

9
NOVEMBRE
10



OTTICA RESPIRO

IL PAZIENTE AL CENTRO

VERONA 2018
HOTEL LEON D'ORO

OTTICA RESPIRO
Verona, 09-10 Novembre 2018

**IPERTENSIONE ARTERIOSA SISTEMICA
NEL PAZIENTE RESPIRATORIO**

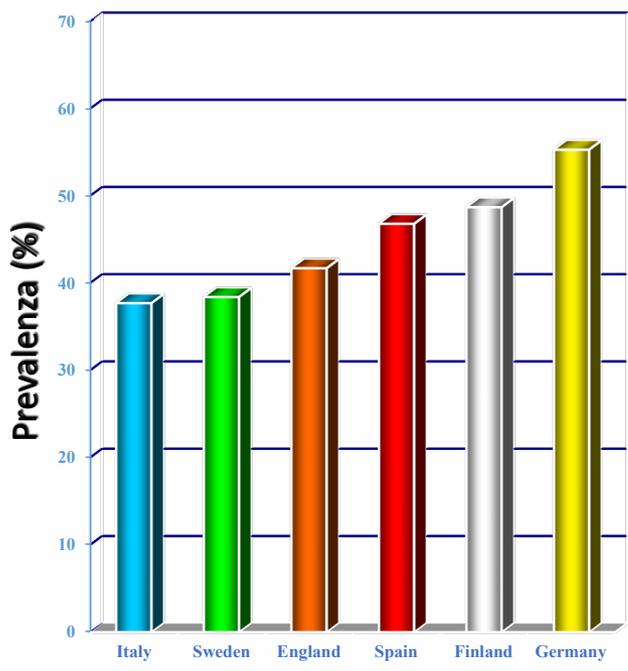
Dott.ssa Chiara Lonati
UO Medicina Generale
Centro Ipertensione Arteriosa
Ospedale San Giuseppe, Milano

I Numeri dell'Ipertensione Arteriosa a Livello Planetario

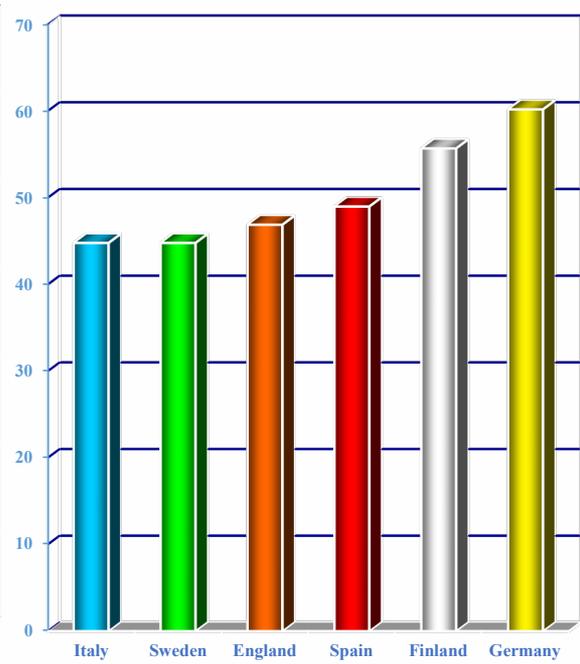
- Nel 2015 la prevalenza globale dell'ipertensione arteriosa è stata stimata pari a 1.13 miliardi, circa il 30-45% della popolazione mondiale adulta.
- La prevalenza dell'ipertensione arteriosa supera il 60% nei soggetti di età superiore ai 60 anni.
- Si stima che entro il 2025 la prevalenza globale dell'ipertensione arteriosa aumenterà del 15-20%, raggiungendo 1.5 miliardi.
- 7.6 milioni di morti premature / anno (13.6% del totale).
- 92 milioni di anni di disabilità (6.0% del totale).
- 54% degli ictus, 47% delle cardiopatie ischemiche.
- 70 miliardi di dollari all'anno per l'insufficiente controllo della pressione (10% della spesa mondiale annua per la salute).

Prevalenza di Ipertensione Arteriosa in Soggetti di Età Compresa tra 35 e 64 Anni in 6 Paesi Europei

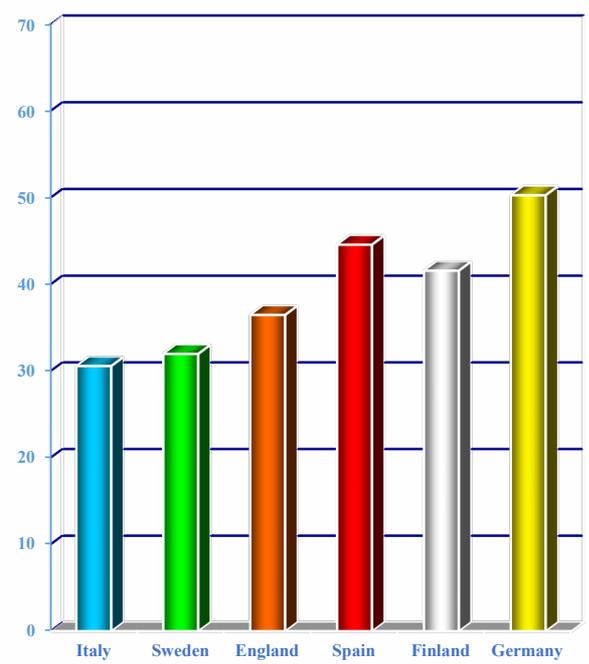
Tutti



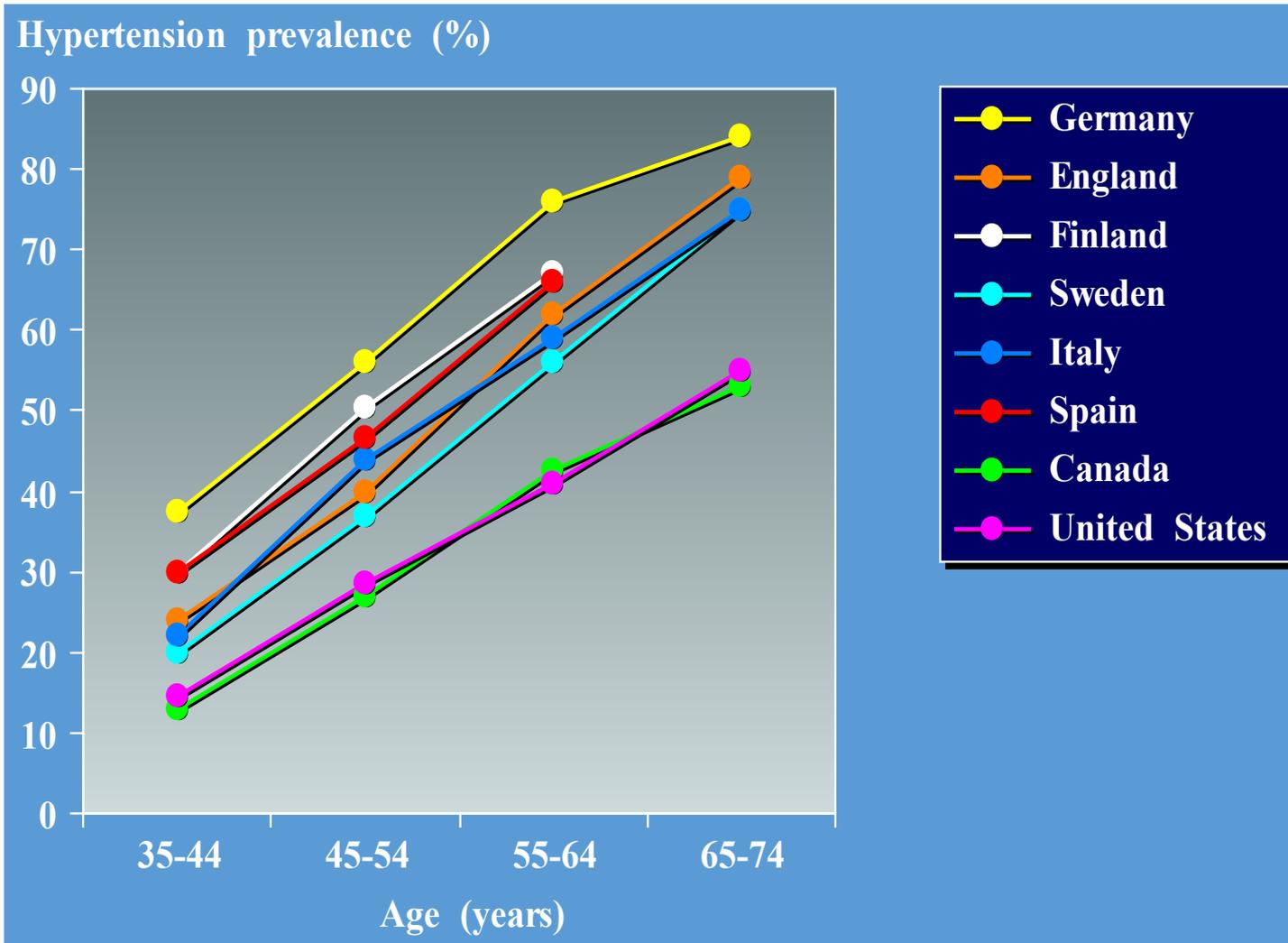
Uomini



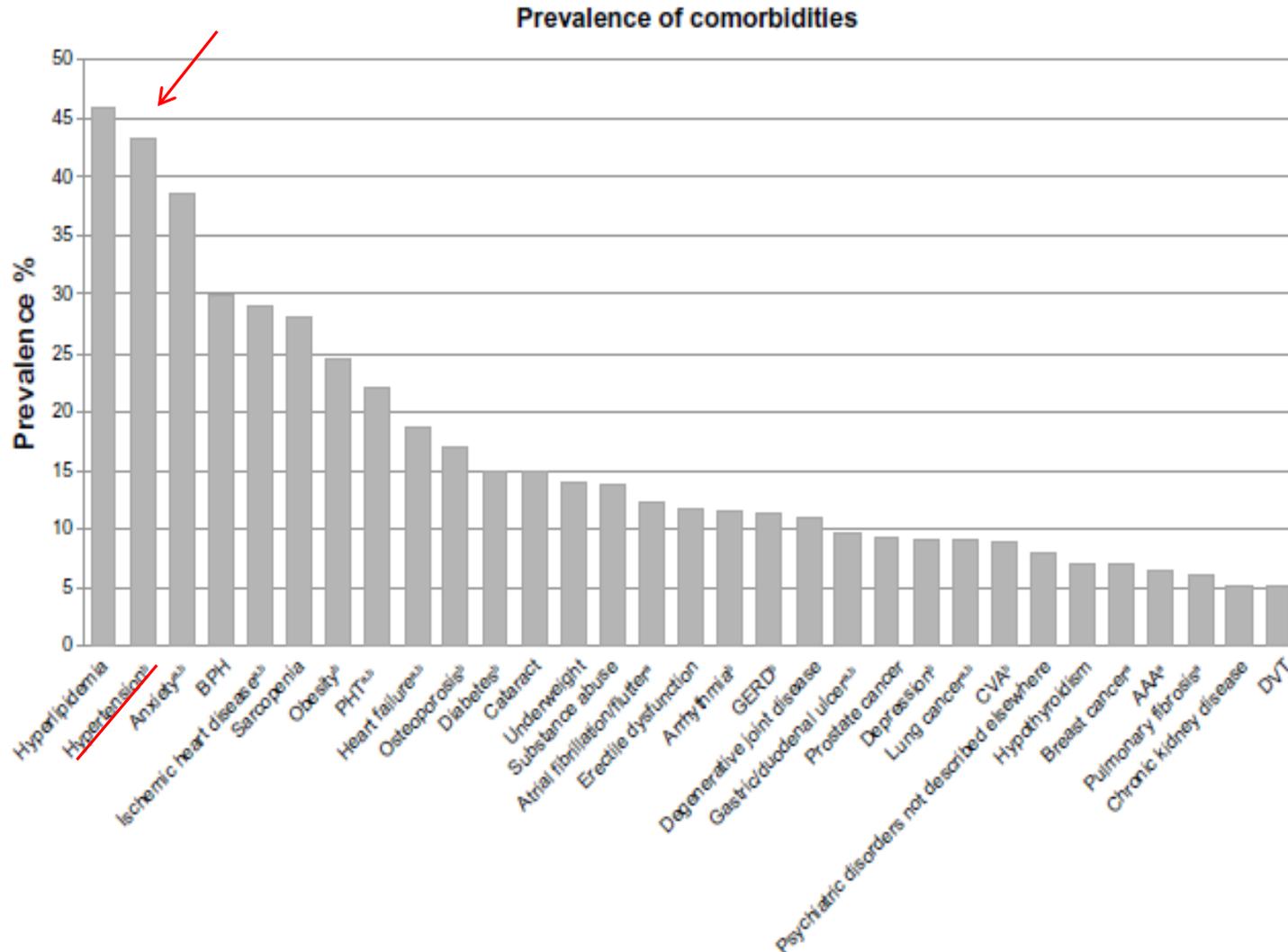
Donne



Prevalenza di Ipertensione Arteriosa in 6 Paesi Europei e 2 Nord Americani, in Soggetti di Entrambi i Sessi, per Gruppo di Età



Prevalenza delle Comorbidità nella BPCO



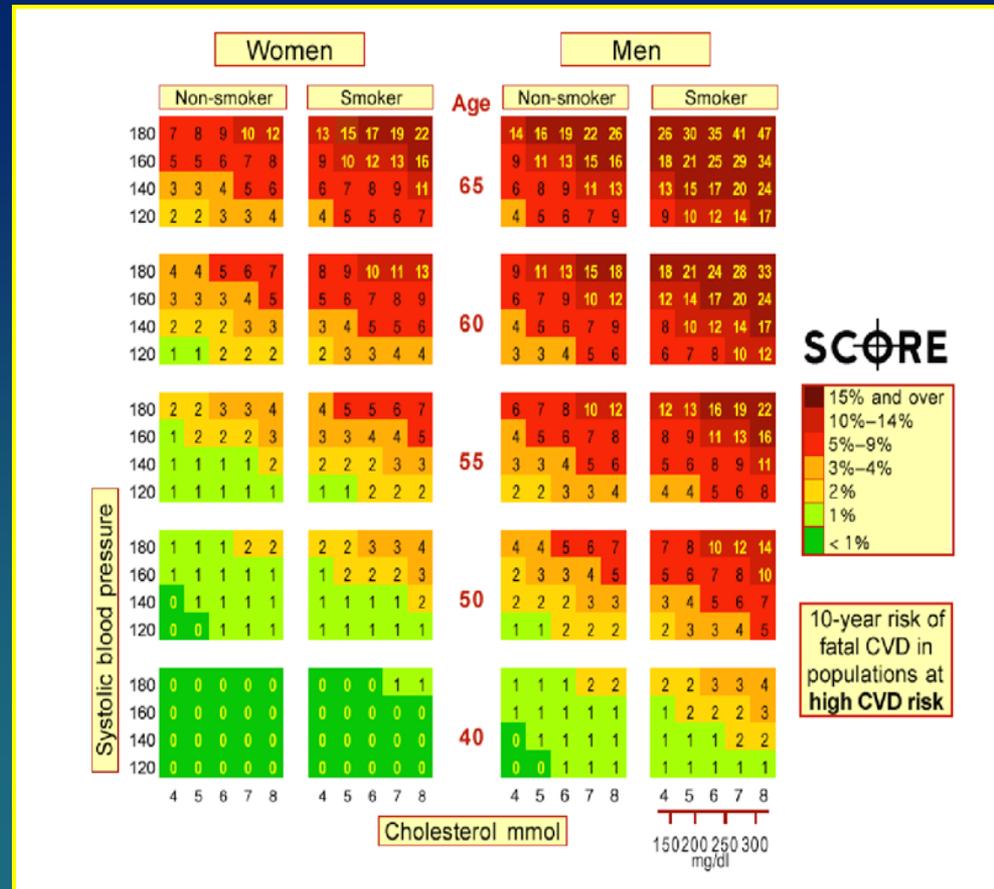
Stratificazione del rischio per quantificare la prognosi

		Pressione arteriosa (mmHg)			
Stadiazione della patologia ipertensiva	Altri fattori di rischio, danno d'organo o patologia concomitante	Normale alta PAS 130-139 o PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	Grado 3 PAS \geq 180 o PAD \geq 110
Stadio 1 (non complicata)	Nessun fattore di rischio aggiunto	Rischio basso	Rischio basso	Rischio moderato	Rischio elevato
	1-2 fattori di rischio	Rischio basso	Rischio moderato	Rischio moderato-elevato	Rischio elevato
	3 o più fattori di rischio	Rischio basso-moderato	Rischio moderato-elevato	Rischio elevato	Rischio elevato
Stadio 2 (malattia asintomatica)	Danno d'organo, malattia renale cronica stadio 3, diabete senza danno d'organo	Rischio moderato-elevato	Rischio elevato	Rischio elevato	Rischio elevato-molto elevato
Stadio 3 (malattia conclamata)	Malattia CV conclamata, malattia renale cronica stadio \geq 4, diabete con danno d'organo	Rischio molto elevato	Rischio molto elevato	Rischio molto elevato	Rischio molto elevato

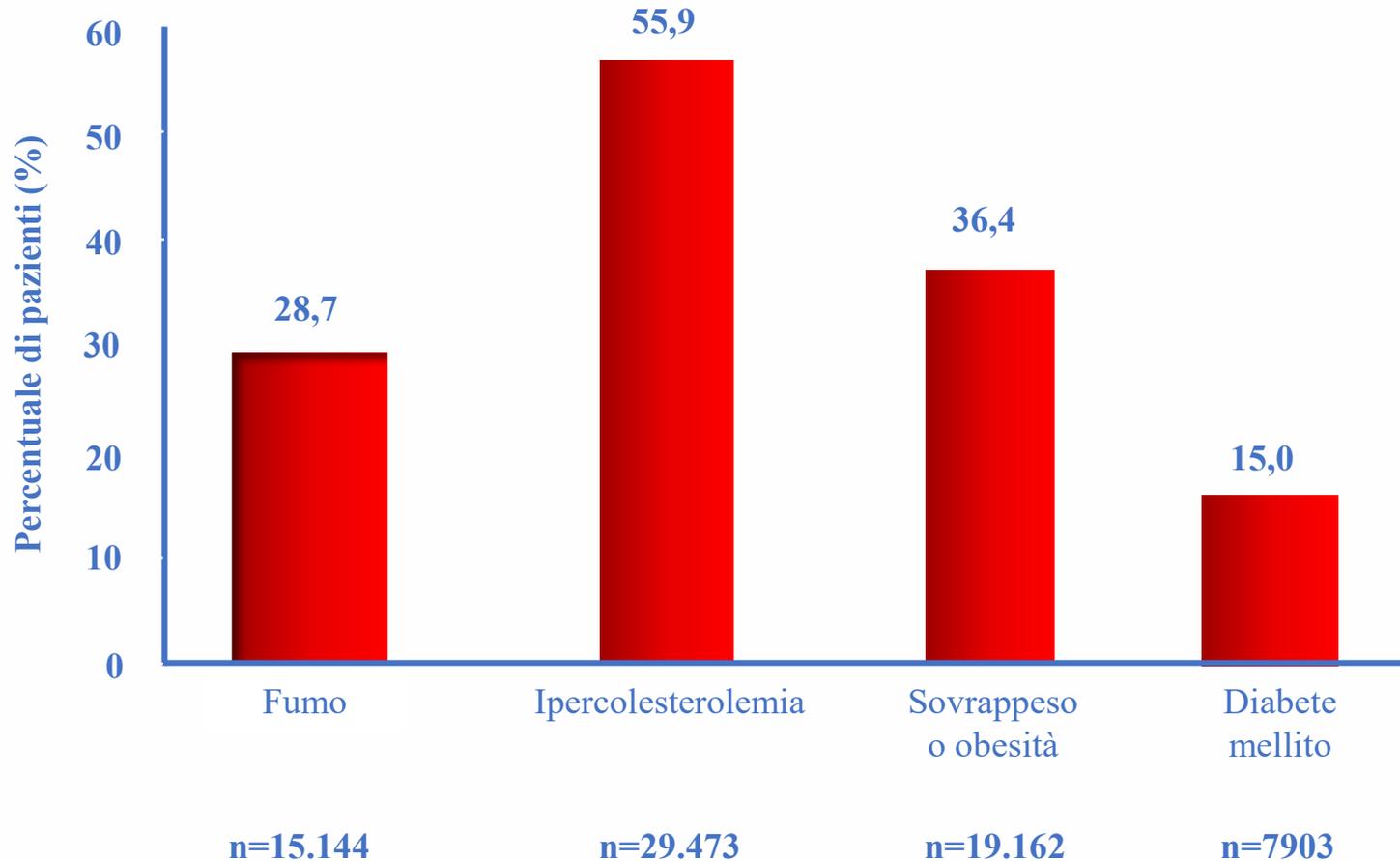
Stratificazione del Rischio nel Paziente Iperteso

- Nel soggetto iperteso che non sia già a rischio elevato o molto elevato per patologia CV, malattia renale, diabete, per incremento marcato di un singolo fattore di rischio (es. colesterolo) o per la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, si raccomanda la stratificazione del rischio mediante il sistema SCORE.
- Poiché la presenza di danno d'organo predice la mortalità CV indipendentemente dalle carte SCORE, si consiglia di prendere in considerazione la ricerca del danno d'organo, soprattutto nel paziente a rischio moderato.
- Si raccomanda di orientare le strategie di trattamento sulla base del rischio cardiovascolare globale e non solo dei valori pressori.

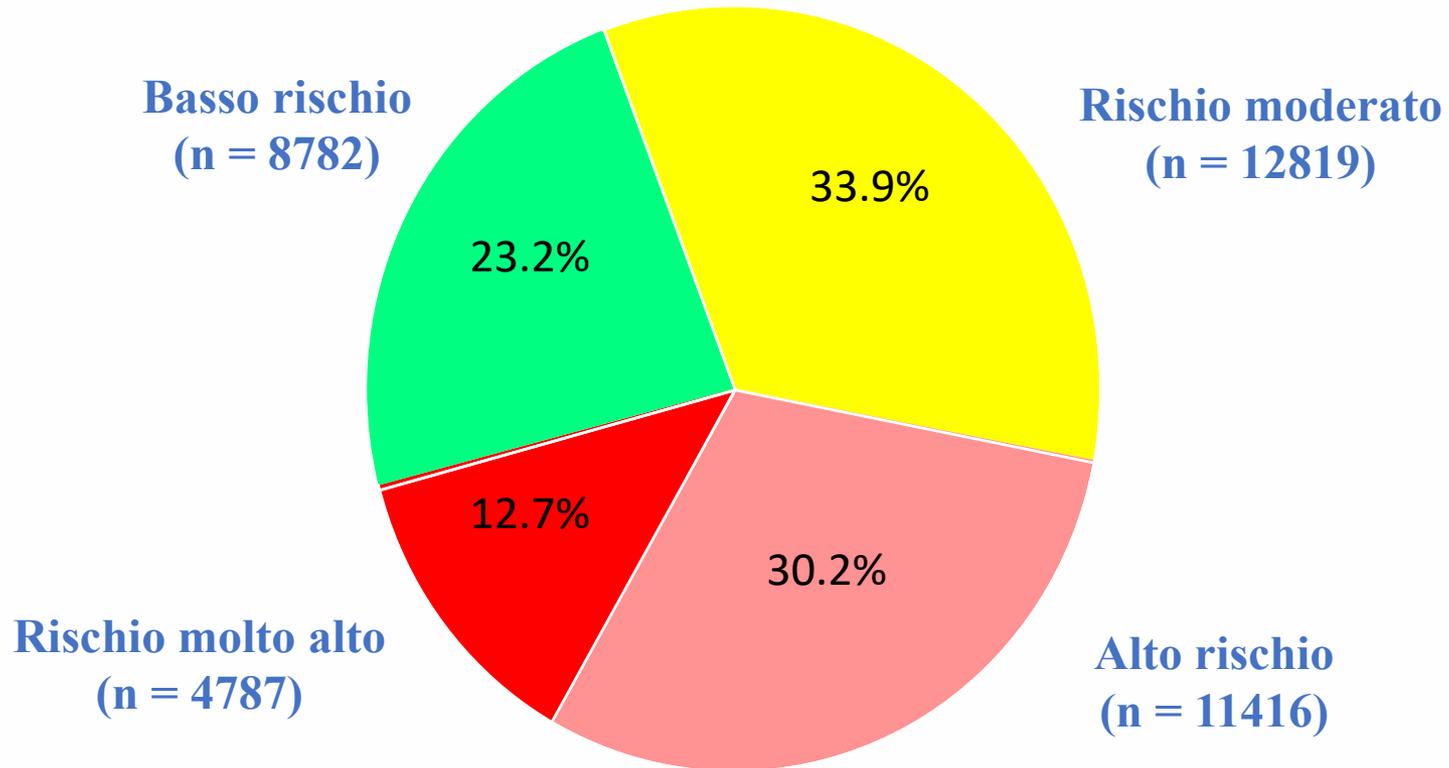
Rischio a 10 anni di Evento Cardiovascolare Fatale in Regioni Europee ad Alto Rischio per Sesso, Età, PAS, Colesterolo Totale e Fumo



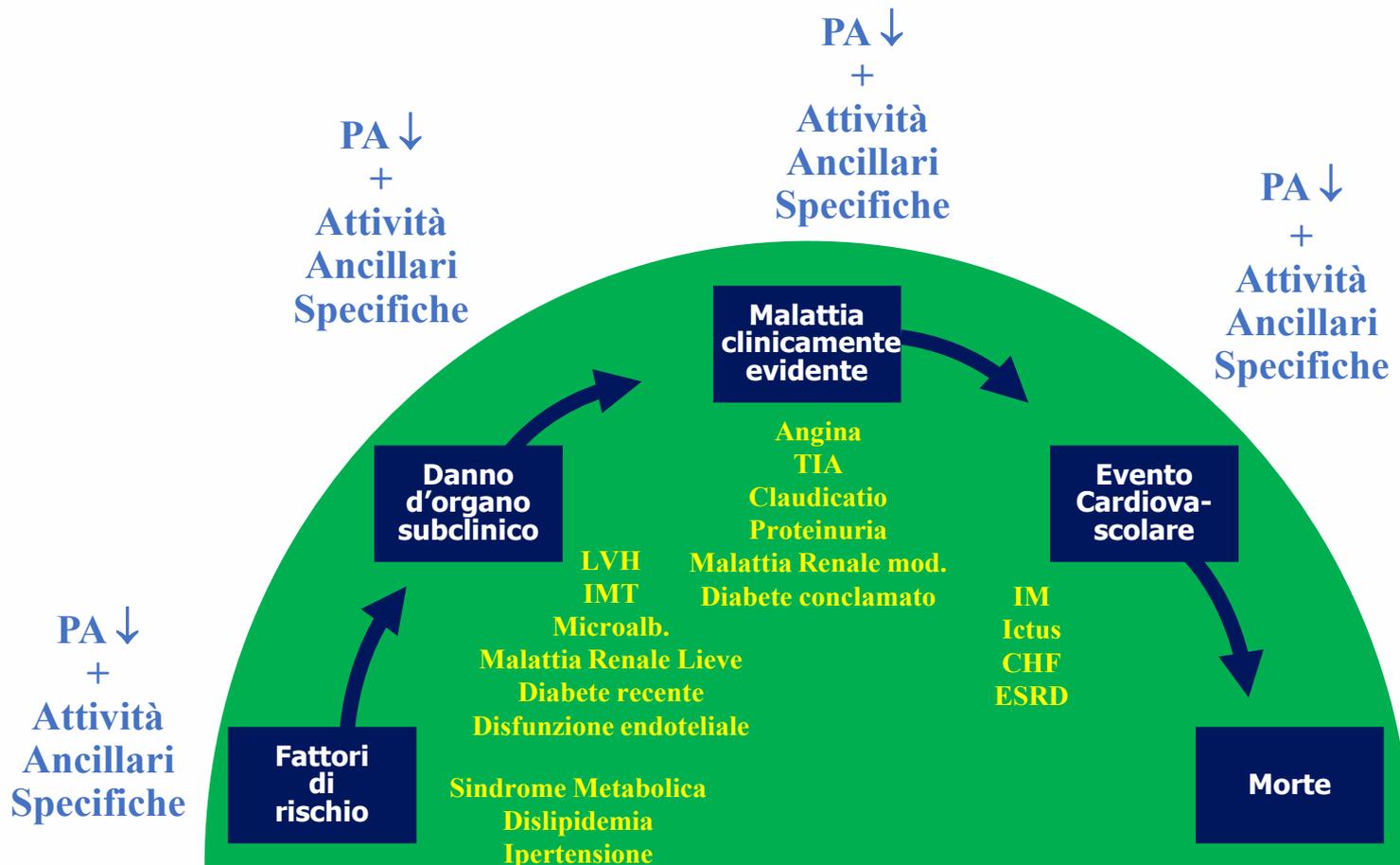
Prevalenza dei Fattori di Rischio Cardiovascolare in 15 Studi Condotti in Italia su 52.715 Ipertesi Trattati e non Trattati



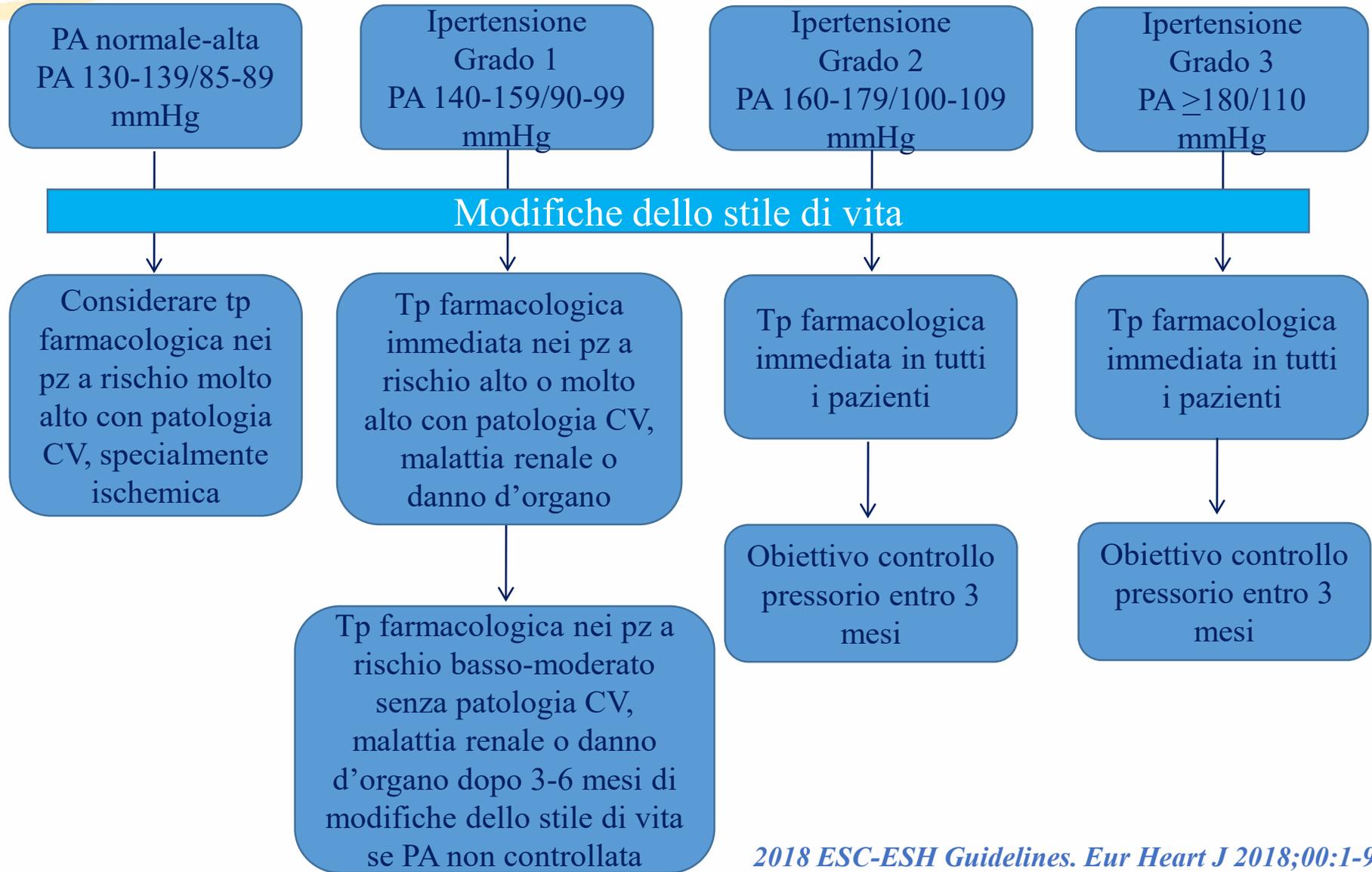
Stratificazione del Rischio Cardiovascolare Globale secondo le Linee Guida ESC-ESH



Il Continuum Cardiovascolare nell'Ipertensione



L'Inizio della Terapia nel Paziente Iperteso



L'Inizio della Terapia Farmacologica nel Paziente Iperteso

- Inizio sollecito della tp farmacologica nell'IA di grado II e III, per qualsiasi livello di rischio CV, contemporaneamente alle modifiche dello stile di vita.
- Tp farmacologica sollecita anche nel soggetto con IA di I grado ma ad alto rischio CV per diabete, patologia cardiovascolare o renale conclamata, o con segni di danno d'organo.
- Nel soggetto a rischio CV basso-moderato, senza segni di danno d'organo, con IA di I grado, la tp farmacologica è raccomandata in caso di mancata normalizzazione della pressione arteriosa dopo alcuni mesi di provvedimenti non farmacologici.
- Nei pazienti con PA normale-alta sono raccomandate modifiche dello stile di vita; la tp farmacologica potrebbe essere considerata in presenza di rischio CV molto elevato per patologia cardiovascolare conclamata, soprattutto cardiopatia ischemica.

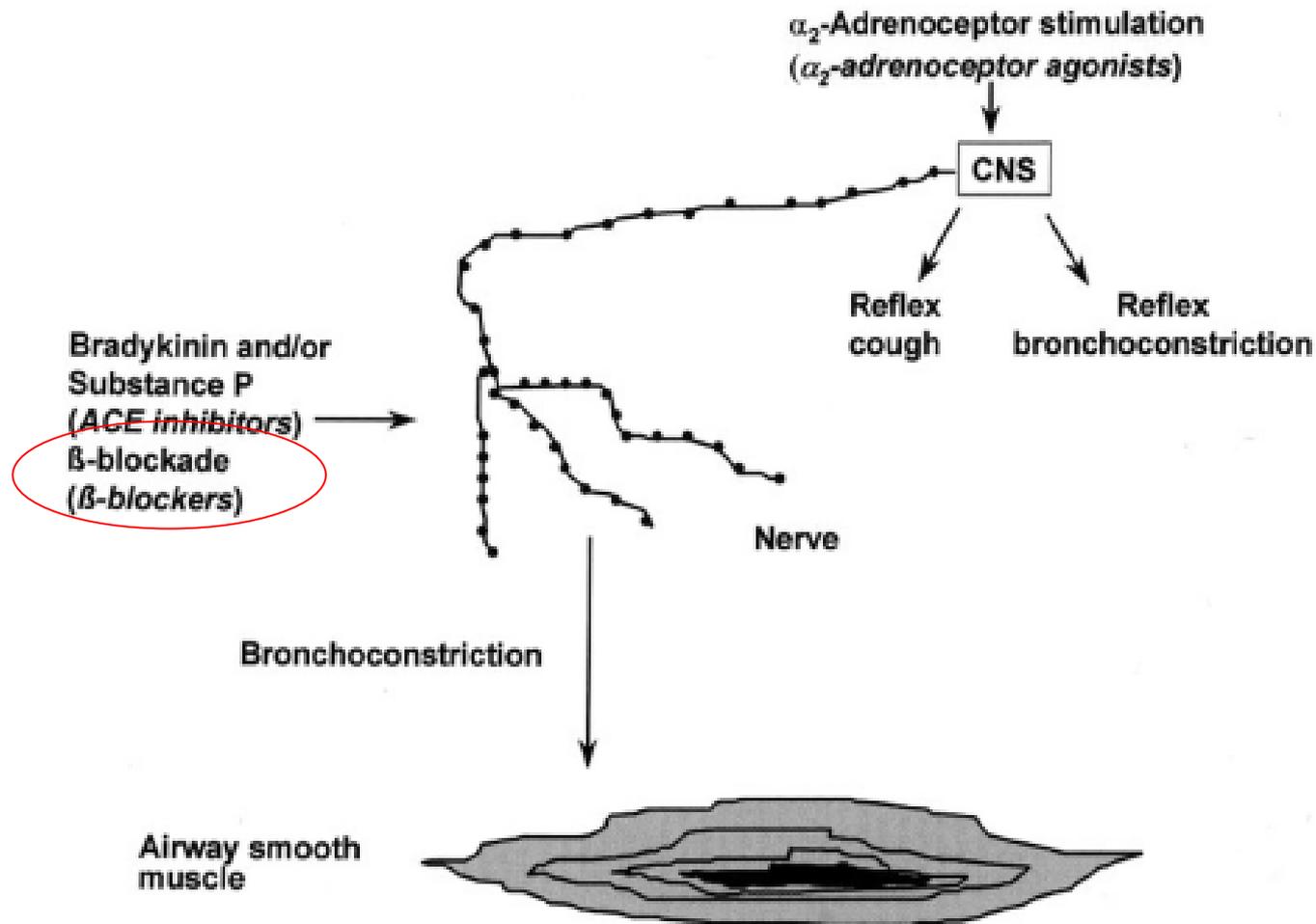
L'Inizio della Terapia Farmacologica nel Paziente Iperteso

- Nell'anziano iperteso non trattato inizio della terapia farmacologica se PAS \geq 160 mmHg, anche se $>$ 80 anni.
- Terapia farmacologica e modifiche dello stile di vita sono raccomandate per anziani in buone condizioni generali, di età compresa tra 65 e 80 anni, se ben tollerate.
- La sospensione della terapia farmacologica sulla base dell'età, anche oltre gli 80 anni, non è raccomandata.

Provvedimenti Non Farmacologici

- Restrizione sodica (<5 g di NaCl/die).
- Limitazione del consumo di alcolici (<14 unità/settimana di etanolo per gli uomini, <8 unità/settimana per le donne).
- Evitare il binge drinking.
- Incremento del consumo di frutta fresca, verdura, pesce, noci acidi grassi insaturi (olio di oliva); riduzione del consumo di carne rossa; preferire prodotti caseari a basso tenore lipidico.
- Riduzione del BMI 20-25 kg/m² e della circonferenza vita <94 cm negli uomini e <80 cm nelle donne.
- Regolare esercizio fisico, almeno 30 minuti di attività moderata per 5-7 giorni alla settimana.
- Cessazione del fumo.

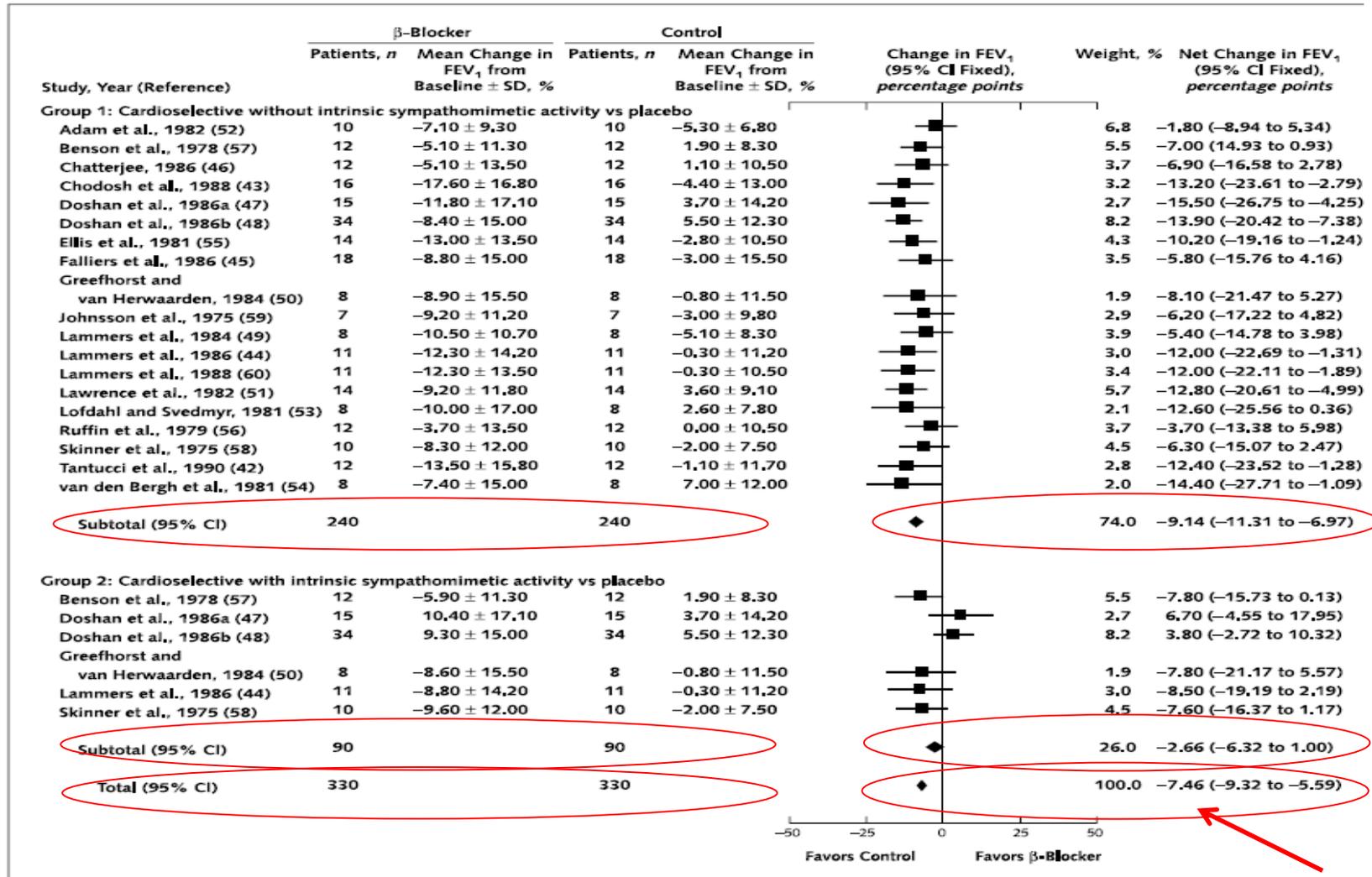
Indicazioni Specifiche nel Paziente Respiratorio: Beta Bloccanti



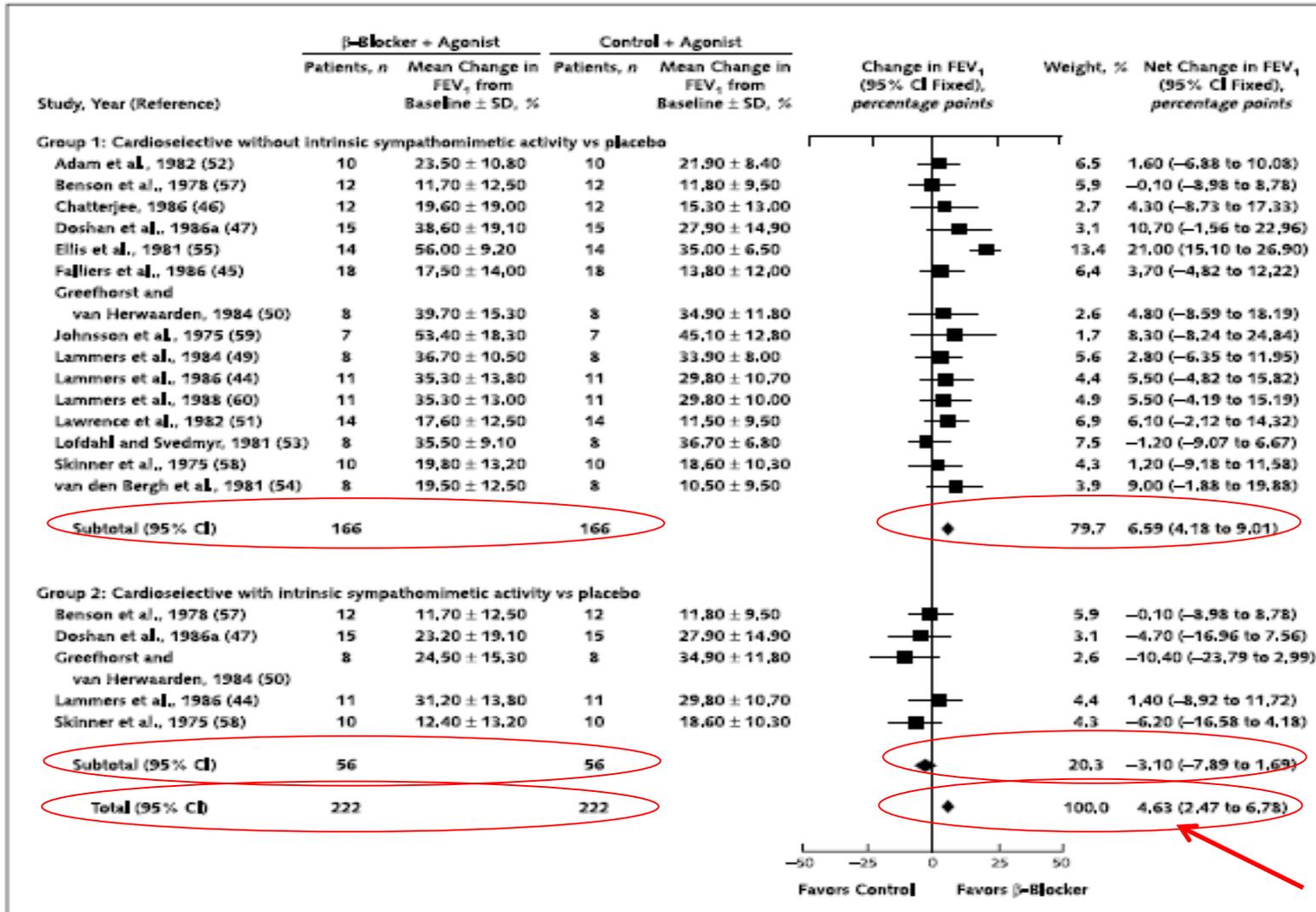
Impatto di Differenti Classi di Beta-bloccanti sulla Funzione delle Vie Aeree in Pazienti BPCO o Asmatici

Classe farmacologica	Effetto sulla funzione delle vie aeree	Effetto sulla risposta ai β_2 -agonisti
β_1 -non selettivi (propranololo)	↓↓↓	↓↓↓
β_1 - selettivi (atenolo, metoprololo, bisoprololo)	↓	0/↓
β_1 -non selettivi con attività simpato-mimetica intrinseca (pindololo)	↓↓	↓↓
β_1 - selettivi con lieve attività β_2 - agonista (celiprololo, acebutololo)	0/↓	0/↓
β_1 - selettivi donatori di nitrossido (nebivololo)	0/↓	0/↓

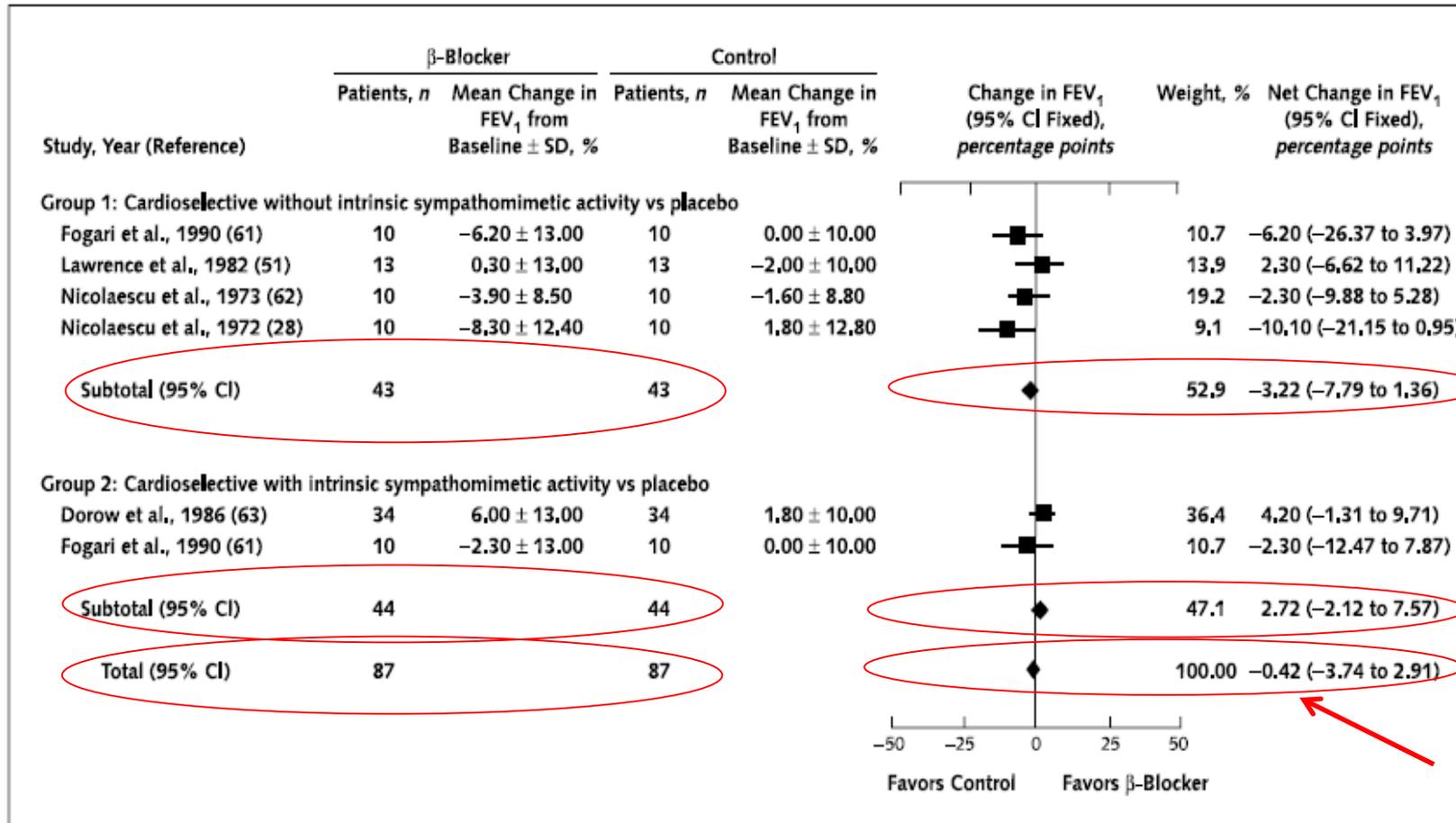
Effetto sul FEV-1 di una Singola Dose di Bb Selettivo in una Metanalisi di 19 Studi Condotti in Pazienti con Reattività Bronchiale



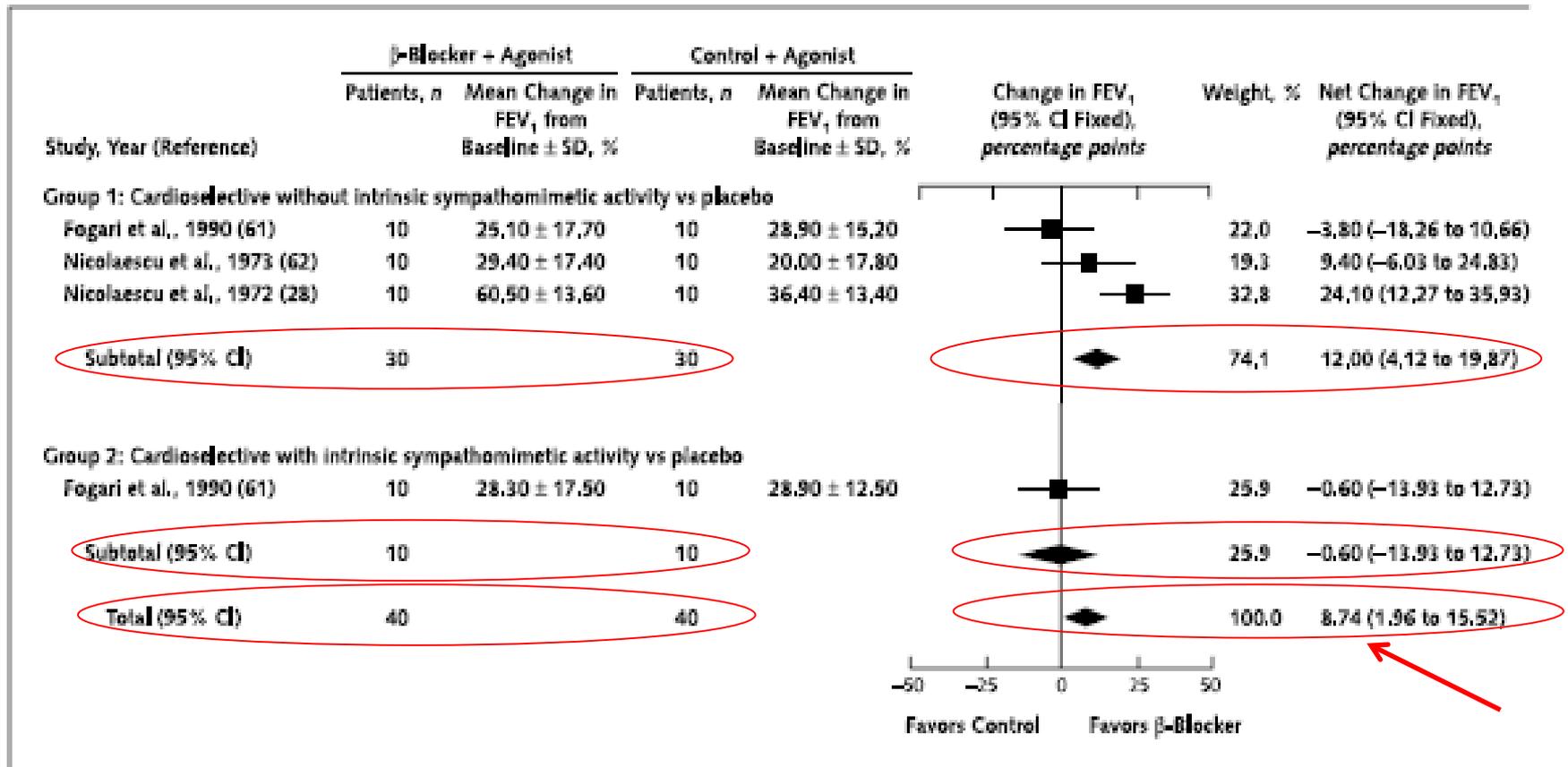
Variazioni del FEV-1 dopo β_2 agonista in Pazienti con Reattività Bronchiale Trattati vs non Trattati con Singola Dose di Bb Selettivo



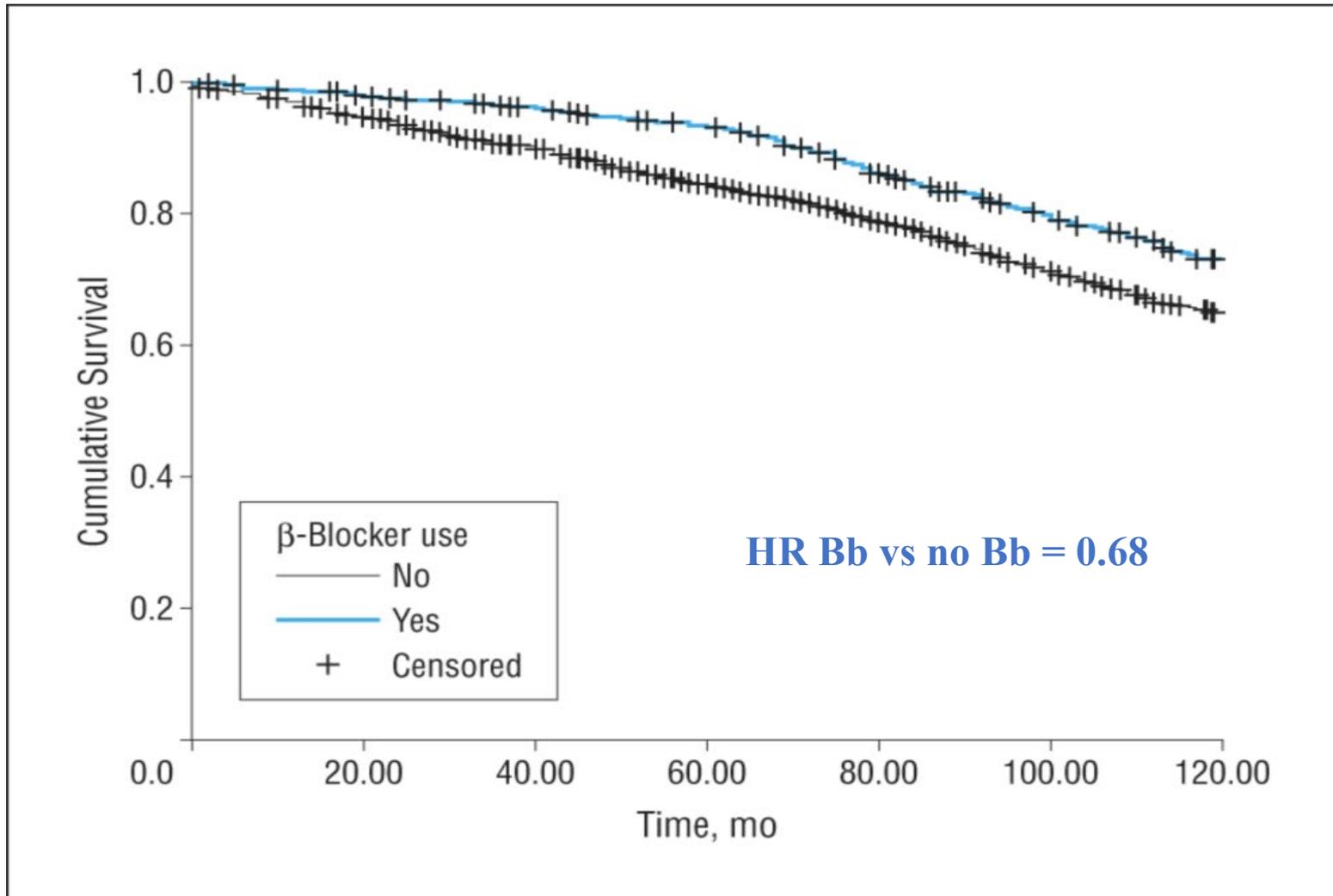
Effetto sul FEV-1 del Trattamento Prolungato con Bb Selettivo in una Metanalisi di 10 Studi Condotti in Pazienti con Reattività Bronchiale



Variazioni del FEV-1 dopo β 2 agonista in Pazienti con Reattività Bronchiale Trattati vs non Trattati Cronicamente con B β Selettivo



Sopravvivenza Cumulativa di 2230 Pazienti con BPCO in Base all'Utilizzo di Beta Bloccanti



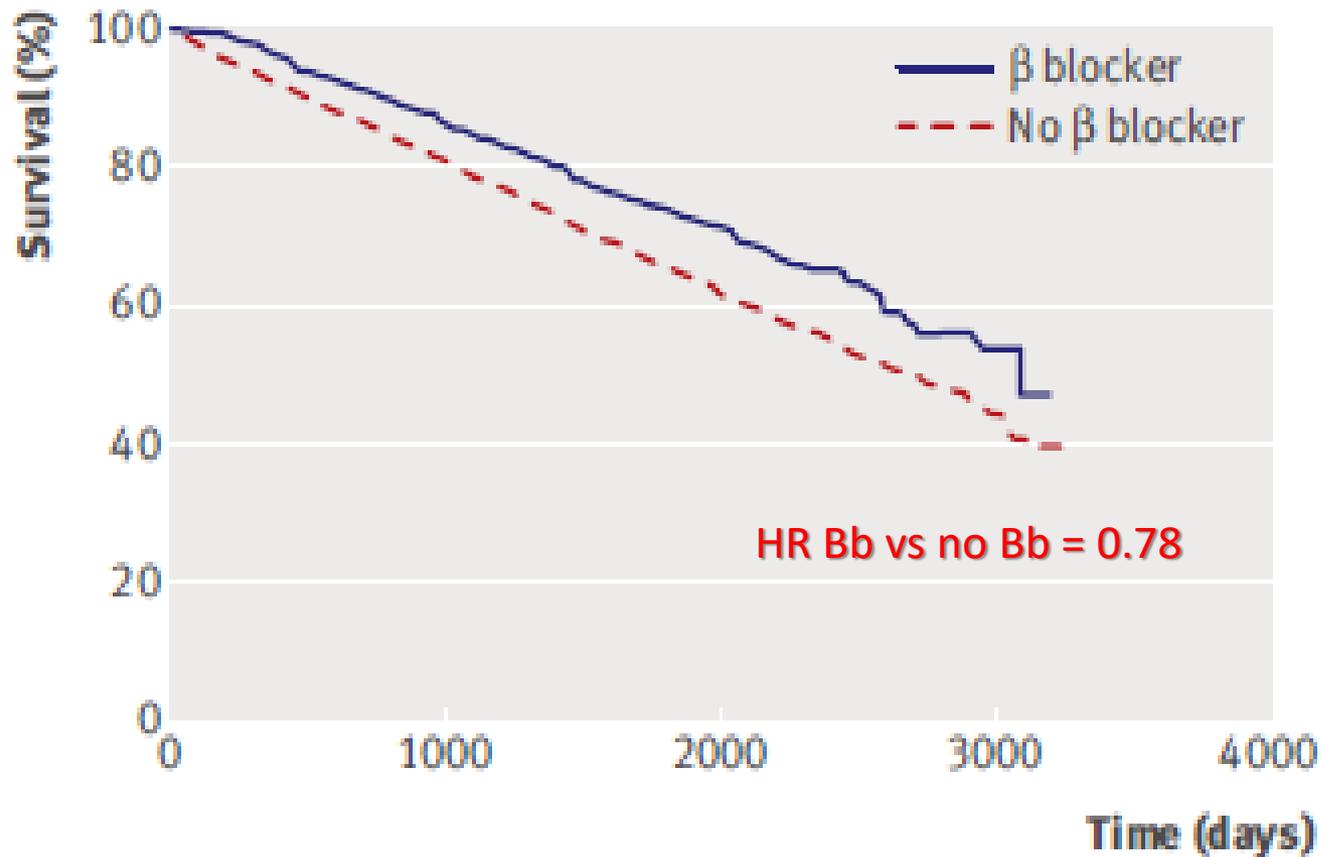
Rischio Relativo di Mortalità in Base all'Utilizzo di Beta Bloccanti in Diversi Sottogruppi di Pazienti con BPCO

Variabile	HR (IC 95%)
Nessuna patologia CV nota (n=1229) Mortalità 19.6% (n=241) Non aggiustato Aggiustato (Cox)	Qualunque Beta-bloccante (n=239) 0.60 (0.41-0.87) 0.67 (0.45-0.99)
Pazienti in tp ≥ 2 farmaci respiratori (n=1419) Mortalità 31.1% (n=442) Non aggiustato Aggiustato (Cox)	Qualunque Beta-bloccante (n=417) 0.66 (0.53-0.82) 0.62 (0.48-0.80)
Pazienti in tp con $\beta 2$ -agonisti (n=1288) Mortalità 29.8% (n=384) Non aggiustato Aggiustato (Cox)	Qualunque Beta-bloccante (n=349) 0.66 (0.52-0.83) 0.64 (0.49-0.85)
Pazienti in tp con anticolinergici (n=1357) Mortalità 34.1% (n=463) Non aggiustato Aggiustato (Cox)	Qualunque Beta-bloccante (n=432) 0.68 (0.56-0.84) 0.68 (0.53-0.87)

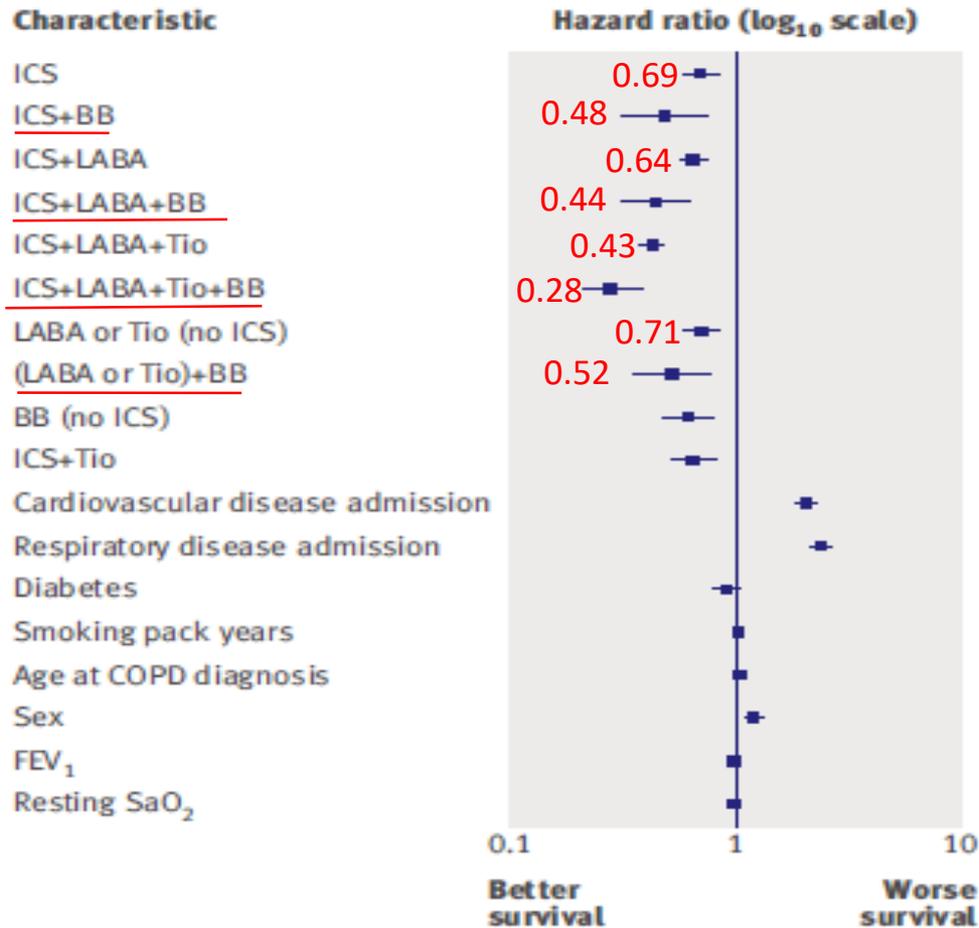
Rischio Relativo di Riaccutizzazione in Base all'Utilizzo di Beta Bloccanti in 2230 Pazienti con BPCO

Variabile	HR (IC 95%)		
	Qualsiasi Bb	Bb selettivi	Bb non selettivi
Non aggiustato	0.73 (0.63-0.83)	0.75 (0.65-0.87)	0.72 (0.57-0.90)
Aggiustato (Cox)	0.71 (0.60-0.83)		
Età	0.71 (0.62-0.82)	0.74 (0.64-0.86)	0.71 (0.56-0.89)
Sesso	0.71 (0.62-0.81)	0.74 (0.64-0.85)	0.70 (0.56-0.89)
Fumo attivo o pregresso	0.70 (0.61-0.80)	0.73 (0.64-0.84)	0.71 (0.56-0.89)
DM, IA, patologie CV	0.63 (0.54-0.74)	0.68 (0.58-0.80)	0.66 (0.52-0.84)
Farmaci CV oltre ai Bb	0.58 (0.50-0.68)	0.64 (0.54-0.75)	0.66 (0.52-0.84)
Farmaci respiratori	0.67 (0.57-0.79)	0.72 (0.61-0.85)	0.72 (0.56-0.91)

Sopravvivenza Cumulativa di 5977 Pazienti con BPCO in Base all'Utilizzo di Beta Bloccanti

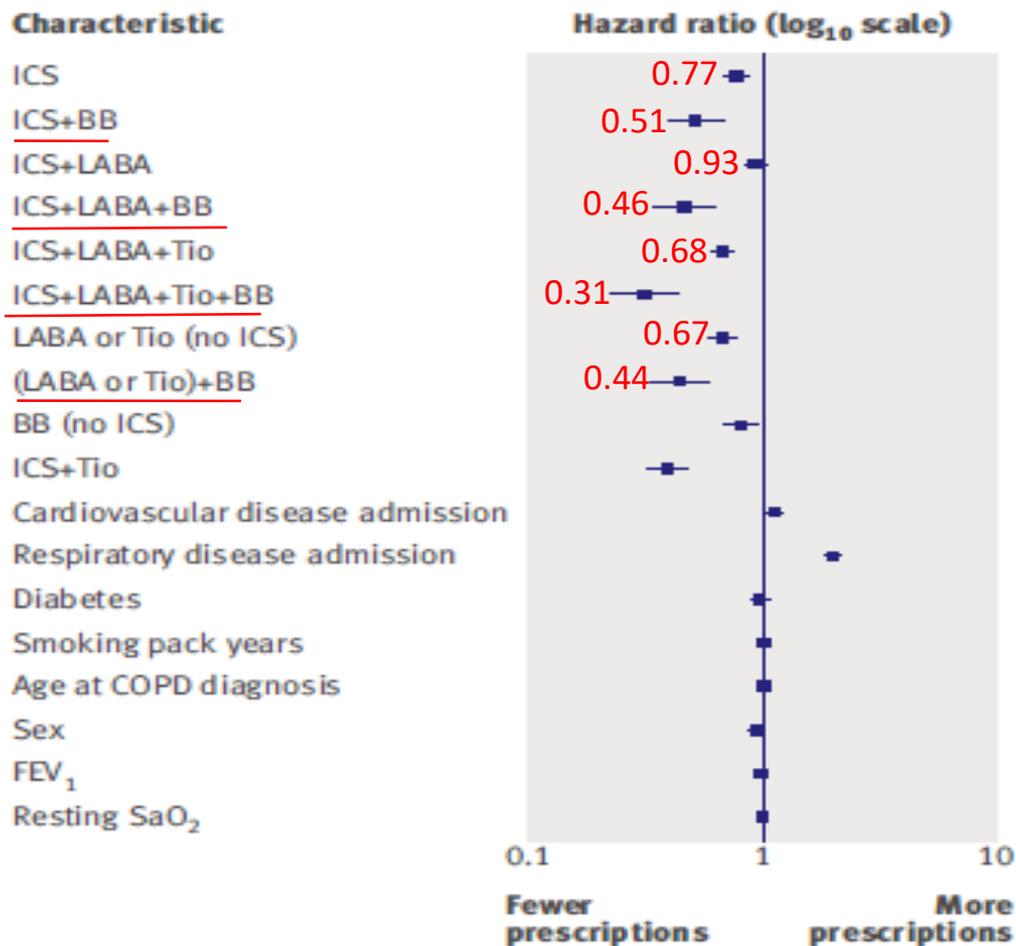


Rischio Relativo di Mortalità in Diversi Gruppi di Trattamento rispetto ai Controlli in Terapia solo con β_2 Agonisti o Antimuscarinici Short Acting



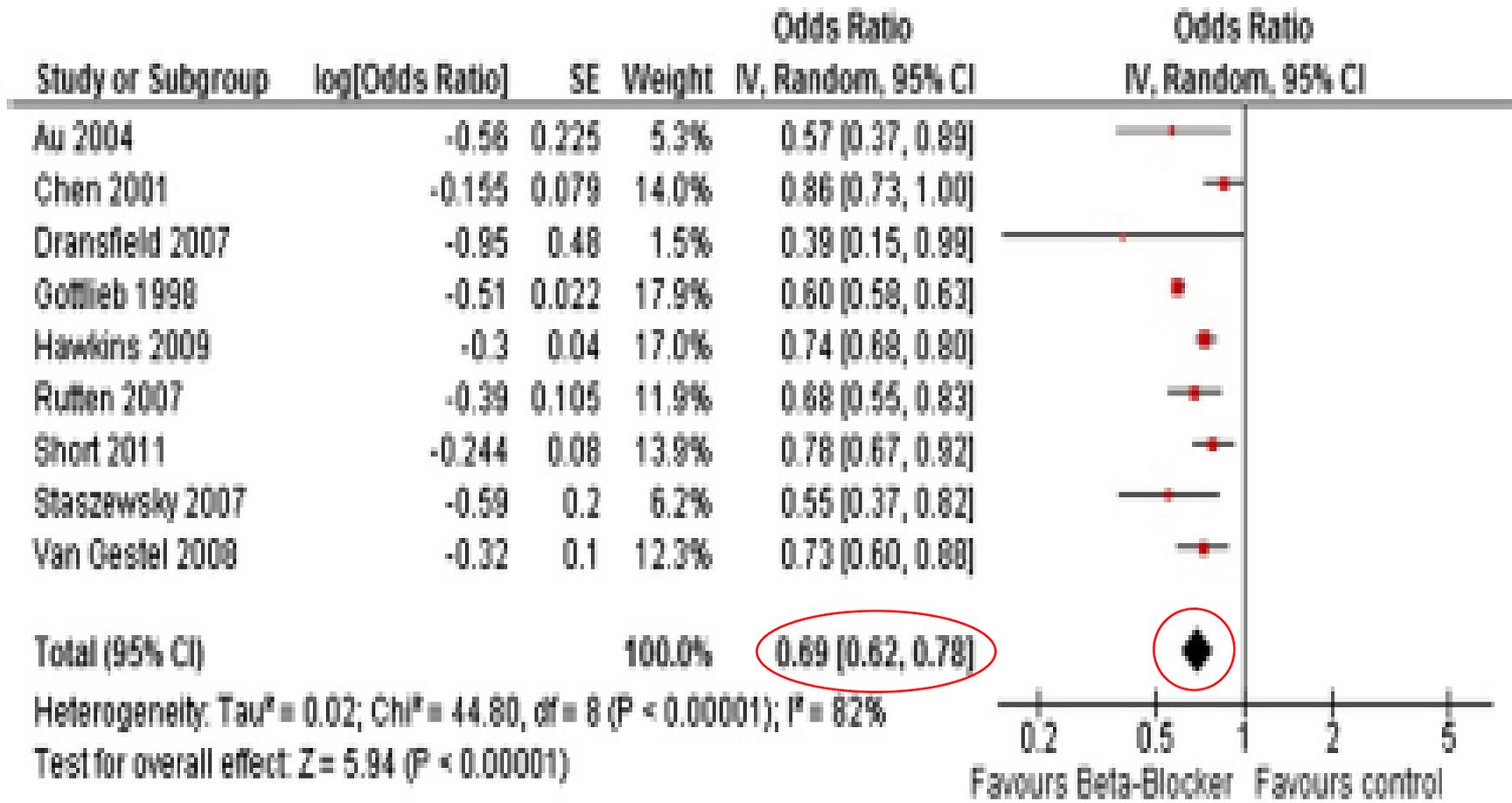
ICS=inhaled corticosteroid, BB= β blocker, LABA=long acting β agonist, Tio=tiotropium, FEV₁=forced expiratory volume in one second, SaO₂=arterial oxygen saturation

Rischio Relativo di Prescrizione in Urgenza di Corticosteroidi in Diversi Gruppi di Trattamento rispetto ai Controlli in Terapia solo con $\beta 2$ Agonisti o Antimuscarinici Short Acting

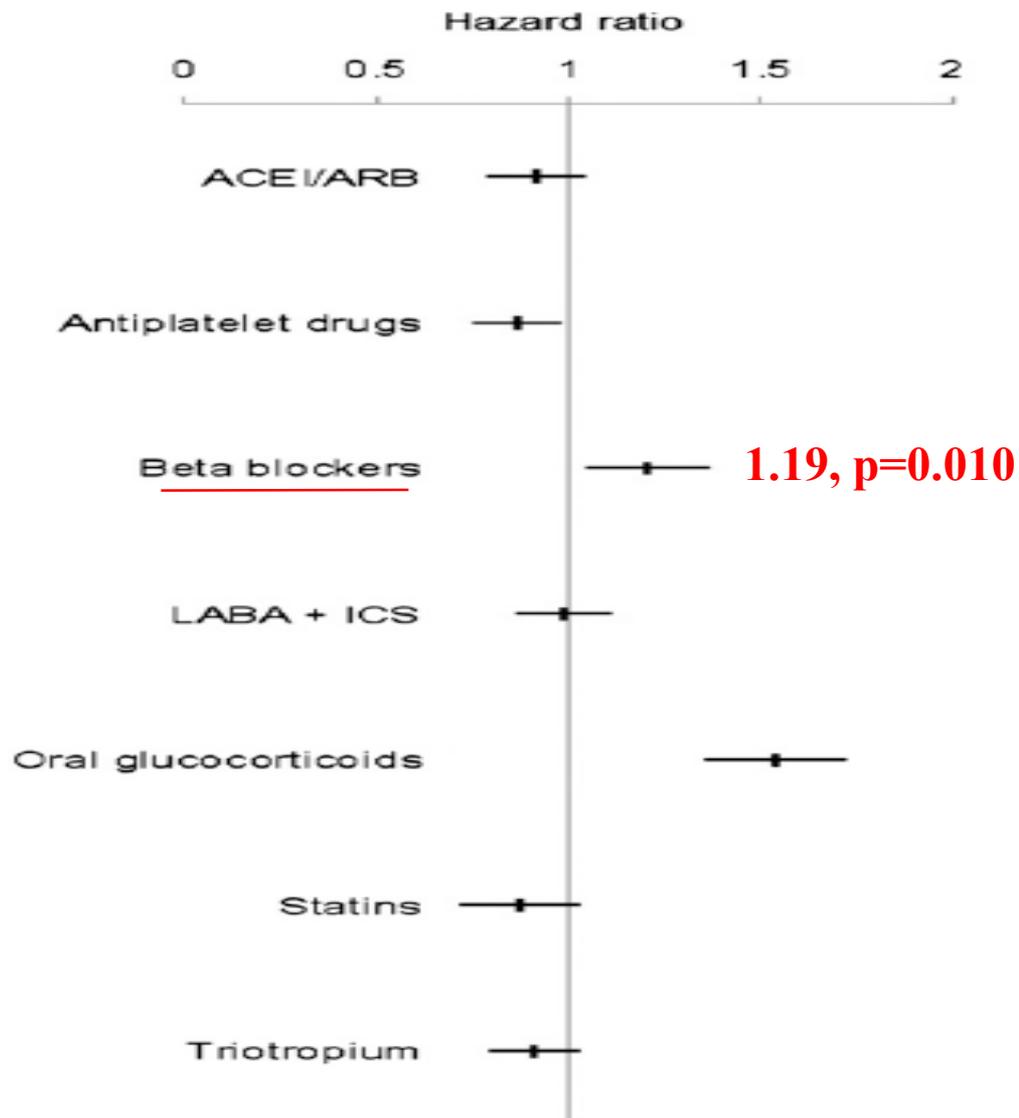


ICS=inhaled corticosteroid, BB= β blocker, LABA=long acting β agonist, Tio=tiotropium, FEV₁=forced expiratory volume in one second, SaO₂=arterial oxygen saturation

Rischio Relativo di Mortalità in Pazienti BPCO Trattati vs non Trattati con Beta-bloccanti



Rischio Relativo di Mortalità in 2249 Pazienti BPCO in OTLT Trattati vs Non Trattati con Differenti Farmaci Cardiovascolari



Indicazioni Specifiche nel Paziente Respiratorio: Beta Bloccanti

- I Bb non selettivi, come il propranololo, possono indurre broncocostrizione per interazione con il recettore Beta2 della muscolatura liscia delle vie aeree e andrebbero, quindi, evitati.
- I Bb Beta1 selettivi, come bisoprololo, nebivololo e metoprololo, non presentano significative interazioni con la funzione respiratoria e possono quindi essere utilizzati nel paziente respiratorio.
- Da evitare l'inizio della tp Bb, a solo scopo antipertensivo, durante le fasi di riacutizzazione.

Farsang C et al. Eur Soc Hypertens Newsletter 2012; 13: N° 51

Chandy D et al. Integrated Blood Pressure Control 2013; 6: 101-109

Indicazioni nel Paziente Respiratorio: Beta Bloccanti

- Bb con attività simpato-mimetica intrinseca (acebutololo) : possono indurre down-regulation dei recettori Beta2, non presentano controindicazioni all'utilizzo.
- Alfa/Beta bloccanti : il labetalolo non modifica la resistenza al flusso aereo ma il carvedilolo, per la sua debole attività Alfa1 bloccante e la sua spiccata azione Beta bloccante non selettiva, potrebbe non essere consigliabile nel paziente respiratorio.

Farsang C et al. Eur Soc Hypertens Newsletter 2012; 13: N° 51

Chandy D et al, Integrated Blood Pressure Control 2013; 6: 101-109

Indicazioni specifiche nel Paziente Respiratorio: Diuretici Tiazidici

- I diuretici tiazidici , specialmente se utilizzati a basso dosaggio, non hanno effetti collaterali significativi sulla funzione respiratoria.
- Occorre considerare il rischio di ipokaliemia, potenzialmente esacerbato dalla terapia con Beta2 agonisti e corticosteroidi.
- L'alcalosi metabolica indotta dai diuretici ad alte dosi può sopprimere il drive respiratorio, peggiorando l'insufficienza respiratoria.
- L'indapamide, diuretico tiazidico-simile, potrebbe essere preferita alla luce dei minori effetti sfavorevoli sul profilo elettrolitico.

Farsang C et al. Eur Soc Hypertens Newsletter 2012; 13: N° 51

Chandy D et al, Integrated Blood Pressure Control 2013; 6: 101-109

Indicazioni Specifiche nel Paziente Respiratorio: Diuretici dell'Ansa

- I diuretici dell'ansa, nei soggetti con normale funzione renale, hanno minore durata d'azione e minore effetto antipertensivo rispetto ai tiazidici.
- E' possibile considerarne l'utilizzo se $GFR < 30$ ml/min/1.73m², sovraccarico di volume, IA resistente.
- Anche per i diuretici dell'ansa occorre considerare il rischio di ipokaliemia e alcalosi metabolica.
- Da valutare il rischio di inspissatio sanguinis e di compromissione emodinamica da ipovolemia in soggetti con scompenso destro precarico-dipendenti.

Farsang C et al. Eur Soc Hypertens Newsletter 2012; 13: N° 51

Chandy D et al, Integrated Blood Pressure Control 2013; 6: 101-109

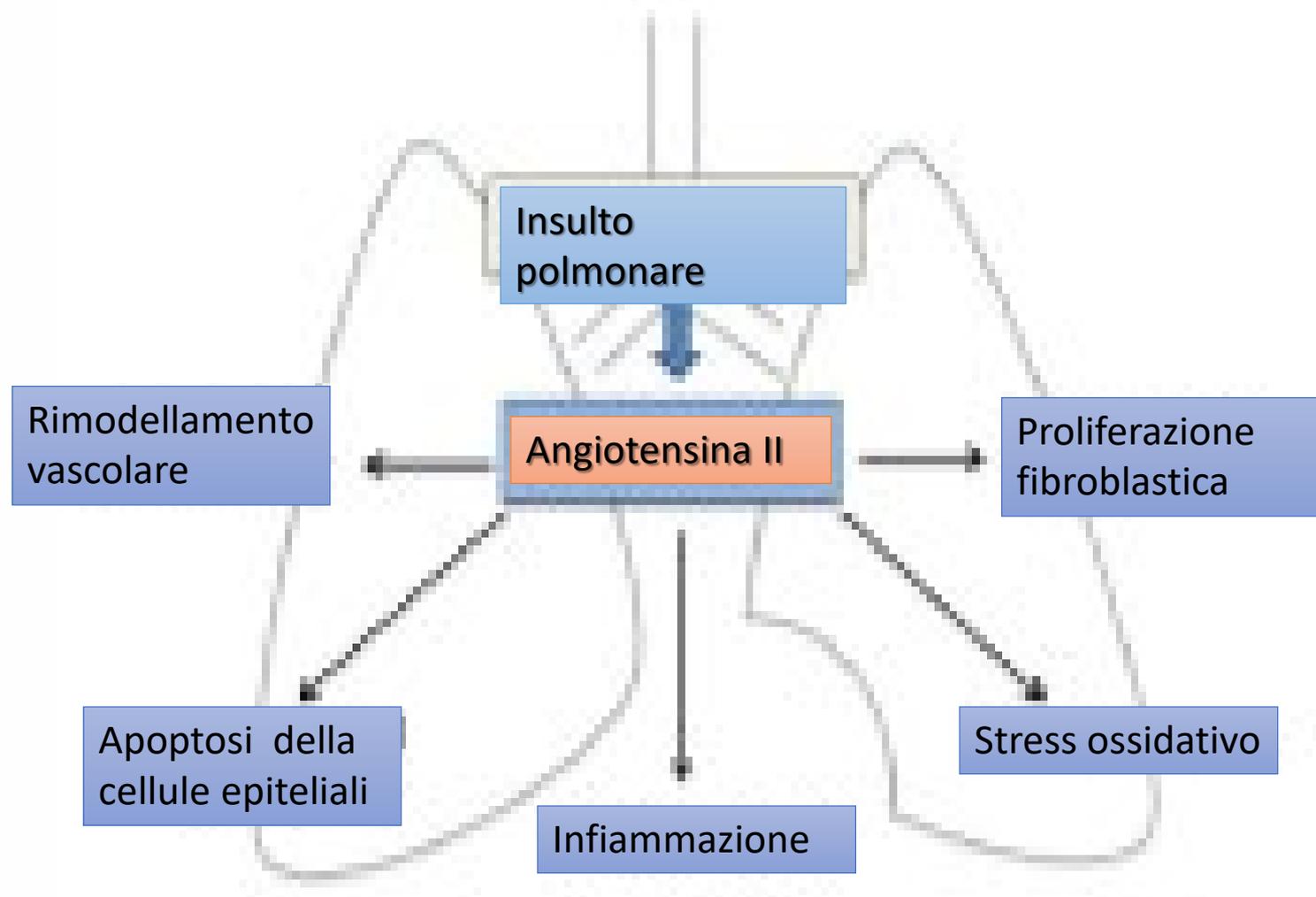
Indicazioni Specifiche nel Paziente Respiratorio: Risparmiatori di Potassio e Antialdosteronici

- **Amiloride e triamterene sono dotati di scarso effetto antipertensivo ma possono essere impiegati per controbilanciare la tendenza all'ipokaliemia e l'ipertensione resistente.**
- **Gli antagonisti recettoriali dell'aldosterone (spironolattone, kanrenone, eplerenone) sono fondamentali soprattutto nell'ipertensione resistente e non presentano particolari controindicazioni nel paziente respiratorio.**

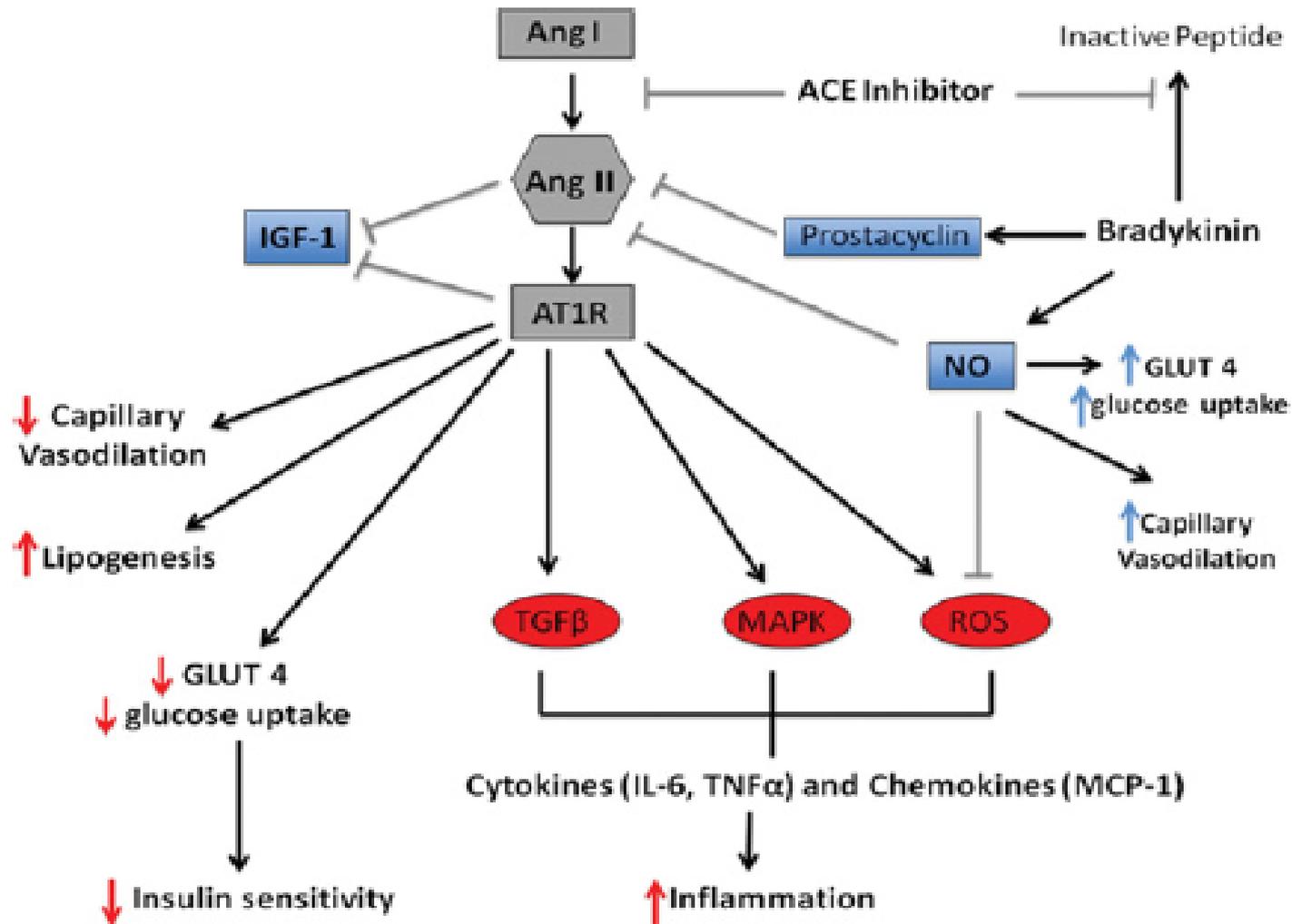
Farsang C et al. Eur Soc Hypertens Newsletter 2012; 13: N° 51

Chandy D et al, Integrated Blood Pressure Control 2013; 6: 101-109

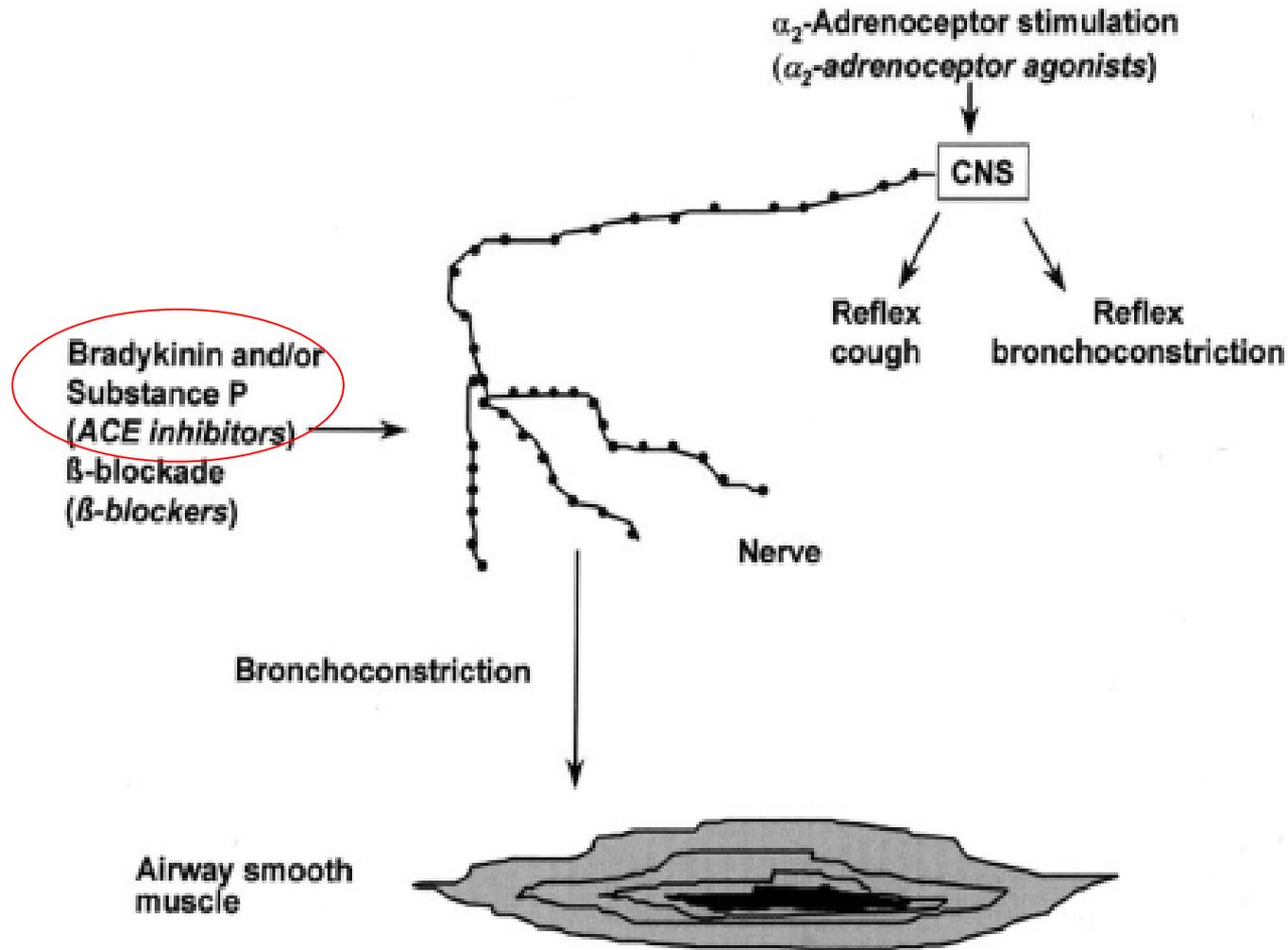
Indicazioni specifiche nel Paziente Respiratorio: Antagonisti del Sistema Renina-Angiotensina



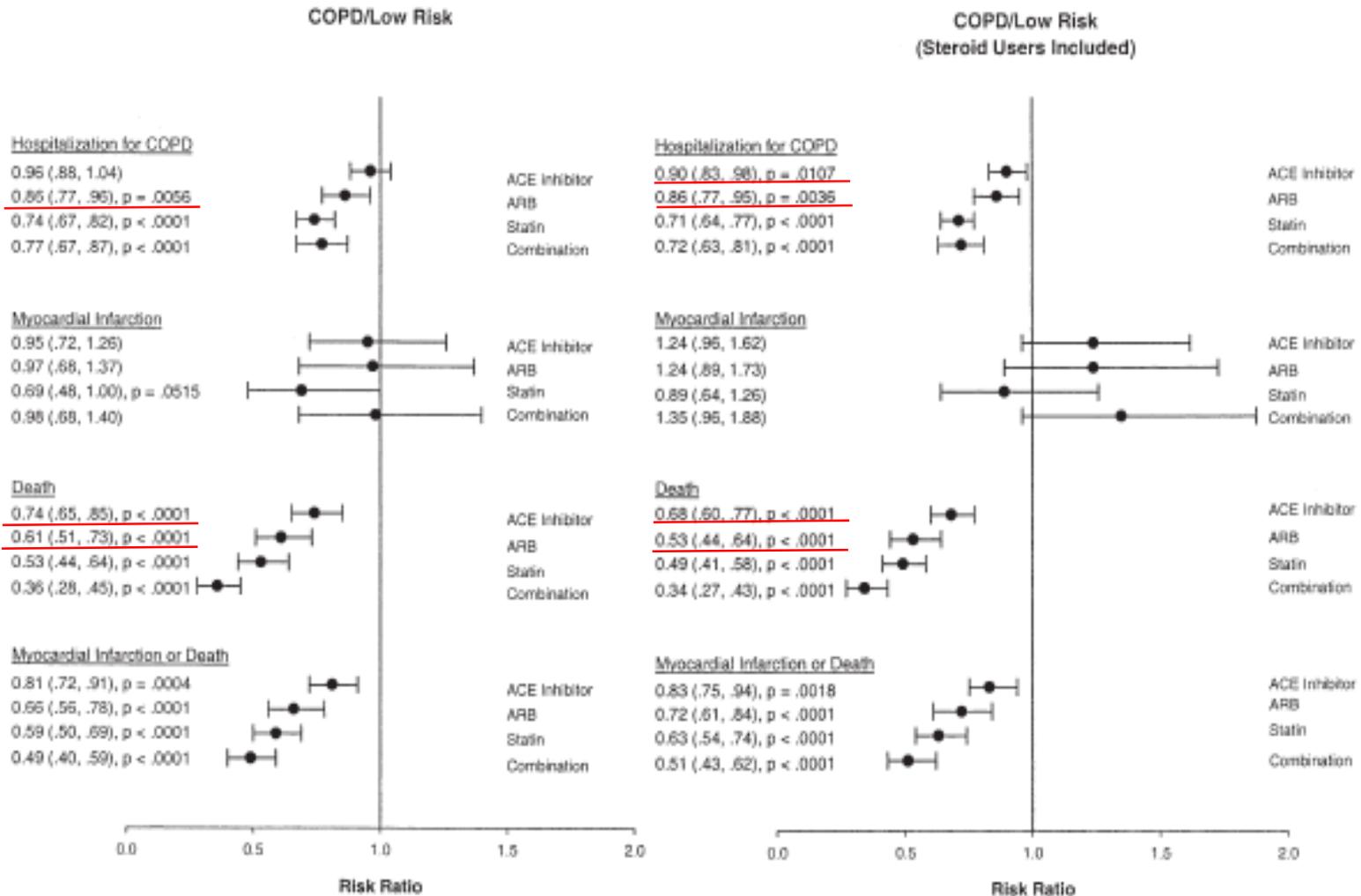
Indicazioni specifiche nel Paziente Respiratorio: Antagonisti del Sistema Renina-Angiotensina



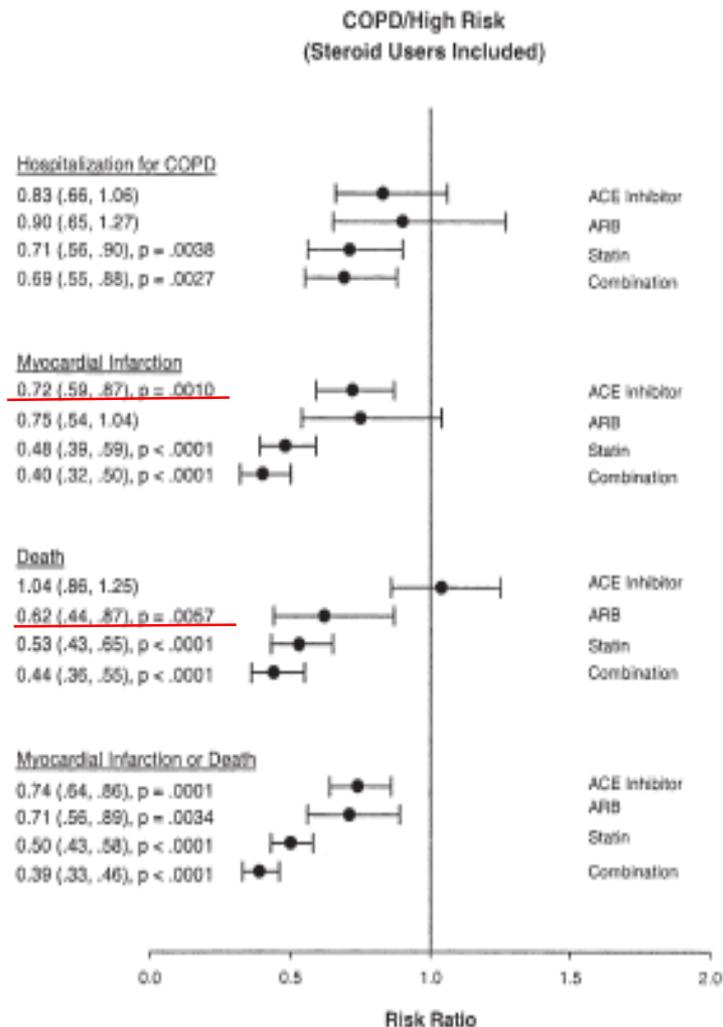
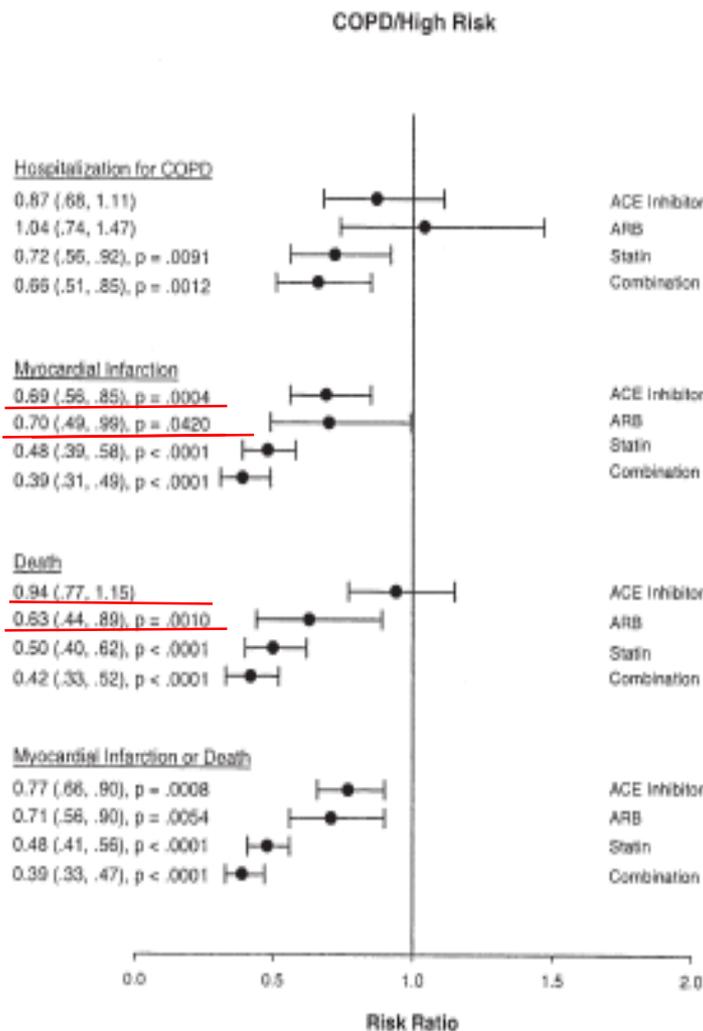
Indicazioni specifiche nel Paziente Respiratorio: Antagonisti del Sistema Renina-Angiotensina



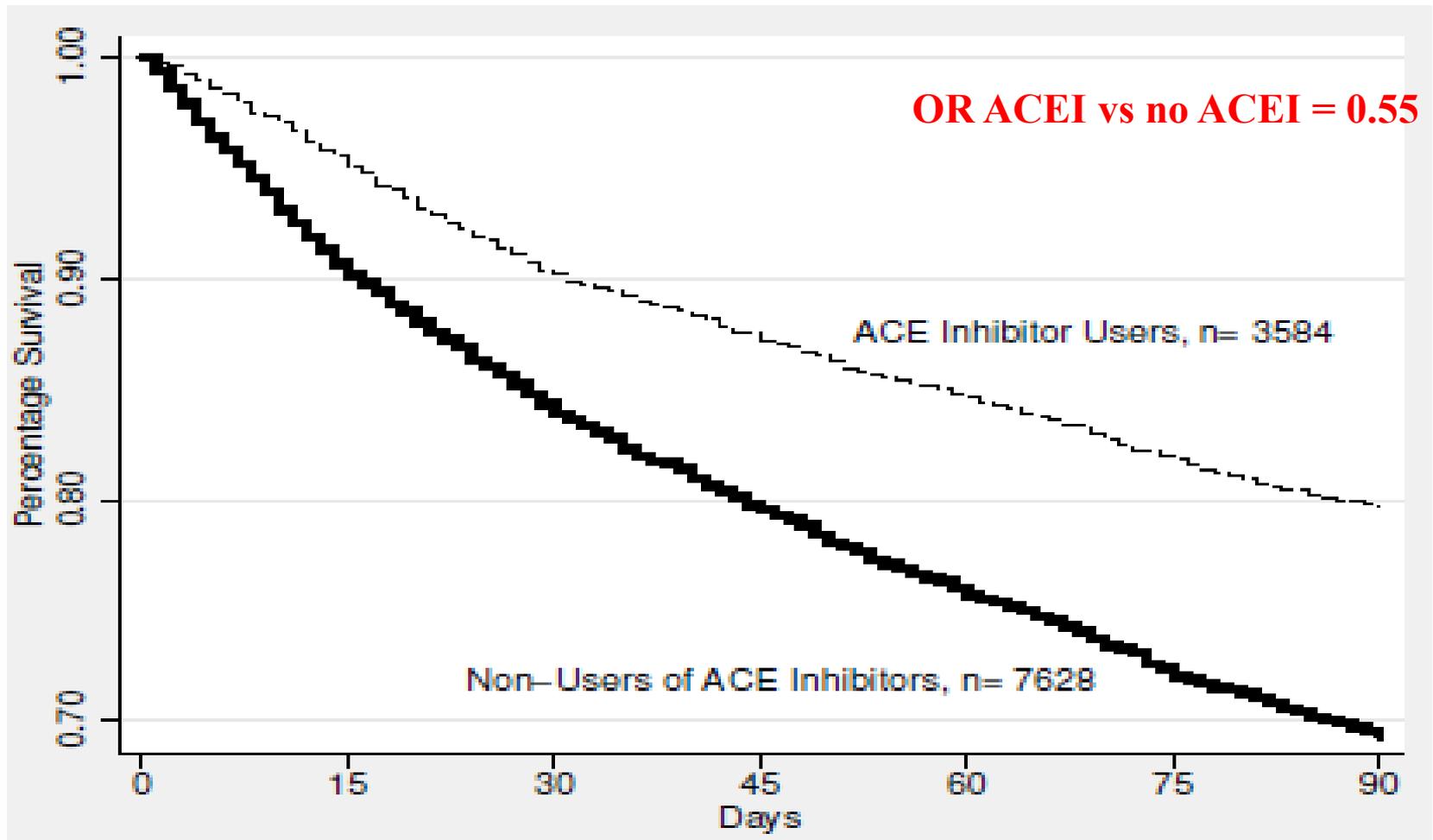
Rischio Relativo di Ospedalizzazione, IMA e Mortalità in 4907 Pazienti BPCO a Basso Rischio Cardiovascolare Trattati vs Non Trattati con Differenti Farmaci Cardiovascolari



Rischio Relativo di Ospedalizzazione, IMA e Mortalità in Pazienti 946 BPCO ad Alto Rischio Cardiovascolare Trattati vs Non Trattati con Differenti Farmaci Cardiovascolari



Sopravvivenza Cumulativa di 11212 Pazienti Ospedalizzati per Riaccutizzazione di BPCO in Base all'Utilizzo di ACE Inibitori



Indicazioni specifiche nel Paziente Respiratorio: Antagonisti del Sistema Renina-Angiotensina

- Il più comune effetto collaterale degli ACE inibitori è la tosse, stizzosa e non produttiva, presente nel 5-20% dei pazienti.
- La tosse dipende dall'accumulo di bradichinina e alcune evidenze suggeriscono che possa rappresentare un equivalente asmatico da aumentata reattività bronchiale.
- Gli ACE inibitori non dovrebbero essere quindi considerati di prima scelta nel paziente respiratorio sebbene non siano espressamente controindicati.
- I sartani non determinano accumulo di bradichinina, tosse ed iperreattività bronchiale e sono quindi preferibili agli ACE inibitori per il blocco del sistema renina angiotensina.

Indicazioni specifiche nel Paziente Respiratorio: Calcio Antagonisti

- Inizialmente i calcio antagonisti diidropiridinici vennero ritenuti potenzialmente causa di un incremento del mismatch ventilazione-perfusione, ma studi successivi non hanno confermato tali dati.
- Nell'asmatico i calcio antagonisti diidropiridinici avrebbero un teorico effetto broncodilatatore sulla muscolatura liscia delle vie aeree, ma numerosi studi hanno mostrato effetti modesti o nulli.
- I calcio antagonisti diidropiridinici possono essere utilizzati senza particolari limitazioni nel paziente respiratorio.
- I calcio antagonisti non diidropiridinici hanno effetti cronotropi, inotropi e dromotropi negativi da considerare in presenza di comorbidità cardiologica, ma non presentano specifiche controindicazioni nel paziente respiratorio.

Farsang C et al. Eur Soc Hypertens Newsletter 2012; 13: N° 51
Chandy D et al, Integrated Blood Pressure Control 2013; 6: 101-109

Indicazioni specifiche nel Paziente Respiratorio: Altre Classi Farmacologiche

- **Alfa-1 bloccanti:** testati in due studi nel paziente con BPCO, non hanno mostrato particolari effetti collaterali.
- **Agonisti alfa-2 centrali:** da utilizzare con cautela nel paziente asmatico poiché si sono dimostrati in grado di incrementare la reattività all'istamina. Nessuna esperienza specifica nel paziente BPCO, clonidina utilizzata solo in uno studio come farmaco di II linea per la cessazione del fumo di sigaretta.

Farsang C et al. Eur Soc Hypertens Newsletter 2012; 13: N° 51

Chandy D et al, Integrated Blood Pressure Control 2013; 6: 101-109

Algoritmo di Trattamento Farmacologico dell'Ipertensione Arteriosa

- Inizio del trattamento nella maggior parte dei pazienti con una **combinazione di 2 farmaci** in singola pillola.
- Si raccomanda l'associazione di **un bloccante del sistema renina-angiotensina con un calcio antagonista o un diuretico.**
- Considerare monoterapia per pazienti a basso rischio con ipertensione di grado 1 e PAS < 150 mmHg, in pazienti a rischio elevato o molto elevato con pressione normale-alta e in soggetti anziani fragili.
- Utilizzo di una **combinazione di 3 farmaci** in singola pillola, comprendente **un bloccante del sistema renina-angiotensina, un calcio antagonista e un diuretico**, raccomandato in caso di inadeguato controllo pressorio con duplice terapia.
- Nell'ipertensione resistente è indicata l'associazione di spironolattone.
- Considerare i beta bloccanti ad ogni gradino di trattamento in caso di specifica indicazione (scompenso cardiaco, angina, cardiopatia ischemica, fibrillazione atriale, tachicardia).