

Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri





PNEUMOLOGIA 2016

Milano, 16 – 18 giugno 2016 · Centro Congressi Palazzo delle Stelline

PNEUMOLOGIA 2016 Milano, 16-18 Giugno 2016

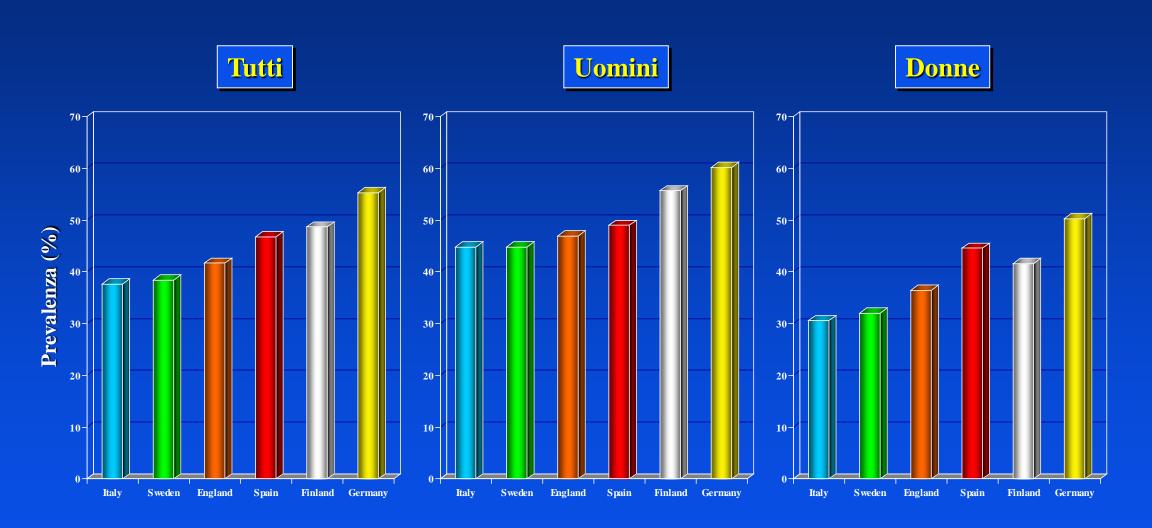
L'IPERTENSIONE ARTERIOSA NEL PAZIENTE RESPIRATORIO: COSA FARE?

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

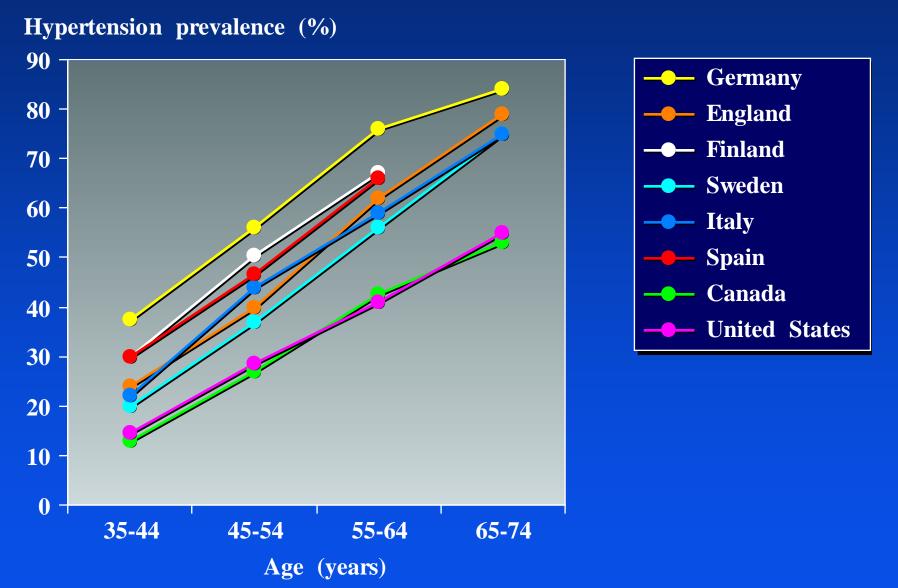
I Numeri dell'Ipertensione Arteriosa a Livello Planetario

- 7.6 milioni di morti premature / anno (13.6% del totale)
- 92 milioni di anni di disabilità (6.0% del totale)
- **9** 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

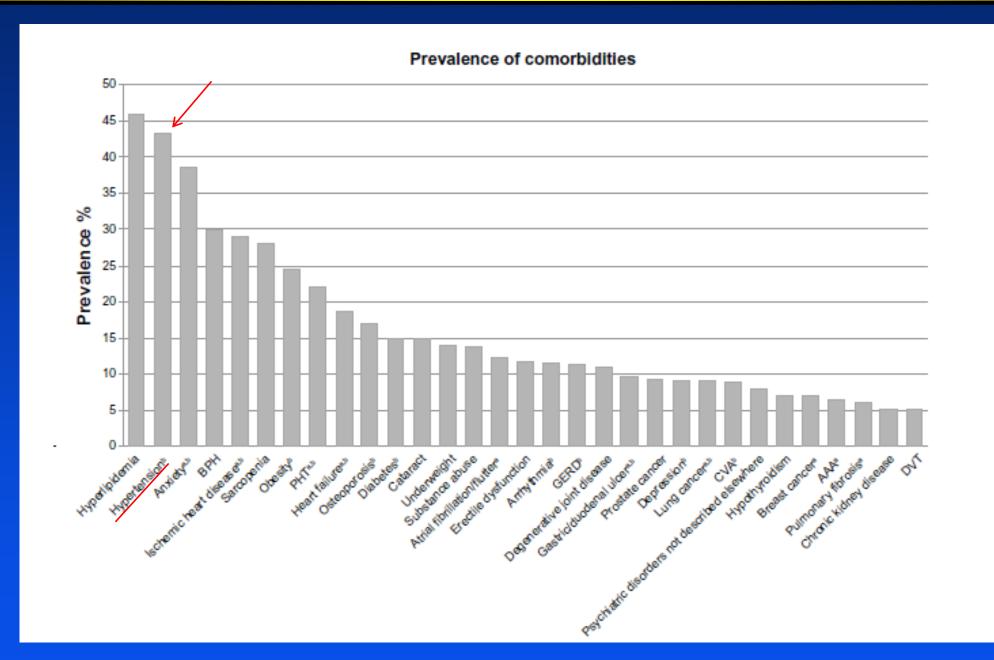
Prevalenza di Ipertensione Arteriosa in Soggetti di Età Compresa tra 35 e 64 Anni in 6 Paesi Europei



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



Valori Soglia di Pressione Arteriosa per la Diagnosi di Ipertensione secondo le Diverse Modalità di Misurazione Pressoria

Metodica di valutazione pressoria	PA sistolica (mmHg)	PA diastolica (mmHg)
Sfigmomanometrica o clinica	140	90
Monitoraggio ambulatorio delle 24 ore	130	80
Periodo diurno	135	85
Periodo notturno	120	70
Automisurazione domiciliare	135	85

Indicazioni Cliniche alla Misurazione Pressoria Domiciliare o Ambulatoria 24 ore

- > Sospetta ipertensione da camice bianco
- > Sospetta reazione da camice bianco nell'iperteso in terapia
- > Sospetta ipertensione mascherata
- Elevata variabilità pressoria
- Sospetta ipotensione ortostatica, post-prandiale, jatrogena
- > Ipertensione nell'anziano
- Diabete mellito
- > Ipertensione in gravidanza
- > Ipertensione resistente
- Miglioramento della compliance terapeutica

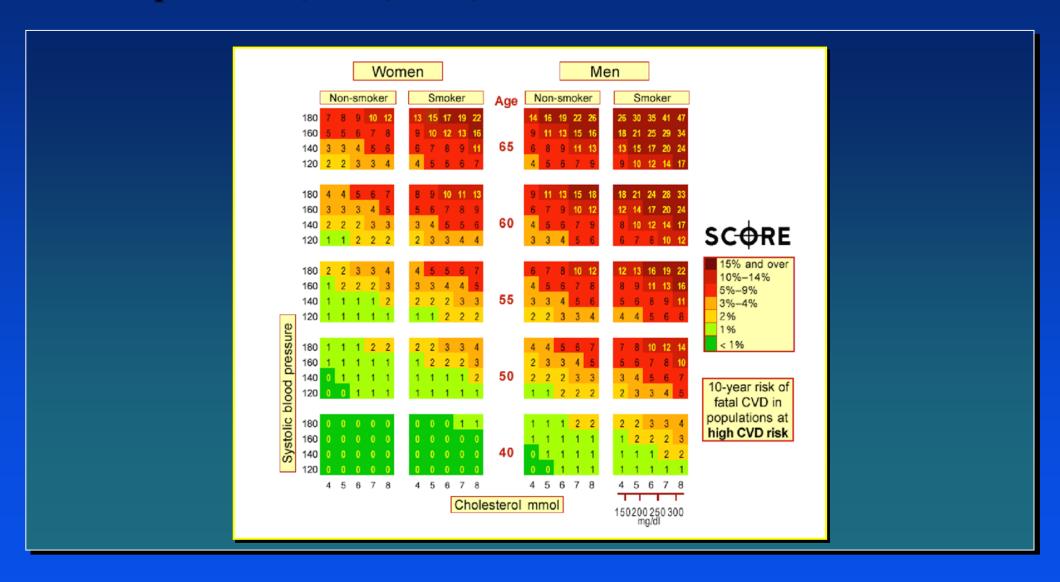
Stratificazione del rischio per quantificare la prognosi

Pressione arteriosa (mmHg)					
Altri fattori di rischio, danno d'organo o presenza di patologia concomitante	Normale PAS 120-129 o PAD 80-84	Normale altaPAS 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 fattore di rischio aggiunto	Rischio nella media	Rischio nella media	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto elevato
1-2 fattori di rischio	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto molto elevato
3 o più fattori di rischio, SM, Danno d'organo o Diabete	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto molto elevato
Malattia CV o renale	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato

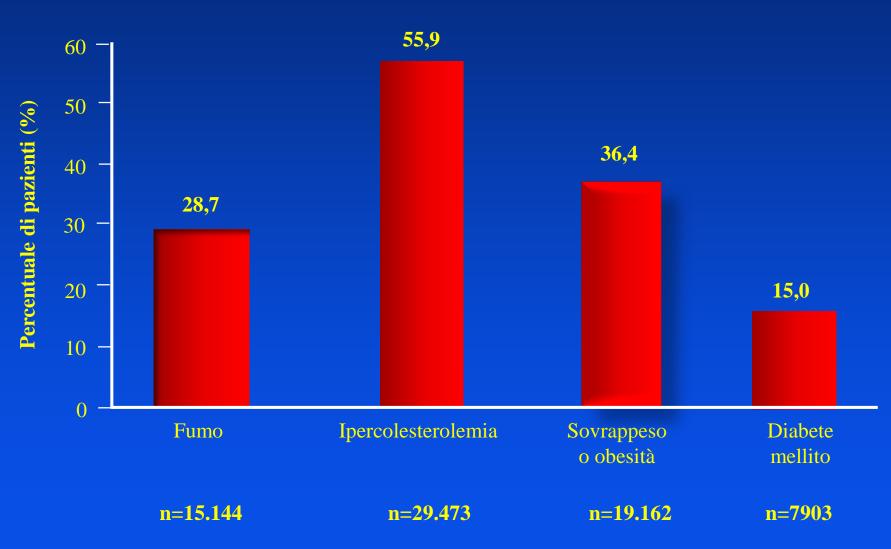
Stratificazione del Rischio nel Paziente Iperteso

- ➤ Nel soggetto asintomatico con IA ma senza patologia CV, renale e diabete, si raccomanda come standard minimo la stratificazione del rischio mediante le carte 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

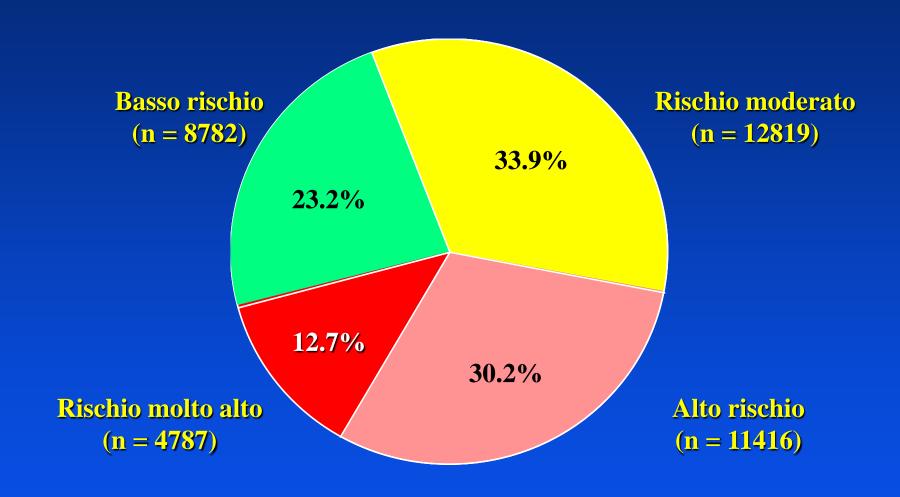


Prevalenza dei Fattori di Rischio Cardiovascolare in 15 Studi Condotti in Italia su 52.715 Ipertesi Trattati e non Trattati

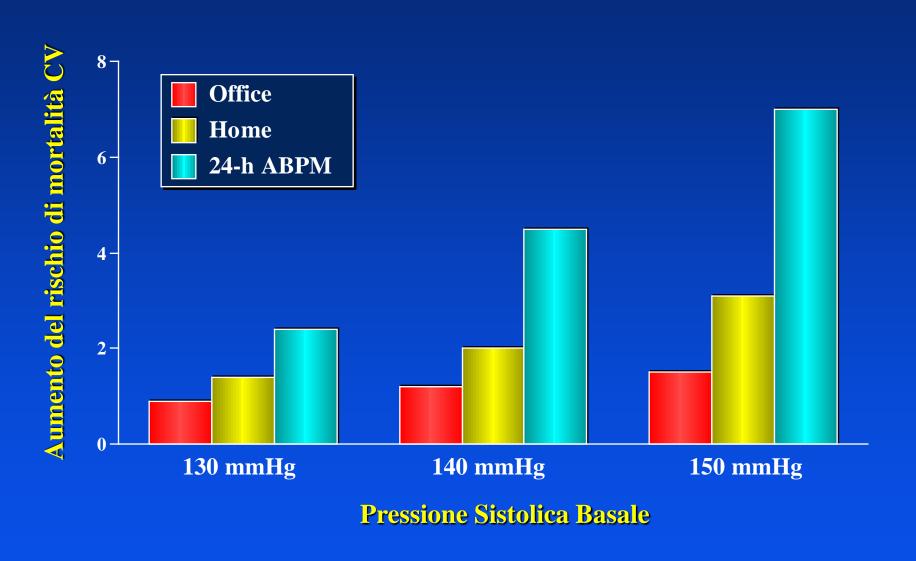


Volpe M et al.. J Hypertens 2007; 25: 1491-1498

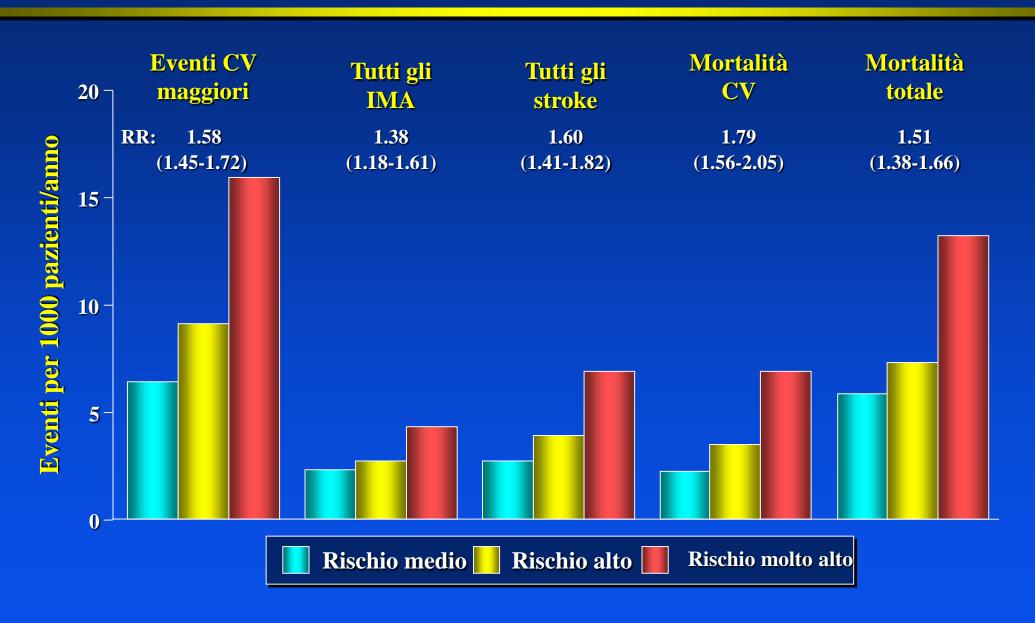
Stratificazione del Rischio Cardiovascolare Globale secondo le Linee Guida ESC-ESH



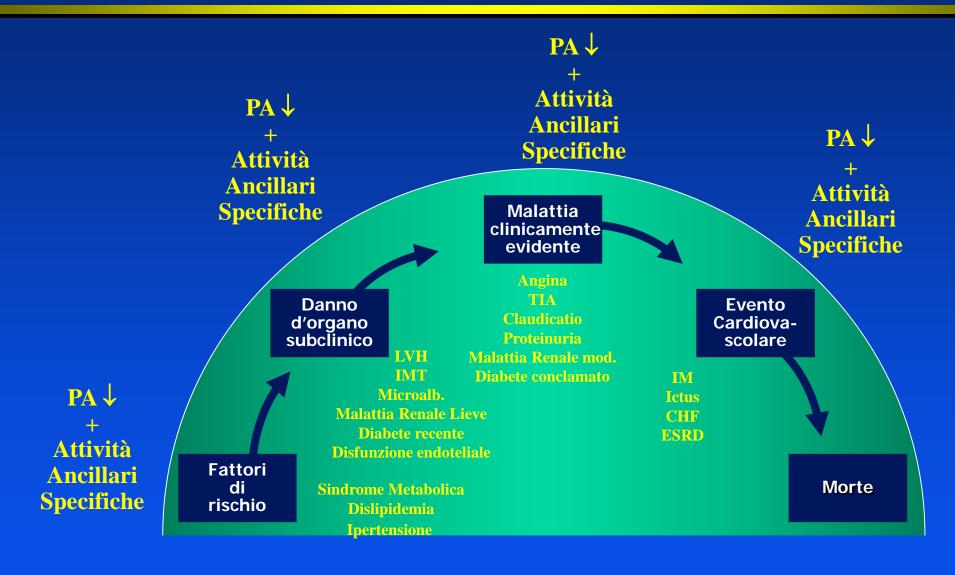
Rischio a 11 Anni di Mortalità Cardiovascolare Associato ad un Incremento di 10 mmHg della Pressione Arteriosa



Incidenza di Eventi nei Pazienti dello Studio HOT Classificati come a Rischio Medio, Alto e Molto Alto



Il Continuum Cardiovascolare nell'Ipertensione e l'Effetto Preventivo Relativo della Riduzione della PA e le Attività Ancillari degli Agenti Antipertensivi



La Stadiazione del Danno d'Organo nel Paziente Iperteso: Esami di Laboratorio

- > Emocromo.
- > Creatinina (con stima del GFR)
- Sodio e potassio.
- > Acido urico.
- ➤ Glicemia.
- Colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi.
- Esame urine completo.

La Stadiazione del Danno d'Organo nel Paziente Iperteso: Cuore

ECG a 12 derivazioni

- ➤ Ipertrofia ventricolare sinistra: <u>indice di Sokolow-Lyon</u> (SV1 + RV5 >3.5 mV), RaVL >1.1 mV, <u>voltaggio di Cornell</u> (R in aVL + S in V3 > 20 mm nelle donne e > 24 mm negli uomini), <u>prodotto di Cornell</u> [voltaggio di Cornell (+6 nella donna) x durata del QRS > 2440].
- > Segni di sovraccarico ventricolare sinistro o "strain", anomalie di conduzione, segni di dilatazione atriale sinistra, aritmie.

La Stadiazione del Danno d'Organo Sub-clinico nel Paziente Iperteso: Cuore

Ecocardiogramma:

Ipertrofia ventricolare sinistra

- *Massa ventricolare sinistra (LVM)* indicizzata per superficie corporea (IVS se LVM >95 g/m2 nella ♀, >115 g/m2 nel ♂).
- ➤ Spessore relativo di parete (RWT=2PP/DTDvs), aumentato nell'IVS concentrica e nel rimodellamento concentrico (>0.42), normale (<0.42) nell'IVS eccentrica.

La Stadiazione del Danno d'Organo nel Paziente Iperteso: Cuore

Ecocardiogramma:

Disfunzione diastolica

- ▶ Pattern di flusso transmitralico (rapporto E/A normale se ≥1, <1 nella disfunzione diastolica di I grado, ≥1 ma con pattern restrittivo nella disfunzione di II grado).
- *Volume dell'atrio sinistro* indicizzato per superficie corporea (aumentato se ≥34 ml/m2).
- ➤ Velocità protodiastolica dell'annulus mitralico al Doppler tissutale [e', ridotta nella cardiopatia ipertensiva (<8 cm/sec a livello settale, <10 cm/sec a livello laterale)].
- ► Il miglior indice di aumentate pressioni di riempimento del VS è il *rapporto* E/e' (media di e'settale e laterale), aumentato se ≥ 13 .

La Stadiazione del Danno d'Organo nel Paziente Iperteso: Rene

Filtrato glomerulare

➤ GFR calcolato secondo MDRD o CKD-EPI, può essere già lievemente o moderatamente ridotto (GFR 60-90, stadio II o 30-60 ml/min/1.73m2, stadio III rispettivamente) in presenza di valori di creatinina ancora apparentemente normali.

Microalbuminuria

➤ Danno subclinico se microalbuminuria 24 ore 30-300 mg/die o rapporto microalbuminuria/creatininuria 30-300 mg/g.

La Stadiazione del Danno d'Organo nel Paziente Iperteso: Vasi

EcocolorDoppler carotideo

Aumentato *spessore medio-intimale* (IMT >0.8 mm), placca aterosclerotica (IMT >1.3 mm).

Velocità dell'onda di polso carotido-femorale

➤ Indice di stiffness vascolare, aumentata se >10 m/sec.

Indice caviglia/braccio

➤ Pressione alla caviglia/pressione brachiale<0.9 indice di arteriopatia periferica.

La Stadiazione del Danno d'Organo Sub-clinico nel Paziente Iperteso: Retina e Encefalo

Retina

Fundoscopia: scarsa riproducibilità per i gradi minori di retinopatia (I-restringimento arteriolare e II-incroci arterovenosi), maggiore significato prognostico per i gradi più elevati di retinopatia (III-emorragie retiniche, microaneurismi, essudati duri, chiazze cotonose e IV-papilledema ed edema maculare).

Encefalo

➤ Alla RMN iperdensità della sostanza bianca, infarti lacunari silenti, microemorragie.

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

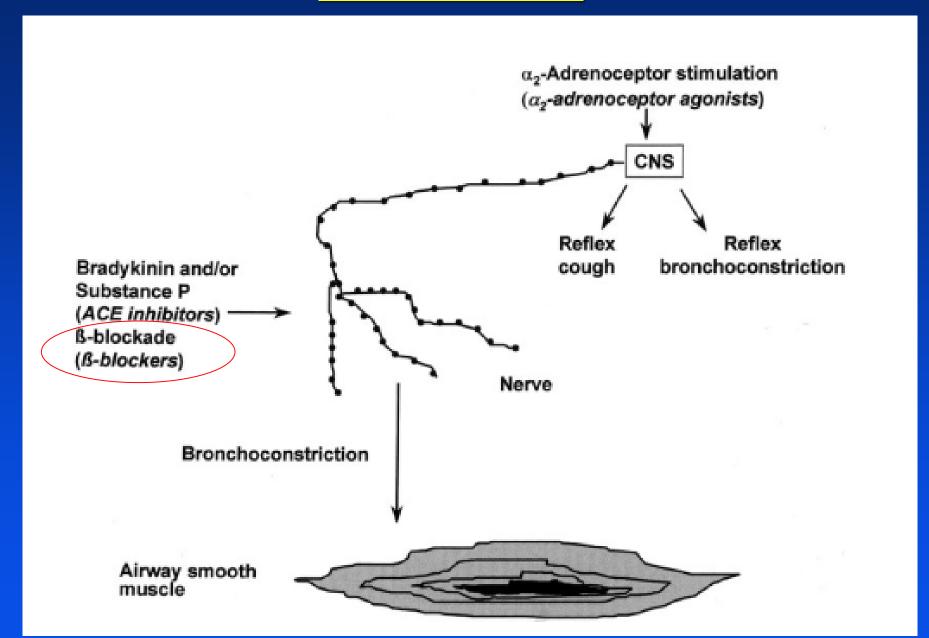
Provvedimenti Non Farmacologici

- 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 kg/m² e della circonferenza vita <102 cm negli uomini e <88 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≥160 mmHg, da considerare anche se PA 140-159 mmHg, almeno nell'anziano <80 anni, se ben tollerata.

Indicazioni Specifiche nel Paziente Respiratorio: <u>Beta Bloccanti</u>

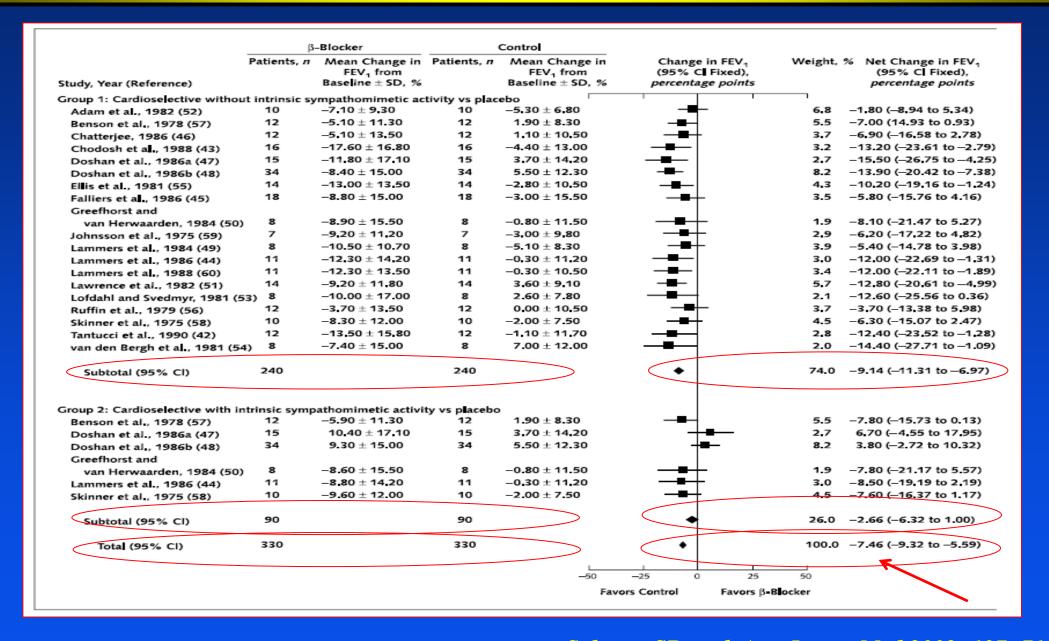


Impatto di Differenti Classi di Beta-bloccanti sulla Funzione delle Vie Aeree in Pazienti BPCO o Asmatici

Classe farmacologica	Effetto sulla funzione delle vie aeree	Effetto sulla risposta ai β2- agonisti
β1-non selettivi (propranolo)	$\downarrow\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow\downarrow$
β1- selettivi (atenolo, metoprololo, bisoprololo)	\	0/↓
β1-non selettivi con attività simpato-mimetica intrinseca (pindololo)	$\downarrow\downarrow$	↓ ↓
β1- selettivi con lieve attività β2- agonista (celiprololo, acebutololo)	0/↓	0/↓
β1- selettivi donatori di nitrossido (nebivololo)	0/↓	0/↓

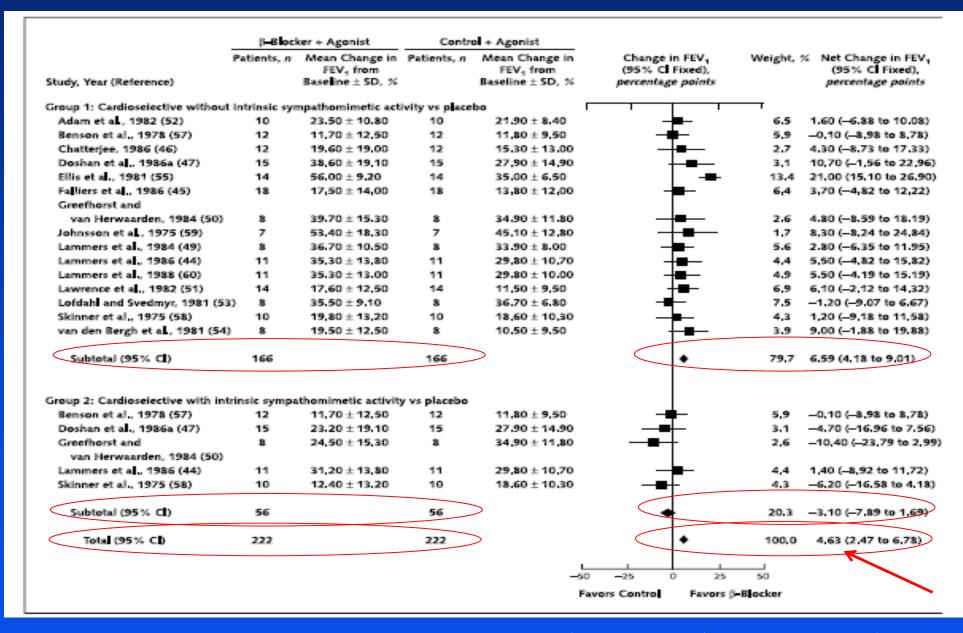


Effetto sul FEV-1 di una Singola Dose di Bb Selettivo in una Metanalisi di 19 Studi Condotti in Pazienti con Reattività Bronchiale



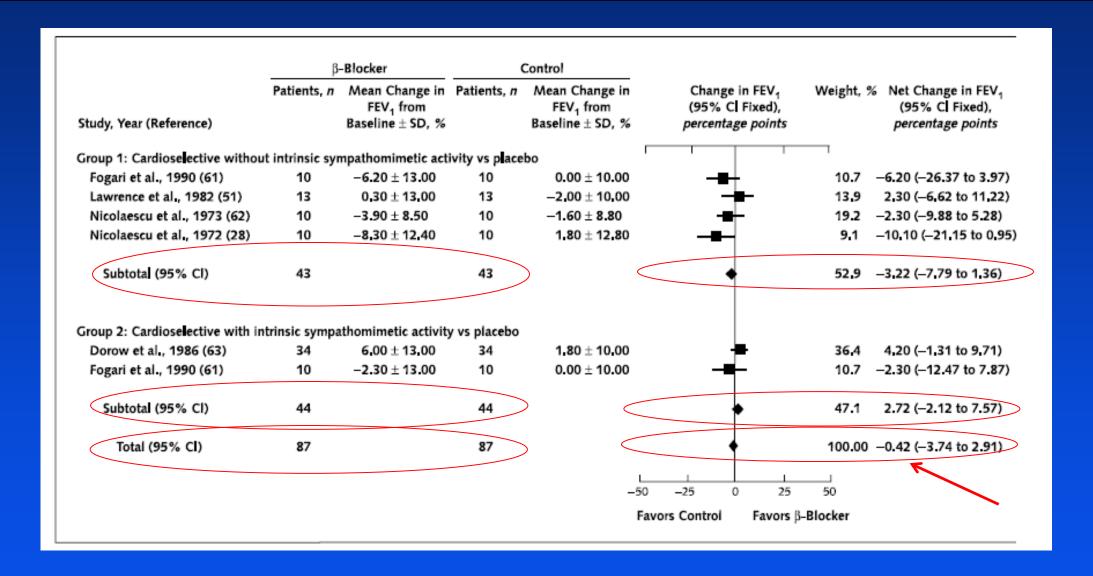


Variazioni del FEV-1 dopo β2 agonista in Pazienti con Reattività Bronchiale Trattati vs non Trattati con Singola Dose di Bb Selettivo



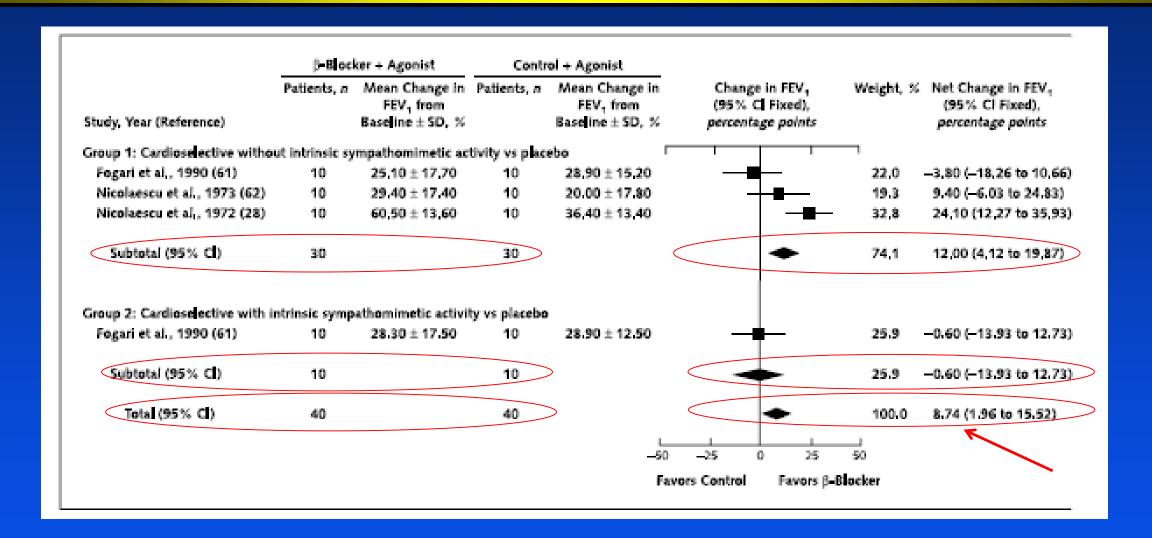


Effetto sul FEV-1 del Trattamento Prolungato con Bb Selettivo in una Metanalisi di 10 Studi Condotti in Pazienti con Reattività Bronchiale



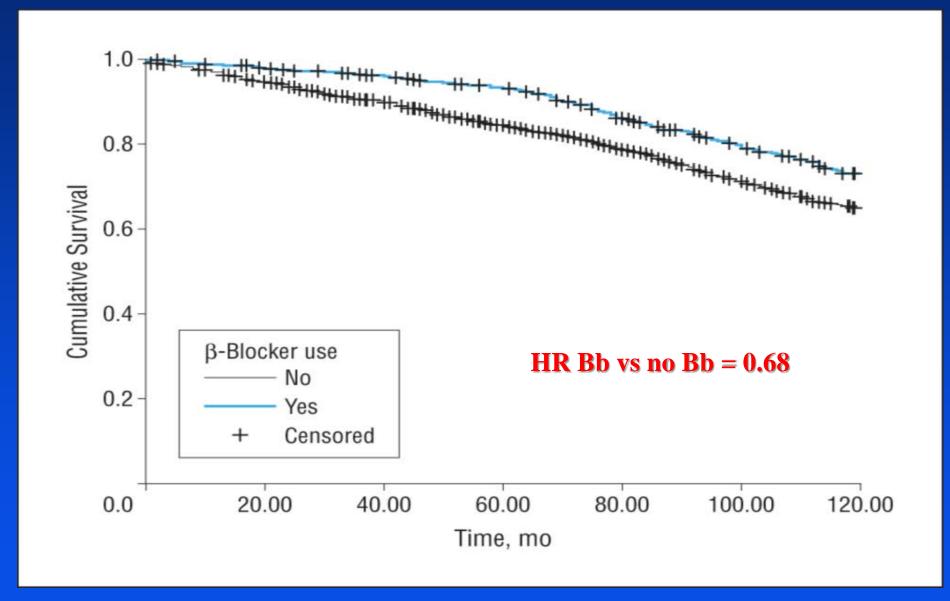


Variazioni del FEV-1 dopo β2 agonista in Pazienti con Reattività Bronchiale Trattati vs non Trattati Cronicamente con Bb Selettivo





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 β2-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)

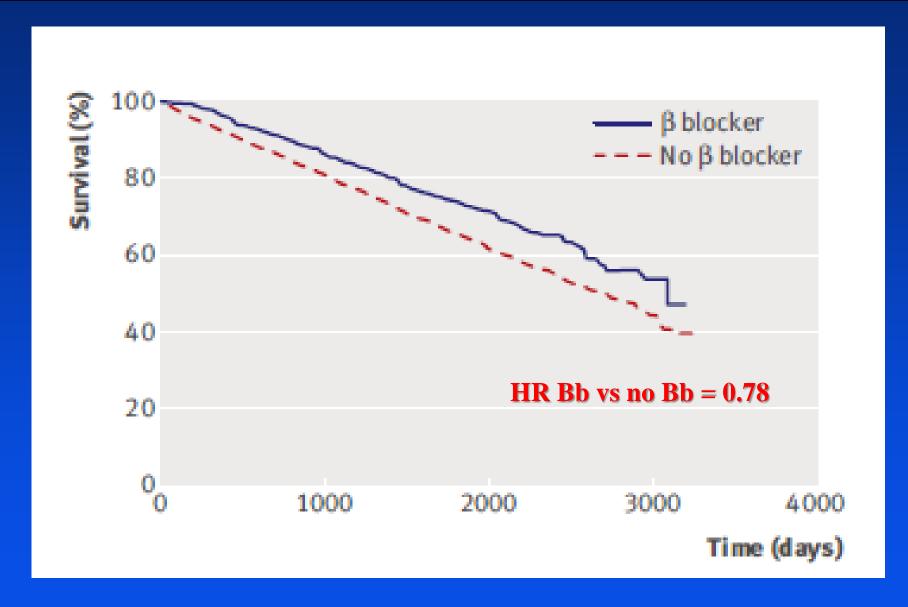


Rischio Relativo di Riacutizzazione in Base all'Utilizzo di Beta Bloccanti in 2230 Pazienti con BPCO

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)

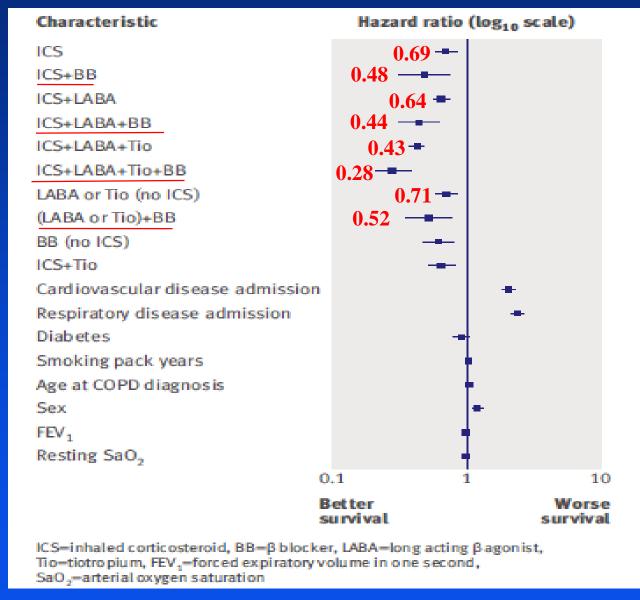


Sopravvivenza Cumulativa di 5977 Pazienti con BPCO in Base all'Utilizzo di Beta Bloccanti



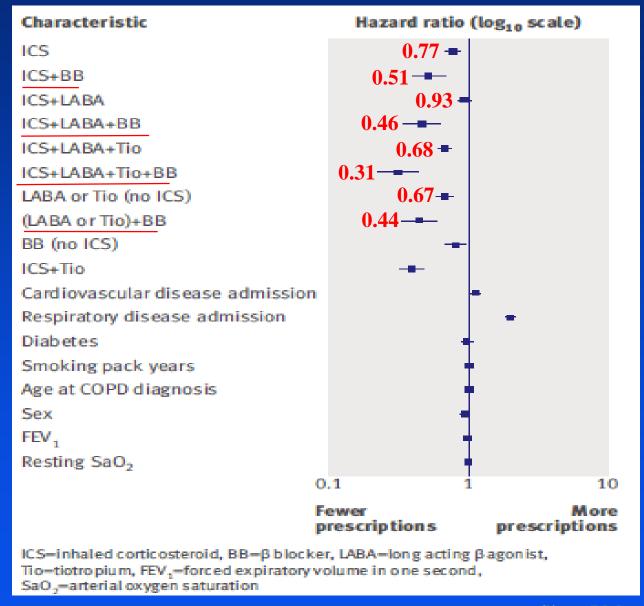


Rischio Relativo di Mortalità in Diversi Gruppi di Trattamento rispetto ai Controlli in Terapia solo con β2 Agonisti o Antimuscarinici Short Acting



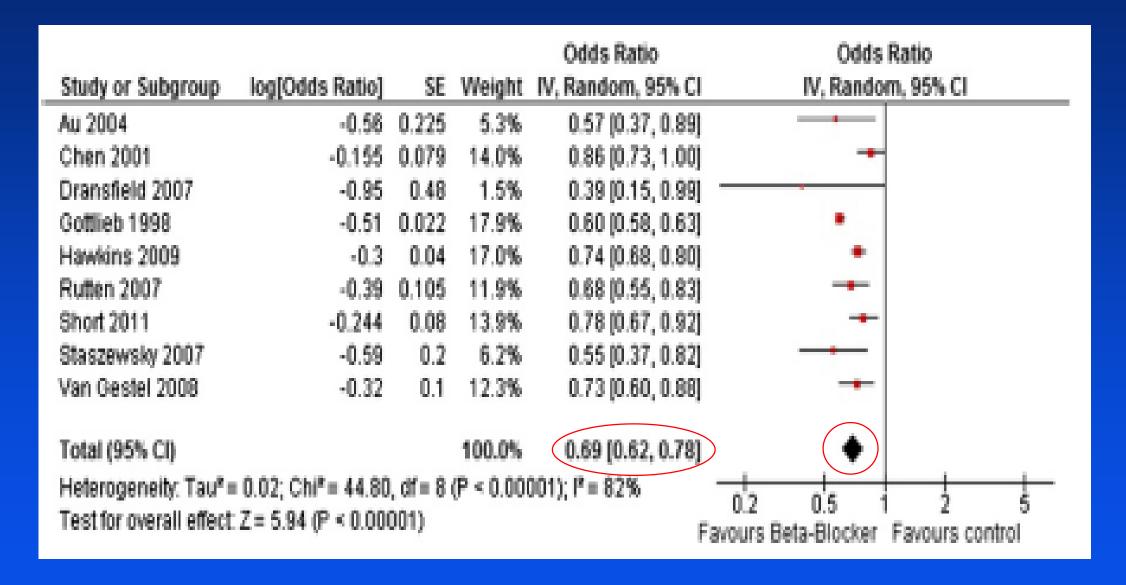


Rischio Relativo di Prescrizione in Urgenza di Corticosteroide in Diversi Gruppi di Trattamento rispetto ai Controlli in Terapia solo con β2 Agonisti o Antimuscarinici Short Acting

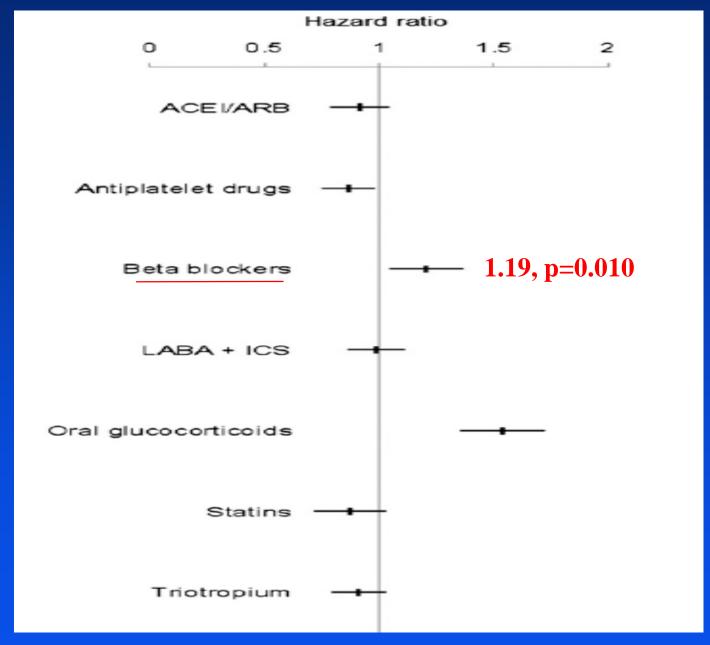




Rischio Relativo di Mortalità in Pazienti BPCO Trattati vs non Trattati con Beta-bloccanti



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



Indicazioni Specifiche nel Paziente Respiratorio: <u>Beta Bloccanti</u>

- ➤ I <u>Bb non selettivi</u>, come il propranololo, possono indurre broncocostrizione per interazione con il recettore Beta2 della muscolatura liscia delle vie aeree e andrebbero, quindi, evitati.
- ➤ I <u>Bb Beta1 selettivi</u>, 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.

Indicazioni nel Paziente Respiratorio: Beta Bloccanti

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

Indicazioni specifiche nel Paziente Respiratorio: <u>Diuretici Tiazidici</u>

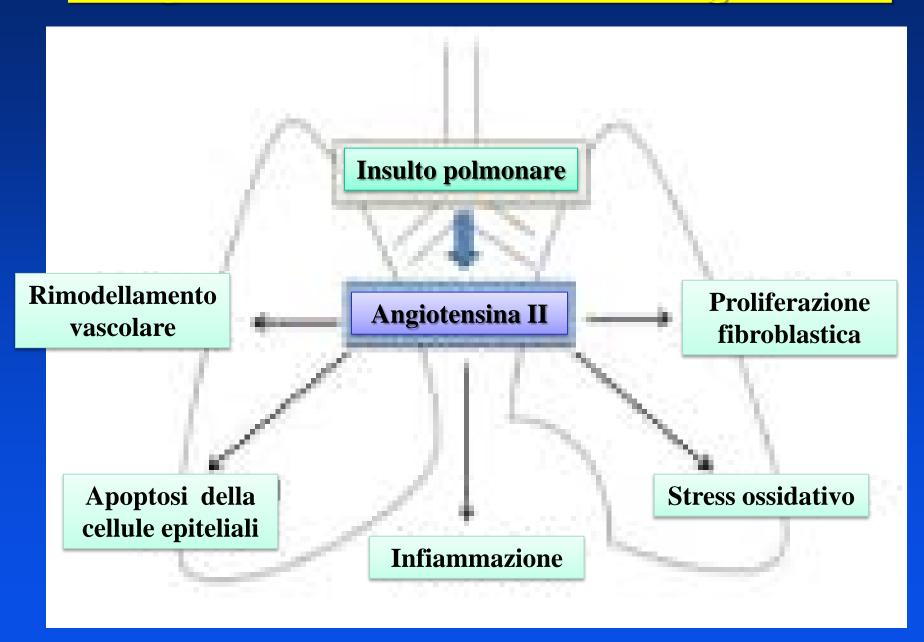
- ➤ I diuretici tiazidici, specialmente se utilizzati a basso dosaggio, non hanno effetti collaterali significativi sulla funzione respiratoria.
- ➤ Occorre considerare il rischio di ipokaliemia, potenzialmente esacerbato dalla terapia con Beta2 agonisti e corticosteroidi.
- L'alcalosi metabolica indotta 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.

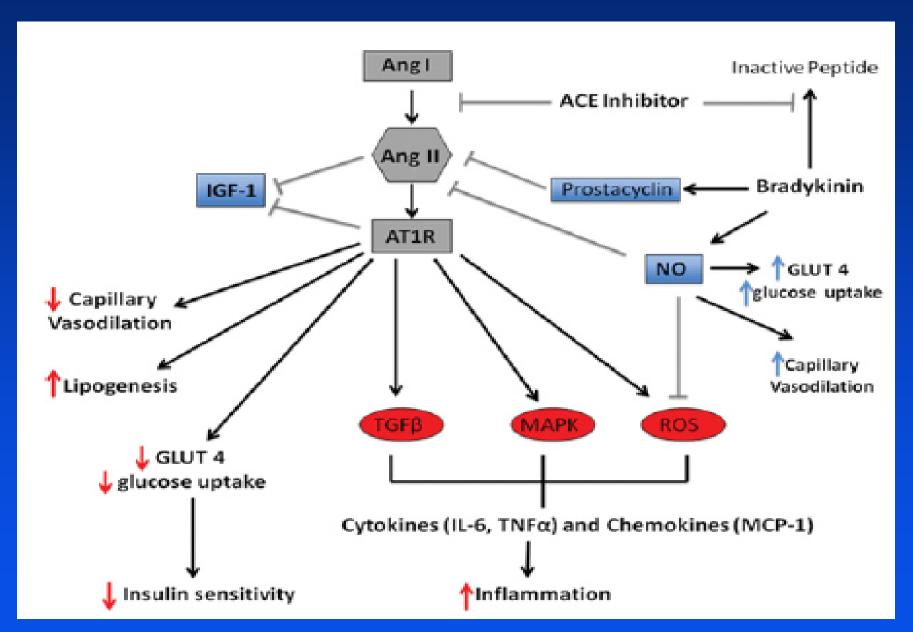
Indicazioni Specifiche nel Paziente Respiratorio: <u>Diuretici dell'Ansa</u>

- ➤ 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.

Indicazioni Specifiche nel Paziente Respiratorio: <u>Risparmiatori di Potassio e Antialdosteronici</u>

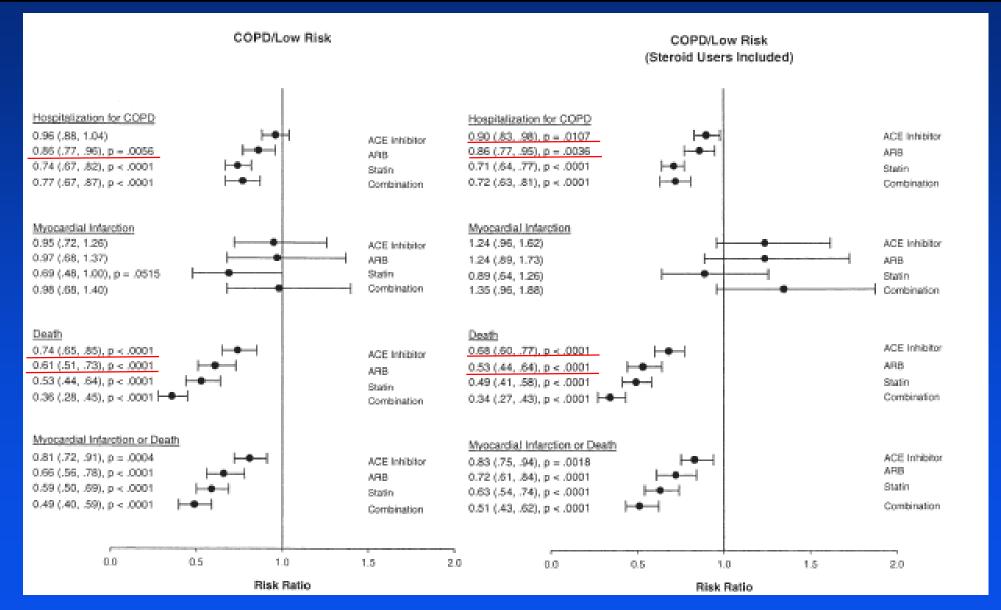
- Amiloride e triamterene sono dotati di scarso effetto antipertensivo ma possono essere impiegati per controbilanciare la tendenza all'ipokaliemia e l'ipertensione resistente.
- ➤ Gli antagonisti recettoriali dell'aldosterone (spironolattone, kanrenone, eplerenone) sono fondamentali soprattutto nell'ipertensione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





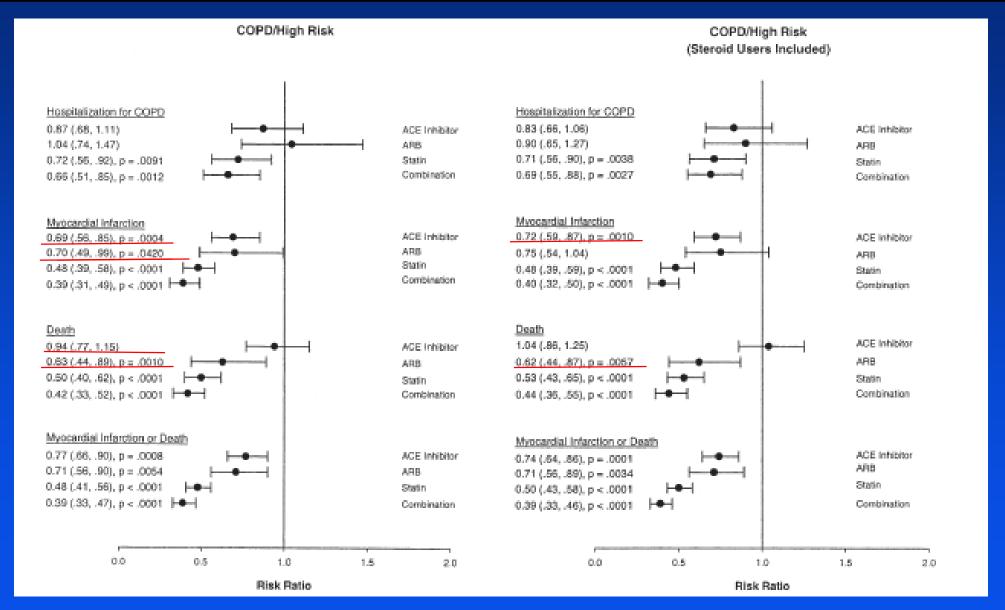


Rischio Relativo di Ospedalizzazione, IMA e Mortalità in 4907 Pazienti BPCO a Basso Rischio Cardiovascolare Trattati vs Non Trattati con Differenti Farmaci Cardiovascolari



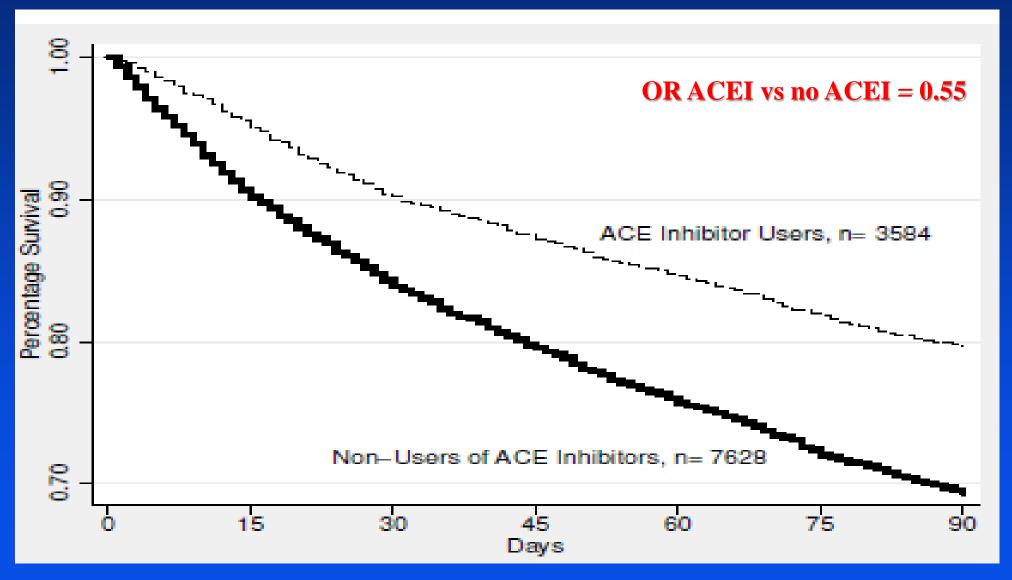


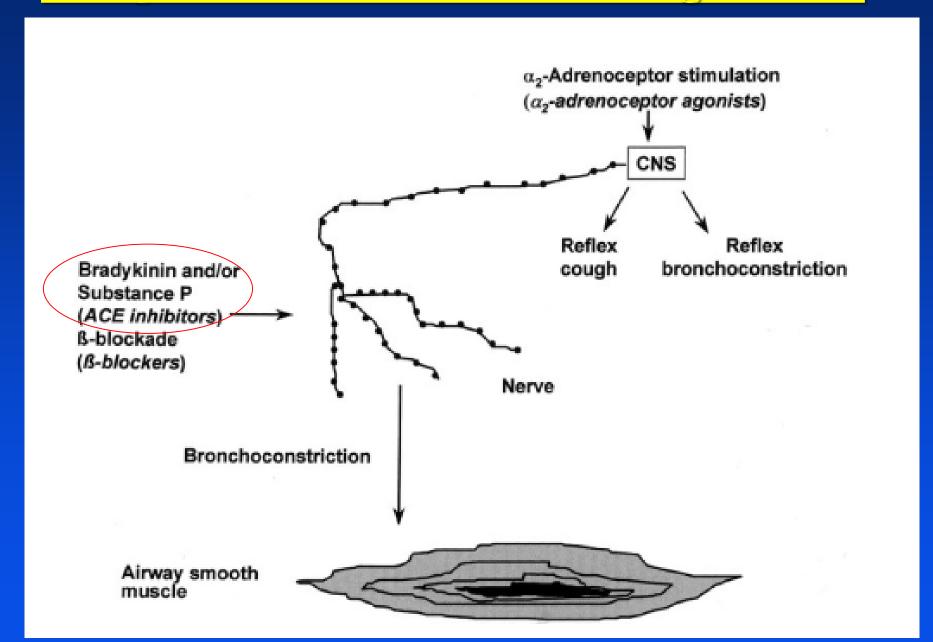
Rischio Relativo di Ospedalizzazione, IMA e Mortalità in Pazienti 946 BPCO ad Alto Rischio Cardiovascolare Trattati vs Non Trattati con Differenti Farmaci Cardiovascolari





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





- ➤ 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: <u>Calcio Antagonisti</u>

- 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.

Indicazioni specifiche nel Paziente Respiratorio: Altre Classi Farmacologiche

- ➤ <u>Alfa-1 bloccanti:</u> 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.

Criteri di Scelta tra Monoterapia e Terapia di Associazione

