exp Opin Pharmacother* 2011; 12:2771-9.
20. Dalla Vestra M, et al. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17: 259-66.
21. Shultz PJ, Raij L. *Hypertension* 1990; 15 (2 Suppl): I76-80.
22. Epstein M. *J Hypertens Suppl* 1998; 16: S17-S25.
23. Taddei S, et al. *Hypertension* 2003; 41: 950-5.
24. Berkels R, et al. *Pharmacology* 2003; 69: 171-6.
25. Martinez ML, et al. *Eur J Pharmacol* 2008; 591: 224-30.