

Trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa

Paolo Verdecchia¹, Adolfo Aita², Ketty Savino³, Fabio Angeli⁴

¹ Fondazione Umbra Cuore e Ipertensione-ONLUS e Struttura Complessa di Cardiologia, Ospedale "S. Maria della Misericordia", Perugia;

² Medico di Medicina Generale, USL Umbria 1, Distretto Assisano-Valfabbrica (PG); ³ Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare,

Ospedale "S. Maria della Misericordia" e Università degli Studi di Perugia; ⁴ Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria, Varese e Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS di Tradate (VA)

L'ipertensione arteriosa (IA), il più importante fattore di rischio per complicanze cardiache, cerebrovascolari e per mortalità prematura, è progredita dalla posizione numero 4 nell'anno 1990, alla posizione numero 1 nell'anno 2010, nella "non inviolabile" classifica per fattori di rischio globali per mortalità¹.

Esistono nel mondo più di un miliardo di pazienti ipertesi, di cui 150 milioni residenti in Europa¹. La prevalenza dell'IA è tra il 20 e il 50% tra i soggetti adulti¹. Nonostante l'elevatissimo numero di studi clinici e sperimentali, restano aperti numerosi quesiti relativi alla gestione e al trattamento dei pazienti con IA. Le principali Società scientifiche internazionali e nazionali producono periodicamente linee guida (LG) aggiornate alla letteratura più recente. Nel corso degli ultimi due anni sono state pubblicate due importanti LG in tema di IA: le prime da parte dell'*American College of Cardiology* (ACC) e dell'*American Heart Association* (AHA)², le seconde dall'*European Society of Cardiology* (ESC) e dall'*European Society of Hypertension* (ESH).³

La terapia "non farmacologica"

Tutte le principali LG^{2,3} sottolineano il fatto che la terapia farmacologica dell'IA deve essere associata a misure non farmacologiche, spesso definite come "modificazioni dello stile di vita". La Figura 1 riporta le principali misure "non farmacologiche" indicate dalle LG (riduzione apporto di sale, riduzione sovrappeso, dieta, attività fisica regolare, riduzione apporto alcolico, ecc.). Ciascuna di queste misure può determinare, laddove indicata dalle caratteristiche specifiche del paziente, un discreto calo pressorio^{2,3}. Purtroppo, a differenza della terapia farmacologica, non abbiamo ancora a disposizione studi randomizzati di intervento che abbiano valutato l'impatto delle misure non farmacologiche sugli eventi cardiovascolari maggiori.

Quali farmaci antipertensivi preferire?

Le LG Nordamericane hanno proposto 4 classi farmacologiche (raccomandazione di classe I e livello di evidenza A) per l'inizio del trattamento antipertensivo. Si tratta dei

diuretici tiazidici, dei calcio-antagonisti, dei β -bloccanti, degli ACE-inibitori e dei sartani, con il suggerimento di riservare gli ACE-inibitori, i sartani e i β -bloccanti ai soggetti con cardiopatia ischemica cronica stabile². Le LG nordamericane suggeriscono l'inizio del trattamento in combinazione libera o fissa tra due farmaci nei pazienti con pressione arteriosa (PA) più alta di almeno 20/10 mmHg rispetto al target da raggiungere (in pratica, nei pazienti con PA basale > 150/90 mmHg) (raccomandazione di classe I e livello di evidenza C)².

Le LG europee hanno adottato una posizione più innovativa, e certamente giustificata dalla letteratura, rispetto alle precedenti edizioni. Anzitutto, le LG europee confermano la validità della ben note classi di farmaci antipertensivi (Fig. 2) e indicano che queste classi possono essere combinate tra di loro, con l'eccezione degli ACE-inibitori con i sartani³.

La Figura 3 mostra la flow-chart decisionale proposta dalle LG europee. Come si vede, la monoterapia iniziale è indicata solo in pazienti anziani, fragili o con ipertensione lieve (grado I).

In tutti gli altri casi, **le LG europee rac-**

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Verdecchia P, Aita A, Savino K, et al. Trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa. Rivista SIMG 2020;27(1):42-49.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

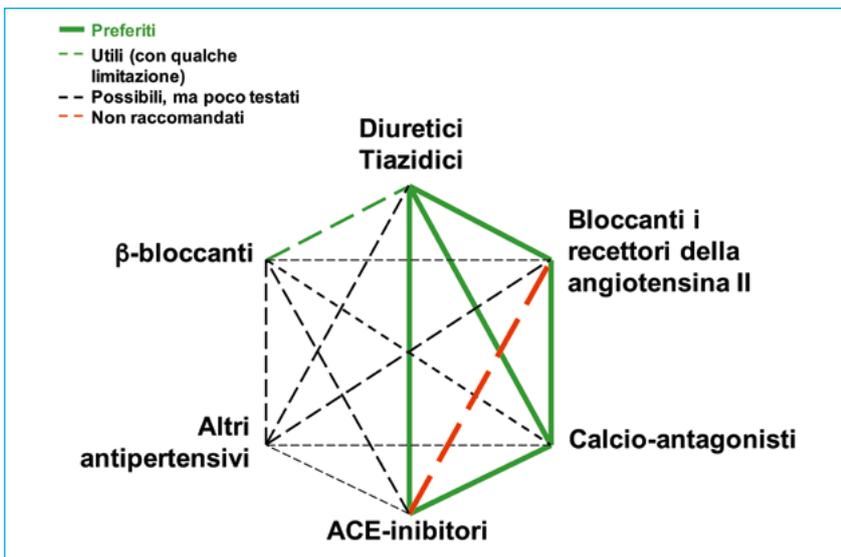
FIGURA 1.

Misure di "stile di vita" nel trattamento dell'IA^{2,3}.

Modificazione	Raccomandazione	Riduzione pressione sistolica (mmHg)
Riduzione peso corporeo	Mantenere indice di massa corporea a 20-25 kg/m ² e circonferenza addome < 94 cm (maschi) e < 80 cm (femmine)	5-20 mmHg (calo di 10 kg)
Dieta DASH	Dieta ricca di frutta e vegetali e povera di grassi	8-14 mmHg
Riduzione apporto di sale	Ridurre l'apporto di sale a meno di 5 g al giorno	2-8 mmHg
Attività fisica	Camminare o correre per almeno 30 minuti al giorno nella maggior parte dei giorni	4-9 mmHg
Moderare il consumo di alcool	Non più di 2 bicchieri di vino al giorno (maschi) o di 1 bicchiere di vino al giorno (femmine)	2-4 mmHg

FIGURA 2.

Farmaci antipertensivi da preferire e loro combinazioni. Raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia e della Società Europea dell'ipertensione Arteriosa³.



ridotta sono consigliati i β-bloccanti e sono controindicati verapamil e diltiazem.

Terapie di combinazione

L'opportunità di un approccio iniziale all'IA con una terapia farmacologica composta da due principi attivi è supportata da vantaggi importanti ben codificati in letteratura (Tab. I) ed evidenziati dalle ultime LG ESC/ESH (European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension). La maggior aderenza del paziente al trattamento è uno dei tanti parametri da tenere in considerazione. Peraltro, l'ipertensione è molto spesso associata ad altre condizioni e patologie

TABELLA I.

Vantaggi della terapia farmacologica di associazione, come sottolineato dalle LG ESC/ESH³.

Maggiore riduzione pressoria anche rispetto alla monoterapia a dosi più elevate
Ridotta eterogeneità in termini di risposta pressoria alla terapia iniziale
Relazione dose-risposta più "ripida" con l'incremento della dose
Nessun aumento significativo degli episodi ipotensivi anche in pazienti con ipertensione di Grado I
Migliore aderenza al trattamento.
Riduzione dell'inerzia terapeutica
Riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (ipertensione di Grado I, HOPE-3)

comandano di iniziare il trattamento, anche in prima battuta, con un'associazione fissa tra un ACE-inibitore (o un sartano) e un calcio-antagonista (o un diuretico).³

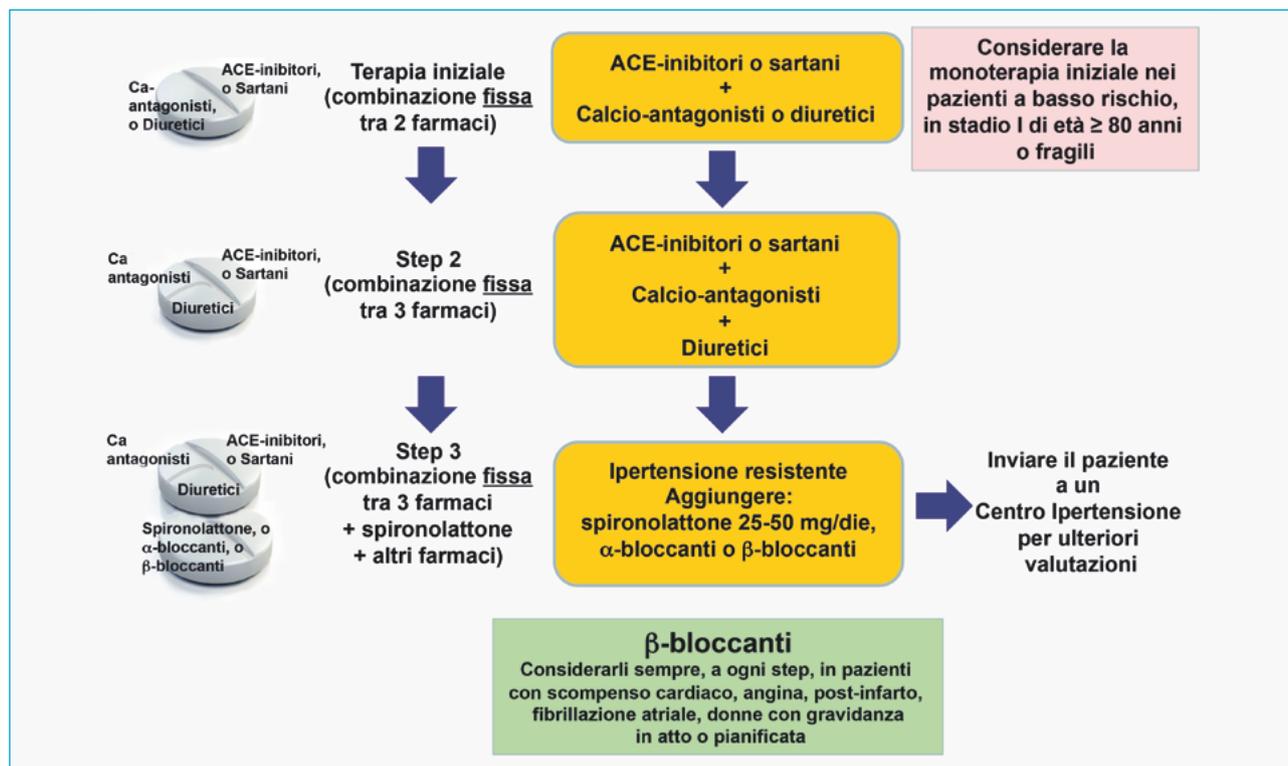
Nei pazienti che non raggiungono il target pressorio, le LG europee consigliano la combinazione fissa a tre farmaci tra ACE-inibitore (o sartano), calcio-antagonista e diuretico. Nei casi, poi, di ipertensione resistente, viene raccomandata l'aggiunta di spironolattone, α-bloccante e/o β-bloccante³. Va notato che le LG europee fanno molto

bene a sottolineare l'impiego dei farmaci antialdosteronici nei pazienti con ipertensione resistente, che in oltre un caso su cinque è associata a un certo grado di iperaldosteronismo⁴.

Naturalmente, queste combinazioni andranno adattate alle eventuali comorbilità, con orientamento su β-bloccanti, ACE-inibitori o sartani in caso di cardiopatia ischemica, su ACE-inibitori, sartani e diuretici dell'ansa in caso di insufficienza renale, e su ACE-inibitori e sartani in caso di diabete. Nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione

FIGURA 3.

Flow-chart decisionale sulla terapia farmacologica dell'IA. Raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia e della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa ³.



concomitanti quali, ad esempio, l'età avanzata, il diabete mellito, l'abitudine al fumo di sigaretta, l'ipertrofia ventricolare sinistra e l'ipercolesterolemia. Si stima che qualsiasi monoterapia sia in grado di ottenere una riduzione del valore sistolico al di sotto dei 140 mmHg soltanto nel 20-25% dei pazienti trattati. Una percentuale ancora più bassa di pazienti raggiungerebbe una riduzione pressoria al di sotto dei 130/80 mmHg ⁵.

Quali combinazioni?

Tra le combinazioni fisse tra farmaci antiipertensivi, un dubbio importante nella pratica clinica riguarda l'impiego del diuretico in prima battuta oppure da riservare ai pazienti nei quali le combinazioni prive di diuretico non abbiano raggiunto il *target* pressorio desiderato. Una prima considerazione da fare è che, a differenza di quanto si riteneva in passato, **i farmaci diuretici non hanno dimostrato alcuna superiorità rispetto alle altre classi far-**

macologiche nella prevenzione dell'infarto miocardico e dell'ictus cerebrale ⁵. Una seconda considerazione riguarda **il diabete di nuova insorgenza, possibile complicanza della terapia diuretica**, soprattutto nei pazienti proni allo sviluppo di diabete o con ipopotassiemia indotta dal diuretico. Esistono solide dimostrazioni che il diabete di nuova insorgenza, potenzialmente indotto dalla terapia diuretica, si associa a un deciso incremento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori ⁷. Uno studio randomizzato in doppio cieco, che ha messo a confronto un ACE-inibitore in associazione fissa con un diuretico con lo stesso ACE-inibitore in associazione fissa con un calcio-antagonista diidropiridinico, ha dimostrato una riduzione significativa, nell'ordine del 20%, degli eventi cardiovascolari maggiori nel gruppo randomizzato all'associazione fissa ACE-inibitore più un calcio-antagonista ⁸.

Ottimizzazione delle combinazioni tra ACE-inibitori e calcio-antagonisti

D'altra parte, anche la scelta della combinazione fissa tra ACE-inibitore e calcio-antagonista deve tenere conto di **esigenze clinicamente importanti legate, in primo luogo, alla tollerabilità e alla durata d'azione**. L'amlodipina, pur assicurando una discreta efficacia antiipertensiva, si associa a edema periferico, spesso insopportabile, in una notevole percentuale di pazienti. **L'effetto edemigeno dell'amlodipina non sembra imputabile a un effetto "di classe", quanto piuttosto a un effetto molecola-specifico, poiché significativamente inferiore con altri farmaci calcio-antagonisti diidropiridinici, come la lercanidipina**, anche a parità di effetto antiipertensivo ^{9,10}. Altri studi controllati e in doppio cieco hanno confermato l'efficacia e la tollerabilità della lercanidipina in associazione con un ACE-inibitore, l'enalapril ¹¹.

Un'altra esigenza importante delle combinazioni fisse tra farmaci antipertensivi riguarda la **durata del loro effetto ipotensivante nelle 24 ore**. La Figura 4 mostra i risultati di uno studio randomizzato e in doppio cieco, di confronto tra enalapril, lercanidipina e la loro combinazione ¹². Come si vede, la combinazione tra enalapril e lercanidipina ha ridotto in misura importante non solo i livelli di PA clinica, ma anche quelli di PA ambulatoriale nelle 24 ore, in misura superiore rispetto all'enalapril o alla lercanidipina somministrate in monoterapia. Inoltre, l'effetto antipertensivo della lercanidipina si è dimostrato essere persistente e dose-dipendente, con effetti sia in termini di danno d'organo che di microcircolo ¹³.

Questi dati configurano l'opportunità di impiego dell'associazione tra la lercanidipina e l'enalapril in un'ampia e varie-

gata popolazione di pazienti in cui ci si ponga l'obiettivo, certamente ambizioso sul piano clinico, di ottenere non solo il raggiungimento dei target pressori, ma anche la prevenzione e/o regressione del danno d'organo.

Focus sulla lercanidipina

Caratteristiche generali

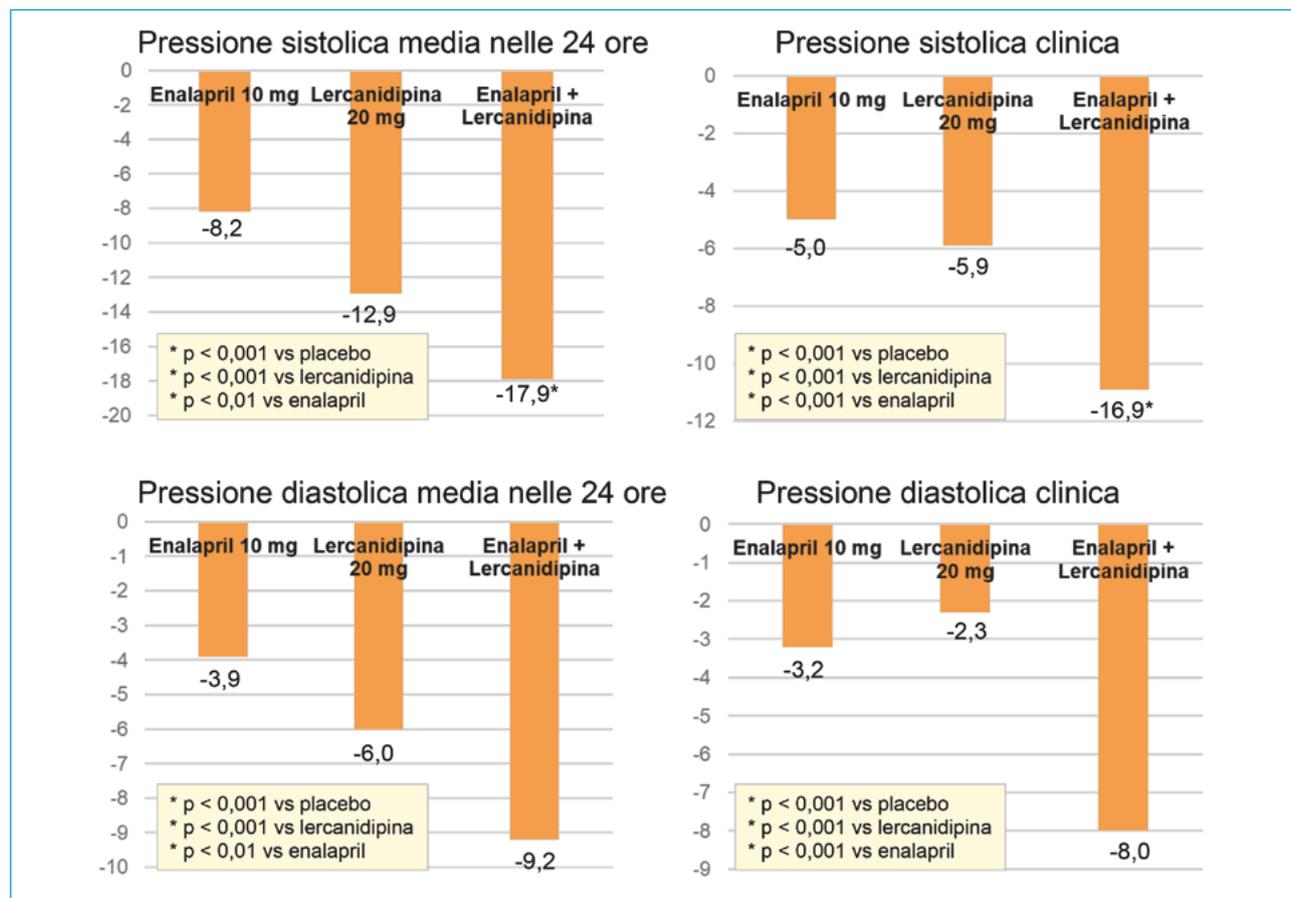
La lercanidipina è un farmaco calcio-antagonista diidropiridinico di terza generazione ¹⁴, dotato di **tre caratteristiche farmacologiche specifiche e peculiari: elevata selettività vascolare, inizio di azione graduale, lunga durata di azione** ⁹. Studi farmacologici comparativi tra diversi farmaci calcio-antagonisti diidropiridinici hanno dimostrato che, in termini di affinità per i recettori del Ca⁺⁺ di

tipo L (quelli situati sulla parete dei vasi arteriolari), viene al primo posto la lercanidipina, seguita dalla nifedipina e quindi dall'amlodipina ⁹. L'elevata affinità della lercanidipina per la parete dei vasi, dovuta anche all'elevata lipofilicità della molecola che spiega la facile penetrazione e la persistenza del farmaco all'interno dello strato fosfolipidico della membrana cellulare, spiega la persistenza dell'effetto farmacologico, nel nostro caso quello antipertensivo, anche dopo la riduzione dei livelli plasmatici del farmaco ^{9,14}.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento intestinale della lercanidipina è rapido: il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto nell'arco di 1,5-3 ore e l'eliminazione segue un andamento bifasico, con un'emivita complessiva di 8-10,5 ore ¹⁵. Tuttavia, per le ragioni sopra esposte (selettività

FIGURA 4.

Associazione fissa tra enalapril e lercanidipina. Studio randomizzato di confronto con enalapril e lercanidipina in monoterapia.



e persistenza dell'azione a livello della parete arteriolare), la durata dell'effetto antipertensivo del farmaco eccede l'emivita plasmatica.

Esiste una vastissima letteratura scientifica sulla lercanidipina. Grassi et al. hanno identificato, utilizzando la parola chiave "lercanidipina", ben 251 lavori scientifici su questa molecola, comparsi negli ultimi anni¹⁵. In particolare, una sintesi dei principali lavori di confronto tra la lercanidipina e gli altri calcio-antagonisti diidropiridinici è riportata in Tabella II.

Effetto antipertensivo

La Tabella II riporta i risultati dei principali lavori di confronto tra la lercanidipina e gli altri calcio-antagonisti diidropiridinici. Nel complesso, questi e altri studi hanno dimostrato un **effetto antipertensivo persistente nelle 24 ore** e associato a una riduzione della variabilità pressoria e dell'incremento pressorio nelle prime ore della mattina¹⁵.

Effetti antiossidanti e antinfiammatori

È stato dimostrato che in pazienti ipertesi la lercanidipina aumenta la biodisponibilità di ossido di azoto (NO) a livello endoteliale, con conseguente effetto vasodilatatore NO-dipendente, che si somma a quello ottenuto dall'inibizione dei recettori del Ca⁺⁺ di tipo L¹⁶. Si tratta di un importante effetto di questa molecola, che porta a una riduzione dello stress ossidativo e infiammatorio di parete, con conseguente inibizione della proliferazione neointimale e delle cellule muscolari lisce¹⁷. Ne deriva, in sostanza, un **effetto inibitore sulla crescita della placca aterosclerotica**, oltre che di stimolo alla sua regressione¹⁵.

Modificazione della struttura dei vasi

Studi controllati hanno dimostrato che la lercanidipina è in grado di indurre regressioni delle modificazioni vascolari microstrutturali a livello retinico, evidenziate dalla progressiva riduzione del rapporto tra spessore della parete e lume del vaso^{18,19}. È verosimile che tali effetti siano in larga parte ascrivibili all'azione antiossidante e antinfiammatoria sopra descritta¹⁵.

Effetti sul sistema nervoso simpatico

Studi eseguiti con monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di noradrenalina, ovvero con determinazione della microneurografia, hanno dimostrato che **la lercanidipina non induce, a differenza della nifedipina e della felodipina, uno stato di iperattivazione del sistema nervoso simpatico**¹⁵. Il dato è di estremo interesse in considerazione dei potenziali effetti avversi dell'iperattivazione del sistema nervoso simpatico nel lungo termine¹⁵.

Protezione renale

Un ulteriore beneficio emerso negli studi clinici sulla lercanidipina riguarda la protezione renale (nefroprotezione). È noto che gli ACE-inibitori, come l'enalapril, prevengono l'ipertensione intraglomerulare e l'iperfiltrazione attraverso un meccanismo di vasodilatazione dell'arteriola efferente, indotto dalla ridotta sintesi di angiotensina II. Per quanto riguarda la lercanidipina, si è visto che, a seguito del suo effetto vasodilatatore altamente selettivo sui recettori del calcio di tipo T, situati molto abbondantemente a livello dell'arteriola glomerulare efferente, **contribuisce a facilitare lo "svuotamento" del glomerulo, prevenendo quindi ipertensione glomerulare, iperfiltrazione e proteinuria**⁶. In effetti, è stato dimostrato che in pazienti diabetici con microalbuminuria, la lercanidipina ha ridotto l'escrezione urinaria di albumina, effetto secondario all'ipertensione glomerulare, in misura analoga a quella di un ACE-inibitore²⁰.

In linea con questi riscontri sono i risultati dello studio ZAFRA (*ZAndip en Función Renal Alterada*)²¹ che ha documentato un'elevata efficacia antipertensiva e un buon profilo di tollerabilità della lercanidipina in pazienti con insufficienza renale cronica, oltre alla riduzione della colesterolemia²¹. Quest'ultima, insieme alla riduzione della trigliceridemia, è stata confermata da uno studio successivo²², che ha ulteriormente evidenziato il notevole effetto anti-proteinurico della lercanidipina in pazienti trattati precedentemente con ACE-inibitori o inibitori dell'angiotensina II (riduzione della proteinuria del 23, 37 e 33% rispettivamente dopo 1, 3 e 6 mesi di trattamento con lercanidipina 20 mg/die)²².

Tollerabilità

Il profilo di sicurezza è un elemento fondamentale nella scelta di un farmaco antipertensivo, soprattutto in alcune popolazioni particolari di pazienti. Negli studi clinici, controllati e non controllati^{11,23}, la lercanidipina è risultata generalmente ben tollerata. Non si sono manifestate alterazioni significative della frequenza cardiaca, la frequenza di eventi avversi è risultata compresa tra l'11,5 e l'11,8% e l'interruzione del trattamento si è verificata nell'1-2% dei pazienti. A parità di efficacia con l'amlodipina, la lercanidipina ha mostrato una più bassa incidenza di edemi perimalleolari²³. Un dato interessante riguarda l'associazione lercanidipina-enalapril 20/20 mg, che, in uno studio randomizzato condotto in 100 centri di 7 paesi europei su oltre 1.000 pazienti ipertesi, ha consentito di ridurre l'incidenza degli effetti indesiderati rispetto a quella dei singoli componenti (Fig. 5).¹¹

Particolari tipologie di pazienti

Alcuni importanti studi sono stati eseguiti specificamente nel **paziente iperteso anziano** (COHORT, *ELderly and Lercanidipine trial* e AGATE). Lo studio COHORT ha dimostrato una riduzione pressoria (-29,6/-14,5 mmHg) e un indice di responder più basso e dopo suo incremento) sovrapponibile tra la lercanidipina e i due calcio-antagonisti di confronto (amlodipina e lacidipina). Lo studio *ELderly and Lercanidipine* ha evidenziato un'efficacia maggiore della lercanidipina e della nifedipina GITS sui valori diastolici rispetto alla lacidipina. Lo studio AGATE ha documentato che l'efficacia della lercanidipina non mostra differenze significative nei soggetti d'età < 65 anni.

In pazienti con **ipertensione sistolica isolata**, la lercanidipina si è associata a un tasso significativamente più elevato di "responder" dopo 8 settimane di trattamento rispetto alla lacidipina (65 vs 50%, p = 0,04).²⁴

Sono stati valutati anche gli effetti della lercanidipina su declino cognitivo e demenza, importanti implicazioni indesiderate a lungo termine dell'IA. Uno studio longitudinale ha reclutato 467 pazienti

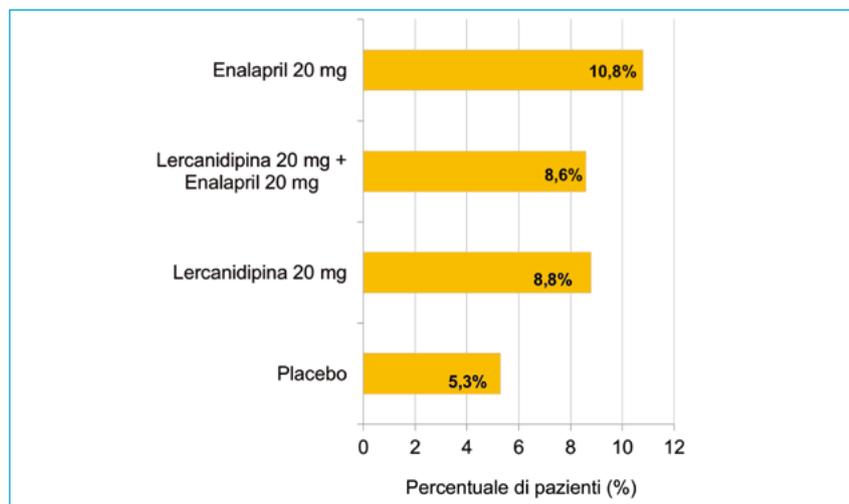
TABELLA II.

Principali studi controllati di confronto tra la lercanidipina e altri calcio-antagonisti diidropiridinici.

Referenza Bibliografica	N.	Disegno	Farmaci e dosaggio	Durata trattamento	Risultati principali
De Giorgio et al., 1999	20	Controllato, doppia cecità	Lercanidipina 20 mg Amlodipina 10 mg	4 settimane	Lercanidipina simile all'amlodipina in termini di riduzione della PA ambulatoriale nelle 24 ore
Macchiarulo et al., 2001	110	Randomizzato	Lercanidipina 10 mg Felodipina ER 10 mg Amlodipina 10 mg Nifedipina 40-60 mg Verapamil 240 mg	4 mesi	Riduzione pressoria (in percentuale): • nifedipina > lercanidipina > amlodipina > verapamil > felodipina
Romito et al., 2002 LEAD Study	250	Randomizzato	Lercanidipina 10-20 mg Felodipina 10-20 mg Nifedipina a lento rilascio (GITS) 30-60 mg	8 settimane	Lercanidipina equivalente alla felodipina e alla nifedipina Passaggio al dosaggio più elevato: • lercanidipina 20 mg: 15,7% • felodipina 20 mg: 13% • nifedipina 60 mg: 13,4%
Leonetti et al., 2002 Zanchetti et al., 2003 COHORT Study (pazienti di età > 60 anni)	828	Randomizzato, doppia cecità	Lercanidipina 10-20 mg Amlodipina 5-10 mg Lacidipina 2-4 mg	12 mesi	Tasso di risposta terapeutica: • lercanidipina 10 mg: 52% • amlodipina 5 mg: 56% • lacidipina 2 mg: 47% Passaggio al dosaggio più elevato: • lercanidipina 20 mg: 22% • amlodipina 10 mg: 23% • lacidipina 4 mg: 24% In aggiunta: • lercanidipina: 26% • amlodipina: 21% • lacidipina: 29%
Cherubini et al., 2003 ELLE Study (anziani)	324	Randomizzato, doppia cecità	Lercanidipina 5-10 mg Lacidipina 2-4 mg Nifedipina GITS 30-60 mg	24 settimane	Passaggio al dosaggio più elevato: • lercanidipina: 14% • lacidipina: 19% • nifedipina: 11%
Grassi et al. 2003	28	Randomizzato, doppia cecità	Lercanidipina 10 mg Felodipina 10 mg	3 mesi	Lercanidipina migliore della felodipina sulla riduzione della attivazione simpatica Lercanidipina equivalente alla felodipina sulla riduzione della PA
Millar-Craig et al., 2003	222	Randomizzato, doppia cecità, "double-dummy"	Lercanidipina 10-20 mg Lacidipina 2-4 mg	4-5 mesi	Lercanidipina equivalente alla lacidipina sulla riduzione della PA Passaggio al dosaggio più elevato: • lercanidipina: 61% • lacidipina: 67% Lercanidipina equivalente alla lacidipina sulla riduzione della PA ambulatoriale nelle 24 ore
Lund Johansen et al., 2003	92	Randomizzato	Lercanidipina 10-20 mg Amlodipina 10-20 mg	8 settimane	Lercanidipina 20 mg equivalente all'amlodipina 10 mg sulla riduzione della PA
Casiglia et al., 2004	54	Randomizzato	Lercanidipina 10-20 mg Manidipina 10-20 mg	3 mesi	Lercanidipina equivalente alla manidipina sulla riduzione della PA Passaggio a 20 mg: • lercanidipina: 22% • manidipina: 28% Lercanidipina equivalente alla manidipina sulla riduzione della PA ambulatoriale nelle 24 ore
Barrios et al., 2008 TOLERANCE Study	650	Randomizzato	Lercanidipina 20 mg Amlodipina 10 mg	Almeno 1 mese	Lercanidipina 20 mg equivalente all'amlodipina 10 mg sulla riduzione della PA

FIGURA 5.

Frequenza di effetti indesiderati con enalapril, lercanidipina e loro associazione in uno studio controllato con placebo eseguito in oltre 1.000 pazienti con IA¹¹.



ipertesi ultraquarantenni, trattati per 6 mesi con lercanidipina, con possibilità di aggiunta di altre terapie in caso di mancato raggiungimento del target pressorio. Al termine dello studio il 98% dei soggetti erano ancora in trattamento con lercanidipina. I valori pressori hanno mostrato una riduzione

media da 154/95 mmHg a 135/81 mmHg, con normalizzazione pressoria nel 68% dei pazienti. In questi pazienti la funzione cognitiva ha registrato un miglioramento, in particolare nel sottogruppo dei pazienti che aveva raggiunto un adeguato controllo pressorio²⁵.

Conclusioni

Abbiamo oggi a disposizione numerosi farmaci antipertensivi efficaci e ben tollerati, da soli o combinati in associazioni libere e fisse che, se opportunamente somministrati, sono in grado di ridurre significativamente i livelli di PA. Le recenti LG della Società Europea di Cardiologia raccomandano di utilizzare alcune associazioni fisse come terapia iniziale nella maggior parte dei pazienti ipertesi. In questo contesto, vari studi clinici suggeriscono l'utilità di **iniziare il trattamento con una combinazione fissa tra un ACE-inibitore e un calcio-antagonista diidropiridinico, riservando il diuretico ai pazienti con PA ancora non ben controllata.**

Tali combinazioni debbono ovviamente rispondere al requisito di efficacia costante nelle 24 ore e buona tollerabilità. **La combinazione tra enalapril e lercanidipina ha dimostrato, in numerose ricerche cliniche controllate e in doppio cieco, un effetto antipertensivo statisticamente significativo e clinicamente rilevante al monitoraggio ambulatoriale nelle 24 ore, associato a una buona tollerabilità (minor incidenza di edemi rispetto all'amlodipina) e protezione renale.**

Messaggi chiave

1. La terapia farmacologica dell'IA deve essere sempre iniziata in tutti i pazienti con PA persistentemente $\geq 140/90$ mmHg indipendentemente dal tipo e dal numero di fattori di rischio concomitanti. I farmaci antipertensivi da considerare in prima battuta sono gli ACE-inibitori, i calcio-antagonisti, i sartani, i diuretici, i β -bloccanti e le altre classi farmacologiche (α -bloccanti, simpaticolitici).
2. L'obiettivo della terapia è quello di far scendere la PA almeno al di sotto dei 140/90 mmHg e anche a livelli più bassi se ben tollerati dal paziente.
3. Nella maggior parte dei pazienti ipertesi la terapia deve essere iniziata con una combinazione fissa a 2 farmaci ad azione complementare e sinergica. Esempio: ACE-inibitori e calcio-antagonisti o comunque farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina associati a calcio-antagonisti o a diuretici. Attenzione al diabete mellito come possibile complicanza della terapia diuretica. Le associazioni tra diuretici e β -bloccanti andrebbero usate con cautela e le associazione tra ACE-inibitori e sartani andrebbero evitate.
4. Tra le associazioni tra ACE-inibitori e calcio-antagonisti vanno preferite quelle in grado di minimizzare gli effetti collaterali e di aumentare la durata d'azione. L'associazione fissa enalapril-lercanidipina ha dimostrato, in numerosi studi, un'ottima tollerabilità (minore incidenza di edema rispetto all'amlodipina) e un effetto antipertensivo protratto nelle 24 ore.
5. La lercanidipina è un farmaco calcio-antagonista diidropiridinico di terza generazione dotato di elevata selettività vascolare, inizio di azione graduale, lunga durata di azione. Oltre a essere associato a un minor rischio di edema periferico rispetto all'amlodipina, ha importanti effetti di nefroprotezione e di riduzione delle lesioni aterosclerotiche vascolari, verosimilmente secondari a un effetto antiossidante e antinfiammatorio di parete.

Bibliografia

- 1 Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mmHg, 1990-2015. *JAMA* 2017;317:165-82.
- 2 Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127-248.
- 3 Williams B, Mancia G, Spiering W, et al., Group ESCSD. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>; ehy339
- 4 Rossi GP, Pessina AC, Mantero F. Primary Aldosteronism Prevalence in Italy Study I. More fuel to the debate on the "epidemics of primary aldosteronism". *Hypertension* 2008;51:e1-2; author reply e3.
- 5 Mancia G, Tsioufis K. Current perspective on the use of calcium channel blockers to treat hypertensive patients: the role of lercanidipine. *Future Cardiol* 2019;15:259-66.
- 6 Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
- 7 Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. New-onset diabetes, antihypertensive treatment, and outcome. *Hypertension* 2007;50:459-60.
- 8 Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
- 9 Brixius K, Gross T, Tossios P, et al. Increased vascular selectivity and prolonged pharmacological efficacy of the L-type Ca²⁺ channel antagonist lercanidipine in human cardiovascular tissue. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005;32:708-13.
- 10 Pedrinelli R, Dell'Omo G, Nuti M, et al. Heterogeneous effect of calcium antagonists on leg oedema: a comparison of amlodipine versus lercanidipine in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003;21:1969-73.
- 11 Mancia G, Coca A, Chazova I, et al. Effects on office and home blood pressure of the lercanidipine-enalapril combination in patients with Stage 2 hypertension: a European randomized, controlled clinical trial. *J Hypertens* 2014;32:1700-7; discussion 1707.
- 12 Puig JG, Calvo C, Luurila O, et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. *J Hum Hypertens* 2007;21:917-24.
- 13 Rizzoni D. Dose-response effect of the lercanidipine/enalapril combination: a pooled analysis. *Curr Med Res Opin* 2016;32:17-23.
- 14 McClellan KJ, Jarvis B. Lercanidipine: a review of its use in hypertension. *Drugs* 2000;60:1123-40.
- 15 Grassi G, Robles NR, Seravalle G, et al. Lercanidipine in the Management of Hypertension: an Update. *J Pharmacol Pharmacother* 2017;8:155-65.
- 16 Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Calcium antagonist treatment by lercanidipine prevents hyperpolarization in essential hypertension. *Hypertension* 2003;41:950-55.
- 17 Wu JR, Liou SF, Lin SW, et al. Lercanidipine inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation via reducing intracellular reactive oxygen species and inactivating Ras-ERK1/2 signaling. *Pharmacol Res* 2009;59:48-56.
- 18 De Ciuceis C, Salvetti M, Rossini C, et al. Effect of antihypertensive treatment on microvascular structure, central blood pressure and oxidative stress in patients with mild essential hypertension. *J Hypertens* 2014;32:565-74.
- 19 Grassi G, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, et al. Effects of long-term lercanidipine or hydrochlorothiazide administration on hypertension-related vascular structural changes. *Blood Press* 2006;15:268-74.
- 20 Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:259-66.
- 21 Robles NR, Ocon J, Gomez CF, et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 2005;27:73-80.
- 22 Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG, et al. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs. *Ren Fail* 2010;32:192-7.
- 23 Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, et al. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002;15:932-40.
- 24 Millar-Craig M, Shaffu B, Greenough A, et al. Lercanidipine vs lacidipine in isolated systolic hypertension. *J Hum Hypertens* 2003;17:799-806.
- 25 Tisaire-Sanchez J, Roma J, Camacho-Azcargorta I, et al. Assessment of cognitive function in patients with essential hypertension treated with lercanidipine. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2:491-8.