

**MALATTIE RESPIRATORIE:
UN APPROCCIO
MULTIDISCIPLINARE
Milano, 10 Marzo 2018**

**IL PAZIENTE IPERTESO CON
PATOLOGIE RESPIRATORIE**

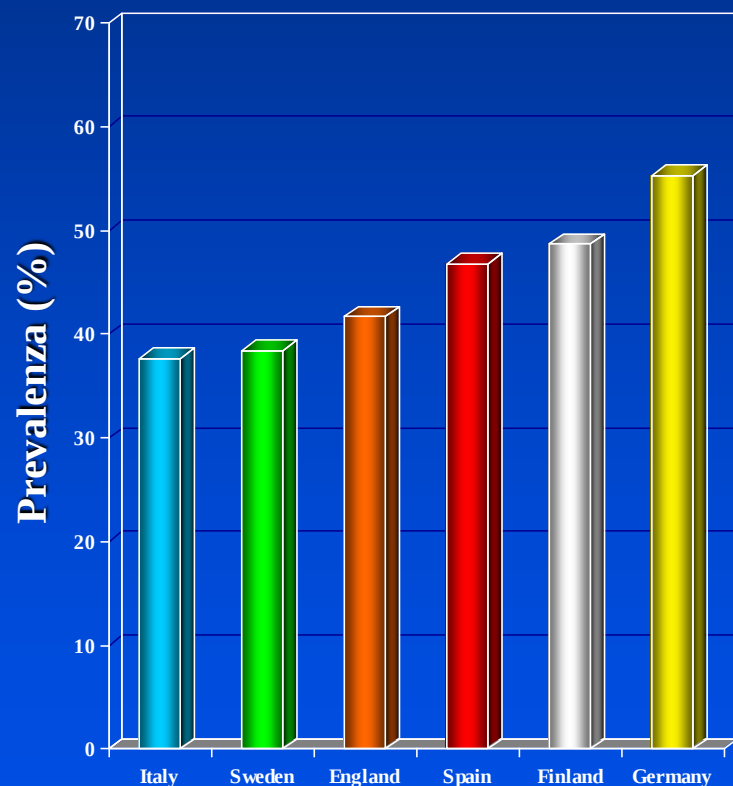
**Dott.ssa Chiara Lonati
UO Medicina Generale
Ospedale San Giuseppe, Milano**

I Numeri dell'Ipertensione Arteriosa a Livello Planetario

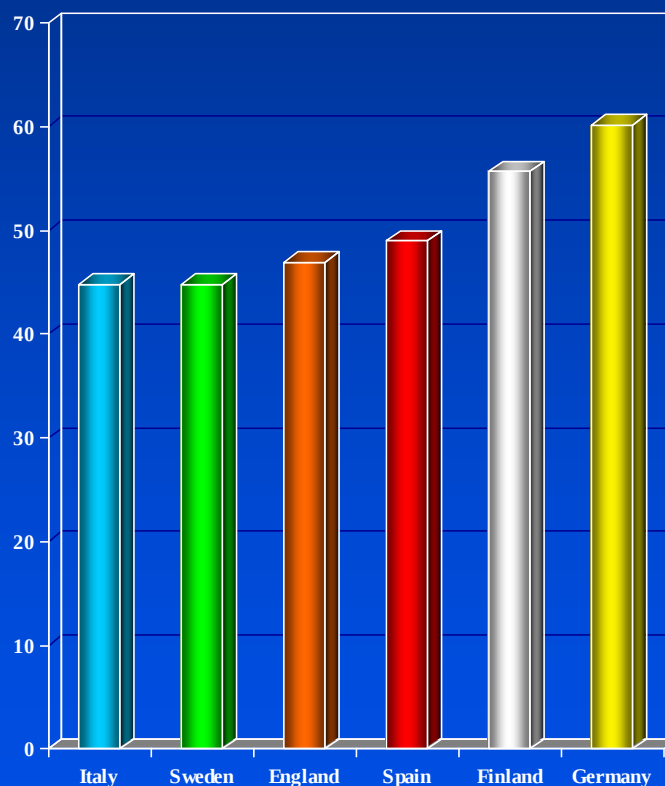
- **7.6 milioni di morti premature / anno (13.6% del totale)**
- **92 milioni di anni di disabilità (6.0% del totale)**
- **54% degli ictus, 47% delle cardiopatie ischemiche**
- **80% di questi eventi nei paesi non industrializzati**
- **70 miliardi di dollari all'anno per l'insufficiente controllo della pressione (10% della spesa mondiale annua per la salute)**
- **1000 miliardi di dollari: proiezione dei costi diretti nei prossimi dieci anni**
- **3600 miliardi di costi indiretti / anno**

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

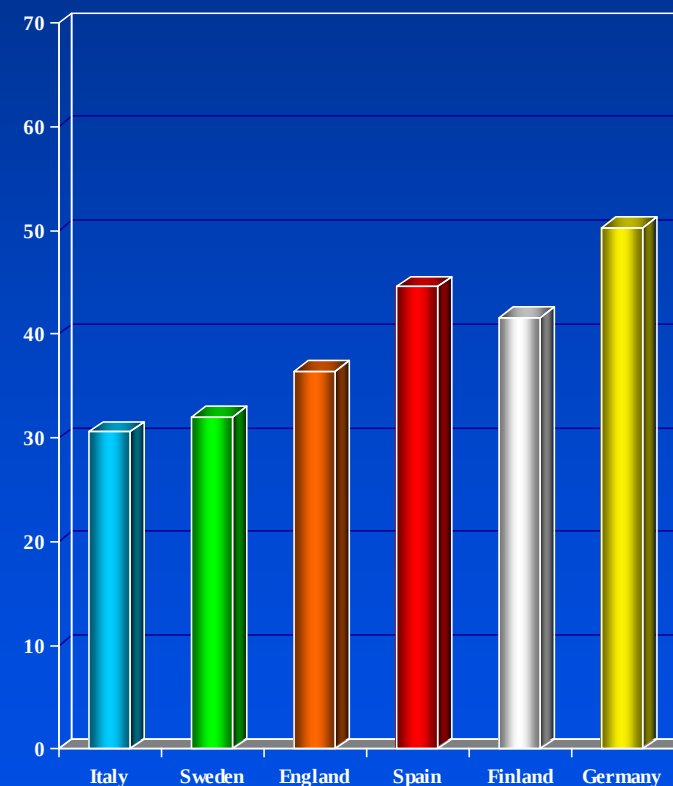
Tutti



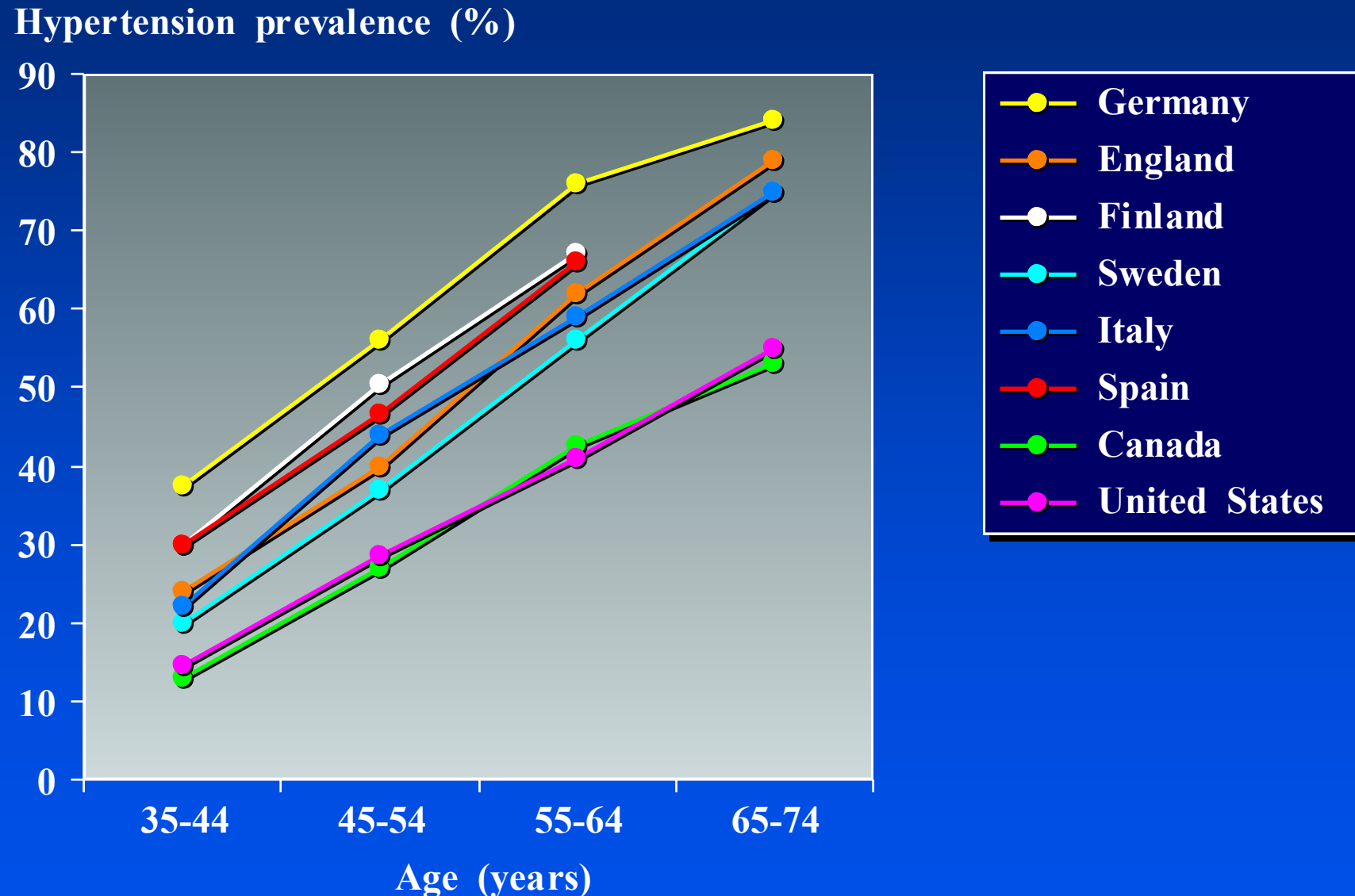
Uomini



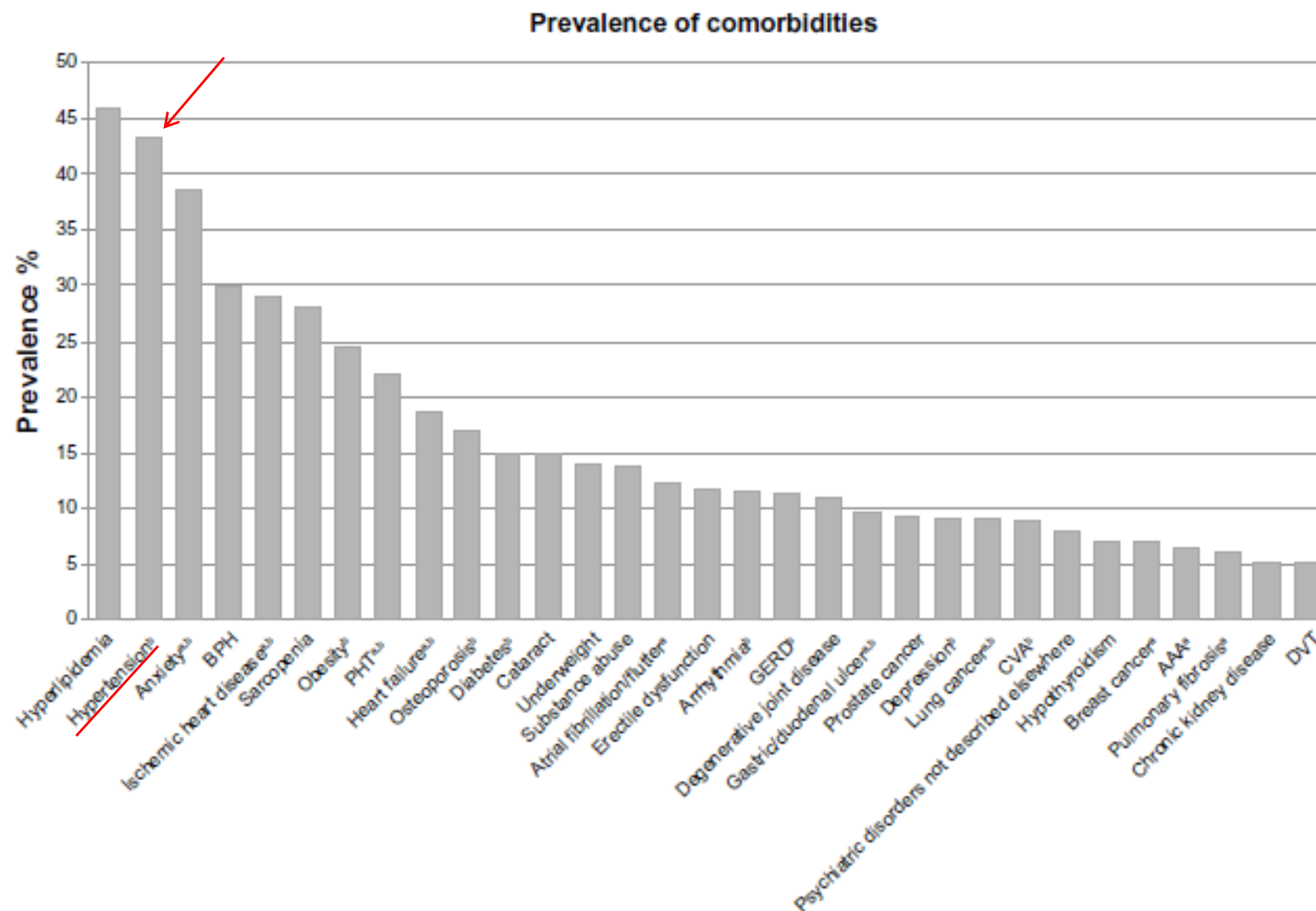
Donne



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



L'Inizio della Terapia nel Paziente Iperteso

Pressione arteriosa (mmHg)					
Altri fattori di rischio e storia clinica	Normale	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 ≥ 180 o PAD ≥ 110
Nessun altro fattore di rischio	Nessun intervento antipertensivo	Nessun intervento antipertensivo	Modifiche dello stile di vita per diversi mesi poi terapia farmacologica se il paziente lo richiede o in base alle risorse disponibili	Modifiche dello stile di vita per diversi mesi poi terapia farmacologica	Modifiche dello stile di vita + Trattamento farmacologico immediato
1-2 fattori di rischio	Modifiche dello stile di vita	Modifiche dello stile di vita	Modifiche dello stile di vita per diversi mesi poi terapia farmacologica	Modifiche dello stile di vita per diversi mesi poi terapia farmacologica	Modifiche dello stile di vita e trattamento farmacologico immediato
3 o più fattori di rischio, o DO o diabete	Modifiche dello stile di vita	Modifiche dello stile di vita per diversi mesi poi terapia farmacologica	Modifiche dello stile di vita per diversi mesi poi terapia farmacologica	Modifiche dello stile di vita per diversi mesi poi terapia farmacologica	Modifiche dello stile di vita e trattamento farmacologico immediato
Condizioni cliniche associate	Modifiche dello stile di vita e trattamento farmacologico	Modifiche dello stile di vita e trattamento farmacologico immediato	Modifiche dello stile di vita e trattamento farmacologico immediato	Modifiche dello stile di vita e trattamento farmacologico immediato	Modifiche dello stile di vita e trattamento farmacologico immediato

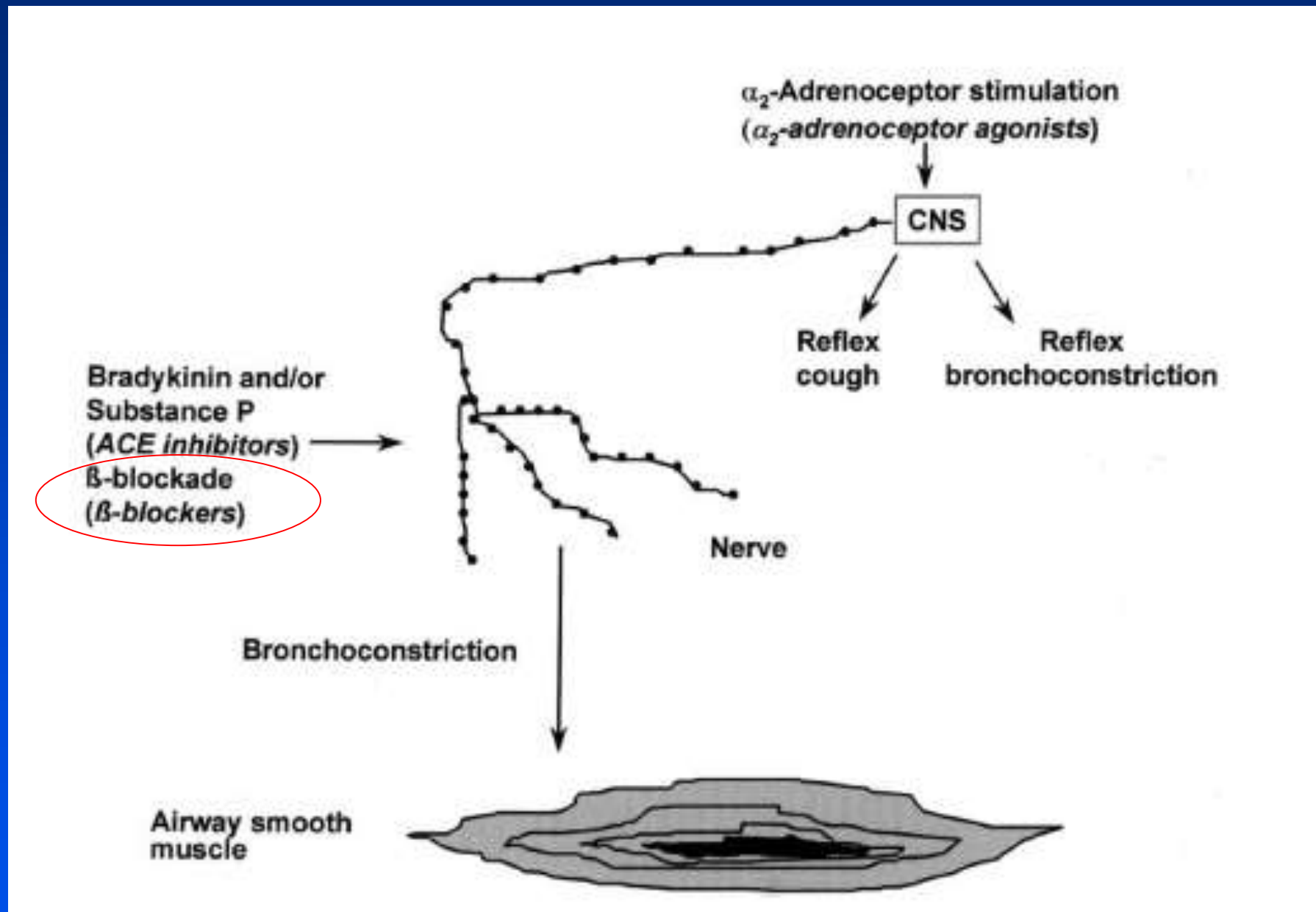
Provvedimenti Non Farmacologici

- Restrizione sodica (5-6 g di NaCl/die).
- Limitazione del consumo di alcolici (20-30 g/die di etanolo per gli uomini, 10-20 g/die per le donne).
- Incremento del consumo di frutta, verdura e prodotti caseari a basso contenuto di grassi.
- Riduzione del BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ e della circonferenza vita $<102 \text{ cm}$ negli uomini e $<88 \text{ cm}$ nelle donne.
- Regolare esercizio fisico, almeno 30 minuti di attività moderata per almeno 5 giorni alla settimana.
- Cessazione del fumo.

L'Inizio della Terapia Farmacologica nel Paziente Iperteso

- Inizio sollecito della tp farmacologica nell'IA di grado II e III, a prescindere dal danno d'organo, poche settimane dopo o contemporaneamente alle modifiche dello stile di vita.
- Terapia farmacologica anche nell'IA di I grado, in presenza di danno d'organo, diabete, patologia cardiovascolare o renale conclamata.
- Nell'anziano iperteso non trattato inizio della terapia farmacologica se $PAS \geq 160$ mmHg, da considerare anche se PA 140-159 mmHg, almeno nell'anziano <80 anni, se ben tollerata.

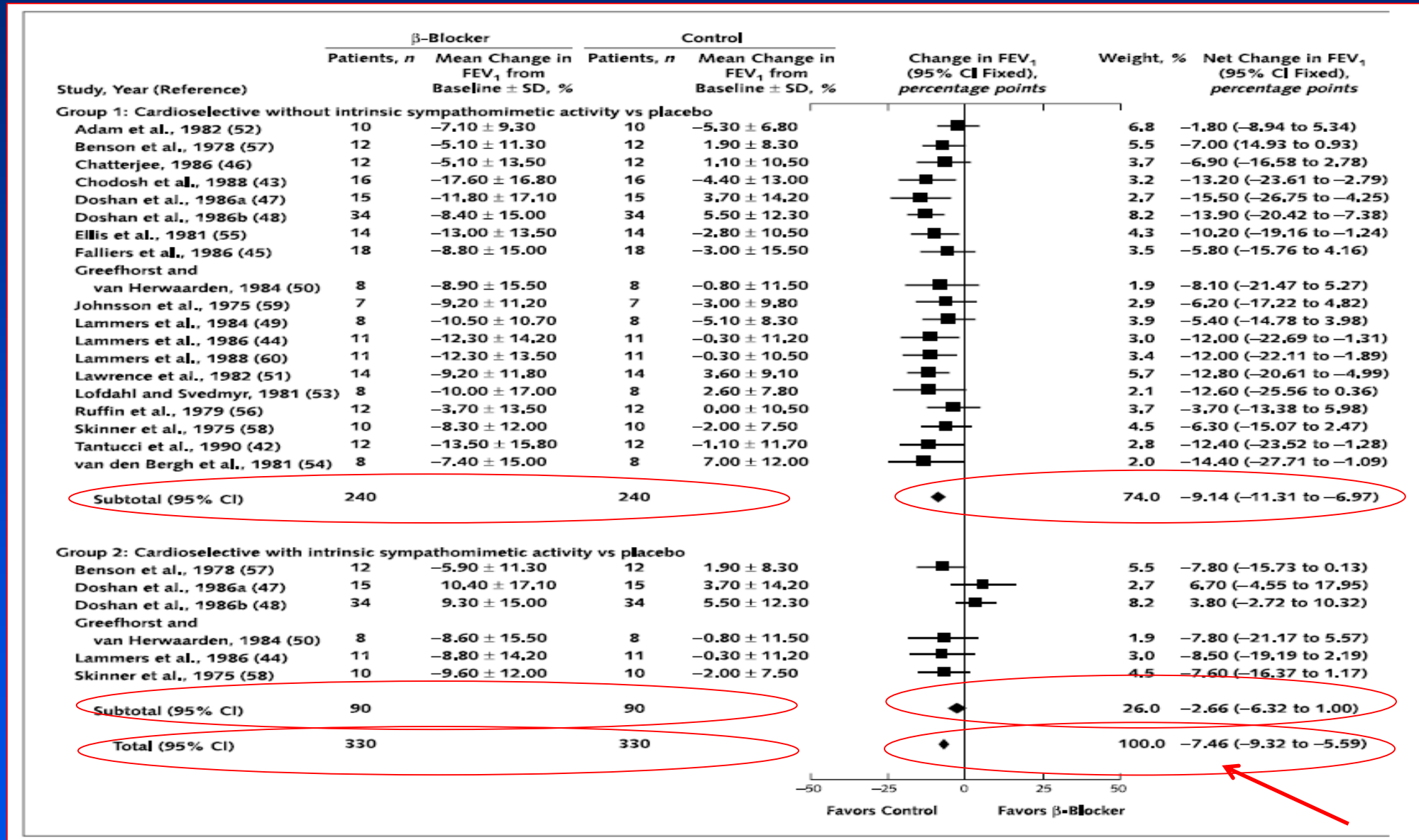
Indicazioni Specifiche nel Paziente Respiratorio: Beta Bloccanti



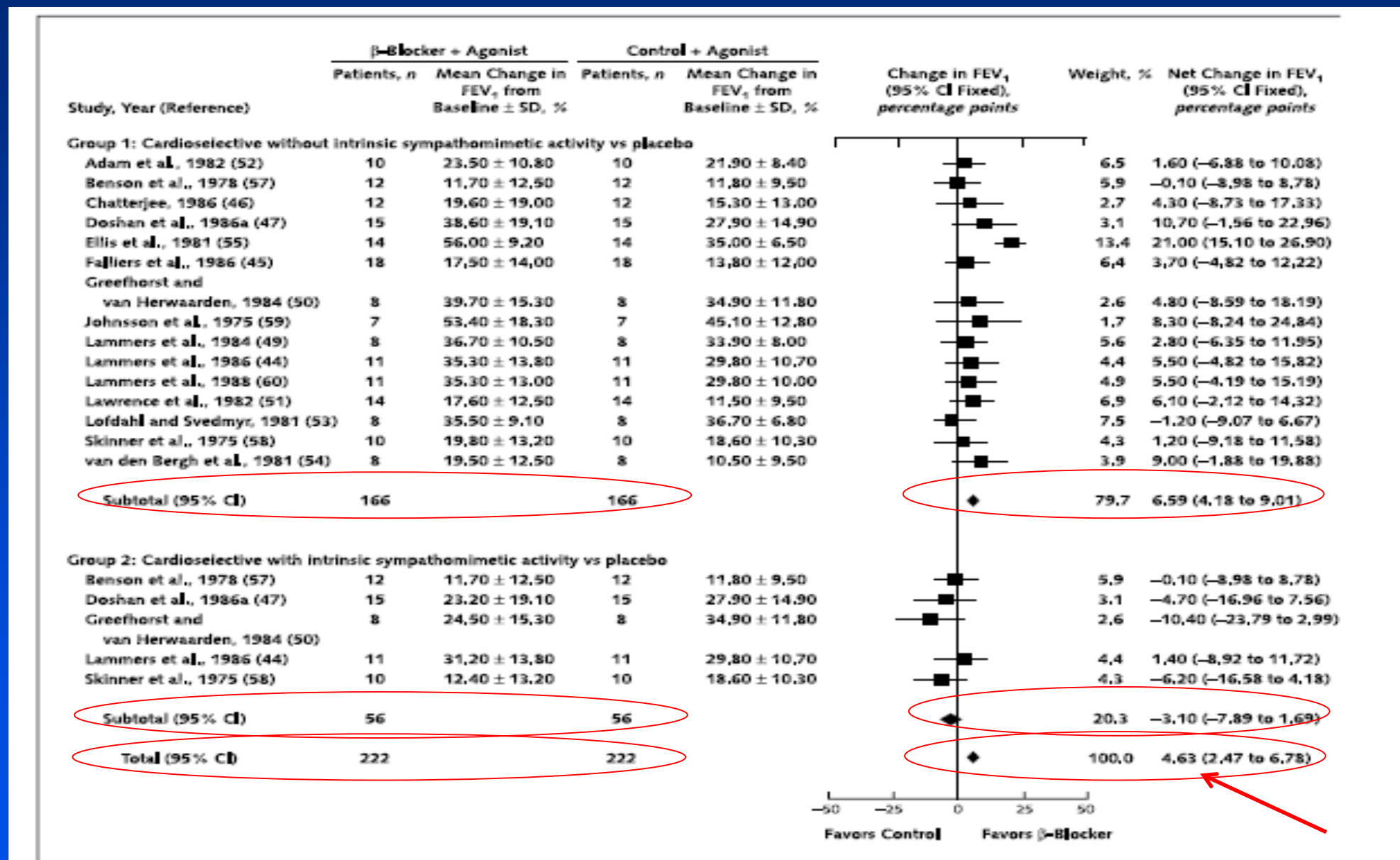
Impatto di Differenti Classi di Beta-bloccanti sulla Funzione delle Vie Aeree in Pazienti BPCO o Asmatici

Classe farmacologica	Effetto sulla funzione delle vie aeree	Effetto sulla risposta ai β 2-agonisti
β 1-non selettivi (propranolo)	↓↓↓	↓↓↓
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/↓

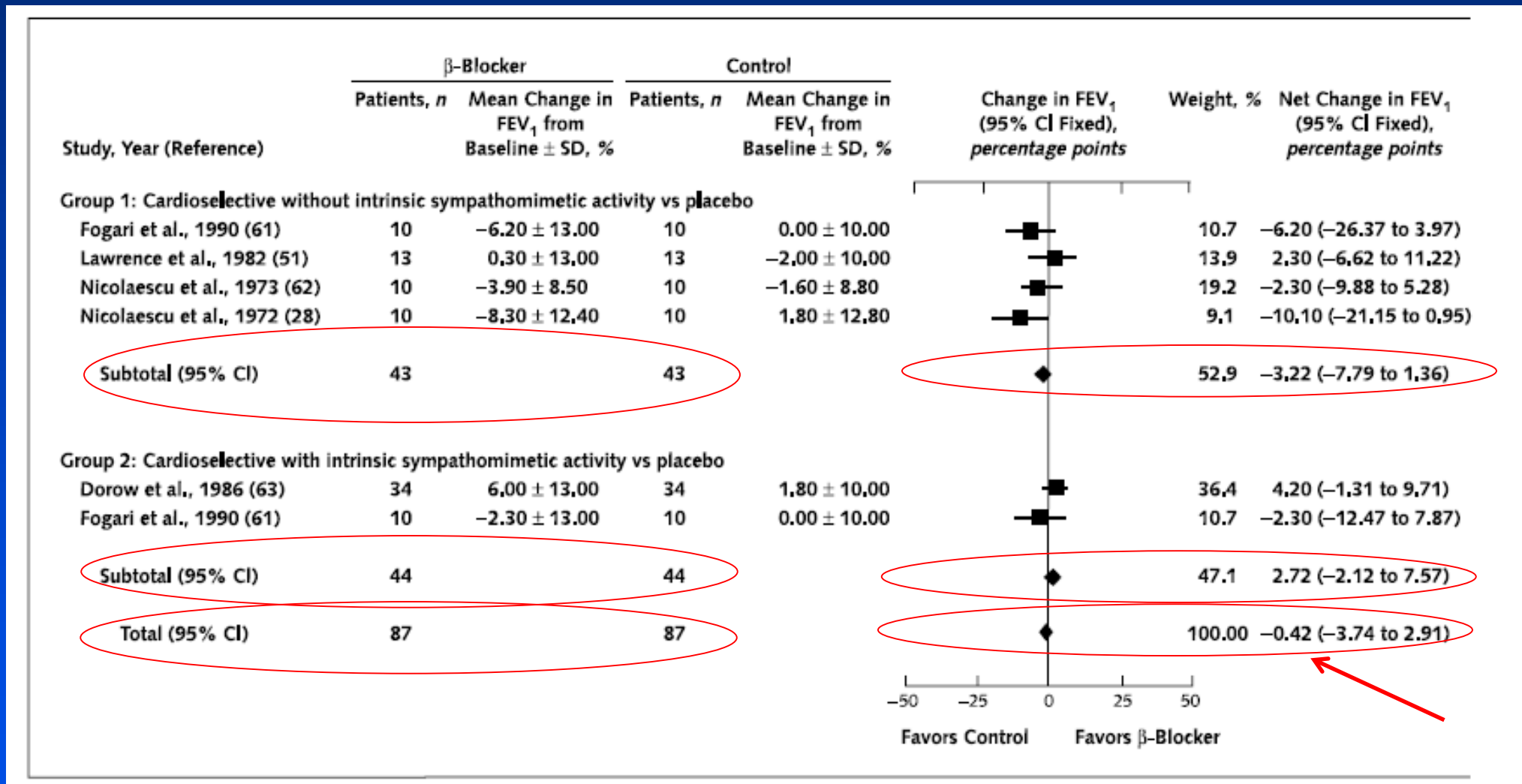
Effetto sul FEV-1 di una Singola Dose di Bb Selettivo in una Metanalisi di 19 Studi Condotti in Pazienti con Reattività Bronchiale



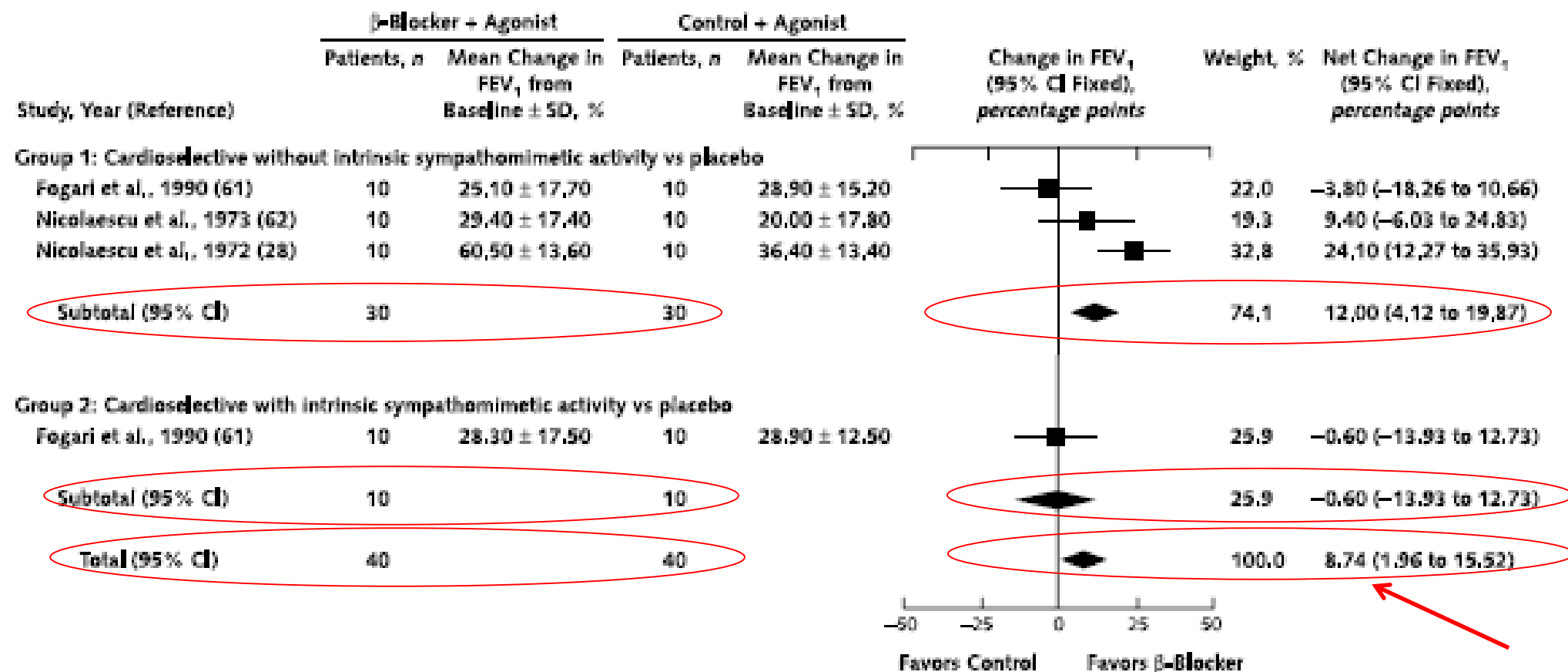
Variazioni del FEV-1 dopo $\beta 2$ agonista in Pazienti con Reattività Bronchiale Trattati vs non Trattati con Singola Dose di Bb Selettivo



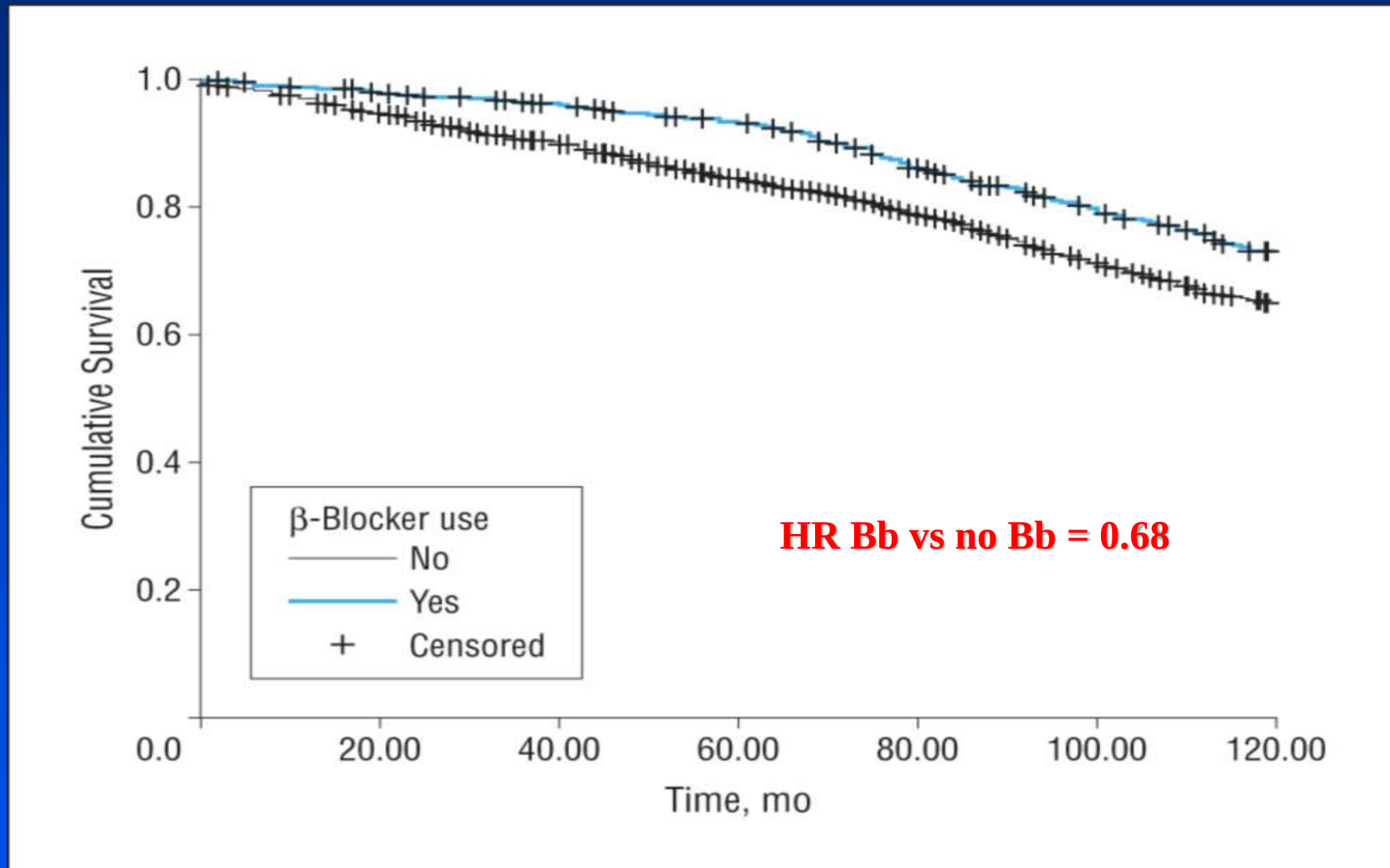
Effetto sul FEV-1 del Trattamento Prolungato con Bb Selettivo in una Metanalisi di 10 Studi Condotti in Pazienti con Reattività Bronchiale



Variazioni del FEV-1 dopo $\beta 2$ agonista in Pazienti con Reattività Bronchiale Trattati vs non Trattati Cronicamente con Bb 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

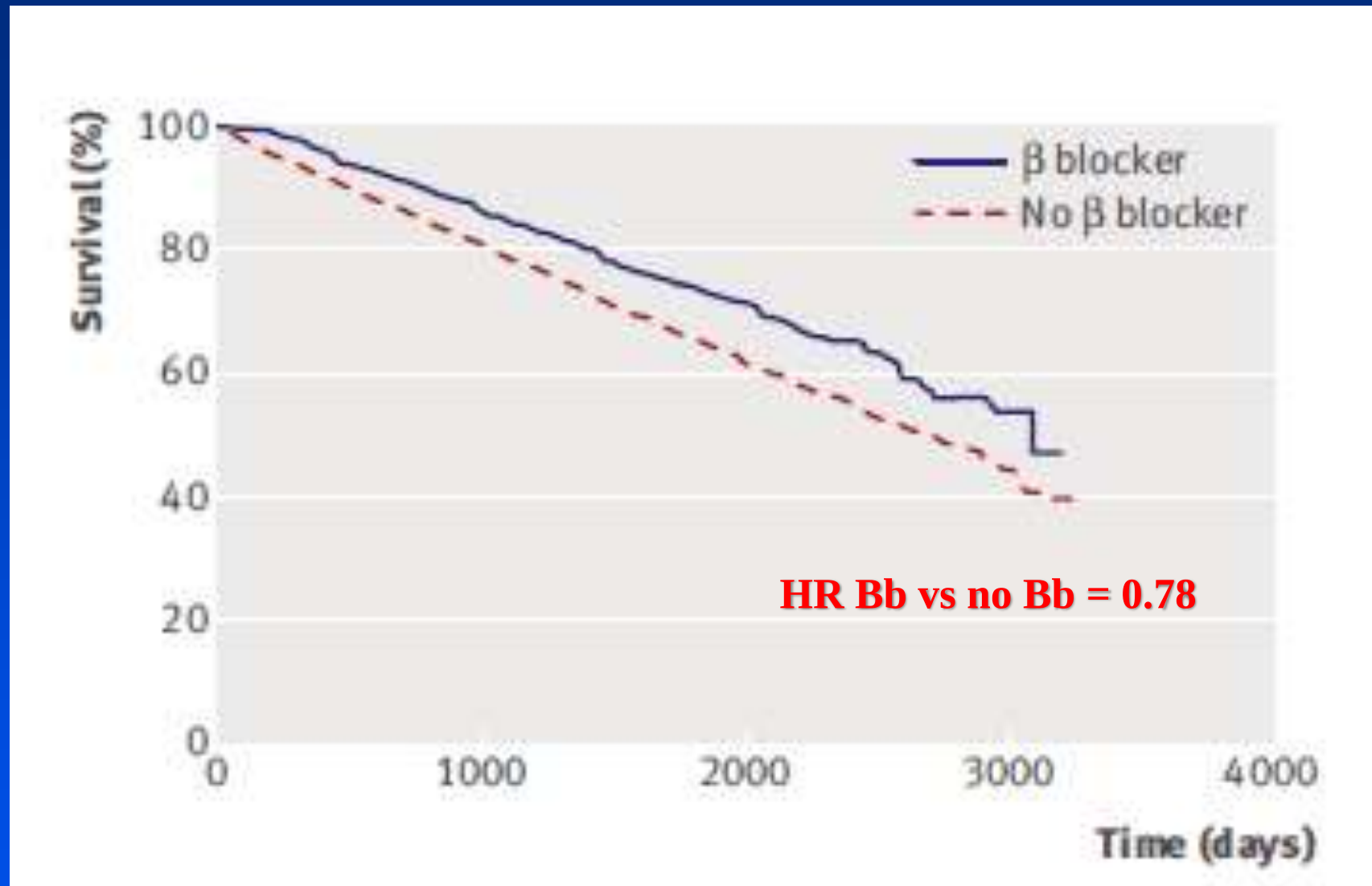
Variabile	HR (IC 95%)
Nessuna patologia CV nota (n=1229) Mortalità 19.6% (n=241) Non aggiustato Aggiustato (Cox)	Qualunque Beta-bloccante (n=239) 0.60 (0.41-0.87) 0.67 (0.45-0.99)
Pazienti in tp ≥ 2 farmaci respiratori (n=1419) Mortalità 31.1% (n=442) Non aggiustato Aggiustato (Cox)	Qualunque Beta-bloccante (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

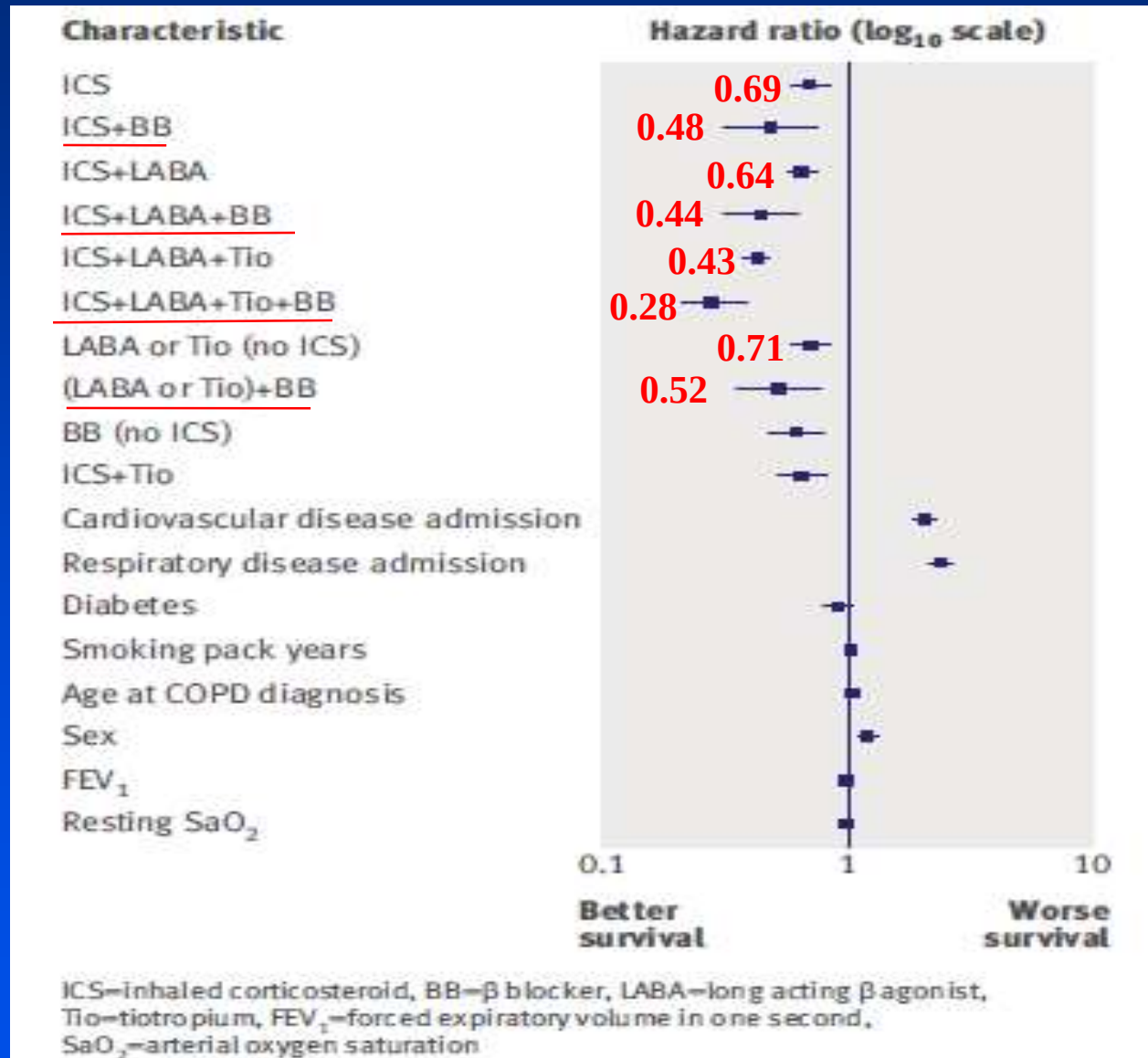
Variabile	HR (IC 95%)		
	Qualsiasi Bb	Bb selettivi	Bb non selettivi
Non aggiustato	0.73 (0.63-0.83)	0.75 (0.65-0.87)	0.72 (0.57-0.90)
Aggiustato (Cox)	0.71 (0.60-0.83)		
Età	0.71 (0.62-0.82)	0.74 (0.64-0.86)	0.71 (0.56-0.89)
Sesso	0.71 (0.62-0.81)	0.74 (0.64-0.85)	0.70 (0.56-0.89)
Fumo attivo o pregresso	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)

Modificato da Rutten FH et al. Arch Intern Med 2010;170: 880-887

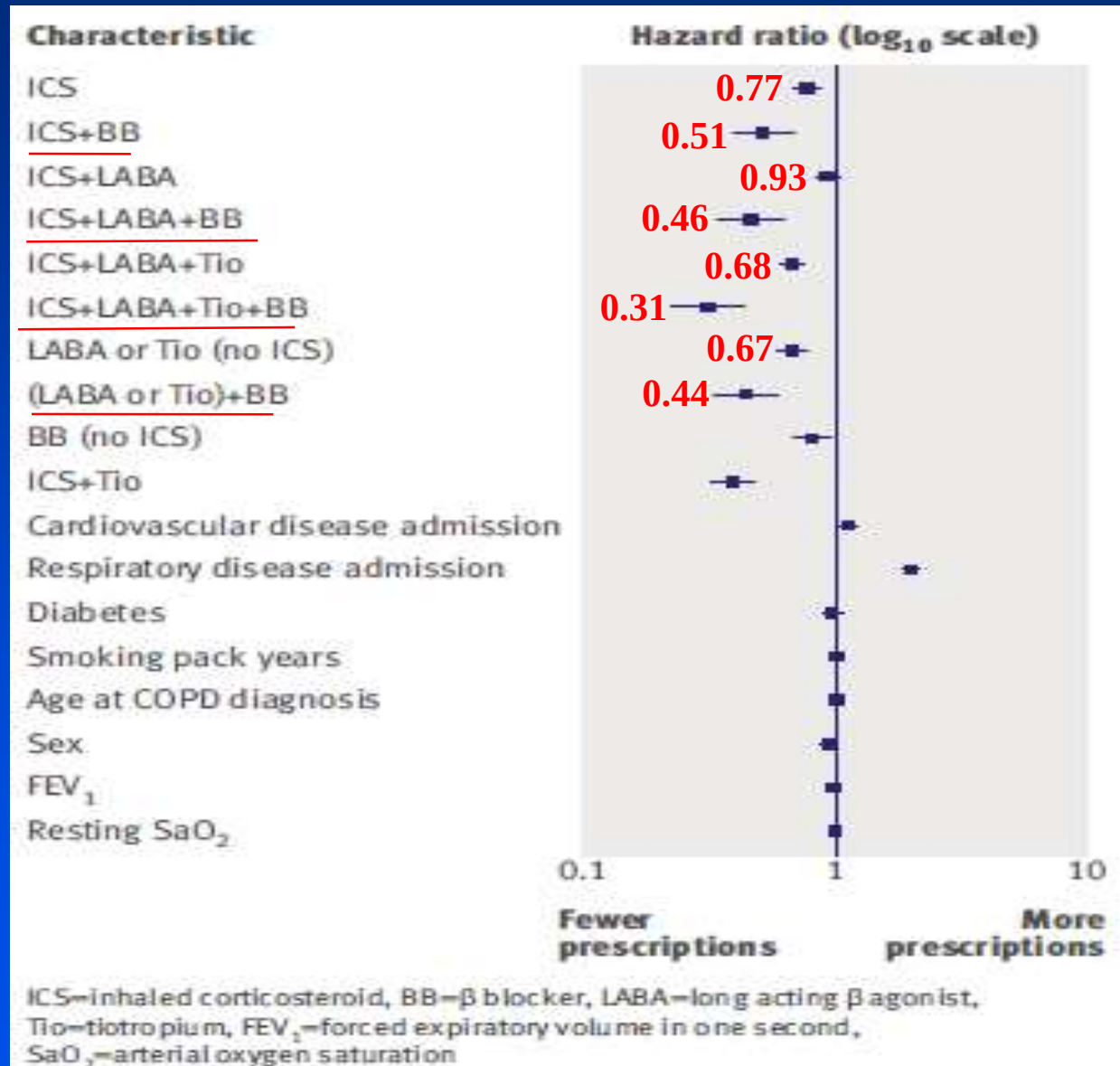
Sopravvivenza Cumulativa di 5977 Pazienti con BPCO in Base all'Utilizzo di Beta Bloccanti



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

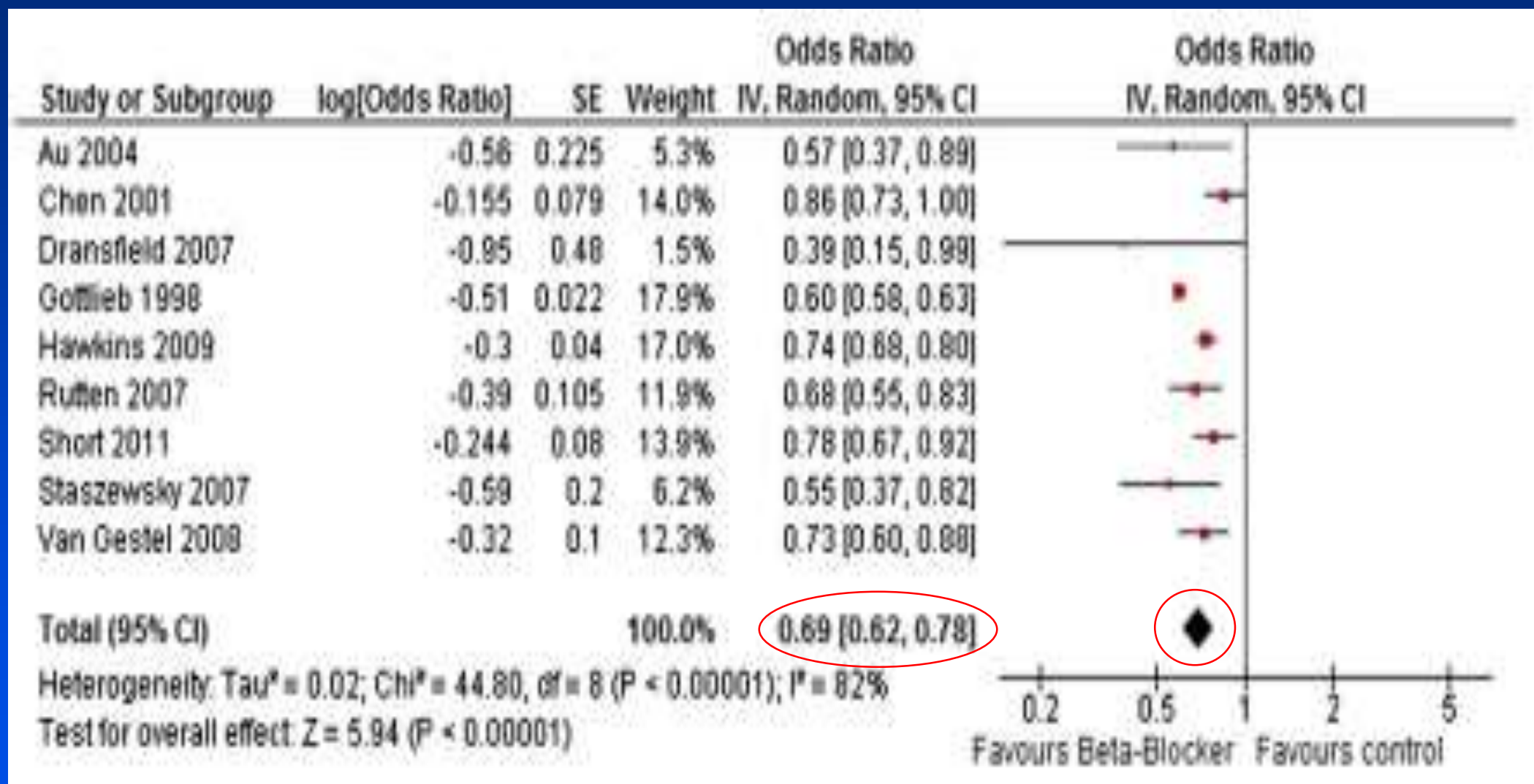


Rischio Relativo di Prescrizione in Urgenza di Corticosteroidi in Diversi Gruppi di Trattamento rispetto ai Controlli in Terapia solo con $\beta 2$ Agonisti o Antimuscarinici Short Acting

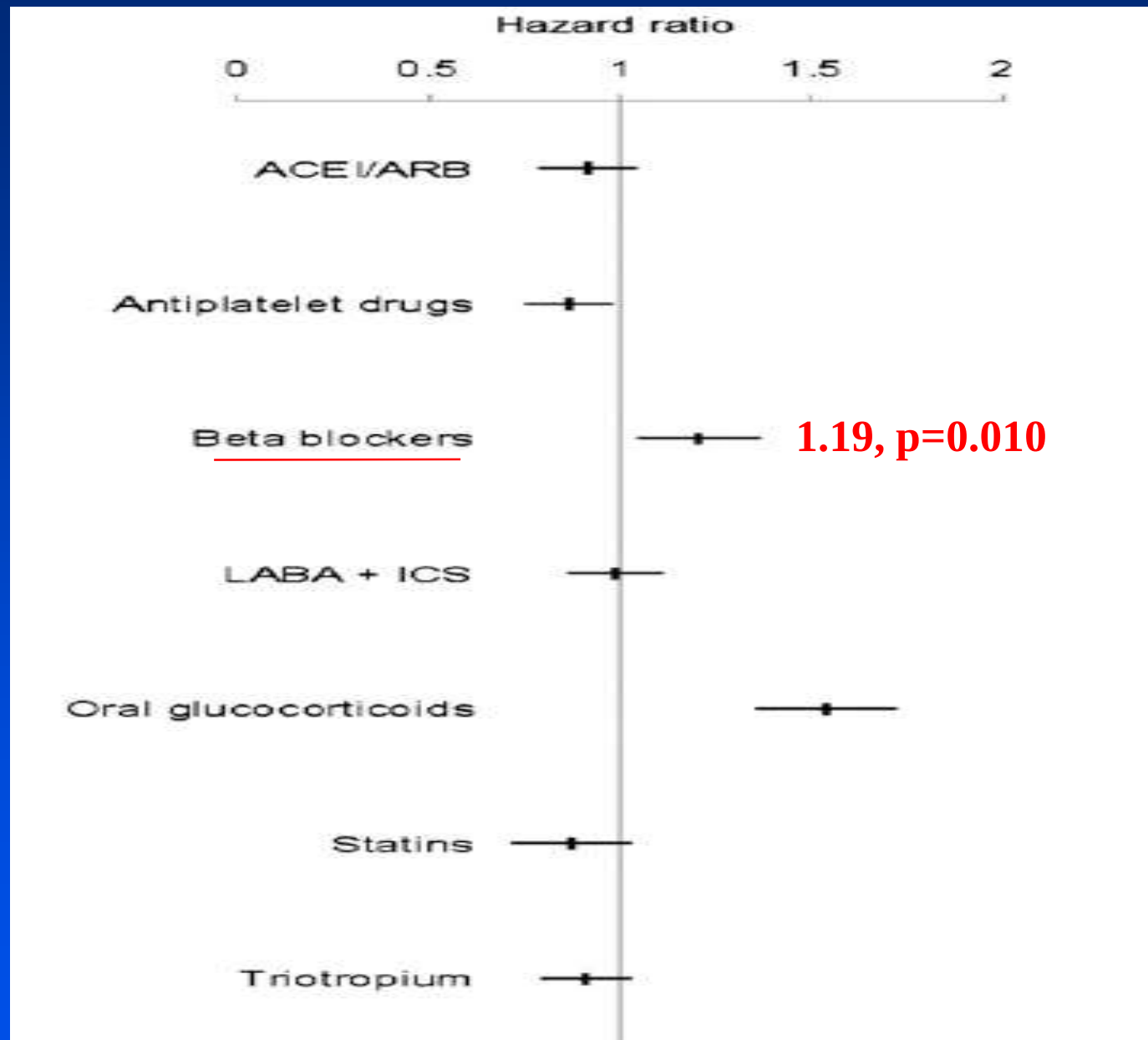


Rischio Relativo di Mortalità in Pazienti BPCO

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.

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.

Indicazioni Specifiche nel Paziente Respiratorio:

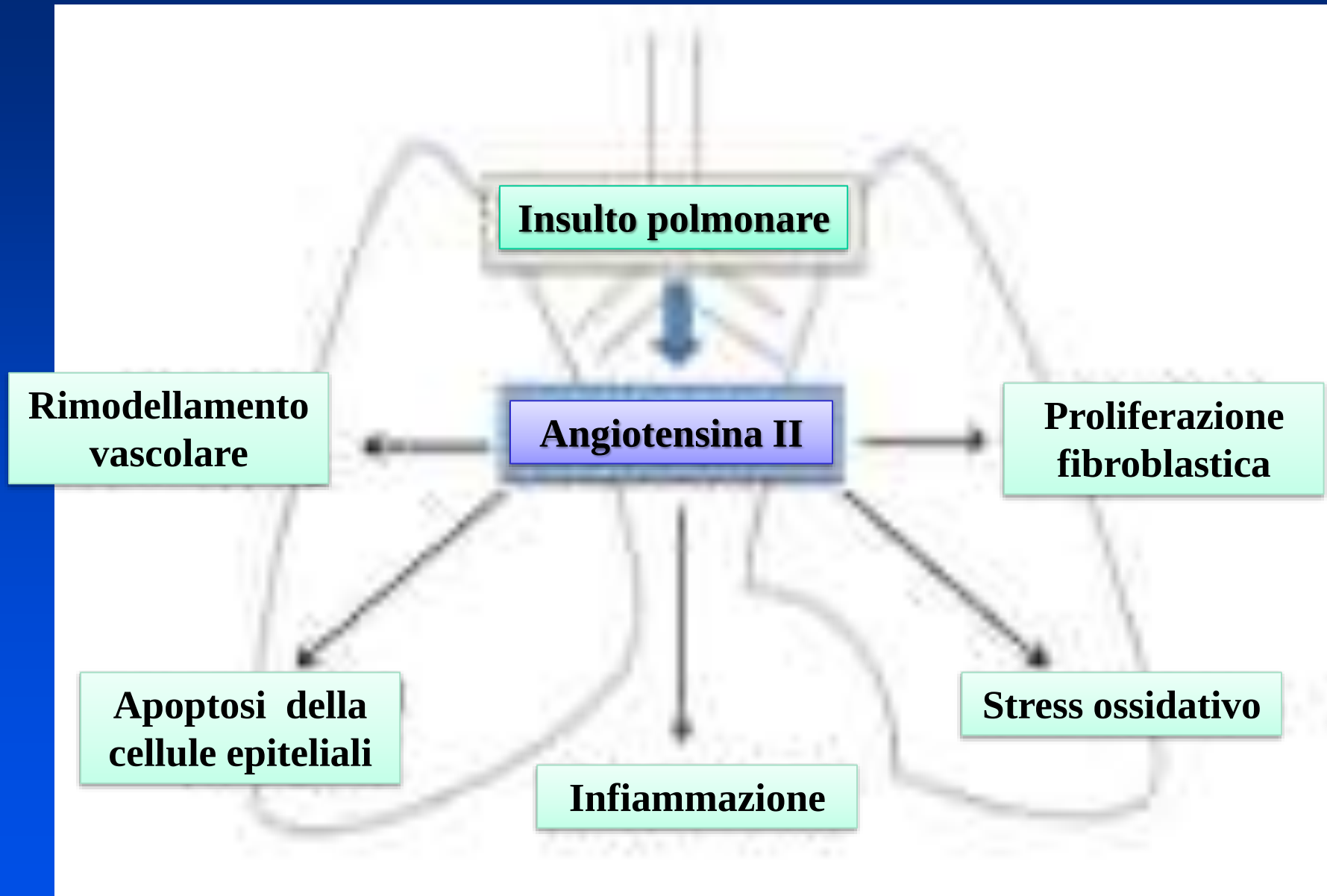
Diuretici dell'Ansa

- 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 $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, 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.

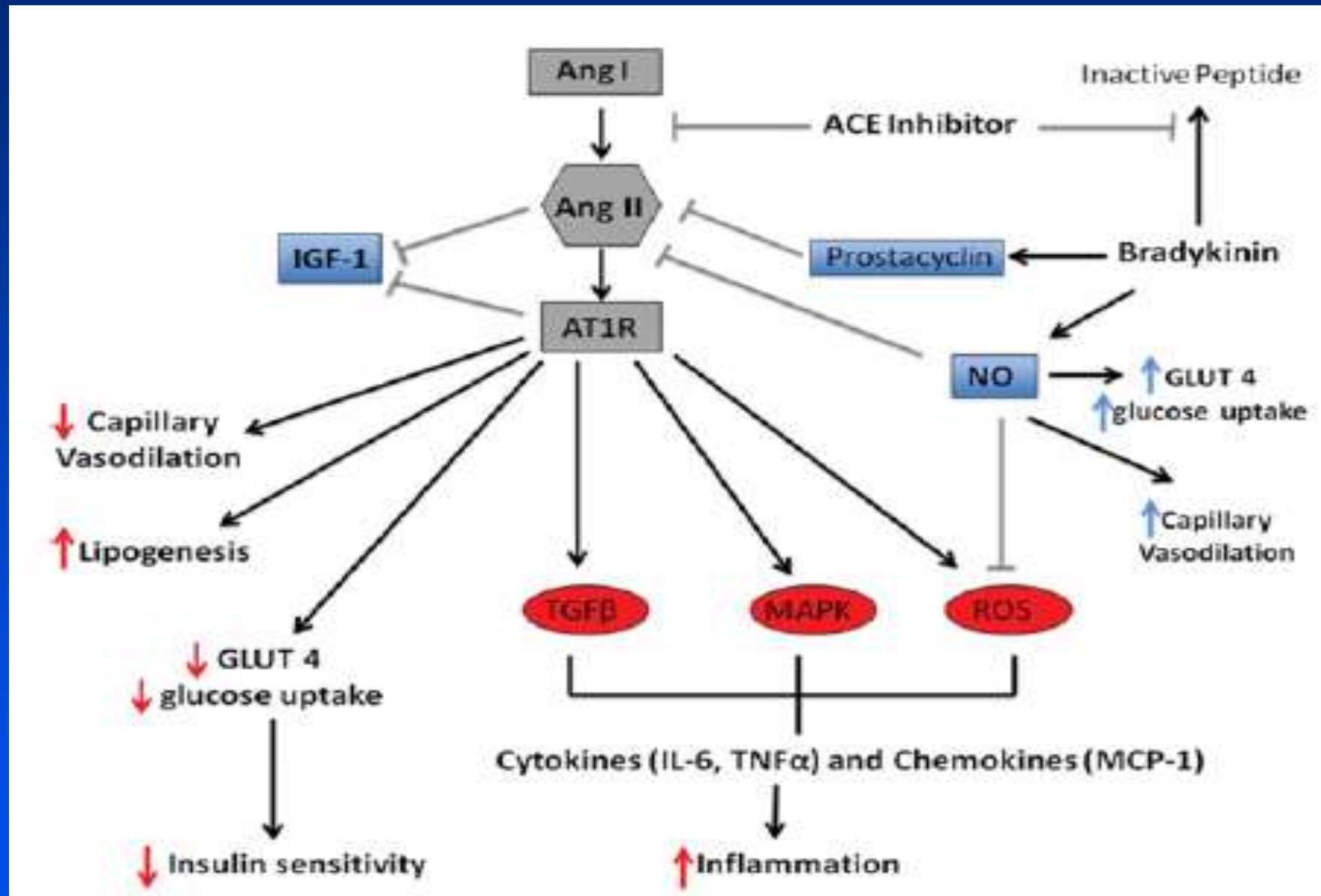
Indicazioni Specifiche nel Paziente Respiratorio: Risparmiatori di Potassio e Antialdosteronici

- 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.

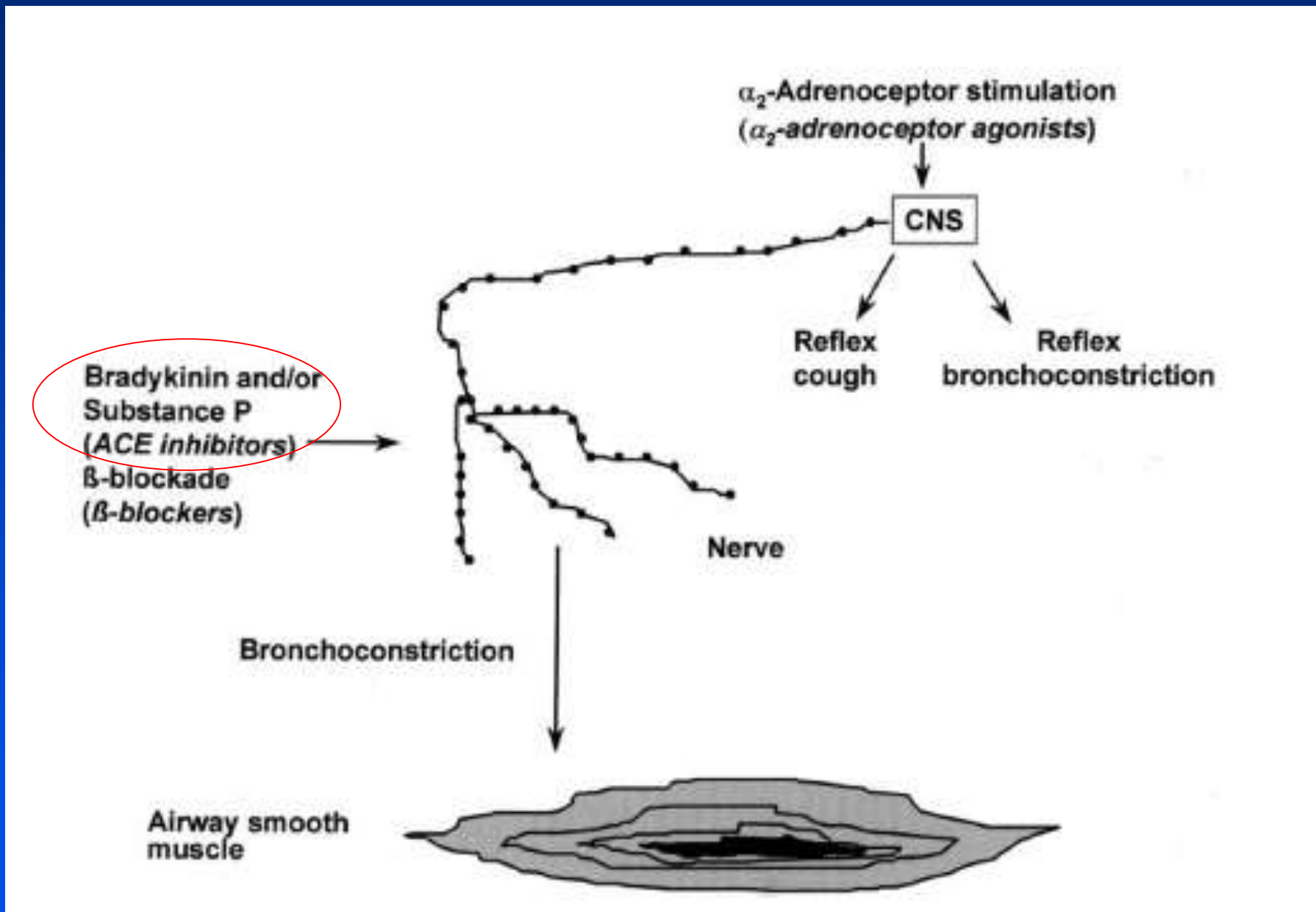
Indicazioni specifiche nel Paziente Respiratorio: Antagonisti del Sistema Renina-Angiotensina



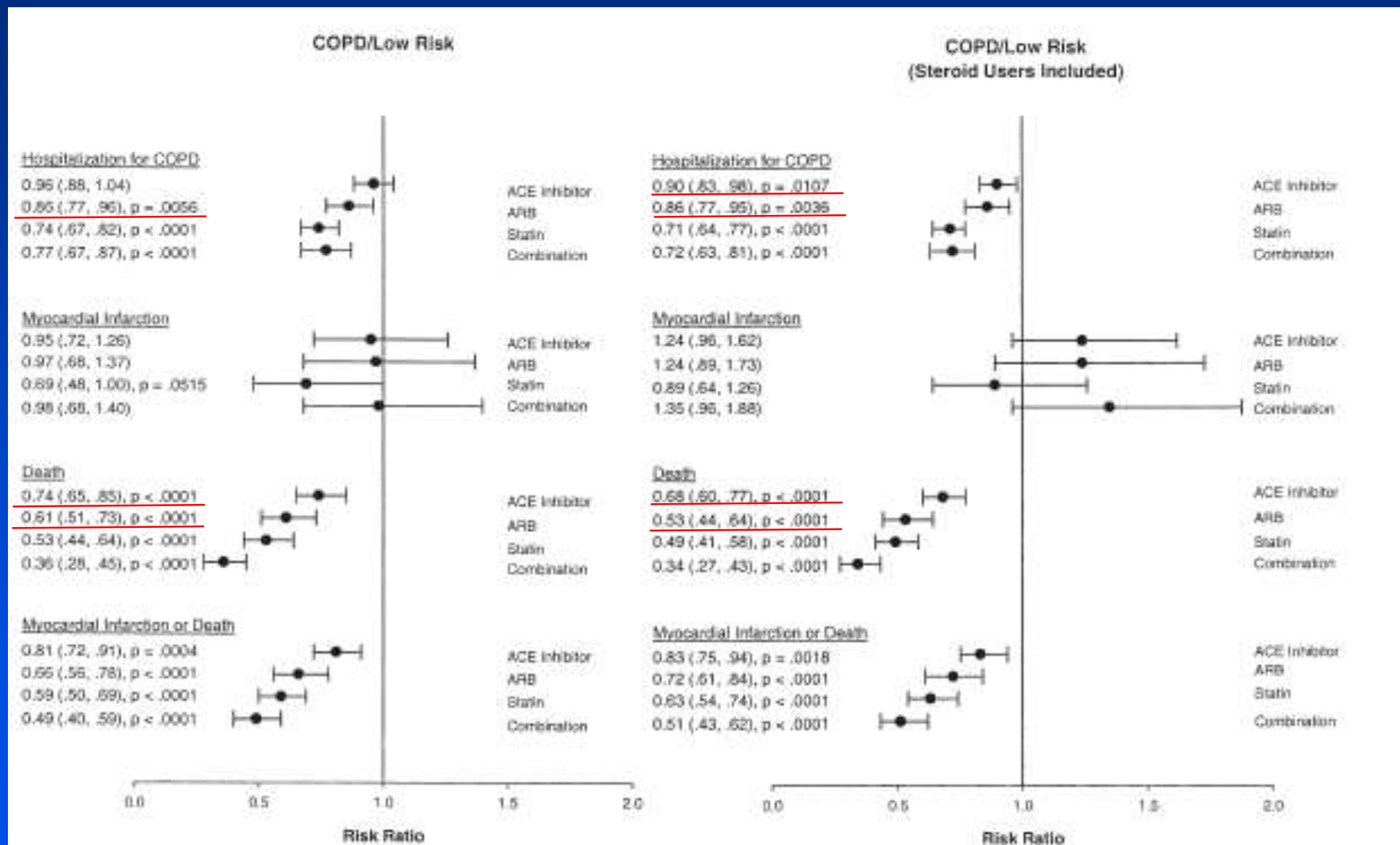
Indicazioni specifiche nel Paziente Respiratorio: Antagonisti del Sistema Renina-Angiotensina



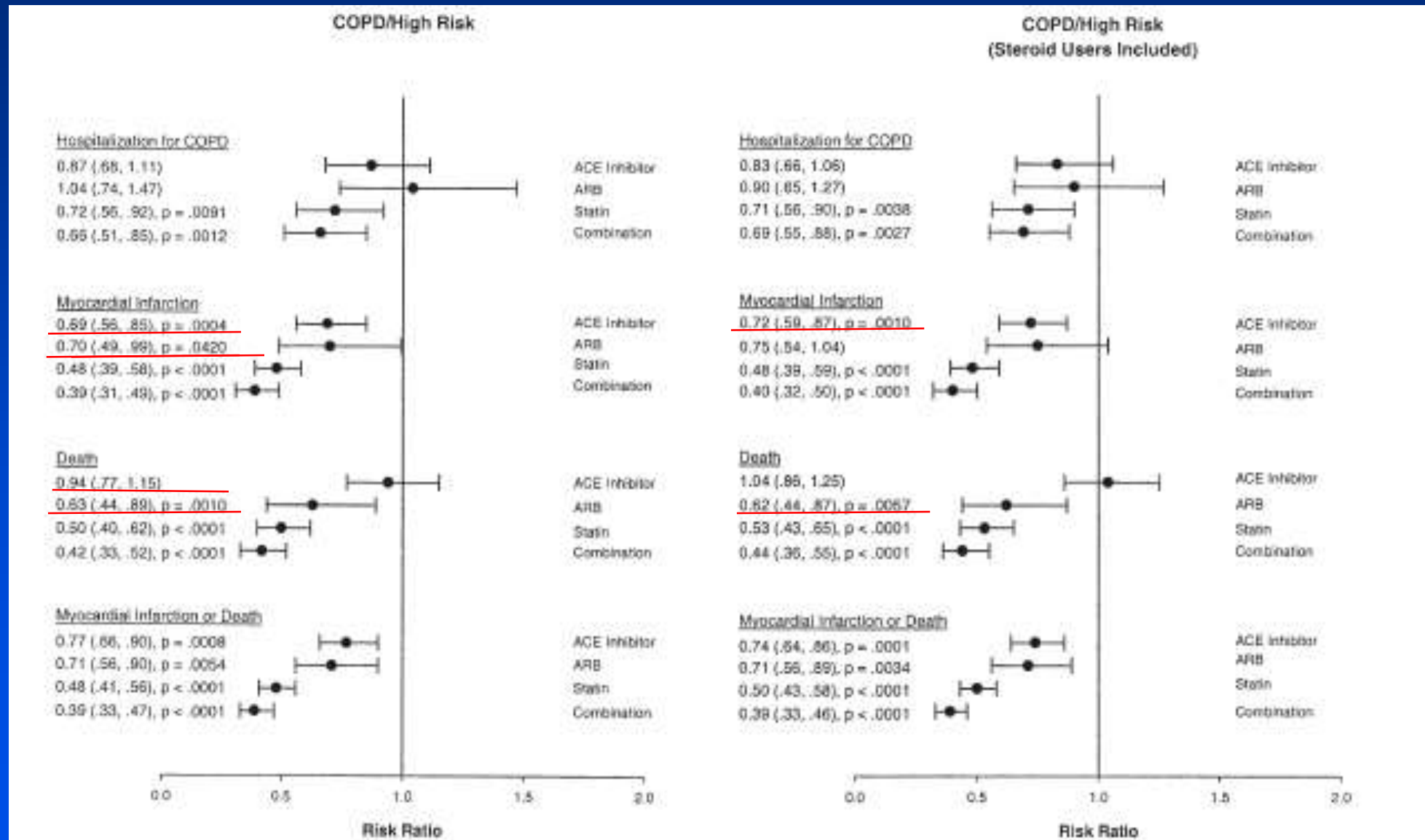
Indicazioni specifiche nel Paziente Respiratorio: Antagonisti del Sistema Renina-Angiotensina



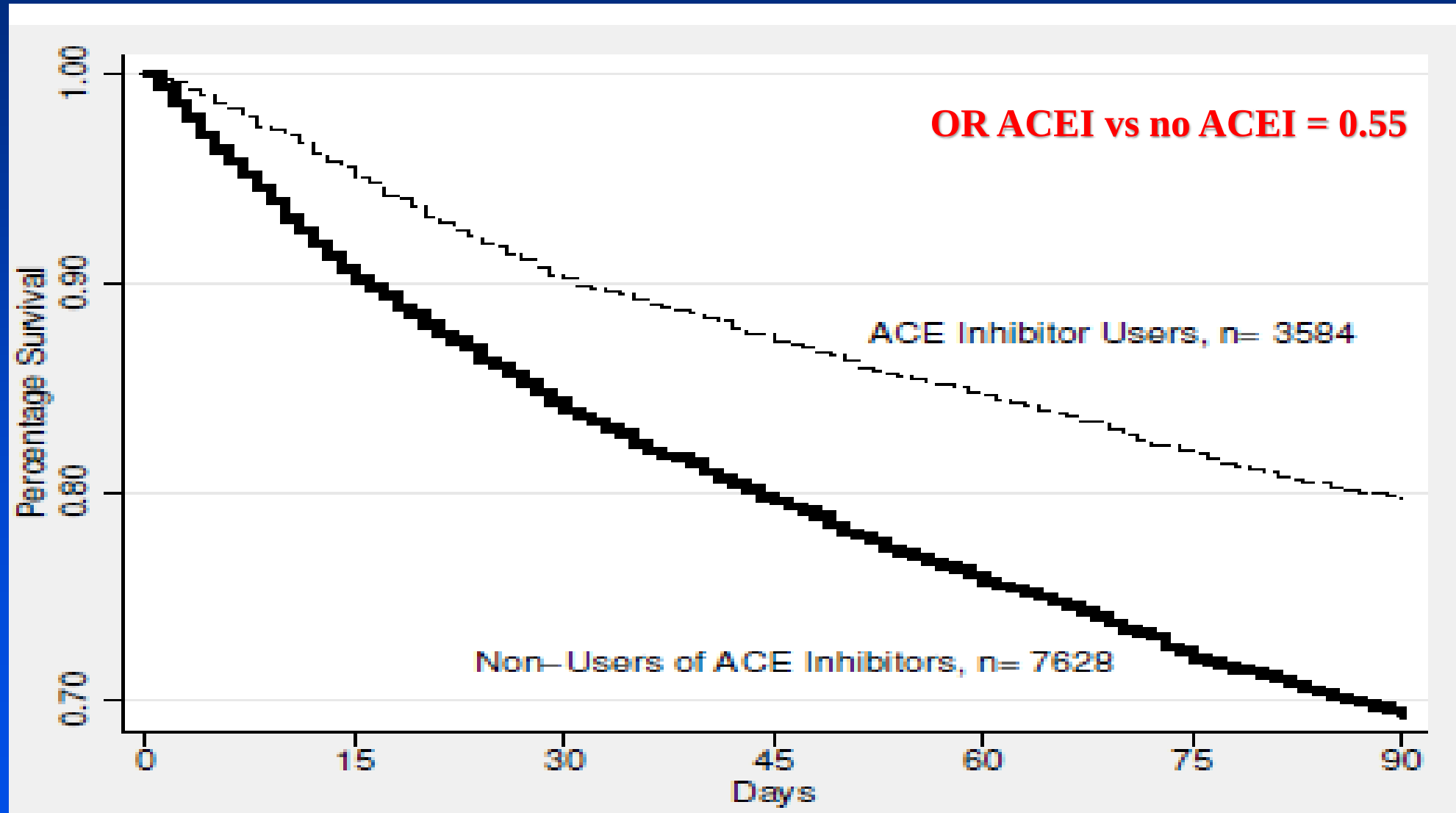
Rischio Relativo di Ospedalizzazione, IMA e Mortalità in 4907 Pazienti BPCO a Basso Rischio Cardiovascolare Trattati vs Non Trattati con Differenti Farmaci Cardiovascolari



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'asma 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.