

Verso una terapia antipertensiva ottimale?

Angela Walmar

Il ricorso all'associazione di farmaci è sempre più frequente e la scelta tra le varie opportunità può non essere facile. Già validata dai risultati dello studio ASCOT-BPLA, l'associazione fissa perindopril arginina/amlodipina è oggi per la prima volta disponibile anche sul mercato italiano

È un dato di fatto che la gestione dell'ipertensione arteriosa continua ad essere ben lontana dall'ottimale, visto che il continuo aumento di questa condizione nella popolazione mondiale è da sempre accompagnato da numeri sconcertanti: circa il 30% degli ipertesi non ha coscienza della propria condizione e non riceve alcun trattamento, mentre del restante 70% che invece assume una qualche terapia, solo il 34% raggiunge gli obiettivi pressori fissati dalle Linee guida (PAS <140 mmHg, PAD <90 mmHg) (*Hypertension* 2003; 42: 1206-52; *J Hyperten* 2007; 25: 1105-87; *J Hyperten* 2009, 27: 2121-58). E questo nonostante le evidenze che il trattamento antipertensivo si traduce in una riduzione dell'incidenza di infarto miocardico (20-25%), scompenso cardiaco (>50%), ictus (35-40%) e in una efficace prevenzione di pericolose comorbilità quali il diabete e le sue complicanze.

■ Uso delle associazioni fisse

L'enunciato, vero per molte monoterapie, è valido anche nel caso la scelta del trattamento cada sulle associazioni di farmaci, un approccio comunque suggerito come ottimale dalle linee guida internazionali, che hanno identificato un ampio ventaglio di possibili associazioni per una gestione ideale dell'ipertensione arteriosa. L'associazione tra l'ACE-inibitore perindopril arginina e il calcioantagonista amlodipina - prima associazione fissa di questi due farmaci disponibili sul mercato italiano (Reaptan®) - può vantare evidenze cliniche ben consolidate. Efficaci in monoterapia, le molecole sono state frequente-

mente prescritte in associazione libera (in pazienti ipertesi e in pazienti coronaropatici) soprattutto dopo la pubblicazione dei dati dello studio ASCOT-BPLA (*Lancet* 2005; 366: 895-906). Il trial, che arruolava oltre 19mila pazienti ipertesi e con almeno altri tre fattori di rischio cardiovascolare, è stato prematuramente interrotto dopo 5.5 anni di follow-up in quanto la differenza tra i due regimi terapeutici in termini di mortalità cardiovascolare (24%) e totale (11%) era in favore dell'associazione perindopril arginina/amlodipina rispetto al confronto con atenololo/bendroflumetiazide.

■ Sinergia di meccanismi

L'entità dei risultati raggiunti nello studio ASCOT-BPLA ha fatto ipotizzare che questi potessero dipendere specificatamente dall'associazione di questi due farmaci. La combinazione di agenti di differenti classi è quindi vantaggiosa in quanto si sfruttano due meccanismi d'azione complementari che possono lavorare sinergicamente. Si tratta inoltre di due principi attivi in grado di coprire l'arco dell'24 ore, senza determinare fenomeni ipotensivi. Perindopril arginina ha infatti un'azione antipertensiva massima tra le 4 e le 6 ore seguenti alla somministrazione e tale effetto si mantiene tra l'87 e il 100% dell'intervallo delle 24 ore; amlodipina ha invece una lenta insorgenza d'azione che non determina ipotensione.

La sinergia di meccanismi di perindopril arginina/amlodipina si traduce quindi in una più efficace capacità di ridurre la pressione arteriosa, come confermato da uno studio con-

dotto su pazienti con ipertensione moderata-severa e severa, con una significativa riduzione media a 60 giorni di PAS e PAD (-41.9/-23.2 mmHg; $p < 0.0001$) e il raggiungimento dei target pressori ($\leq 140/90$ mmHg o $\leq 130/80$ mmHg nei pazienti diabetici) nel 66.1% dei totale dei pazienti, nel 68.3% di quelli non trattati e nel 68.4% di quelli non controllati dalla monoterapia. Interessante osservare che nei pazienti con ipertensione severa la riduzione pressoria a 60 giorni è stata notevole (-63.2/-29.0 mmHg; $p < 0.0001$) e altamente significativa ($p < 0.0001$) (*Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9: 135-42).

■ Un ventaglio di vantaggi

Ma sinergia d'azione significa, in questo caso, anche miglioramento dell'equilibrio fibrinolitico (sovente compromesso nei pazienti con coronaropatia) e aumento della tollerabilità. Le proprietà vasodilatatorie dell'ACE-inibitore sembrano infatti particolarmente efficaci nel ridurre l'edema periferico malleolare, uno dei più significativi effetti collaterali dei calcioantagonisti diidropiridini (lo si registra nel 22% dei pazienti trattati con amlodipina, con una più elevata frequenza nella donna che non nell'uomo). L'edema malleolare è conseguenza di un aumento della pressione capillare idrostatica dovuto alla pronunciata vasodilatazione precapillare. Questo fenomeno è ben contrastato dall'azione dell'ACE-inibitore, che ha la capacità di dilatare i vasi post-capillari, normalizzando così la pressione intracapillare e riducendo l'essudazione di fluidi nell'interstizio (*Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3545-57).