

Terapia antipertensiva di associazione in paziente con livelli pressori non controllati

Donna di 68 anni, coniugata con tre figli, ex impiegata in una agenzia di assicurazione, si presenta occasionalmente in ambulatorio per una sintomatologia tipo sindrome influenzale (tosse produttiva, febbre, astenia, dispnea e faringodinia). Si riscontrano valori di pressione arteriosa pari a 160/95 mmHg. La paziente assume un farmaco ad azione alfa-bloccante, che però ha sospeso arbitrariamente da circa 20 giorni per la comparsa di vertigine, soprattutto posturale, e saltuario riscontro di valori pressori apparentemente nella norma (PAS <140 mmHg).

Claudio Borghi

*Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e Malattie Nefrologiche
Università degli Studi di Bologna
Ospedale Policlinico S. Orsola-Malpighi*

Anamnesi

■ **Familiare e fisiologica:** la paziente è una ex-fumatrice (10 sigarette al giorno per 30 anni, ha smesso da circa 5 anni); segue una dieta ipersodica e ipercalorica, non assume alcolici. Alvo alternante, diuresi nella norma; lieve ortopnea da un mese circa; sovrappeso con adiposità viscerale (peso 75 kg, alt 1.60 cm, circonferenza addominale 92 cm); familiarità per diabete di tipo 2; madre deceduta per infarto del miocardio a 65 anni.

■ **Remota:** all'età di 50 anni è stata posta diagnosi di ipertensione arteriosa trattata con clortalidone con discreto controllo, ma a distanza di 15 anni la terapia antipertensiva viene sospesa per ipopotassiemia (3.3 mmol/l). Successivamente ha iniziato il trattamento con doxazosin 4 mg/die (ore 21.00). Saltuariamente assume FANS non specificati. La paziente effettua di rado visite dal proprio curante per il discreto benessere.

Diagnosi ambulatoriale

Si pone diagnosi di sindrome influenzale impronta tracheo-bronchiale, ipertensione non controllata in paziente con sindrome metabolica e ad elevato profilo di rischio cardiovascolare.

Viene prescritta la terapia della fase

acuta: riposo a letto e antipiretici (paracetamolo), terapia aerosolica con steroide (beclometasone) per 5 giorni, espettoranti per la tosse (acetilcisteina) e un regime dietetico controllato.

Inquadramento clinico cardiovascolare e generale

■ **Esame obiettivo cardiaco:** toni validi, tachicardici con soffio sistolico puntale (2/6); PA 165/90 mmHg in clinostatismo e 160/90 mmHg in ortostatismo, FC 90 bpm in clino e 100 bpm in ortostatismo. Addome trattabile, margine epatico debordante 2 cm dall'arco. Non soffi periombelicali. Circonferenza addominale 92 cm. ABI dx 0.72 - ABI sn 0.80.

Per l'alto profilo di rischio cardiovascolare della paziente si decide di effettuare gli esami di laboratorio e alcuni esami strumentali per l'identificazione del danno d'organo.

▶ Esami strumentali

■ **Rx torace:** OCV ingrandita, segni di iniziale BPCO. Assenza di focolai pleuro-parenchimali in atto.

■ **ECG:** ritmo sinusale con ipertrofia ventricolare sinistra.

■ **Ecocardiogramma:** ipertrofia concentrica con iniziale disfunzione diastolica, insufficienza mitralica lieve-moderata, lieve dilatazione atrio sinistro. E/A 1.5, E 78; A 50; FE% 54.

■ **Ecografia addome+rene:** reni in sede; rene destro di volume normale (DL 12.3 cm); rene sinistro lievemente ridotto (DL 11.6 cm), con presenza di due piccole cisti di 0.6 e 1 cm di diametro. Non idronefrosi, non calcoli.

■ **Prove di funzionalità respiratorie:** deficit di tipo ostruttivo di grado lieve con VEMS/CVF <70%.

■ **Monitoraggio pressorio delle 24 ore:** profilo pressorio che conferma la diagnosi di ipertensione arteriosa. Valori pressori medi delle 24 ore pari a 144/92 mmHg, con valori delle ore di veglia pari a 150/94 mmHg e valori notturni pari a 136/84 mmHg.

■ **Ecografia carotidea:** ispessimento medio-intimale diffuso. A livello della biforcazione carotidea e del tratto prossimale della carotide interna destra si reperta lesione a ecogeneità mista, isoipoecogena, a superficie non regolare: il dato flussimetrico depone per stenosi di grado lieve (non superiore al 50%).

► **Esami di laboratorio**

■ **Funzionalità renale:** creatinina 1.4 mg/dL, azotemia 60 mg/dL, Na 140 mEq/L, K 4.8 mEq/L, uricemia 7.5 mg/dL, VFG 58 (MDRD) mL/min/1.73 m², microalbuminuria 200 mg/die. Rapporto albumina/creatinina 11 mg/mmol.

■ **Parametri metabolici:** colesterolo totale 258 mg/dL, LDL 198 mg/dL, HDL 30 mg/dL, trigliceridi 220 mg/dL, glicemia 111 mg/dL, Hb glicata 6.1%, GOT 40 U/L, GPT 55 U/L.

■ **OGTT (oral glucose tolerance test):** visibile stato 2. Test eseguito in paziente con IFG (*impaired fasting glucose*): alterata tolleranza al glucosio con valore di

glicemia a digiuno di 120 mg/100 mL e, dopo OGTT, il valore a distanza di 2 ore dall'inizio del test di 190 mg/100 mL.

Terapia

In base ai parametri rilevati si decide di prescrivere la seguente terapia: enalapril 20 mg 1 cp ore 8.00, simvastatina 40 mg 1 cp ore 21.00, broncodilatatori a breve durata di azione, dieta iposodica, ipoglicidica e ipolipidica, ipopurinica+aumento dell'attività fisica. Si programma il follow-up di controllo.

Follow-up

All'esame obiettivo cardiaco la paziente presenta toni validi, con soffio sistolico puntale. PA 146/92 mmHg in clinostatismo e 144/90 mmHg in ortostatismo, FC 70 bpm in clino e 72 bpm in ortostatismo. Addome trattabile, margine epatico debordante 2 cm dall'arco. Non soffi periombelicali. Circonferenza addominale 92 cm.

► **Terapia**

Si converte la terapia con solo enalapril 20 mg a una combinazione fissa con lercanidipina 10 mg/die.

► **Follow-up dopo ulteriori 4 settimane**

All'esame obiettivo cardiaco: toni validi, con soffio sistolico puntale. PA 137/80 mmHg in clinostatismo e 128/80 mmHg in ortostatismo, FC 60 bpm in clino e 62 bpm in ortostatismo. Compliance e aderenza ottimale. Assenza di effetti

collaterali segnalati dalla paziente. Il controllo lipidico è migliorato, comunque si decide per aggiunta di ezetimibe 20 mg/die.

■ **Esami ematochimici:** profilo glicemico 101 mg/dL, azotemia 55 mg/dL, creatininemia 1.29 mg/dL.

■ **Monitoraggio pressorio delle 24 ore:** valori pressori medi delle 24 ore pari a 126/80 mmHg, con valori delle ore di veglia pari a 124/80 mmHg e valori notturni pari a 118/76 mmHg.

Commento

Con la terapia di combinazione si è raggiunto un controllo efficace dei valori pressori, in una condizione di rischio cardiovascolare elevato, con una efficace riduzione della pressione sistolica, diastolica e differenziale, oltre al miglioramento del profilo lipidico e compliance e tollerabilità ottimale.

Discussione

La finalità principale della terapia antipertensiva è certamente rappresentata dalla necessità assoluta di ridurre in maniera efficace e persistente i valori di pressione arteriosa a un livello che non sia in grado di nuocere al soggetto e che sia, per contro, in grado di limitare significativamente il potenziale di rischio inteso nel senso di probabilità di sviluppare un evento cardiovascolare fatale o non fatale in un lasso di tempo relativamente prossimo.

Tuttavia, come ampiamente sottolineato nelle linee guida dell'ESH/ESC 2008, nella grande maggioranza dei casi la monoterapia non è sufficiente a controllare i valori

pressori; pertanto, si rende necessario identificare una classe di farmaci come prima scelta, al fine di riportare la pressione arteriosa nell'ambito della normalità. Le linee guida ESH/ESC suggeriscono, prima di iniziare un trattamento farmacologico, una corretta valutazione diagnostica, al fine di potere definire meglio il profilo di rischio cardiovascolare del paziente iperteso.

In presenza di ipertensione arteriosa lieve e moderata e/o quando il rischio cardiovascolare globale non raggiunge livelli elevati, a differenza di quanto veniva suggerito in passato, in quella che veniva definita "terapia a gradini" (cioè introducendo la terapia di associazione solo dopo avere riscontrato l'incompleta efficacia di una monoterapia), le nuove linee guida consigliano due strategie alternative:

- una che prevede di iniziare con monoterapia a basso dosaggio per poi salire a dosaggio pieno o cambiare farmaco se il primo non si dimostra efficace;

- l'altra che suggerisce di iniziare direttamente con un'associazione di due farmaci a basso dosaggio con la possibilità, in caso di non completa efficacia, di incrementare le dosi di entrambi i componenti oppure, in alternativa, aggiungere un terzo farmaco sempre a dosaggio basso.

Questo meccanismo sottolinea che le probabilità di ottenere un adeguato controllo dei valori pressori e delle complicanze dell'ipertensione arteriosa sono più elevate se vengono contemporaneamente utilizzati due farmaci con meccanismi di azione diversi fra loro. Non va, infatti, dimenticato che l'ipertensione

arteriosa riconosce meccanismi patogenetici diversi, che, da individuo a individuo, contribuiscono in proporzioni diverse fra loro al rialzo dei valori pressori.

► Associazione ACE-inibitore e calcio-antagonista

Sulla base di queste considerazioni, si colloca perfettamente nella strategia terapeutica l'associazione fra un ACE-inibitore e un calcio-antagonista. Questa associazione permette di potenziare l'effetto antipertensivo, di bloccare il RAAS e di limitare gli effetti indesiderati.

È noto infatti che la curva dose-risposta della maggior parte dei farmaci antipertensivi può essere molto diversa dalla curva dose-effetti indesiderati, questi ultimi in genere molto più frequenti alle dosi elevate, alle quali non corrispondono altrettanti vantaggi in termini di efficacia.

Non va infine dimenticato il possibile vantaggio dell'utilizzo di associazioni fisse in un'unica compressa, con la prospettiva di migliorare la compliance del paziente alla terapia.

► Specificità di lercanidipina

Nel caso specifico la scelta delle molecole da impiegare poteva essere indirizzata dalle caratteristiche del paziente, in particolare per quanto attiene al tipo di calcio-antagonista.

La lercanidipina è un calcio-antagonista diidropiridinico di terza generazione con forte specificità per i canali L del calcio. Nonostante la lercanidipina abbia un'emivita plasmatica breve, la sua elevata lipofilia, e la conse-

guente alta affinità per il doppio strato lipidico della membrana delle cellule muscolari lisce vascolari, garantisce una lunga durata di azione.

È in grado di ridurre efficacemente i valori di pressione arteriosa in monosomministrazione o in associazione con altri farmaci antipertensivi. La sua efficacia è stata ampiamente dimostrata nel trattamento dei pazienti giovani e di quelli anziani affetti da ipertensione arteriosa e sistolica isolata.

La lercanidipina quindi si contraddistingue per un effetto antipertensivo graduale (riduzione degli effetti collaterali di flushing, cefalea ed edemi periferici rispetto agli altri derivati diidropiridinici); per una lunga durata d'azione (monosomministrazione giornaliera); per un'azione selettiva vascolare che riduce le interferenze sulle miocellule cardiache (assenza di effetti inotropi negativi). È quindi ideale in combinazione per una paziente con scarso controllo della pressione e pregressa incidenza di effetti indesiderati della terapia.

► Effetti a livello metabolico

La lercanidipina inoltre possiede una serie di ulteriori effetti vantaggiosi a livello metabolico. In particolare non modifica il profilo glicemico sia nei pazienti diabetici sia nella popolazione ipertesa in generale quando impiegata in monosomministrazione o con inibitori del RAAS come ACE-inibitori.

Inoltre il farmaco ha dimostrato di essere caratterizzato da effetti ancillari agendo positivamente sulla perossidazione delle lipo-

proteine; questo effetto è probabilmente legato alle proprietà antiossidanti della molecola.

Nel caso specifico quindi non interferisce con il profilo glicemico e potrebbe supportare gli effetti della terapia con statine per ridurre la progressione della ATS.

► Nefroprotezione

Terzo aspetto primario, lercanidipina potrebbe esercitare un certo grado di nefroprotezione sia nel paziente iperteso e diabetico sia nei soggetti con insufficienza renale cronica. Infatti, in studi sperimentali ha dimostrato un duplice effetto vasodilatatore a livello delle arteriole glomerulari afferenti ed efferenti che non è tipico di tutti i calcio-antagonisti. Per questo motivo rappresenta una scelta efficace in questa paziente, che presenta un declino della funzione renale di grado

lieve moderato e che potrebbe non trarre vantaggio da una riduzione della pressione associata alla sola vasodilatazione afferente che caratterizza gli altri calcio-antagonisti.

► Ruolo delle associazioni fisse di antipertensivi

L'utilizzo di associazioni fisse di farmaci antipertensivi è in crescita e si prevede assumerà un ruolo sempre più rilevante nel trattamento dell'ipertensione.

Come è stato ribadito di recente dall'European Society of Hypertension, la terapia di combinazione è terapia di prima scelta nei pazienti ipertesi ad alto rischio cardiovascolare. Inoltre, l'utilizzo di una sola compressa, per un paziente che ne assume giornalmente un numero a volte elevato, aumenta l'adesione alla terapia, rappresentando un im-

portante fattore di successo.

Nella maggior parte dei pazienti ipertesi, in particolare in coloro che presentano altri fattori di rischio associati, è necessario somministrare più di un farmaco antipertensivo per raggiungere e mantenere i livelli di pressione arteriosa desiderati.

L'associazione fissa di lercanidipina ed enalapril consente la somministrazione in un'unica soluzione di due principi attivi molto efficaci.

I benefici della combinazione calcio-antagonista più ACE-inibitore, in particolare l'elevata efficacia e l'ottima tollerabilità, sono confermati dai risultati di diversi trial clinici, che hanno evidenziato come la combinazione calcio-antagonista più ACE-inibitore sia più efficace della combinazione calcio-antagonista più diuretico nel ridurre il rischio cardiovascolare.