

A vintage black and white photograph of a lakeside promenade. On the left, a modern building with a grid-like facade of vertical panels runs along the shore. A paved walkway with a low stone wall and a striped signpost leads towards the water. Several tall, slender cypress trees are planted along the path. In the background, a large body of water is visible, with a few boats docked. The far shore is dominated by large, rugged mountains covered in snow. The overall scene is peaceful and scenic.

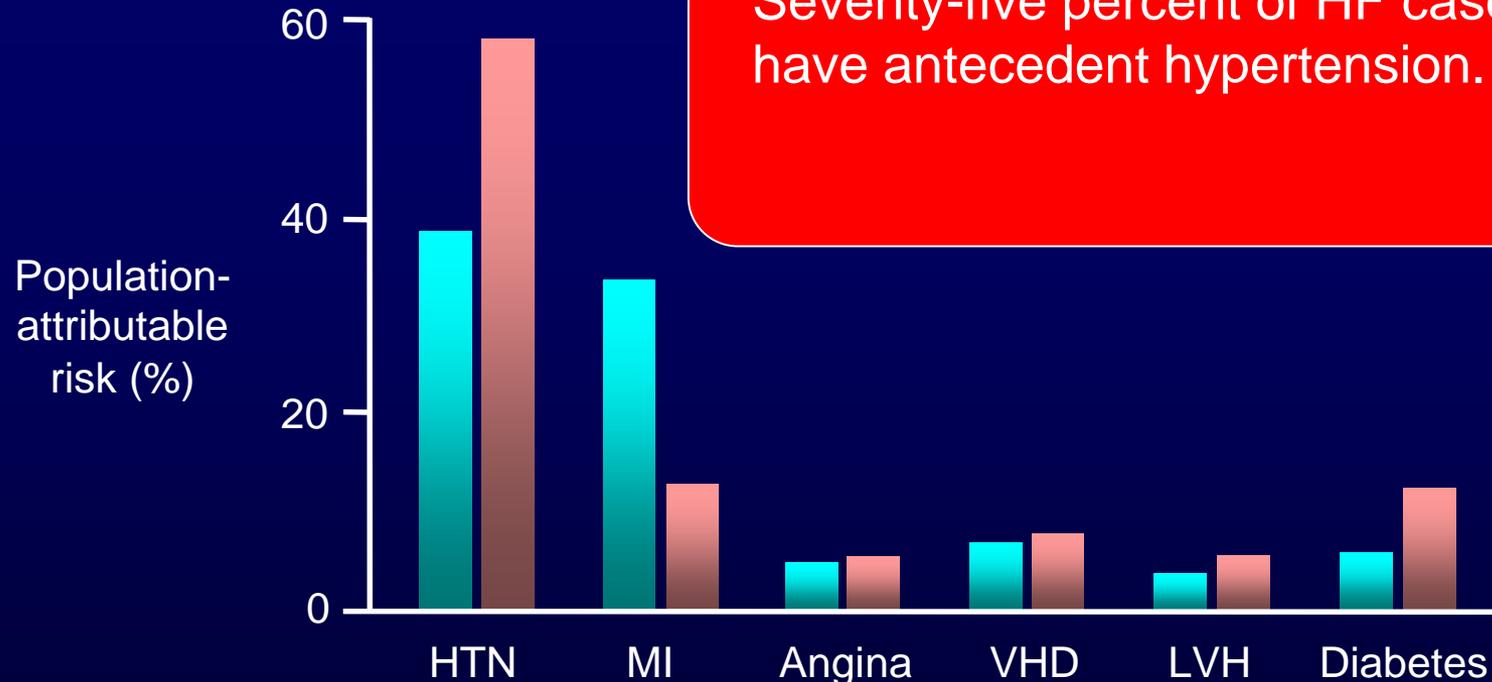
Alberto Madureri
U.O. Cardiologia
Spedali Civili Brescia

Il trattamento dell'**ipertensione** arteriosa nel paziente anziano

Lago di Garda - Strada Gardesana Occ. - Porto di Tignale

Hypertension is the No. 1 risk factor for HF

Framingham Heart Study



Seventy-five percent of HF cases have antecedent hypertension.

Hazard ratio	M	W	HTN	MI	Angina	VHD	LVH	Diabetes
	2.1	3.3	6.3	6.0	1.4	2.5	2.2	1.8
	1.7	1.8	1.4	1.7	2.5	2.1	2.8	3.7

HTN = hypertension
 MI = myocardial infarction
 VHD = valvular heart disease
 LVH = left ventricular hypertrophy

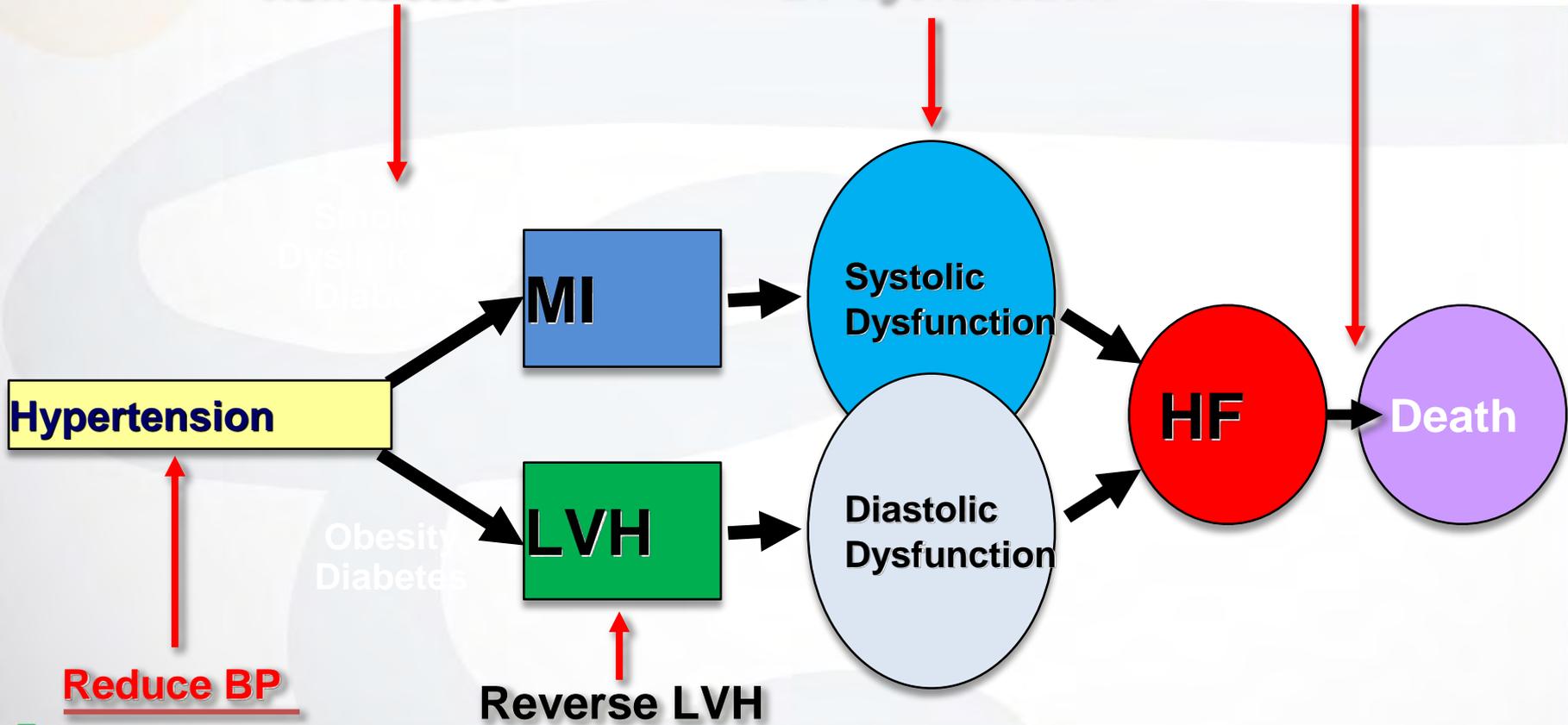
Men Women

Preventing Death due to Heart Failure

**Manage reversible
 risk factors**

**Treat asymptomatic
 LV dysfunction**

HF treatment



Diagnosi di ipertensione arteriosa

Definizione dei valori pressori e classificazione dell'ipertensione arteriosa

Category	Systolic		Diastolic
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension	≥140	and	<90

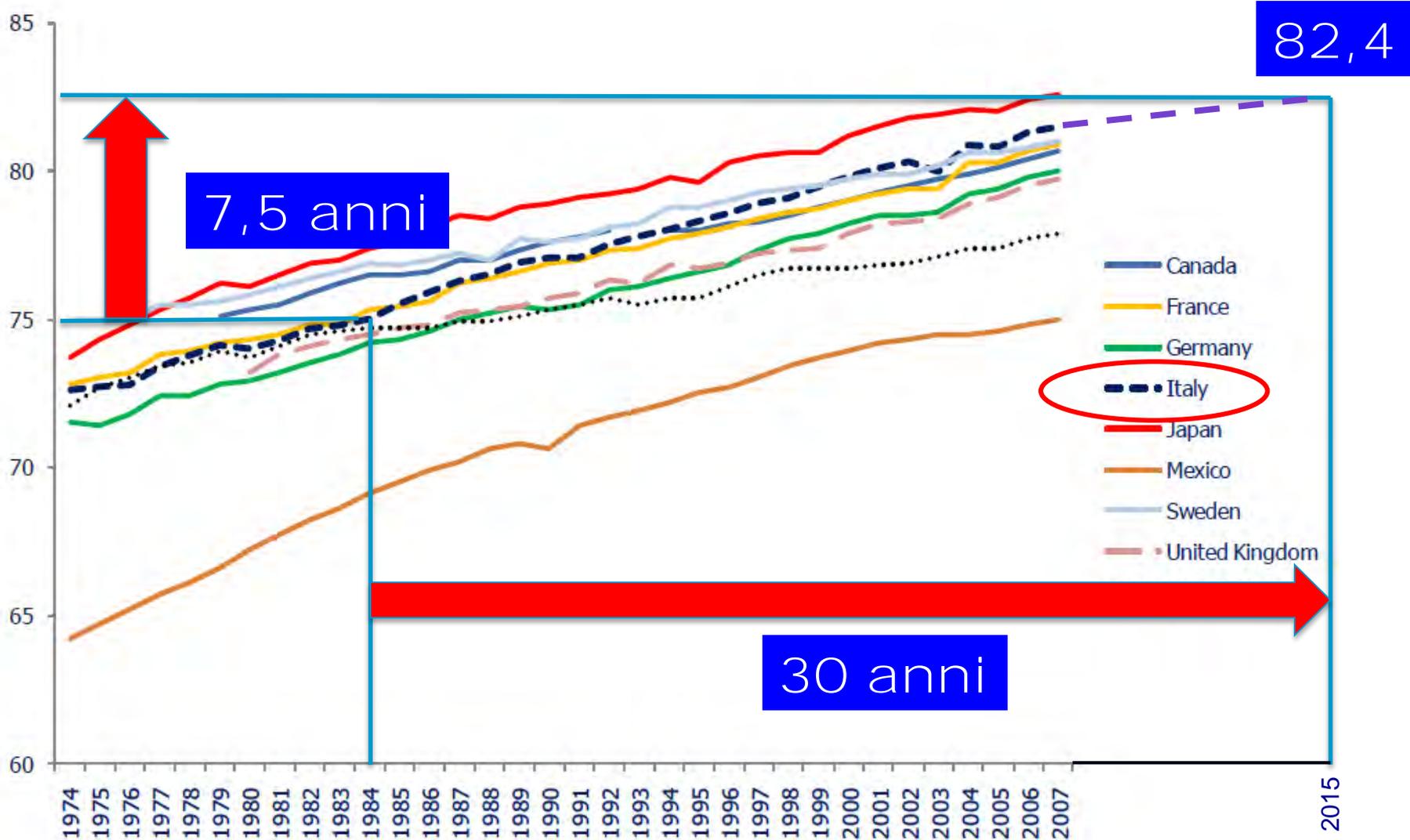
Novità delle linee guida ESH/ESC 2013 per la stratificazione del rischio Cardiovascolare

- Le modifiche circa la stratificazione del rischio cardiovascolare NON sono sostanziali
- Maggiore importanza al danno d'organo : IL DANNO RENALE e il DANNO VASCOLARE

Altri fattori di rischio , danno d'organo asintomatico o patologia o concomitante	Pressione arteriosa (mmHg)			
	<i>Normale alta PAS 130-139 o PAD 85-89</i>	<i>HT di Grado I PAS 140-159 o PAD 90-99</i>	<i>HT di Grado II PAS 160-179 o PAD 100-109</i>	<i>HT di Grado III PAS > 180 o PAD > 110</i>
<i>Nessun altro FR</i>		<i>Rischio basso</i>	<i>Rischio moderato</i>	<i>Rischio alto</i>
<i>1-2 FR</i>	<i>Rischio basso</i>	<i>Rischio moderato</i>	<i>Rischio moderato-alto</i>	<i>Rischio alto</i>
<i>> 3 FR</i>	<i>Rischio basso-moderato</i>	<i>Rischio moderato-alto</i>	<i>Rischio alto</i>	<i>Rischio alto</i>
<i>Danno d'organo, CKD di stadio 3 o DM</i>	<i>Rischio moderato alto</i>	<i>Rischio alto</i>	<i>Rischio alto</i>	<i>Rischio alto-molto alto</i>
<i>CVD sintomatica, CKD di stadio >4 o DM con DO o altro FDR</i>	<i>Rischio molto alto</i>	<i>Rischio molto alto</i>	<i>Rischio molto alto</i>	<i>Rischio molto alto</i>

**E nel paziente anziano?
Quali fattori aggiuntivi considerare
per le decisioni terapeutiche
nei fragili e complessi ?**

L'aumento della speranza di vita: un processo che continua alla velocità di un anno in più ogni 4-5 anni.



stratificazione del rischio CV nell'anziano ?

Altri fattori di rischio, OD asintomatico o patologia concomitante	Pressione arteriosa (mmHg)			
	Normale-alta SBP 130-139 o DBP 85-89	HT di grado 1 SBP 140-149 o DBP 90-99	HT di grado 2 SBP 160-179 o DBP 100-109	HT di grado 3 SBP ≥180 o DBP ≥110
Nessun altro RF		Rischio basso	Rischio moderato	Rischio alto
1-2 RF	Rischio basso	Rischio moderato	Rischio moderato-alto	Rischio alto
≥3 RF	Rischio moderato-basso	Rischio moderato-alto	Rischio alto	Rischio alto
OD, CKD di stadio 3 o diabete	Rischio moderato-alto	Rischio alto	Rischio alto	Rischio alto-molto alto
CVD sintomatica, CKD di stadio ≥4 o diabete con OD/RF	Rischio molto alto	Rischio molto alto	Rischio molto alto	Rischio molto alto

Prog Cardiovasc Dis. 2014 ; 57(2): 197–203

Prog Cardiovasc Dis. 2014 ; 57(2): 197–203. doi:10.1016/j.pcad.2014.08.001.

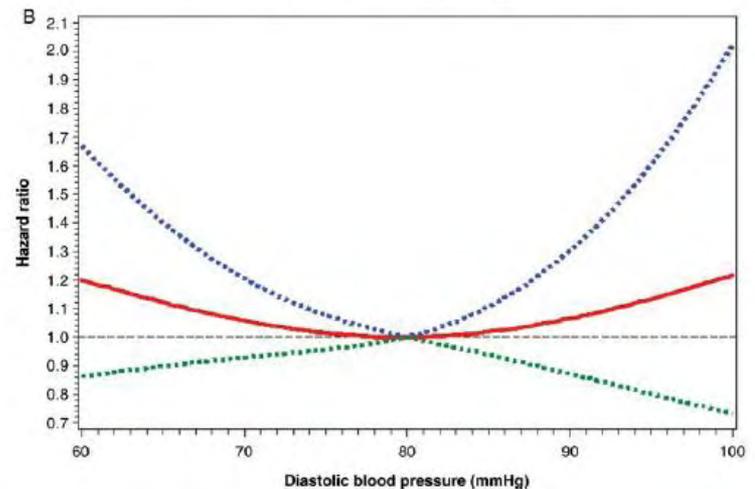
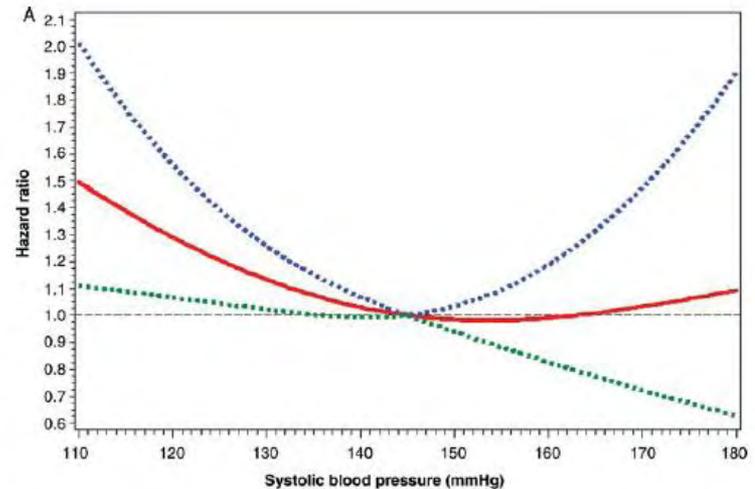
Risk stratification in very old adults: How to best gauge risk as the basis of management choices for patients aged over 80

Susan P. Bell, MBBS, MSCI and Avantika Saraf, MPH

Division of Cardiovascular Medicine and the Center for Quality Aging, Vanderbilt University School of Medicine Department

Lower is not always better: L'effetto J

Nella popolazione generale vale la proporzionalità diretta tra riduzione dei valori pressori e riduzione di eventi cardiovascolari, ma NEI PAZIENTI CON MALATTIE CARDIOVASCOLARI (soprattutto quelli con CAD), la relazione tra BP e outcomes cardiovascolari segue una distribuzione bimodale :
a VALORI ESTREMI il rischio cardiovascolare e il rischio di morte per tutte le cause AUMENTA



CHE COSA E' LA “ FRAGILITA’ ”

- Uno stato biologico età-dipendente caratterizzato da ridotta resistenza agli stress, secondario al declino cumulativo di più sistemi fisiologici e correlato a comorbidità, disabilità, rischio di istituzionalizzazione e mortalità.
- In senso biomedico: "una sindrome fisiologica caratterizzata dalla riduzione delle riserve funzionali e dalla diminuita resistenza agli “stressors” risultante dal declino cumulativo di sistemi fisiologici multipli che causano vulnerabilità e conseguenze avverse”.
- In senso bio-psico-sociale: “uno stato dinamico che colpisce un individuo che sperimenta perdite in uno o più domini funzionali (fisico, psichico, sociale), causate dall’influenza di più variabili che aumentano il rischio di risultati avversi per la salute”.

A scenic view of a snow-covered mountain range under a clear blue sky. The foreground shows a snowy slope with some evergreen trees and ski tracks. The middle ground features a large, snow-covered mountain peak with rocky outcrops. The background shows more snow-capped mountains.

NIS: New Young Sixty- Seventy

Salute come ben-essere
e bell'essere

Cause di scarsa presenza di anziani nella casistica degli studi clinici

- **Gli anziani sono un gruppo eterogeneo**: soggetti con età inferiore a 70 anni hanno caratteristiche fisiologiche e psico-sociali spesso diverse da pazienti con più di 80 anni.
- La **comorbidità** e la **politerapia** predispongono ad eventi avversi e portano a scarsa adesione con le metodologie richieste dallo studio, e ad un potenziale confondimento nei risultati dello stesso.
- Il problema della **scarsa aderenza alla terapia**: mancanza di autosufficienza, problemi di vista, di memoria, e di movimento.
- Molte delle malattie tipiche dell'anziano sono di **difficile inquadramento diagnostico** (Alzheimer, Parkinson, recupero funzionale post-ictus, ecc).
- Gli studi clinici comparativi nell'anziano pongono particolari problemi quando il confronto sia costituito dal **placebo**, come spesso richiesto dalle autorità regolatorie.
- **Scarsa accettazione degli anziani** a partecipare agli studi clinici.

E' però evidente nei sottogruppi di ipertesi >60 anni TRATTATI nei vari trial che il trattamento anche in questi pazienti riduce gli eventi in misura significativa

	Australian	EWPHE	Coops and Warrender	STOP	MRC	SHEP	HDFP	STONE
Numero pazienti	582	840	884	1627	4396	4736	2376	1632
Età (anni)	60-89	>60	60-79	70-84	65-74	60->~80	60-69	60-79
Valori pressori medi all'arruolamento (mmHg)	165/101	182/101	197/100	195/102	185/91	170/77	170/101	169/98
Rischio relativo di un evento (trattati vs controllo)								
Ictus	0,67	0,64	0,58*	0,53*	0,75*	0,67*	0,56*	0,43*
Coronaropatia	0,82	0,80	1,03	0,87	0,81	0,73*	0,85*	
Insufficienza cardiaca congestizia	-	0,78	0,68	0,49*	-	0,45*	-	0,32*
Eventi cardiovascolari totali	0,69	0,71*	0,76*	0,60*	0,83*	0,68*	0,84*	0,41*

* Statisticamente significativo

PERCIO' Considerare l'ipertensione arteriosa nell'anziano una condizione in qualche modo fisiologica rappresenta un grave errore in quanto se ne sottovaluta la natura di rilevante fattore di rischio.

Lo studio HYVET :

Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older

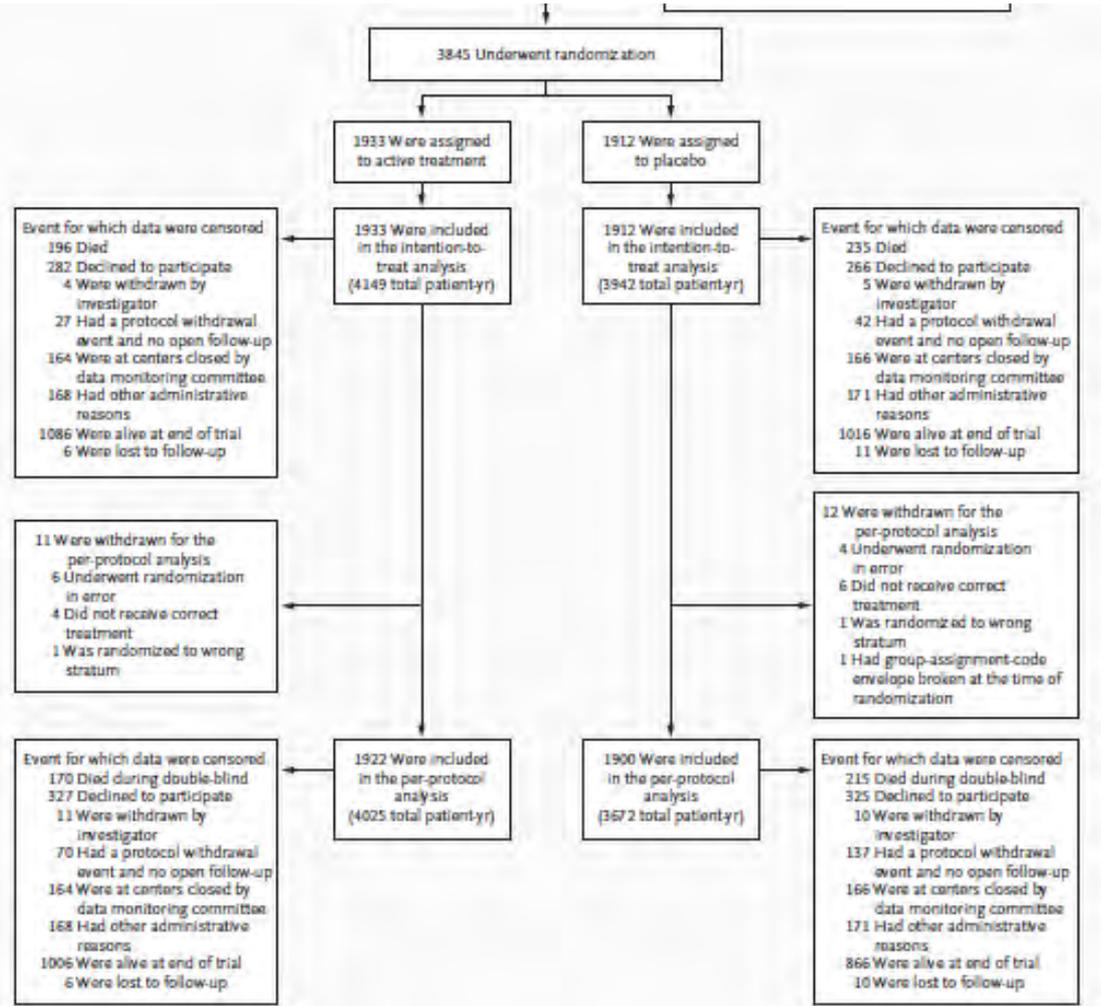
Nigel S. Beckett, M.B., Ch.B., Ruth Peters, Ph.D., Astrid E. Fletcher, Ph.D., Jan A. Staessen, M.D., Ph.D., Lisheng Liu, M.D., Dan Dumitrascu, M.D., Vassil Stoyanovsky, M.D., Riitta L. Antikainen, M.D., Ph.D., Yuri Nikitin, M.D., Craig Anderson, M.D., Ph.D., Alli Belhani, M.D., Françoise Forette, M.D., Chakravarthi Rajkumar, M.D., Ph.D., Lutgarde Thijs, M.Sc., Winston Banya, M.Sc., and Christopher J. Bulpitt, M.D., for the HYVET Study Group*

La riduzione dei valori pressori per mezzo del trattamento farmacologico antipertensivo ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di sviluppare le complicanze cardiovascolari e renali correlate all'ipertensione arteriosa **anche nei pazienti "anziani" (>80y).**

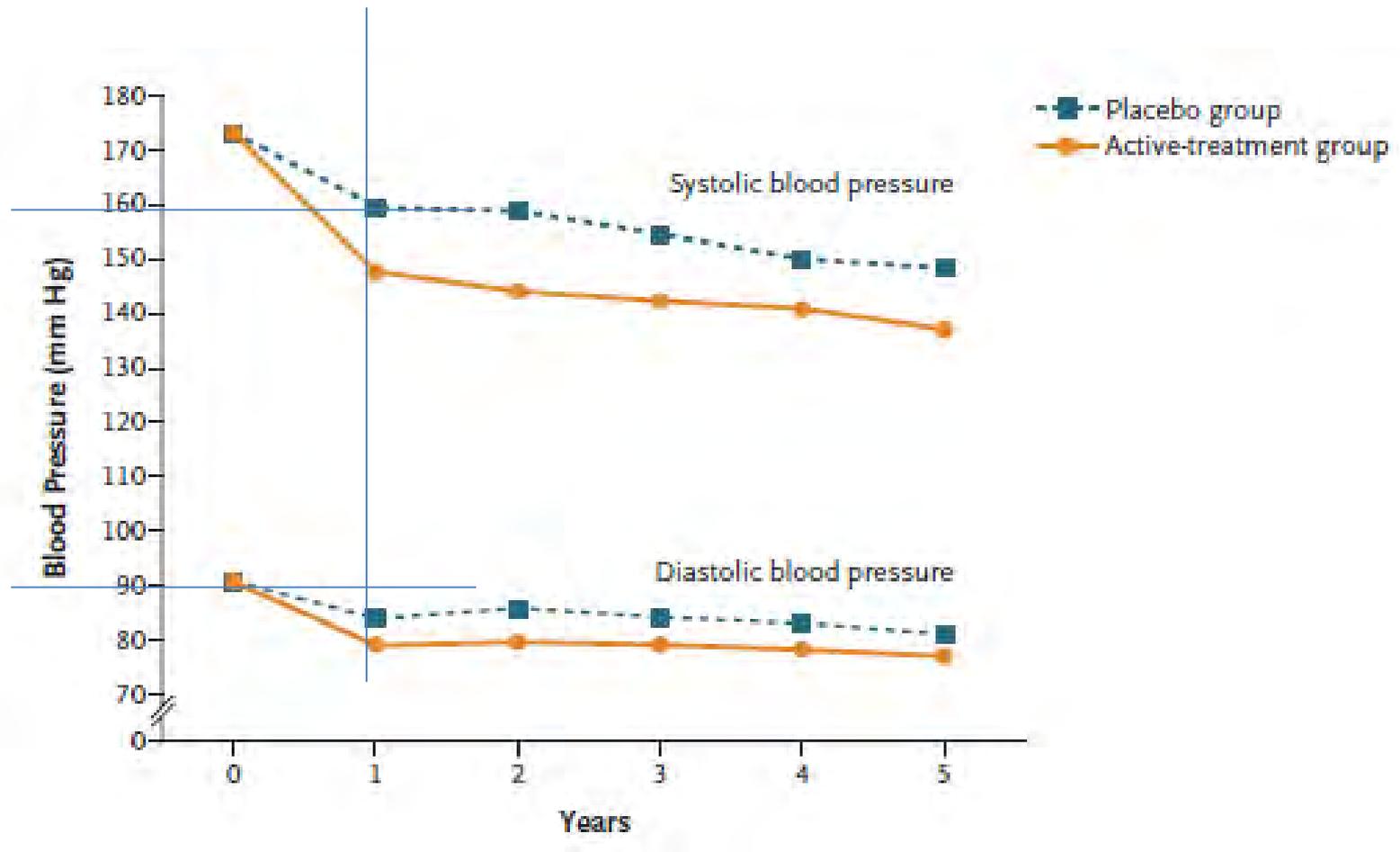
195 centers in 13 countries

Screening: Patients had to be 80 years of age or older (confirmed by national documentation) with persistent hypertension (defined as a sustained systolic blood pressure of 160 mm Hg)

Randomizzati: indapamide (rilascio prolungato 1.5 mg) o placebo . Se non raggiungevano I 150/80 mmHg veniva aggiunto perindopril 2 o 4 mg o placebo.



Gli eventi erano ridotti dopo 2 anni e a questo si associava una riduzione della pressione <150/80 mmHg → DA QUESTO DERIVA IL VALORE TARGET PROPOSTO PER I PAZIENTI >80 anni nelle linee guida ESC/ESH 2013



Rispetto alle precedenti linee guida del 2007

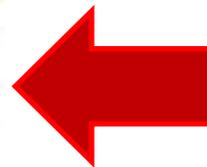
Cosa ha cambiato l'HYVET ?

La terapia antiipertensiva da benefici anche nei pazienti di 80 anni o oltre.

La riduzione dei valori pressori dovrebbe perciò essere iniziata o proseguita anche intorno agli 80 anni, iniziando con una monoterapia e aggiungendo un secondo farmaco se necessario (come nel trial), per arrivare a valori a cui si è dimostrato che vi è una riduzione degli eventi: PAS<150 mmHg.

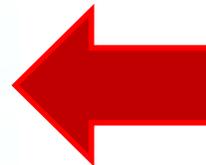
STRATEGIE DI TRATTAMENTO ANTIPERTENSIVO NELL'ANZIANO

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b	Ref ^c
In ipertesi anziani con SBP ≥ 160 mmHg è raccomandata la riduzione della SBP a valori compresi tra 150 e 140 mmHg.	I	A	141,265
Nei pazienti anziani in buone condizioni con meno di 80 anni si possono considerare come target terapeutici valori di SBP < 140 mmHg. Il target di SBP negli anziani fragili deve tenere presente la tollerabilità individuale.	IIb	C	-



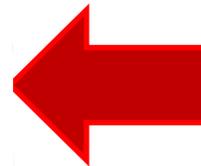
CLASSE IA Età > 65 aa, se PAS > 160 mmHg

TARGET: Almeno sotto 150 mmHg PAS , CLASSE IA



CLASSE IIbC : Si può considerare 140 mmHg come TARGET nei pazienti con > 65 aa

- con < 80 anni
- in BUONE CONDIZIONI PSICHICHE E FISICHE



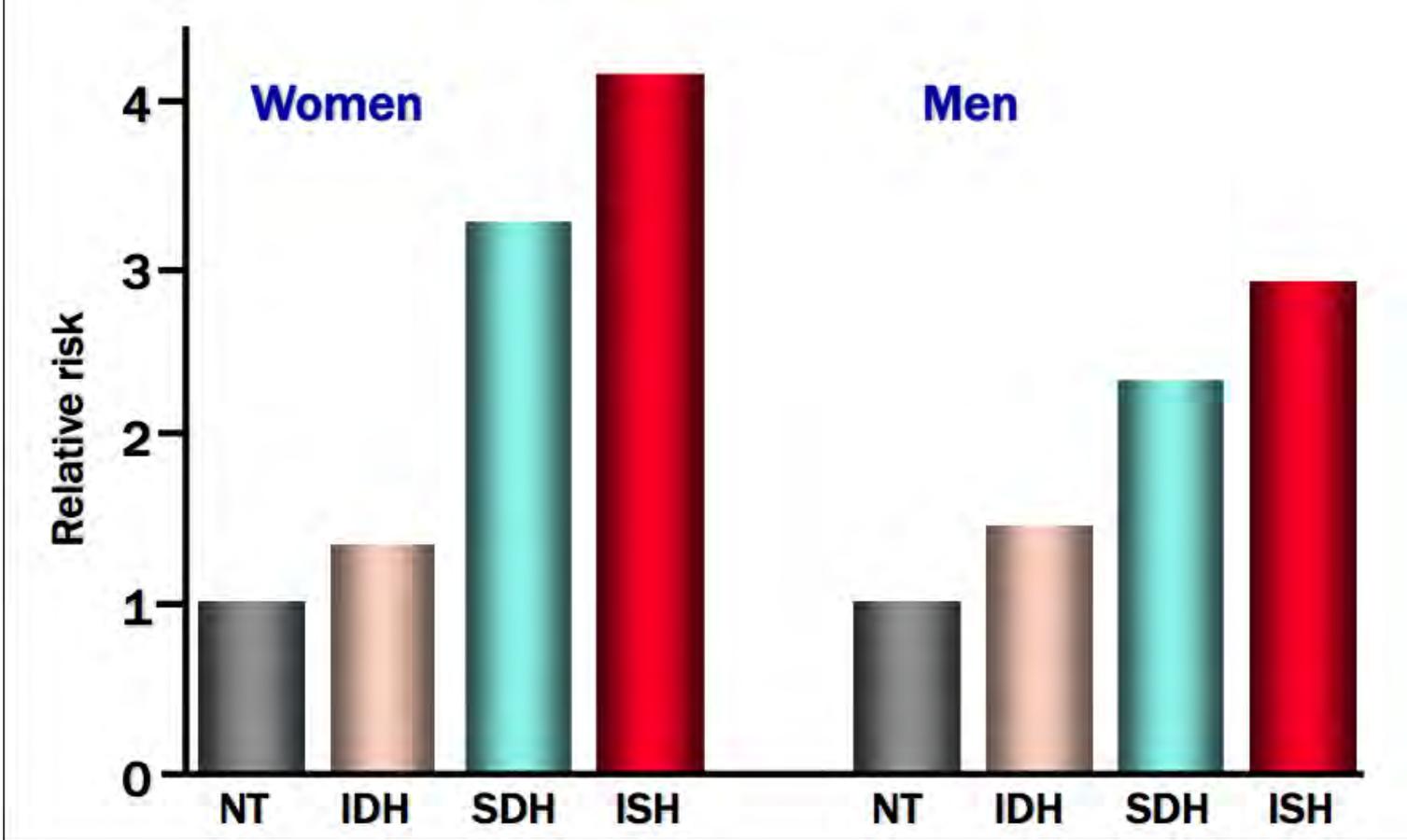
CLASSE IB: Età > 80 se PAS > 160 mmHg

TARGET: 150 mmHg PAS

Se sono in BUONE CONDIZIONI PSICHICHE E FISICHE

ISH: Isolated Systolic Hypertension

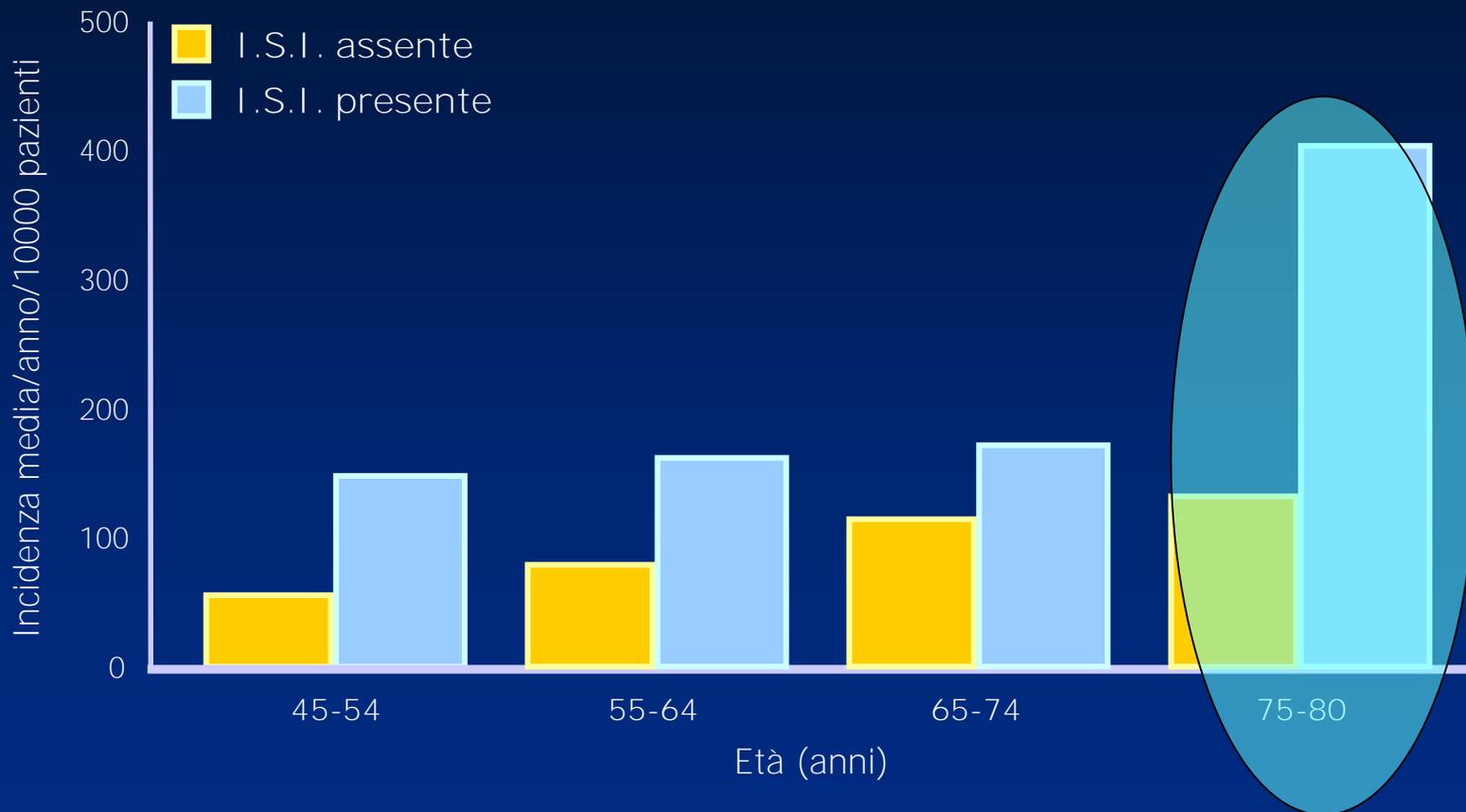
Ipertensione sistolica isolata ha un impatto prognostico maggiore rispetto alla ipertensione sisto-diastolica



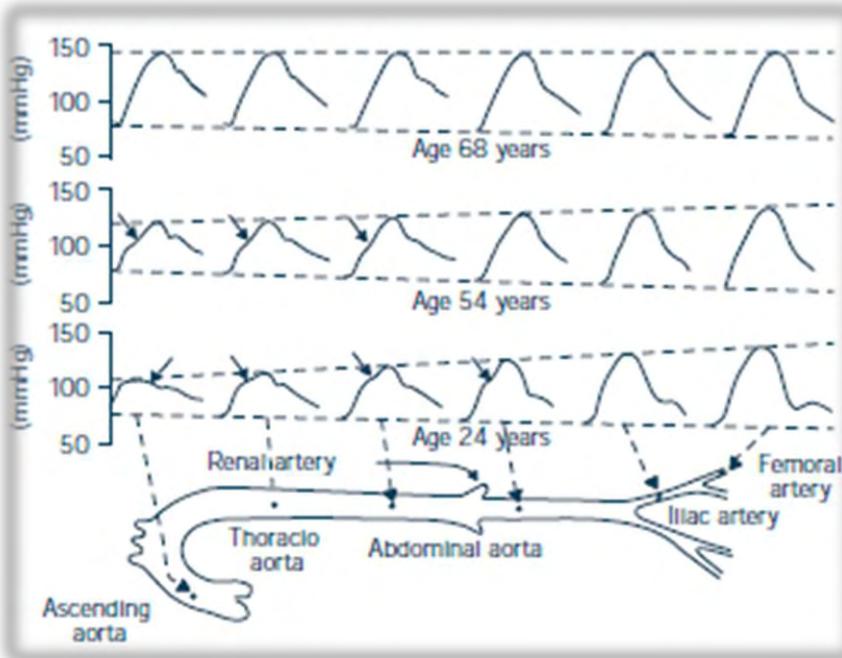
La pressione pulsatoria ha un valore prognostico notevole, tant'è che l'ipertensione sistolica isolata ha un impatto maggiore sulla prognosi in un vasto studio epidemiologico (Copenhagen City Heart Study)

Nielsen WB et al. Am J Hypertens 1997; 10:634-39

Ipertensione sistolica isolata e rischio di infarto miocardico acuto

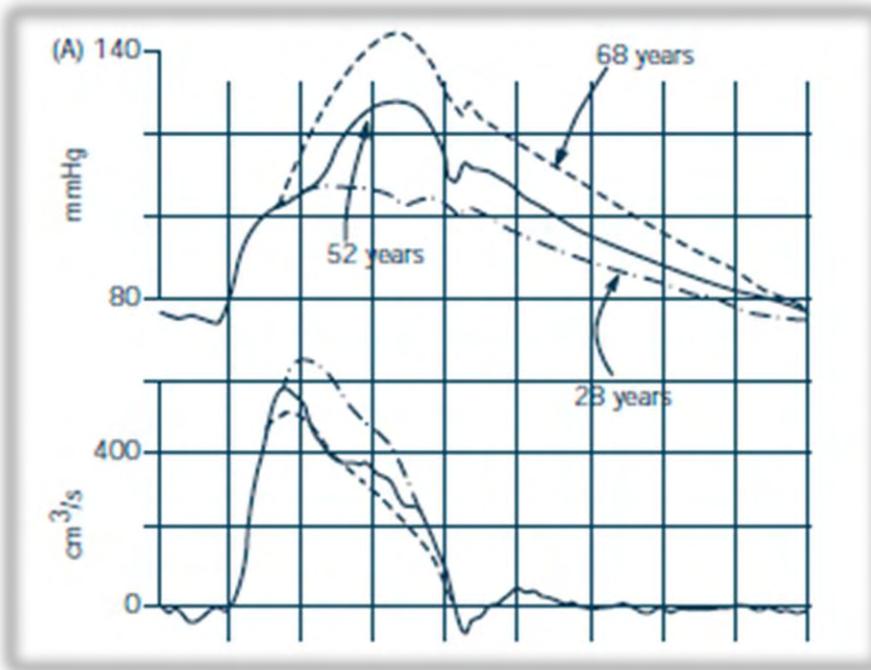


Come cambia la FORMA dell'onda di polso per età?



-Fig 1. **L'AMPLIFICAZIONE** dell'onda dal centro alla periferia (QUINDI LA PERFUSIONE DISTALE è MINORE nell'ANZIANO e il LAVORO CARDIACO MAGGIORE (minore effetto della elasticità e dell'onda riflessa)

-Fig 2. LA DEFLESSIONE SISTOLICA AVVIENE PRIMA ,ovvero già durante la fase EIETTIVA (apertura valvola aortica), Si ha una parte di SANGUE CHE RITORNA VERSO IL VENTRICOLO aumentando **L'AUGMENTATION INDEX.**



-Fig. 3 . Come conseguenza IL **FLUSSO AORTICO** è **RIDOTTO** a parità di pressione rispetto al giovane

L'onda di polso periferica nell'anziano è caratterizzata da una maggiore pressione pulsatoria e minore elasticità → fenomeni **PARAFISIOLOGICI**

→ Il RAPPORTO tra pressione periferica MISURATA con lo sfigmomanometro e la pressione AORTICA CENTRALE (che correla maggiormente con gli eventi) è più diretto. C'è una minore modulazione delle variazioni pressorie → **MAGGIORE IMPATTO DELLE VARIAZIONI (PICCHI PRESSORI E IPOTENSIONI)**

→ Esiste il **GAP ASCOLTATORIO**: il «gap ascoltatorio» è caratterizzato (durante la deflazione del bracciale dello sfigmomanometro) dalla normale comparsa dei toni di Korotkoff, che però poi scompaiono prima del raggiungimento della pressione diastolica, per ripresentarsi a valori inferiori

→ L'anziano ha spesso **IPERTENSIONE SISTOLICA ISOLATA**, per cui l'inizio del trattamento deve tener conto che la riduzione della pressione diastolica **NON DEVE ESSERE ECCESSIVA**, per evitare problemi di ipoperfusione cerebrale

→ Problema dell'**IPOTENSIONE ORTOSTATICA**

ISH: Isolated Systolic Hypertension

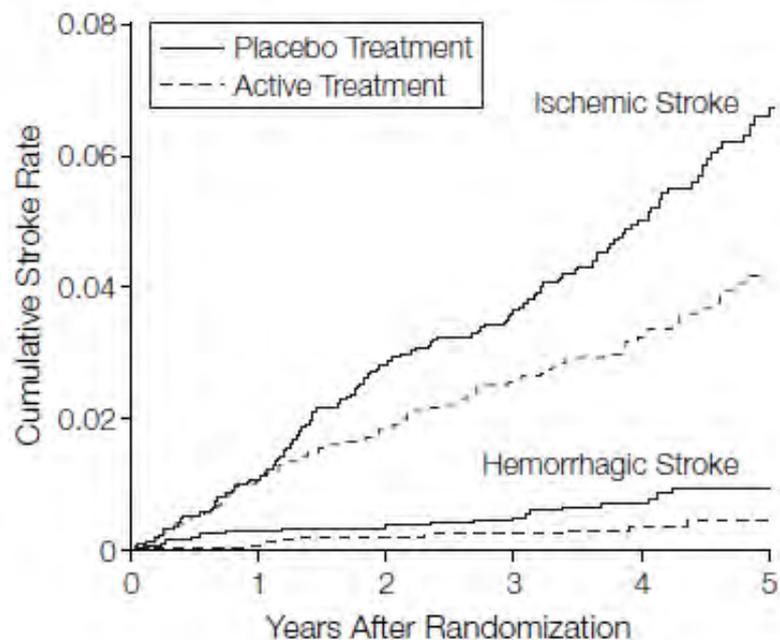
I trial sull'ipertensione sistolica isolata hanno impiegato un diuretico (clortalidone nel trial SHEP, JAMA 1991) o un calcioantagonista (Trial SYs-Eur, Lancet 1997)

Prevention of Stroke by Antihypertensive Drug Treatment in Older Persons With Isolated Systolic Hypertension

Final Results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)

Disegno: trial multicentrico randomizzato controllato vs placebo. Inizio arruolamento 1985 , fino al 1991. **Obiettivo :** valutare la riduzione di eventi cerebrali fatali o non fatali (total stroke) indotta dall'inizio di terapia antipertensiva in pazienti con ISH . End point II; eventi CV totali. **Partecipanti:** 4736 maschi e femmine >65 anni con ISH; 16 cliniche americane. **Interventi :** randomizzati a ricevere : n 2365 terapia a step con 12.5 mg di Clortalidone (step 1) o 50 mg di atenololo a cui poteva essere aggiunta reserpina (step 2); versus placebo (n : 2731) . **Conclusione:** nei pazienti >60 anni con ISH, la tp step con diuretico-bblocc, riduce **lo stroke totale del 36% a 5 anni , del 5% gli eventi cardiovascolari totali .**

Figure. Kaplan-Meier Event Curves for Ischemic and Hemorrhagic Strokes by Treatment Group



Farmaci di prima scelta:

Diuretico

(SHEP PROGRAM, JAMA 1991)

Pietra miliare nella storia della terapia antipertensiva.

4736 pts con età > 60 anni. Randomizzazione a **Clortalidone** a basso dosaggio , eventualmente raddoppiato o associato a Atenololo o Reserpina **VS Placebo**

Primo studio a dimostrare l'efficacia del trattamento farmacologico antipertensivo nel ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari negli anziani con Ipertensione Sistolica isolata

*< 36% Ictus totali, < 32% eventi cardiovascolari totali,
< 27% eventi coronarici*

Calcio-antagonista di-idropiridinico (Syst Eur Trial, Lancet 1997)

4695 pts con età > 60 anni

Randomizzazione : **Calcioantag diidropir.** (Nitrendipina) +
eventualmente Enalapril ed Hct **VS Placebo**

Nel gruppo trattato attivamente:

**< 42% Ictus totali, < 31% eventi cardiovascolari,
< 26% eventi cardiaci**

(Syst China Trial, J Hypertension 1998)

I Trial Clinici Randomizzati hanno dimostrato effetti benefici del trattamento antipertensivo nell'anziano con **TUTTE** le differenti classi di farmaci e quindi vi sono evidenze in favore di diuretici, betabloccanti, calcioantagonisti, ACE-inibitori, e ARB .

Una recente metanalisi prospettica ha confrontato il beneficio di differenti regimi terapeutici in pazienti più giovani o più anziani di 65 anni, confermando la simile efficacia terapeutica delle diverse classi di farmaci nei giovani e negli anziani.

Confronto tra classi di farmaci

Una metanalisi prospettica ha confrontato il beneficio di differenti regimi terapeutici in pazienti **più giovani o più anziani di 65 anni**

Analisi di 31 trial con 190 606 partecipanti.

Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration *BMJ 2008;336:1121–1123*

WHAT THIS STUDY ADDS

Blood pressure reduction produces similar proportional reductions in the risks of vascular events in younger (<65 years) and older (≥65 years) adults

The absolute benefits of treatment are likely to be particularly large among older individuals because of their higher average risk

There was no clear evidence to support recommendations for particular drug classes in older or younger adults

1.Conferma della simile efficacia terapeutica delle diverse classi di farmaci nei due GRUPPI di ETA'

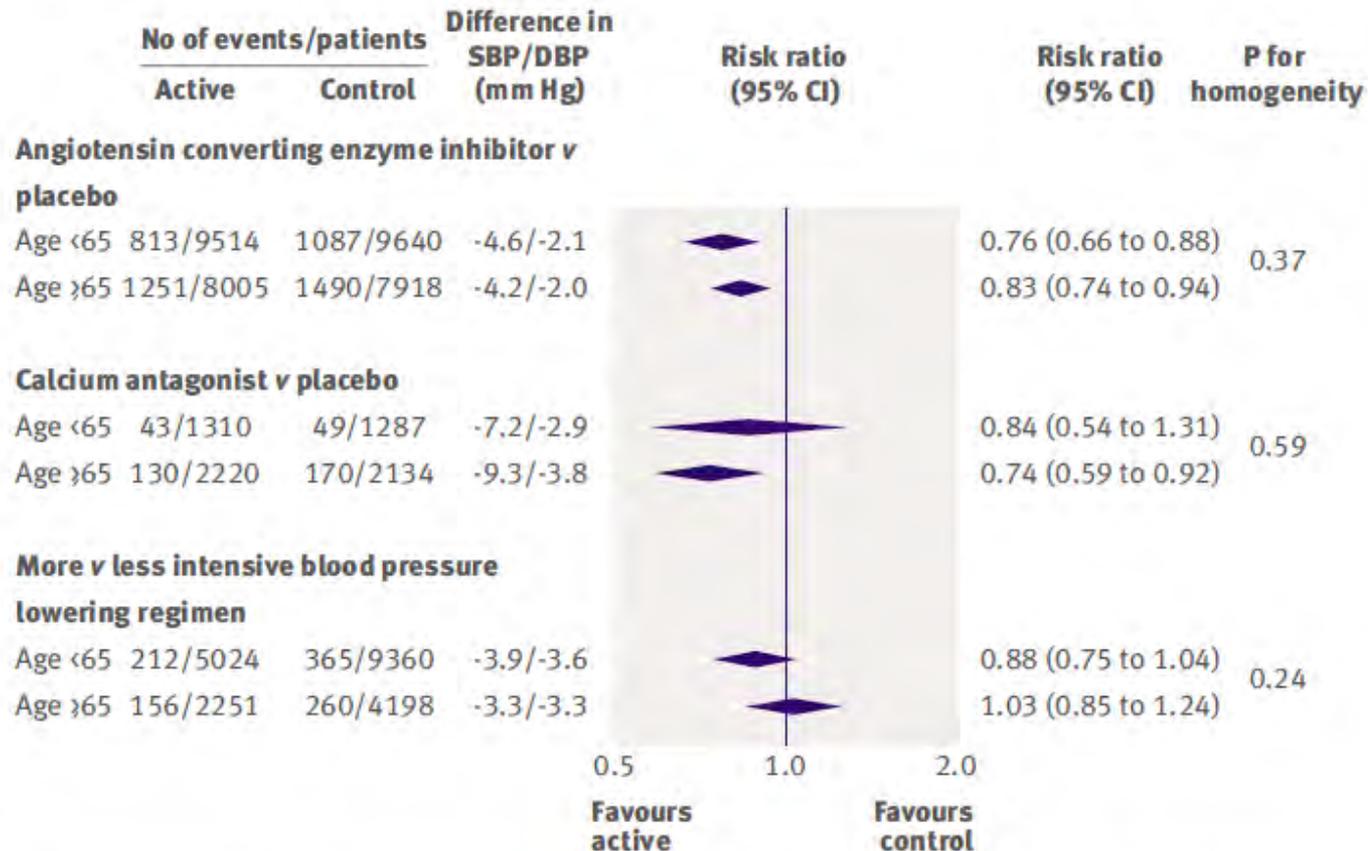


Fig 1 | Comparison of blood pressure lowering regimens against placebo or less intensive control. SBP/DBP difference=overall difference in mean blood pressure during follow-up between treatment groups (actively treated group versus control group), calculated by weighting difference observed in each contributing trial by number of individuals in trial. Negative blood pressure values indicate lower mean follow-up blood pressure in first listed than in second listed groups

2. In termini assoluti , l'inizio della terapia antipertensiva si associa a maggiore riduzione di eventi. Ma questo dipendeva dalle caratteristiche BASALI della popolazione con >65 anni: A PIU' ELEVATA INDICENZA di EVENTI

Table 1 | Mean baseline characteristics and differences in blood pressure at follow-up between randomised groups in subgroups of younger and older adults

Treatment comparison	Age <65 (n=96 466)					Age ≥65 (n=94 140)				
	Total No	Age (years)	Baseline SBP/DBP (mm Hg)	Difference in SBP/DBP (mm Hg)	% Men	Total No	Age (years)	Baseline SBP/DBP (mm Hg)	Difference in SBP/DBP (mm Hg)	% Men
ACE-I v placebo	19 154	57	137/82	-4.6/-2.1	79	15 923	70	143/80	-4.2/-2.0	72
CA v placebo	2 597	58	149/83	-7.2/-2.9	60	4 354	72	168/84	-9.3/-3.8	37
More v less*	15 335	57	165/104	-4.3/-3.5	57	6 647	70	173/104	-3.5/-3.4	47
ARB v other	1 464	56	151/85	-1.7/-0.3	64	6 338	75	163/89	-2.0/-1.2	39
ACE-I v D/BB	22 088	55	153/93	1.3/0.2	54	25 342	73	161/88	2.0/0.5	49
CA v D/BB	43 594	58	154/93	1.1/-0.2	50	46 185	72	157/87	0.5/-0.4	46
ACE-I v CA	10 049	59	145/87	0.9/0.6	55	16 310	73	160/87	1.0/1.0	49

SBP/DBP=systolic/diastolic blood pressure; ACE-I=angiotensin converting enzyme inhibitor; CA=calcium antagonist; ARB=angiotensin receptor blocker; D/BB=diuretic or β blocker.
*More v less intensive blood pressure lowering regimen.

Table 2 | Numbers (percentages) of individuals with stroke, coronary heart disease, and heart failure by age

Age (years)	No	Stroke	Coronary heart disease	Heart failure
Age <65	96 466	2096 (2.2)	3624 (3.8)	1030 (1.1)
Age ≥65	94 140	4490 (4.8)	5776 (6.1)	2460 (2.6)

Mean baseline blood pressure was higher in the older age groups (Table 1) , as was the proportion of primary outcome events that comprised stroke (Table 2).

L'unico trial ad oggi che ha mostrato una superiorità di una classe di farmaci su un'altra è il trial ESPORT

Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate essential hypertension: the ESPORT study

Ettore Malacco^a, Stefano Omboni^b, Massimo Volpe^c, Alberto Auteri^d and Alberto Zanchetti^e, on behalf of the ESPORT Study Group

Journal of Hypertension 2010, 28:2342–2350

Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli che ha coinvolto oltre 100 centri in Italia.

**Pazienti ANZIANI
(età 65-89 anni) affetti da:**

- IPERTENSIONE ARTERIOSA LIEVE-MODERATA**
- IPERTENSIONE SISTOLICA ISOLATA**

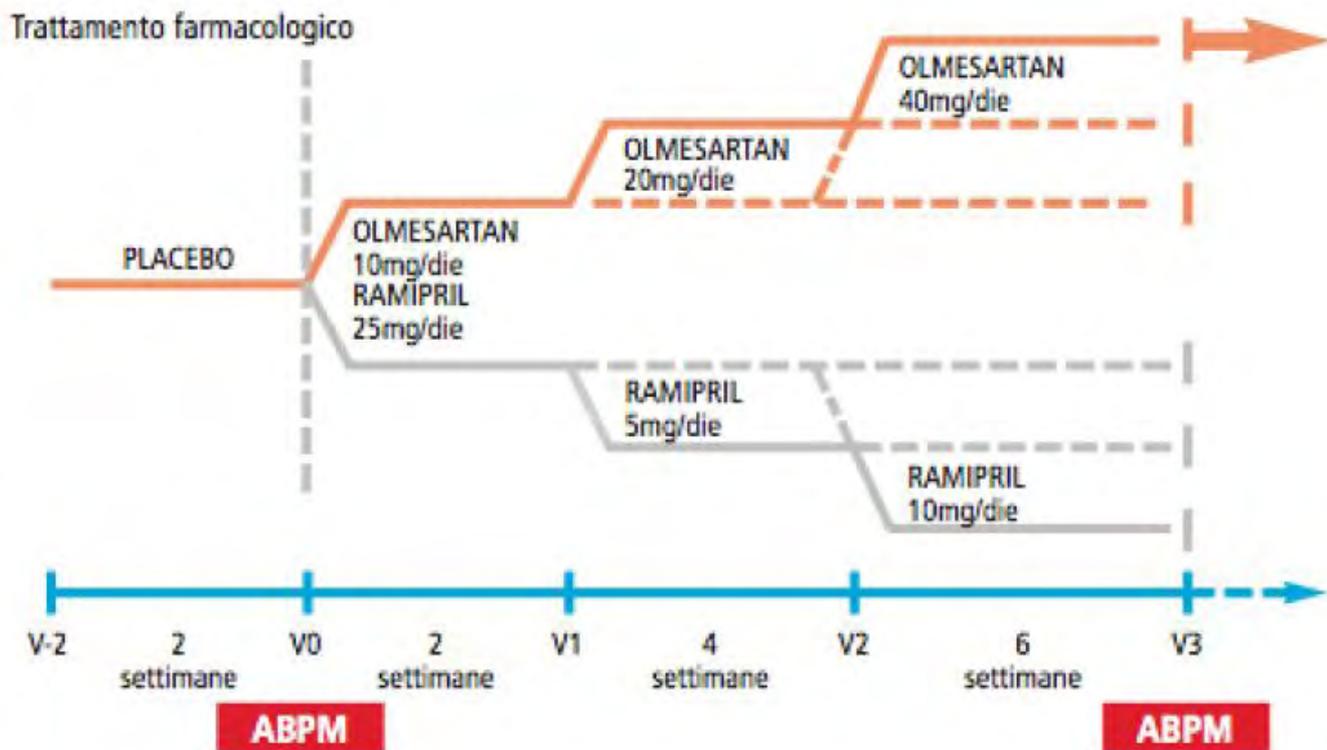
End point I:

**Valutare l'effetto antipertensivo di
Olmesartan Vs Ramipril
sui valori di PAS e PAD**

Disegno dello studio

1102 pazienti tra 65 e 89 anni, in tp o non in tp dopo 2 settimane di washo out con placebo, con PAD 90-109 mmHg e PAS 140-179 mmHg

Randomizzati a : 12 settimane di tp con Olmesartan o Ramipril.



La durata dello studio è di 12 settimane in doppio cieco con prolungamento di 36 settimane in aperto per i pazienti che, alla fine del doppio cieco, erano in terapia con 40 mg di Olmesartan Medoxomil, per valutarne l'efficacia antipertensiva e la tollerabilità a lungo termine. L'efficacia antipertensiva è valutata non solo con i valori della pressione clinica misurata dopo 24 ore dall'assunzione dei farmaci a confronto, ma anche con il **monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa durante le 24 ore** e particolarmente nelle prime ore del mattino.

Mantenimento nelle 24 ore

Table 3 Average ambulatory systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) at randomization, at final double-blind visit (\pm SD), and baseline-adjusted reductions after treatment (mean and 95% confidence interval)

24-h	SBP (mmHg)		DBP (mmHg)	
	Olmesartan 10–40 mg (n = 318)	Ramipril 2.5–10 mg (n = 312)	Olmesartan 10–40 mg (n = 318)	Ramipril 2.5–10 mg (n = 312)
Baseline	141.2 \pm 13.9	140.6 \pm 12.8	80.9 \pm 9.2	80.6 \pm 9.4
End of 12 weeks of treatment	130.0 \pm 12.5	131.7 \pm 12.6	74.3 \pm 7.7	75.2 \pm 8.2
Reduction with treatment	11.0 (12.2/9.9)	9.0 (10.2/7.9)	6.5 (7.2/5.8)	5.4 (6.1/4.7)
<i>P</i>	0.02		0.03	
Daytime				
Baseline	145.6 \pm 13.8	144.3 \pm 13.0	84.2 \pm 9.4	83.3 \pm 9.7
End of 12 weeks of treatment	133.7 \pm 12.8	135.0 \pm 12.9	77.1 \pm 8.1	77.9 \pm 8.6
Reduction with treatment	11.5 (12.7/10.3)	9.7 (10.9/8.5)	8.8 (7.6/6.1)	5.7 (6.4/4.9)
<i>P</i>	0.03		0.02	
Night-time				
Baseline	131.8 \pm 16.9	132.2 \pm 15.2	73.8 \pm 10.4	74.2 \pm 10.6
End of 12 weeks of treatment	122.2 \pm 14.8	124.8 \pm 14.4	68.3 \pm 8.6	69.4 \pm 9.1
Reduction with treatment	9.7 (11.0/8.3)	7.3 (8.7/6.0)	5.6 (6.4/4.8)	4.7 (5.5/3.9)
<i>P</i>	0.02		0.15	

The *P*-value refers to the statistical significance of the between-treatment difference.

Treatment-induced blood pressure reductions on 24-h, daytime and night-time average SBP and DBP values under **olmesartan medoxomil** were **greater than under ramipril**, with between-treatments differences always statistically significant, except for night-time DBP .

Safety

Both olmesartan medoxomil and ramipril were well tolerated, but the former was associated with a lower rate **of cough**, which was indeed the most common among the treatment-emergent adverse events recorded in the ramipril group.

Other adverse-drug reactions were well balanced between the two groups, and thus olmesartan medoxomil seems to match a better tolerability in terms of class side-effects and a greater effectiveness in controlling blood pressure.

Table 4 Distribution of drug-related adverse events between the two groups of randomization, in the 1102 patients included in the safety analysis

	Olmesartan 10–40 mg (n = 549)	Ramipril 2.5–10 mg (n = 553)
Dizziness or vertigo	4	2
Insomnia	–	1
Heart burn	1	–
Hypertensive crisis	–	1
Hypotension	3	–
Cough	2	13
Diarrhea or nausea	2	–
Epigastric pain	1	1
Dyspepsia	1	–
Oral erythema	1	–
Altered taste	1	–
Asthenia	2	1
Headache	1	–
Instable deambulation	1	–
Lack of drug effect	–	1
Total adverse events	20	20
Total patients (%)	20 (3.6)	20 (3.6)

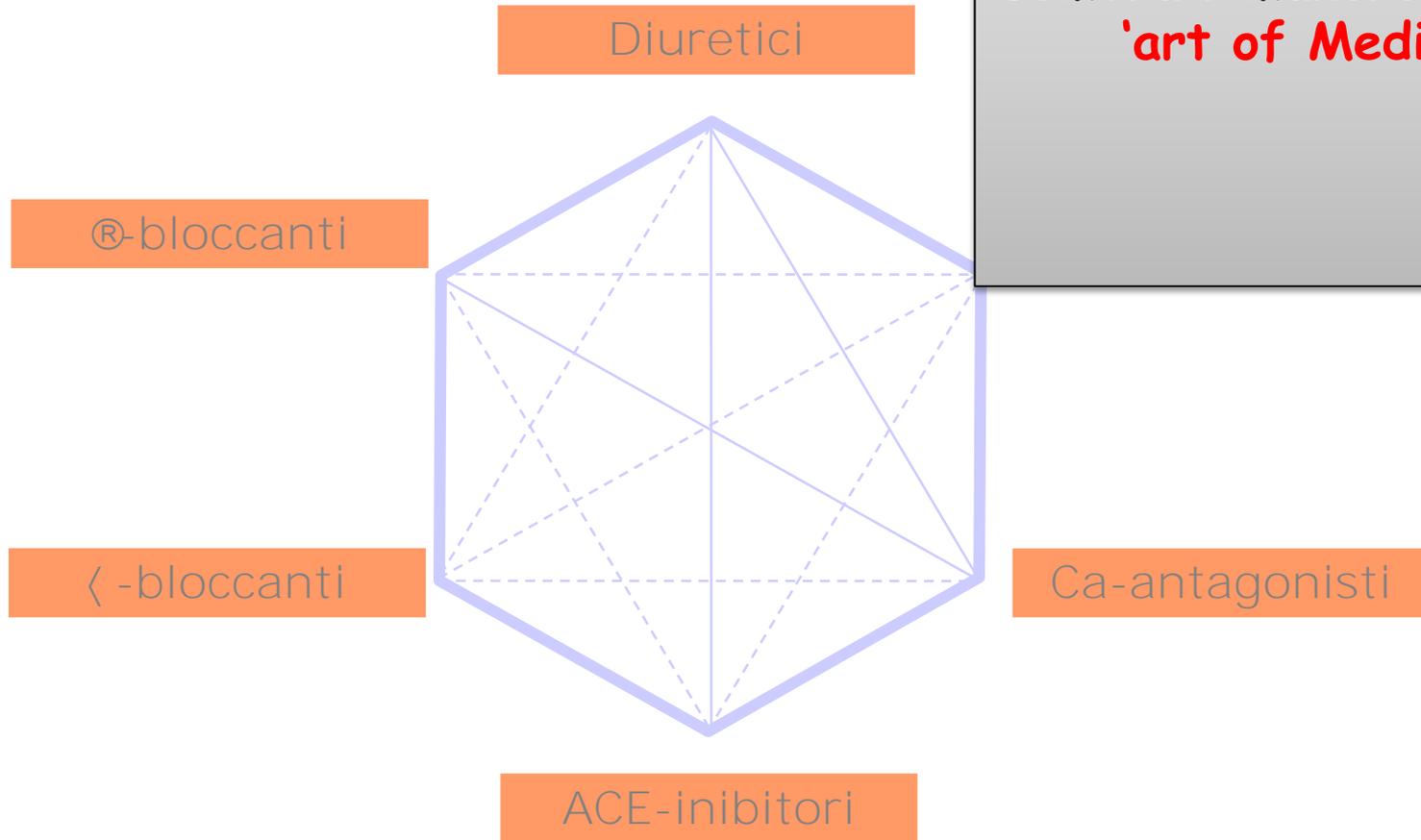


- è consigliato **iniziare con un basso** dosaggio farmacologico, per il maggiore rischio degli **effetti collaterali** nel paziente anziano.
- Per l'elevato rischio di ipotensione ortostatica, **la PA deve essere misurata sempre anche in ortostatismo** (*sia all'inizio della terapia che nel follow-up*)
- La terapia farmacologica deve essere correlata al **Rischio CV globale, al danno d'organo e alle patologie cardiovascolari e non cardiovascolari**, di frequente riscontro negli anziani: *la terapia deve essere 'tailored'.*

A ciascuno Il farmaco “più adatto”

<u>Danno d'organo subclinico</u>	
Ipertrofia ventricolare sinistra	ACE I, CA , ARB
ATS asintomatica	CA, ACE i
Microalbuminuria	ACE i, ARB
Disfunzione renale (Proteinuria o riduz.VFG)	ACEi, ARB
<u>Evento clinico</u>	
Pregresso stroke	Qualsiasi agente, purchè abbassi PAS e PAD
Pregresso IMA	BB, ACEi, ARB,MRA
Scompenso cardiaco	BB, diuretici, ACE i, MRA, ARB
Fibrillazione atriale ricorrente parossistica	ACE i, ARB
Fibrilazione atriale permanente	BB, CA non diiropiridinici
ESRD/Proteinuria	ACEi, ARB, Diuretici
Arteriopatia periferica	CA
<u>Condizioni associate</u>	
Ipertensione arteriosa sistolica isolata nell'anziano	Diuretici, CA
Sindrome metabolica	ACEi, ARB,CA
Diabete Mellito	ACEi,ARB
Gravidanza	

Possibili combinazioni fra le differenti classi dei farmaci antiipertensivi



La dose e la combinazione di farmaci per raggiungere un adeguato controllo pressorio per il singolo paziente sembra rimanere parte dell' **'art of Medicine'** .

J Swift

*Ciascun uomo desidera vivere a lungo,
ma nessuno vuole invecchiare*

Grazie per l'attenzione.....

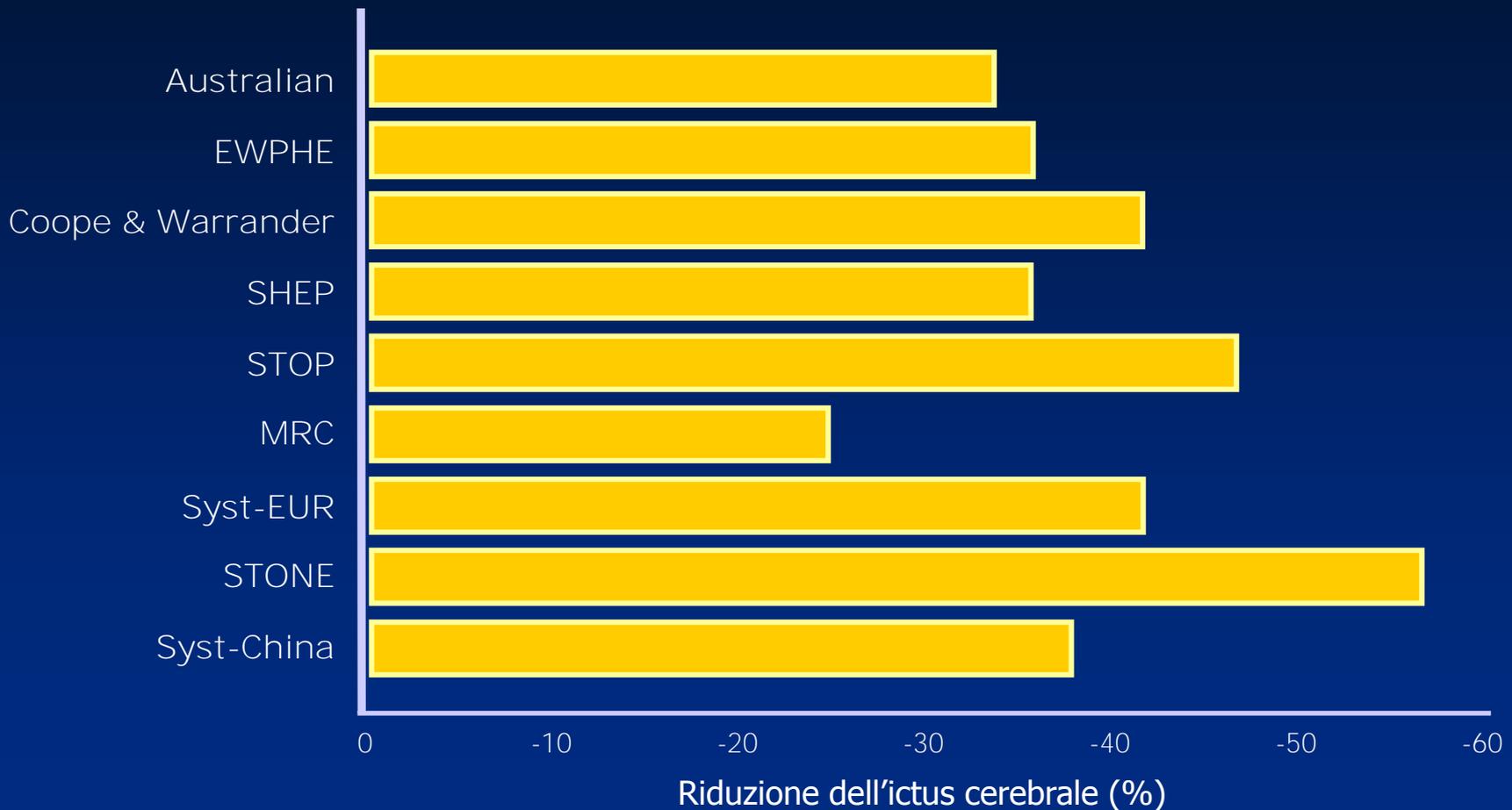


Lago di Garda Gardesana occidentale

La riduzione dell'incidenza degli ICTUS,
che rappresenta la più frequente e
pericolosa complicanza dell'ipertensione
nel paziente anziano, è sempre risultata
statisticamente significativa

Riduzione dell'Ictus Cerebrale con la Terapia Antiipertensiva

Risultati di Studi Controllati con Placebo



Fattori diversi dalla PA clinica che influenzano la prognosi

1) Fattori di Rischio

- ✦ Sesso Maschile
- ✦ Età (M > 55 anni, F > 65 anni)
- ✦ Fumo
- ✦ Dislipidemia : col tot > 190 mg/dl e/o
col LDL > 115 mg/dl , 1/o
col HDL < 40 M e < 46 mg/dl F e/o
TG > 150 mg/dl
- ✦ Glicemia a digiuno 102-125 mg/dl
- ✦ Test da carico glucosio alterato
- ✦ Obesità (BMI > o = 30 kg/m²)
- ✦ Obesità addominale (circonferenza vita M > 102 cm F > 88 cm nei Caucasici)
- ✦ Anamnesi familiare positiva per CVD prematura (M < 55 anni, F < 65 anni)

2) Danno d'organo ASINTOMATICO

- Pressione pulsatoria (nell'anziano) \geq o \leq a 60 mmHg
- LVH elettrocardiografica (Sokolow Ind. > 3.5 mv)
- LVH ecocardiografica (LVM indicizzata: M > 115 g/m², F > 95 g/m²)
- ispessimento carotideo (IMT > 0.9 mm) o placca
- PWV carotido-femorale > 10 m/s
- Indice Caviglia-Braccio < 0.9
- CKD con e GFR 30-60 ml/min/1.73 m² (IRC III stadio)
- Microalbuminuria (30-300 mg/24 h) o rapporto albumin/creatinina Urinari tra 30 e 300 mg/g

3) Diabete mellito

- Glicemia a digiuno > 126 mg/dl in 2 misurazioni ripetute e/o
- HbA 1c $> 7\%$ (53 mmol/mol) e/o
- Glicemia post carico > 198 mg/dl

4) Malattia CV stabilita o renale o retinopatia conclamata

- Cerebrovasculopatia: ictus ischemico, emorragico, TIA
- IMA, angina, rivascolarizzazione miocardica con PCI o BPAC
- Scompenso cardiaco compreso lo scompenso con FE conservata
- Arteriopatia periferica arti inferiori sintomatica
- IRC con VFG < 30 ml/min/173 m² (IRC IV stadio)
- Proteinuria > 300 mg/24 h
- Retinopatia avanzata: emorragie essudati; papilledema

Obiettivi del trattamento

Le nuove linee Guida ribadiscono che l'obiettivo di qualsiasi intervento terapeutico è l'**abbassamento della PA di per sé**, soprattutto la PAS

Cambiano i target pressori: da 130/80 -> 140/90 mmHg:
NORMALIZZAZIONE dei valori pressori

Viene data importanza agli interventi **sullo stile di vita** del paziente

Oltre alla riduzione dei valori pressori è necessaria la regressione del **danno d'organo**; alcune categorie di farmaci hanno effetti ancillari oltre che ipotensivanti

Il Target dipende dal Rischio Cardiovascolare complessivo

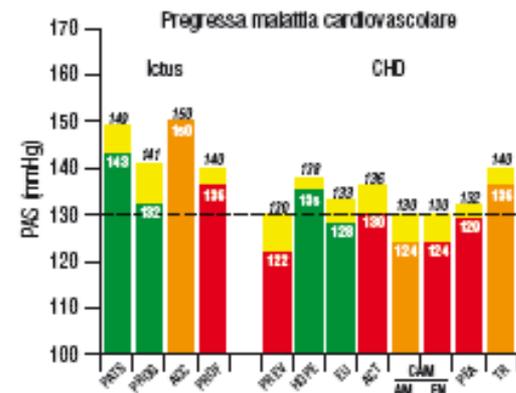
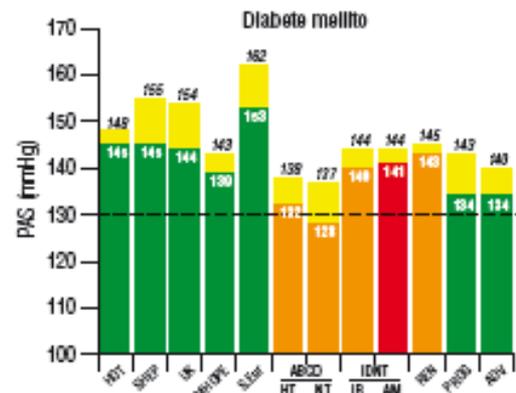
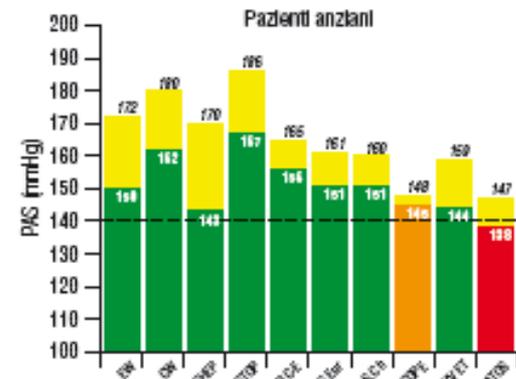
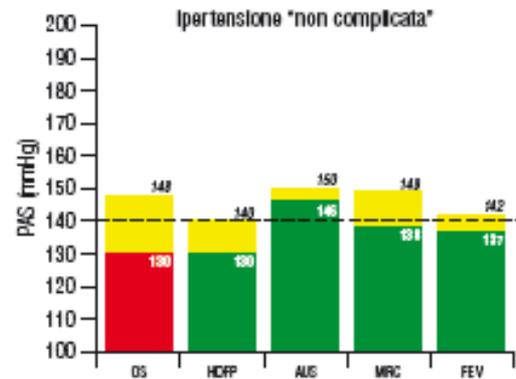
Il trattamento della PA deve essere tanto più aggressivo quanto più alto è il RCV di del paziente.

Ipertensione non complicata

PA < 140/90 mmHg

Ipertensione + elevato rischio cardiovascolare (o ipertensione con Danno d'Organo)

PA < 130/80 mmHg

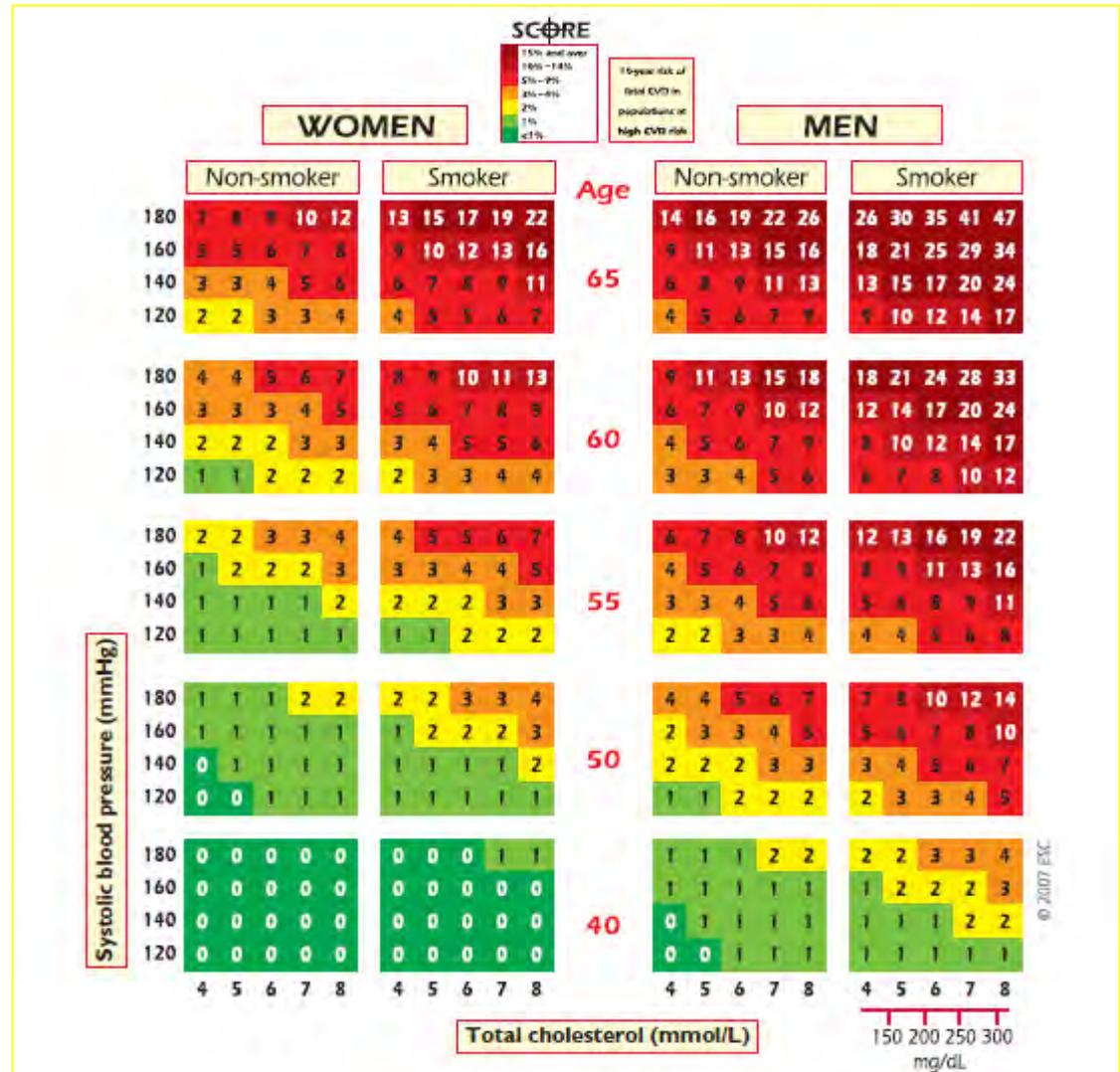


Valutazione del rischio CV: tabelle SCORE

Calcolo dello SCORE: sono considerati i fattori di rischio principali quali:

- Ipertensione
- Ipercolesterolemia
- Tabagismo
- Sesso
- Età

* Le tabelle SCORE inoltre differiscono anche in base al rischio cv generale del Paese considerato



Sezione trasversale cardiaca



Ipertrofico

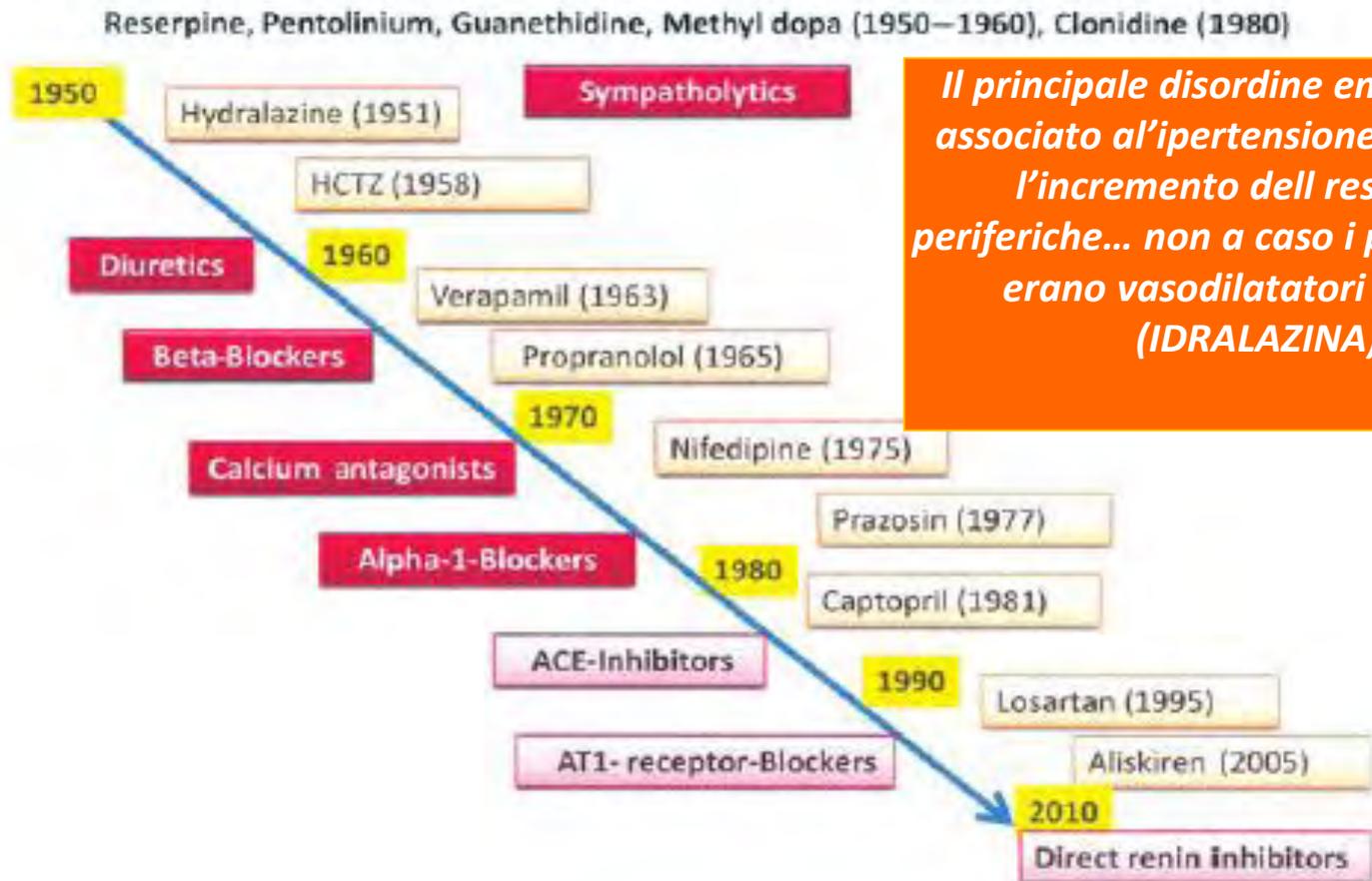
Normale

Dilatato

Sezione trasversale del muscolo cardiaco

Farmaci antipertensivi

The history of antihypertensives



Il principale disordine emodinamico associato all'ipertensione arteriosa è l'incremento delle resistenze periferiche... non a caso i primi farmaci erano vasodilatatori DIRETTI (IDRALAZINA)

European Heart Journal (2011) 32, 2499–2506

1) DIURETICI

2) VASODILATATORI:

diretti: idralazina
Indiretti: calcio antagonisti,
ace inibitori, sartani

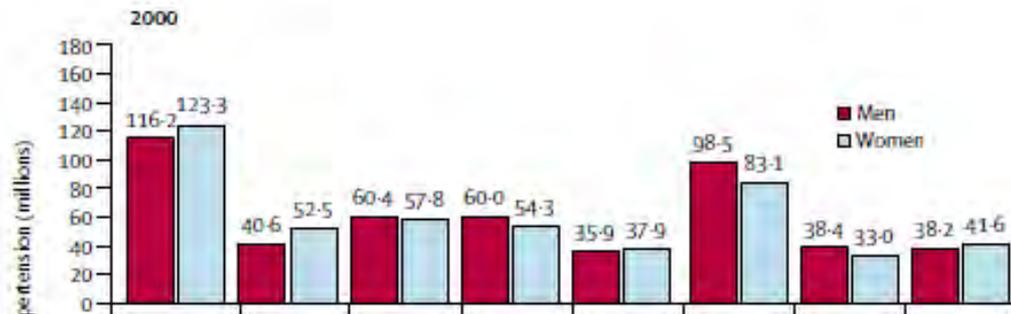
3) BLOCCANTI NEURO-ORMONALI:

beta-bloccanti
alfa bloccanti

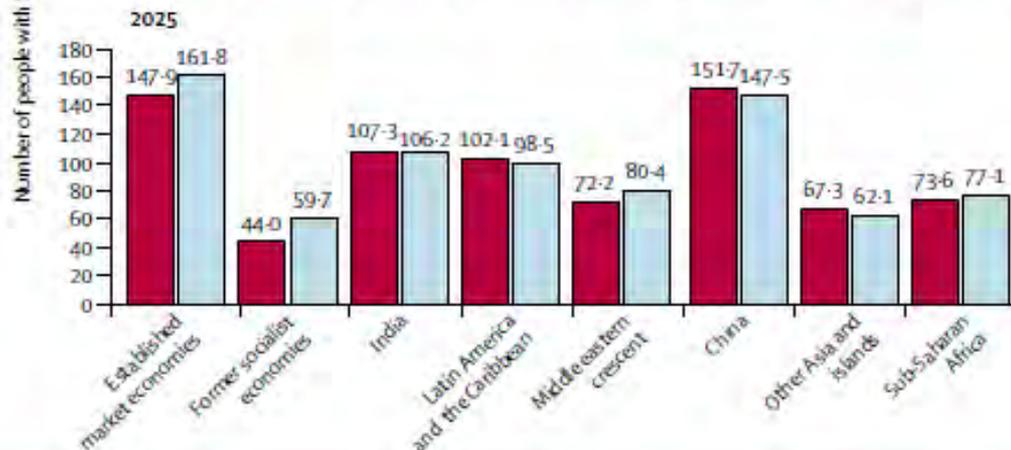
“La silenziosa pandemia”

Poiché la popolazione diventa sempre piú anziana e piú obesa, l'incidenza dell'ipertensione continua a crescere , non solo negli Stati Uniti , dove attualmente sono 50 milioni gli Americani ipertesi, ma anche nel resto del mondo

2000



2025



Numero di persone di età > di 20 anni con ipertensione divise per regioni del mondo e per sesso.

Quando iniziare la terapia?

Il timing di inizio terapia si sceglie in base a:

1) I livelli assoluti di PAS e PAD

Categoria	PAS	PAD
<i>Ottimale</i>	<120	<80
<i>Normale</i>	120-129	80-84
<i>Normale-alta</i>	130-139	85-89
<i>Ipertensione grado 1</i>	140-159	90-99
<i>Ipertensione grado 2</i>	160-179	100-109
<i>Ipertensione grado 3</i>	>180	>110
<i>Ipertensione sistolica isolata</i>	>140	<90

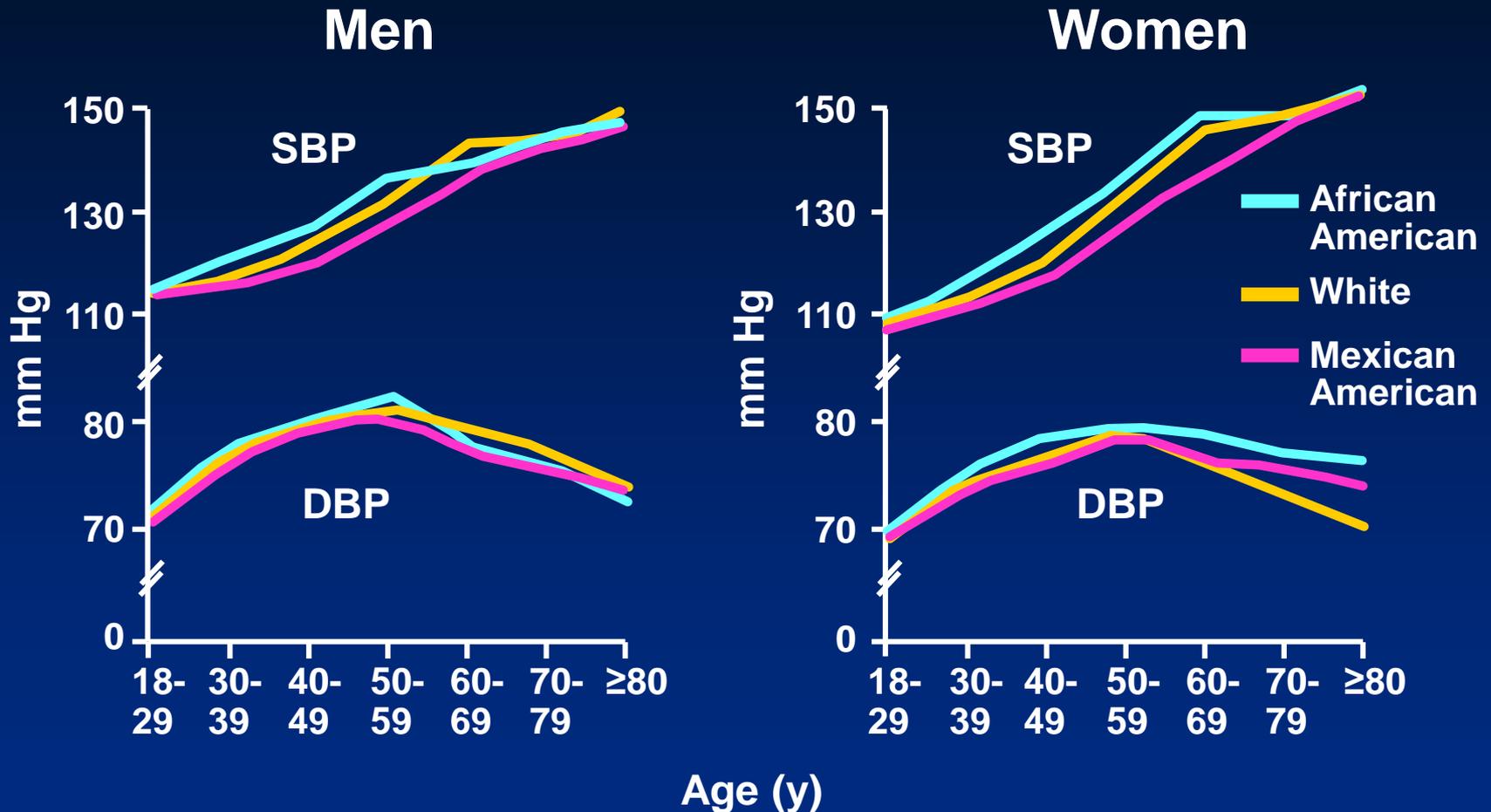
Other risk factors OD or disease	Blood pressure (mmHg)				
	Normal SBP 120–129 or DBP 80–84	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥180 or DBP ≥110
No other risk factor	No BP intervention	No BP intervention	Lifestyle changes for several months then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes for several weeks then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes + Immediate drug treatment
1–2 risk factors	Lifestyle changes	Lifestyle changes	Lifestyle changes for several weeks then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes for several weeks then drug treatment if BP uncontrolled	Lifestyle changes + Immediate drug treatment
≥3 risk factors, MS or OD	Lifestyle changes	Lifestyle changes and consider drug treatment	Lifestyle changes + Drug treatment	Lifestyle changes + Drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment
Diabetes	Lifestyle changes	Lifestyle changes + Drug treatment	Lifestyle changes + Drug treatment	Lifestyle changes + Drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment
Established CV or renal disease	Lifestyle changes + Immediate drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment	Lifestyle changes + Immediate drug treatment

2) Il livello complessivo di RCV

- Pazienti a bassissimo rischio
- Pazienti a basso rischio
- Pazienti a rischio moderato
- Pazienti a rischio elevato
- Pazienti a rischio molto elevato

Per valutare il rischio complessivo bisogna stabilire il numero di FdR presenti e anche la presenza o meno di danno d'organo subclinico o di malattia cardiovascolare

Systolic Blood Pressure Increases With Age: NHANES III

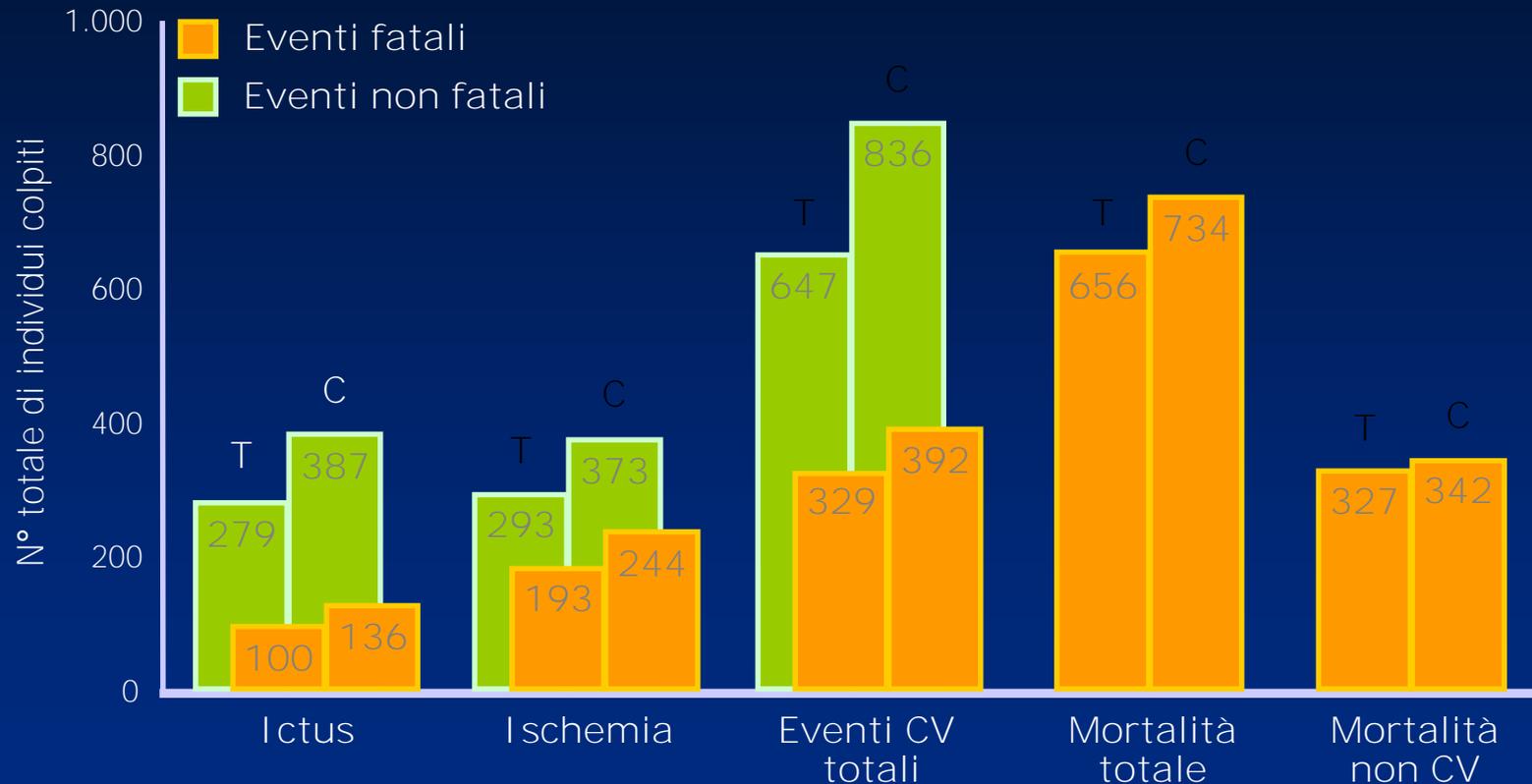


DBP = diastolic blood pressure; SBP = systolic blood pressure.

Adapted with permission from Burt VL, et al. *Hypertension*. 1995;25:305-313.

Effetti della terapia dell'ipertensione sistolica isolata sul rischio CV

Metanalisi degli studi clinici di intervento



T=Gruppo Trattato; C=Gruppo di Controllo

Lancet 2000

- Il beneficio assoluto del trattamento antipertensivo (eventi prevenuti in 1000 pazienti trattati/anno), è più elevato nell'anziano rispetto al paziente iperteso giovane, essendo il rischio CV di base più alto negli anziani.

Analisi sottogruppi

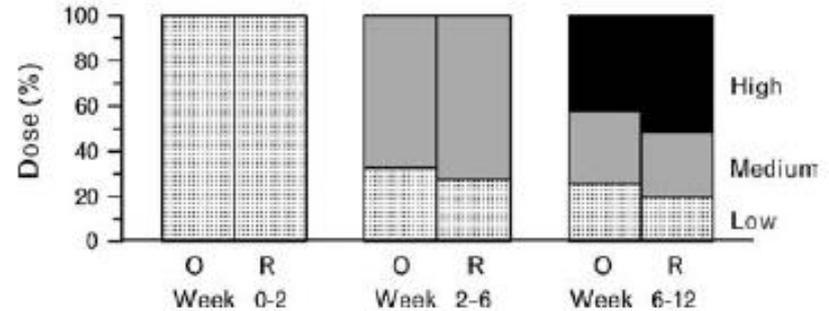
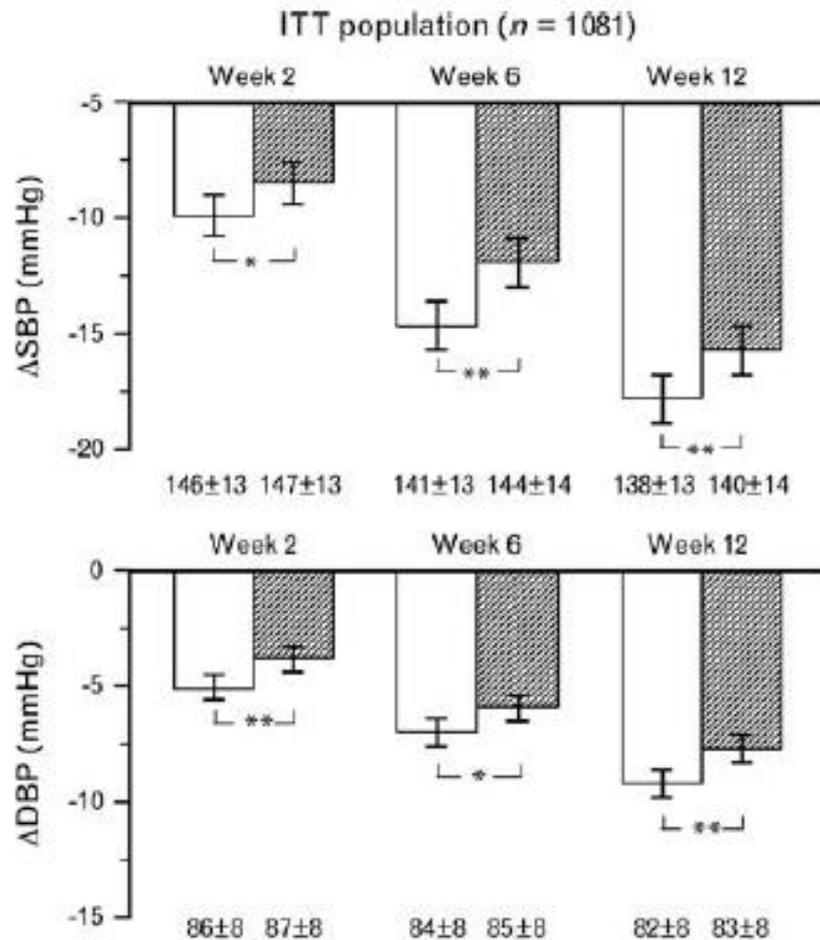
Table 2 Baseline-adjusted systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) reductions after 12 weeks of treatment with olmesartan or ramipril by age subgroups and by type of hypertension

	SBP (mmHg)			DBP (mmHg)		
	Olmesartan 10–40 mg (n = 542)	Ramipril 2.5–10 mg (n = 539)	<i>P</i>	Olmesartan 10–40 mg (n = 542)	Ramipril 2.5–10 mg (n = 539)	<i>P</i>
Age (years)						
65–69 (n = 222/216)	18.3 (16.7/19.9)	15.2 (13.6/16.8)	0.01	9.0 (8.1/9.9)	7.5 (6.5/8.4)	0.02
≥70 (n = 320/323)	17.5 (16.1/18.9)	16.1 (14.7/17.5)	0.17	9.3 (8.5/10.1)	7.9 (7.1/8.7)	0.01
Type of hypertension						
Systolic and diastolic (n = 378/351)	19.3 (18.1/20.5)	16.7 (15.4/18.0)	0.01	11.4 (10.7/12.1)	9.8 (9.1/10.5)	0.01
Isolated systolic (n = 155/183)	15.1 (12.9/17.2)	14.0 (11.9/16.0)	0.47	4.4 (3.2/5.5)	3.1 (2.1/4.2)	0.12

Data are shown for the intention-to-treat population and reported as mean and 95% confidence interval. The *P*-value refers to the statistical significance of the between-treatment difference.

- Pazienti 65-69 anni: Olmesartan è meglio di Ramipril su PAS e PAD
- Pazienti dai 70 anni: non differenze significative sulla PAS, ma significative sulla PAD
- Ipertensione sisto-diastolica: Olmesartan > Ramipril
- Ipertensione sistolica isolata: nessun beneficio significativo di Olmesartan rispetto a Ramipril

Variazioni pressorie dopo 2, 6, 12 settimane di tp con olmesartan (barre bianche, n 542 pazienti) o ramipril (barre grige, n: 539 pazienti). Analisi: ITT population.



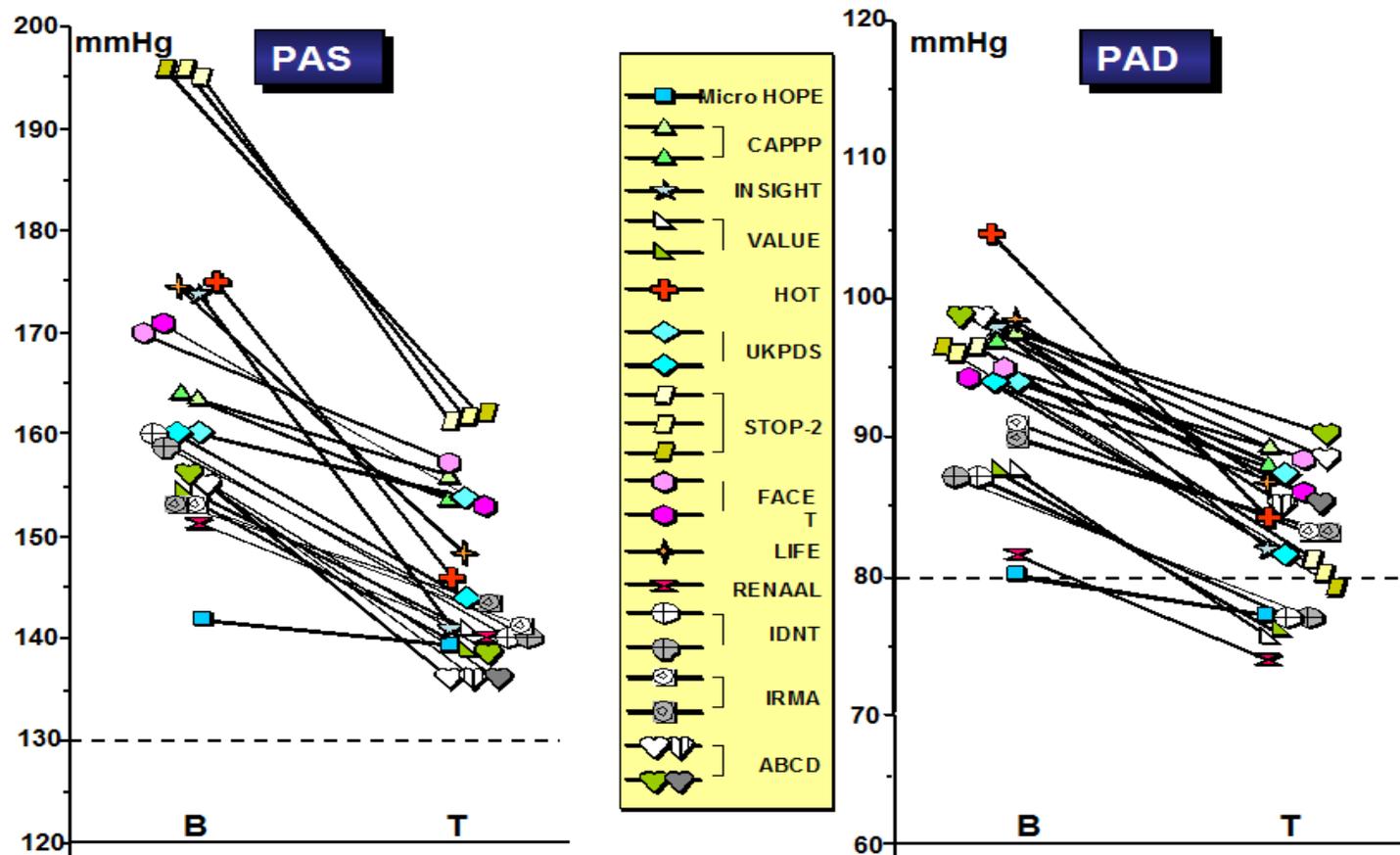
Per ottenere target con Ramipril si deve aumentare più frequentemente la dose ad alti dosaggi (es. 10 mg)

Conclusioni

- Trattare? → si , anche i soggetti >80 anni
- Valutare sempre complessivamente il paziente anziano, cercando un approccio multidimensionale all'ipertensione tenendo conto della FRAGILITA'
- Come trattare? Tutti i farmaci vanno bene; vi sono evidenze a favore di calcio antagonisti e diuretici nell'ipertensione sistolica isolata
- Olmesartan ha un'efficacia maggiore di ramipril nel ridurre i valori pressori e mantenerli nel tempo riducendo anche la tosse.

Efficacia dei farmaci antipertensivi in 35 anni di studi clinici

Meta-analisi su larga scala dei dati disponibili confermano che le principali classi di farmaci antiipertensivi e cioè i diuretici, gli ACE-inibitori, i calcioantagonisti, gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina e i beta-bloccanti non differiscono significativamente per la loro capacità nel ridurre la PA nell'ipertensione. CAMBIA IL RAPPORTO DOSE RISPOSTA DEL SINGOLO FARMACO, MA IL RISULTATO FINALE è lo stesso



- Studi randomizzati in pazienti di età ≥ 60 anni con ipertensione sistolica-diastolica o sistolica isolata hanno dimostrato che attraverso la terapia antipertensiva è possibile ottenere una riduzione marcata della morbilità e mortalità cerebrovascolari e cardiovascolari
- Il beneficio assoluto del trattamento antipertensivo (eventi prevenuti in 1000 pazienti trattati/anno), è più elevato nell'anziano rispetto al paziente iperteso giovane, essendo il rischio CV di base più alto negli anziani.

3. Tutte le classi di farmaci hanno benefici sovrapponibili in tutte e due le classi di età

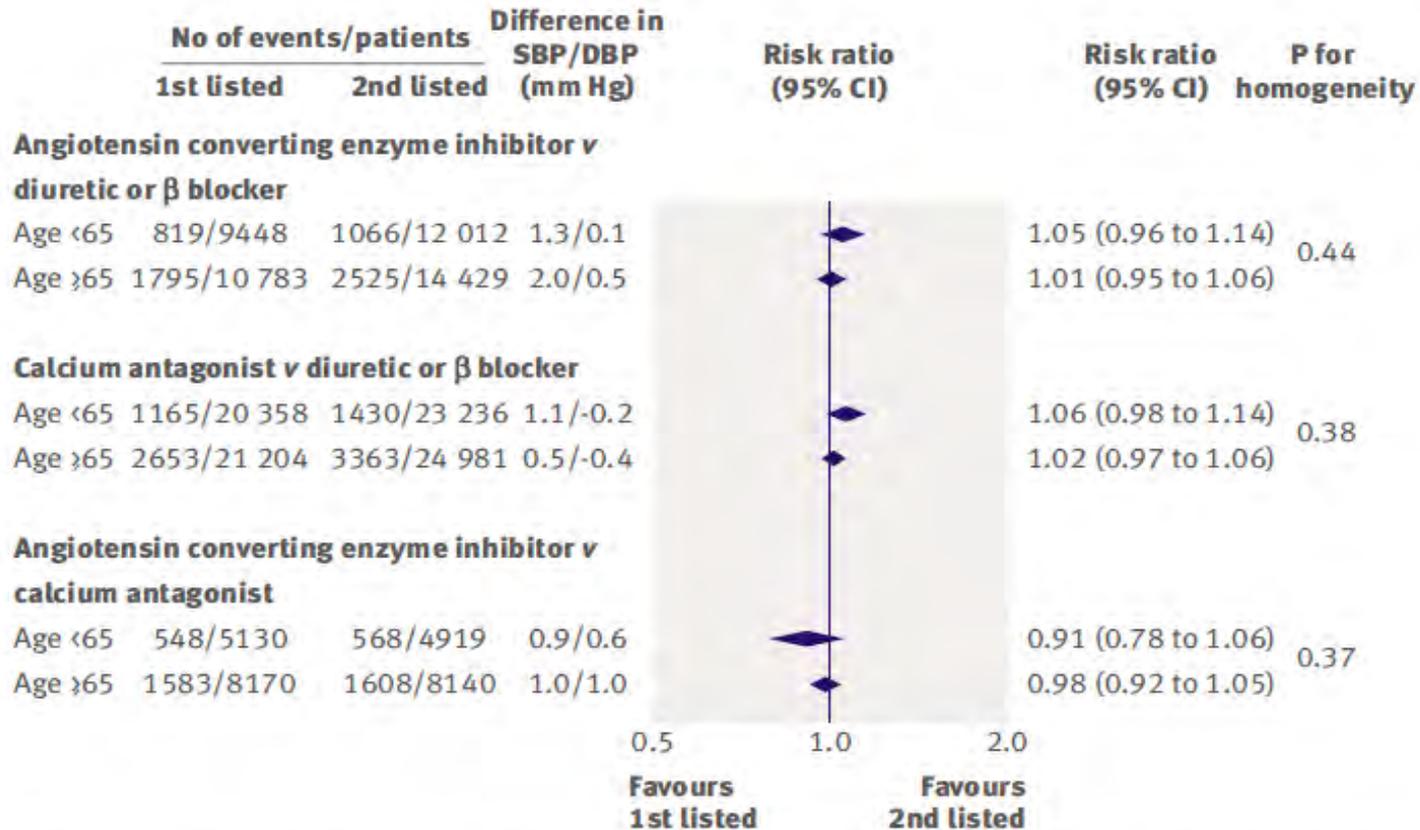


Fig 3 | Blood pressure lowering regimens based on different drug classes for the outcome total major cardiovascular events and age groups <65 versus \geq 65. SBP/DBP difference=overall difference in mean blood pressure during follow-up between treatment groups (group assigned first listed treatment versus group assigned second listed treatment), calculated by weighting difference observed in each contributing trial by number of individuals in trial. Negative blood pressure values indicate lower mean follow-up blood pressure in first listed than in second listed groups

Box 5 Factors modifying SCORE risks

Social deprivation—the origin of many of the causes of CVD.

Obesity and central obesity as measured by the body mass index and waist circumference, respectively.

Physical inactivity.

Psychosocial stress including vital exhaustion.

Family history of premature CVD (men: <55 years; women: <60 years).

Autoimmune and other inflammatory disorders.

Major psychiatric disorders.

Treatment for human immunodeficiency virus (HIV) infection.

Atrial fibrillation.

Left ventricular hypertrophy.

Chronic kidney disease.

Obstructive sleep apnoea syndrome.

Recommendations on lifestyle changes

Are recommended	Class	LoE ^a	LoE ^b
Salt restriction to 5-6 g per day.	I	A	B
Moderation of alcohol consumption to no more than 20-30 g of ethanol per day in men and 10-20 g of ethanol per day in women.	I	A	B
Increased consumption of vegetables, fruits, and low-fat dairy products.	I	A	B
Reduction of weight to BMI of 25 kg/m ² and of waist circumference to <102 cm in men and <88 cm in women, unless contraindicated.	I	A	B
Regular exercise, i.e. at least 30 min of moderate dynamic exercise on 5 to 7 days per week.	I	A	B
Advice to quit smoking and to offer assistance to all smokers.	I	A	B

^a LoE: based on the effect on BP and/or CV risk profile

^b LoE: based on outcome studies

Perché bisogna valutare le “buone condizioni psico-fisiche?”

“ Patients had to be 80 years of age or older (confirmed by national documentation) with persistent hypertension (defined as a sustained systolic blood pressure of 160 mm Hg). Exclusion criteria included a contraindication to use of the trial medications, accelerated hypertension, secondary hypertension, hemorrhagic stroke in the previous 6 months, heart failure requiring treatment with antihypertensive medication, a serum creatinine level greater than 150 μmol per liter (1.7 mg per deciliter), a serum potassium level of less than 3.5 mmol per liter or more than 5.5 mmol per liter, gout, a diagnosis of clinical dementia, and a requirement of nursing care.

...

***Criteri inclusione/esclusione
HYVET NEJM 358;18***

I pazienti dell'HYVET erano **generalmente in buone condizioni**, per cui le linee guida sottolineano questo fatto quasi a dire che è poco chiaro fino a che livello i dati dell'HYVET possano essere estrapolati ad una popolazione di ottantenni più fragili. La decisione di intraprendere una terapia dovrebbe perciò essere presa caso per caso e i pazienti dovrebbero essere sempre strettamente monitorati durante e dopo l'impostazione della terapia.

PROBLEMA DEL PASSAGGIO DAL TRIAL AL REAL LIFE

Effetti della Terapia Farmacologica Antipertensiva vs. Placebo sugli Eventi Cardiovascolari Morbosi e Mortali: Risultati degli Studi di Intervento Terapeutico

Trial	Popolazione (n)	Condizione clinica	Outcome
Veterans Administration	143	Ipert. severa	Riduzione eventi
VA Cooperative Study	380	Ipert. moderata	Riduzione eventi
Australiano	3.427	Ipert. lieve	Riduzione eventi
Med. Research Council	17.354	Ipert. lieve	Riduzione eventi
EWPHE	840	Ipert. nell'anziano	Riduzione eventi
Coope and Warrender	884	Ipert. nell'anziano	Riduzione eventi
IPPSH	700	Ipert. moderata	Riduzione eventi
STOP	1.627	Ipert. nell'anziano	Riduzione eventi
Med. Research Council II	4.396	Ipert. nell'anziano	Riduzione eventi
SHEP	4.736	Ipert. sist. isolata	Riduzione eventi
STONE	1.632	Ipert. nell'anziano	Riduzione eventi
Syst-Eur	3.000	Ipert. nell'anziano	Riduzione eventi

Randomised double-blind comparison of placebo and active

systolic hypertension

idze, Willem H Birkenhäger,
 Françoise Forette, Gastone Leonetti,
 ko Tuomilehto, Alberto Zanchetti, for the

asked placebo. At three run-in visits
 vas 160–219 mm Hg
patients were randomly assigned to
enalapril 5–20 mg daily and

or matching placebo. End point 1: total stroke

Nature of endpoint	Rate per 1000 patient-years (number of endpoints)		Difference (active minus placebo)	
	Placebo (n=2297)	Active (n=2398)	% rate (95% CI)	p
Non-fatal endpoints				
Stroke	10.1 (57)	5.7 (34)	-44 (-63 to -14)	0.007
Retinal exudates	0 (0)	0.2 (1)
Cardiac endpoints	12.6 (70)	8.5 (50)	-33 (-53 to -3)	0.03
Heart failure	7.6 (43)	4.9 (29)	-36 (-60 to 2)	0.06
Myocardial infarction	5.5 (31)	4.4 (26)	-20 (-53 to 34)	0.40
Renal failure	0.4 (2)	0.5 (3)
Fatal and non-fatal endpoints combined				
Stroke	13.7 (77)	7.9 (47)	-42 (-60 to -17)	0.003
Cardiac endpoints*	20.5 (114)	15.1 (89)	-26 (-44 to -3)	0.03
Heart failure	8.7 (49)	6.2 (37)	-29 (-53 to 10)	0.12
Myocardial infarction	8.0 (45)	5.5 (33)	-30 (-56 to 9)	0.12
All fatal and non-fatal cardiovascular endpoints	33.9 (186)	23.3 (137)	-31 (-45 to -14)	<0.001

*Included fatal and non-fatal heart failure, fatal and non-fatal myocardial infarction, and sudden death (see table 3).

Table 4: **Non-fatal endpoints alone and combined with fatal endpoints**

Active treatment reduced the total rate of stroke from 13.7 to 7.9 endpoints per 1000 patient-years (42% reduction; p=0.003). Non-fatal stroke decreased by 44% (p=0.007). In the active treatment group, all fatal and non-fatal cardiac endpoints, including sudden death, declined by 26% (p=0.03). Non-fatal cardiac endpoints decreased by 33% (p=0.03) and all fatal and non-fatal cardiovascular endpoints by 31% (p<0.001). Cardiovascular mortality was slightly lower on active treatment (-27%, p=0.07), but all-cause mortality was not influenced (-14%; p=0.22).

hyd

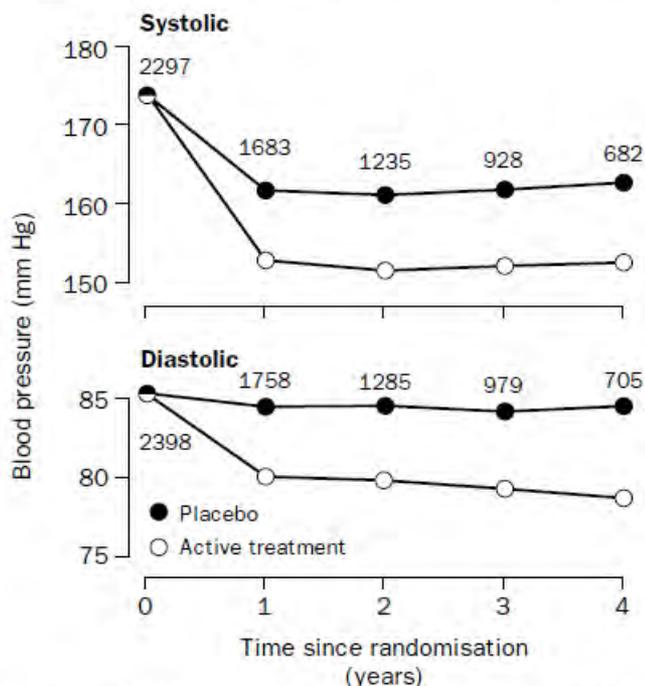


Figure 3: **Average sitting systolic and diastolic blood pressure at randomisation and during follow-up**

Conclusioni...

La finalità della terapia antipertensiva è sia ottenere riduzione dei valori di PA che REGRESSIONE DEL DANNO D'ORGANO

L'approccio al paziente iperteso sia nella fase di diagnosi che nella fase terapeutica deve considerare la persona nella sua interezza, considerando sia il rischio CV globale che le comorbidità

La terapia antipertensiva deve essere TAILORED

- Le linee guida WHO/ISH suggeriscono che **tutti i farmaci antipertensivi** disponibili (**Diuretici, B-Bloccanti, Calcio-Antagonisti, ACE-Inibitori, Alfa bloccanti, Bloccanti Recettoriali Angiotensina II**) **possono essere considerati farmaci di prima scelta, compresi gli anziani** (tenendo sempre conto delle specifiche indicazioni e controindicazioni)
- Le linee guida WHO/ISH suggeriscono di **ridurre i valori pressori nel paziente anziano iperteso sotto i 140/90 mmHg**

- **Anche negli ultraottantenni (dove però vi possono essere gravi patologie associate che influenzano la prognosi-ex: neoplasie) è stata dimostrata l'efficacia clinica della terapia antipertensiva**, per cui è indicata la prosecuzione della terapia anche in questa fascia di età

*riduzione degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali
riduzione degli eventi cerebrovascolari*

possibile riduzione incidenza di demenza

- **Lancet 1999**

Metanalisi ha evidenziato un **beneficio terapeutico** anche negli ultraottantenni

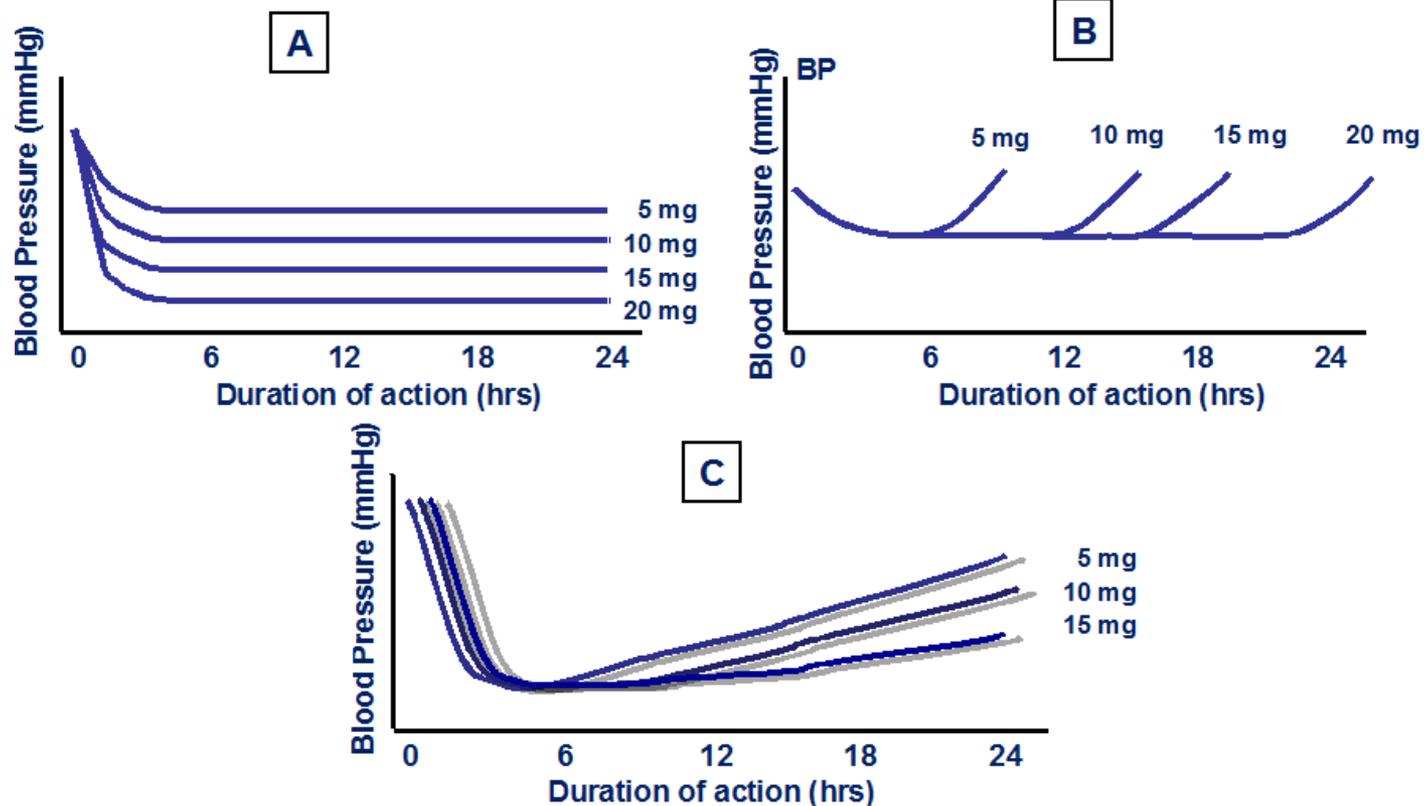
*riduzione degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali
riduzione degli eventi cerebrovascolari
non riduzione della mortalità totale*

- **J Hypertension, 2003**

HYVET Trial

***benefici** indotti dalla terapia antipertensiva sulla morbilità, ma **non** sulla mortalità, nei grandi anziani*

Tener conto della farmacocinetica è di maggiore importanza nell'anziano



Taddei S et al *Am J Cardiovasc Drugs* 2011

Somministrare un farmaco con curva tipo A può essere più sicuro per l'anziano con aumentata stiffness per i motivi spiegati poco fa



Le associazioni farmacologiche precostituite nell'ipertensione arteriosa

Alberto Madureri
U.O. Cardiologia
Spedali Civili Brescia

Quali sono i fattori che condizionano il fatto che un iperteso inizi il trattamento

Da una analisi dei database americani sull'ipertensione è emerso che i fattori associati con una **MAGGIORE PROBABILITA'** di iniziare la terapia sono:

LA GIOVANE ETA' →

PA BASALE →

Al contrario, :

Fumo,

Diabete ,

Ipercolesterolemia

e BMI non predicono l'inizio di terapia

ipertensiva nè tantomeno il raggiungimento dei target

**DANNO D'ORGANO
SUBCLINICO e
MALATTIA CV
CONCLAMATA** →

TABLE 4. Rates of Control to Goal Blood Pressure Levels at Follow-Up by Selected Characteristics

Characteristic	Untreated, Uncontrolled		Treated, Uncontrolled	
	Rate of Control to Goal, %	P	Rate of Control to Goal, %	P
Men	44.7	0.81	37.4	0.026
Women	44.0		30.8	
Age, y				
<55	51.9	<0.001	51.6	<0.001
55-64	42.2		29.5	
≥65	39.1		32.0	
SBP, mm Hg				
<140	63.7	<0.001	62.5	<0.001
140-159	44.2		36.8	
≥160	31.5		25.1	
DBP, mm Hg				
<90	41.9	0.07	31.8	0.002
90-99	48.1		41.8	
≥100	47.7		19.1	
Current smoking	44.8	0.87	40.4	0.11
No current smoking	44.3		32.9	
Diabetes	44.2	0.97	31.8	0.57
No diabetes	44.4		34.1	
Cholesterol, mmol/L (mg/dL)				
<5.20 (200)	45.7	0.72	36.0	0.56
5.20-6.20 (200-239)	43.5		32.9	
≥6.21 (240)	43.6		32.1	
BMI, kg/m ²				
<25	43.1	0.15	35.7	0.35
25-25.9	42.5		31.2	
≥30	48.2		35.4	
LVH	52.9	0.47	51.3	0.02
No LVH	44.3		33.0	
Prevalent CVD	48.2	0.35	37.7	0.14
No prior CVD	44.0		32.5	
Interim CVD	53.3	0.11	38.0	0.32
No interim CVD	43.9		33.2	
Interim initiation of antihypertensive therapy	50.5	0.002	—	—
No interim initiation of therapy	41.7		—	

Eppure.....Buona parte degli ipertesi non è in terapia e, se lo è non raggiunge il target

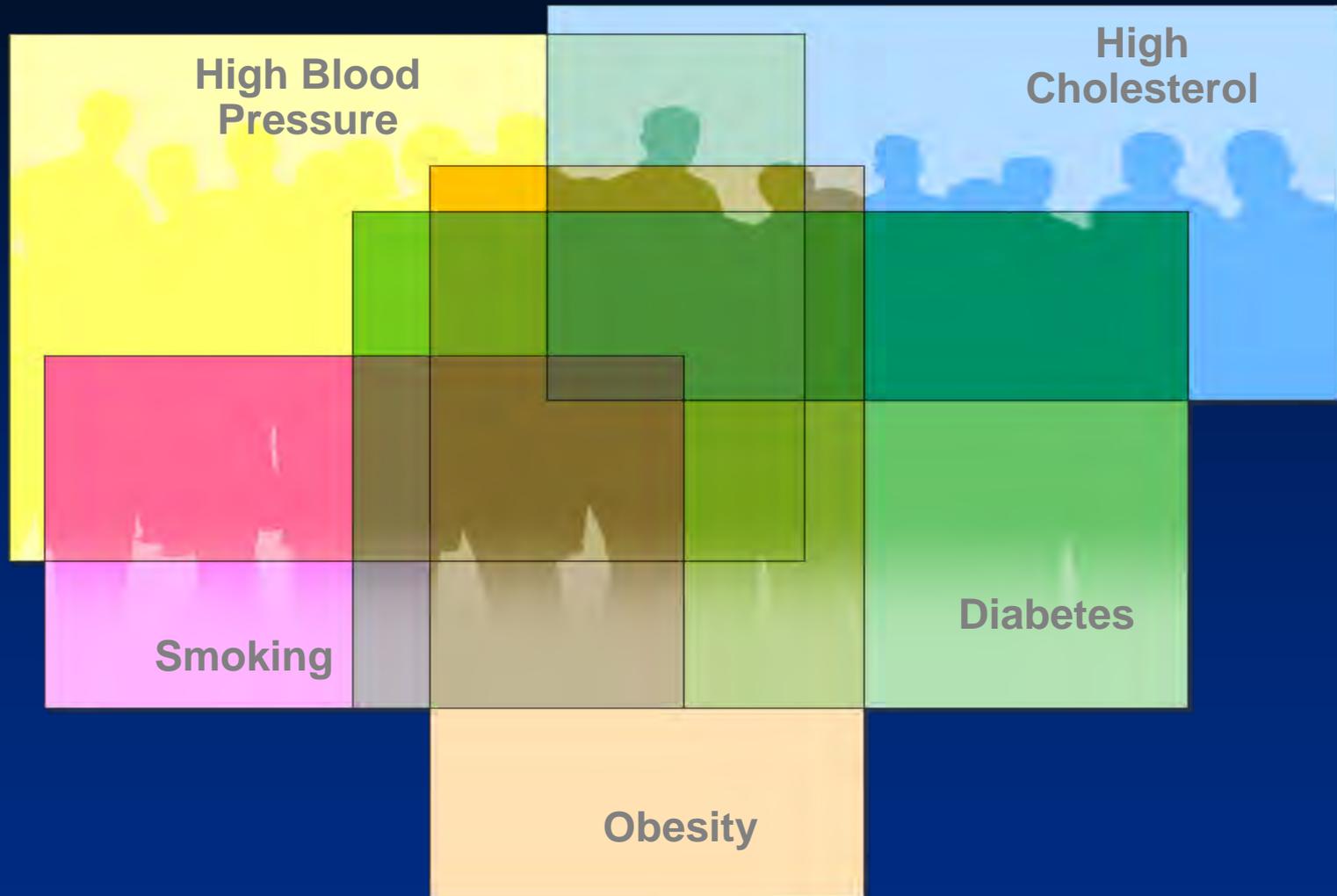
50 milioni di americani sono ipertesi

68% di questi è A CONOSCENZA di essere iperteso

54% di questi è IN TRATTAMENTO

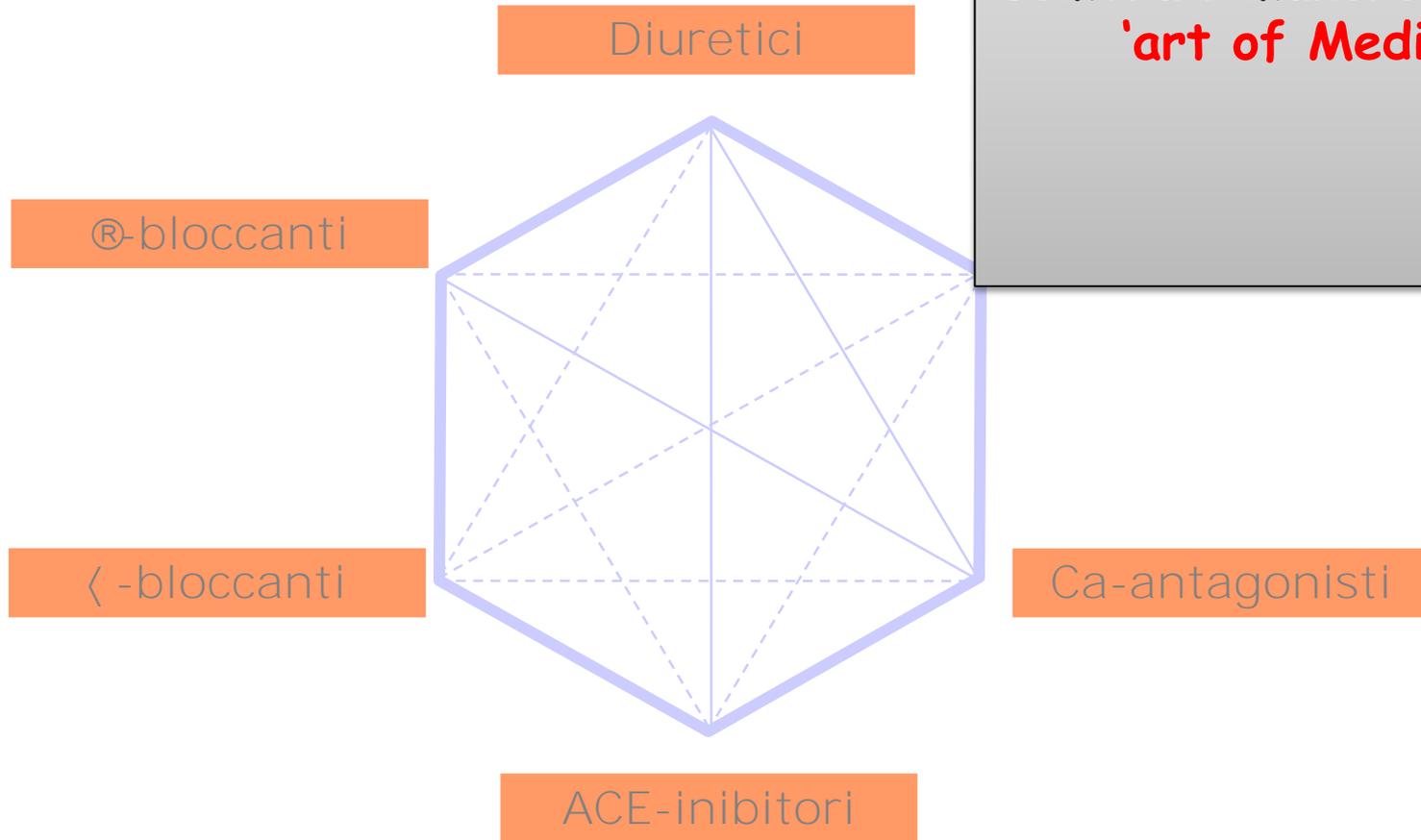
27% di questi raggiunge ALMENO IL TARGET DI 140/90 mHg.

Cardiovascular Disease Risk Factors Overlap



*Chart is not to scale; illustrates overlapping of risk factors

Possibili combinazioni fra le differenti classi dei farmaci antiipertensivi



La dose e la combinazione di farmaci per raggiungere un adeguato controllo pressorio per il singolo paziente sembra rimanere parte dell' **'art of Medicine'** .

Ipertensione sisto-diastolica nell'anziano

European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial (EWPHE) Lancet 1985

840 Pts; randomizzazione a **Idroclortiazide-Triamterene** vs placebo

Gruppo trattato con farmaci attivi:

< mortalità totale (<9%), < ictus totali (< 32%) -riduzione non significativa-

< eventi cardiovascolari (< 38%), < mortalità cardiovascolare (< 27%)

Swedish Trial in Old Patients with Hypertension.
(STOP Hypertension) Lancet 1991

1627 Pts ; età 70-84 anni (*più anziani rispetto agli studi precedenti*)
randomizzazione a **Diuretici tiazidici** o **Beta-bloccante** vs Placebo

Gruppo trattato con farmaci attivi:

< mortalità totale (<43%)

< eventi cardiovascolari combinati (< 40%)

(Ictus-IMA)

- *Benefici del trattamento antipertensivo nei confronti del non trattamento o del placebo*
- Farmaci di prima scelta: *diuretico* o *B-bloccante*

Recente Metanalisi:

> effetto protettivo nei confronti degli eventi cardiovascolari dei diuretici vs B-Bloccanti

Nella maggioranza degli Studi viene utilizzata associazione diuretico/B-Bloccante

Altre classi di farmaci:

*paragonare "vecchi" e "nuovi" farmaci
anti-ipertensivi*

- **Studio ALLHAT (JAMA 2002):**

Trial non specificamente per pazienti ipertesi anziani, con un numero considerevole in età 65-84 pazienti, il più grande studio nell'anziano in quegli anni

Diuretico, Calcio-antagonista, ACE -Inibitore
effetti simili sugli eventi cardiovascolari in pazienti > 65 anni

diuretici :superiori, non significativamente, nella prevenzione dello Scompenso Cardiaco e Stroke

- **Studio LIFE (Lancet 2002)**

Pazienti ipertesi, IVSx, età 55-80 anni

Losartan è più efficace vs Atenololo nel ridurre gli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari (soprattutto Ictus).

Benefici in pazienti ad alto rischio,oltre a quelli derivanti dal 'semplice' calo pressorio.

- Possibili meccanismi: neutralità lipidica, riduzione dell' IVSx, miglioramento della sensibilità all' Insulina, influenza sul processo aterosclerotico (stabilità di placca, funzione endoteliale)

ALLHAT

- **Ca-antagonisti** (rappresentati dall'amlodipina), **ACE-inibitori** (rappresentati dal lisinopril) e **Diuretici tiazidici** (rappresentati dal clortalidone) presentano nel paziente iperteso **uguale efficacia nel ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari morbosi e/o mortali**
- **I Diuretici tiazidici** hanno maggiore efficacia rispetto agli ACE-inibitori nel ridurre l'incidenza di ictus, angina e di interventi di rivascolarizzazione coronarica
- **I Diuretici** hanno maggiore efficacia rispetto ai Ca-antagonisti nel ridurre l'incidenza di scompenso cardiaco (eventi fatali e non fatali)

ALLHAT

- *Gli effetti di protezione cardiovascolare dei diversi farmaci antipertensivi sono simili tra loro*
- **I Diuretici tiazidici dovrebbero rappresentare l'approccio terapeutico di prima scelta nel paziente iperteso, in quanto:**
 - **riducono efficacemente i valori pressori**
 - **riducono l'incidenza di eventi cardiovascolari**
 - **presentano un basso costo economico e un elevato profilo di tollerabilità**
- **In un elevato numero di pazienti ipertesi è necessaria una terapia farmacologica di associazione, di cui i Diuretici dovrebbero essere una componente**

- ***Studio ANBP 2 (Australian National Blood Pressure study- 2003)***

Metà anni 1990; valuta i benefici di **ACE -Inibitore vs Diuretici** nel trattamento dell' Ipertensione Arteriosa nell'anziano

1594 MMG operanti in Australia, 6083 pazienti randomizzati. Criteri di inclusione: PAS \geq 160 e/o PAD \geq 90 mmHg (se PAS \geq 140 mmHg) . Criteri di esclusione: nessuna morbidità cardiovascolare negli ultimi 6 mesi

La scelta di Ace-Inibitore o diuretico e la dose iniziale erano a discrezione del MMG

Dose titration o aggiunta di altri farmaci come B-Bloccanti, Calcio-Antagonisti, e Alfa-bloccanti erano raccomandati in entrambi i gruppi e a discrezione del MMG

Primary End-point: tutti gli eventi cardiovascolari o morte per ogni causa

- ***Studio ANBP 2 (Australian National Blood Pressure study)***

Risultati:

- *Riduzioni dei valori pressori clinicamente rilevanti ed altamente significativi della stessa entità sono state osservate sia nel gruppo Ace-Inibitore che nel gruppo diuretico.*
- ***Ace-Inibitori: riduzione 11% di tutti gli eventi cardiovascolari o morte rispetto ai diuretici (p:0.05)***
 - *Ace-Inibitori: riduzione 14% di tutti i primi eventi cardiovascolari non fatali rispetto ai diuretici (p:0.03),*
 - *Ace-Inibitori: riduzione 32% nei primi IMA non fatali (p:0.05)*
- ***Nessuna differenza fra i 2 trattamenti negli eventi cardiovascolari fatali, ad eccezione degli Strokes fatali, che erano più frequenti nel gruppo Ace-Inibitori***
- *I maschi presentavano almeno il doppio degli eventi rispetto alle femmine; i benefici degli Ace-Inibitori erano più evidenti nei maschi che nelle femmine*

Studio ANBP 2

- Studio condotto interamente nel *setting della pratica familiare*, dove vengono trattati pazienti più anziani che nella maggioranza dei Trials e dove il MMG ha la responsabilità di trattare il paziente in termini di cambi di dosaggio, scelta di terapia addizionale, per controllare l'ipertensione, dove era richiesta una combinazione di farmaci.
- Questi risultati riflettono *il setting del 'real world' in pazienti ipertesi, anziani*, relativamente sani.
- Lo Studio suggerisce che l'Ace-Inibizione può avere effetti benefici anche nei pazienti ipertesi anziani, oltre agli effetti 'semplici' sul calo pressorio
- In conclusione, *un modesto vantaggio di sopravvivenza per la terapia basata sugli Ace-Inibitori, rispetto alla terapia diuretica*, è stata osservata nei pazienti anziani *nonostante simili riduzioni di valori pressori*.
- Il MMG utilizza un'ampia varietà di farmaci anti-ipertensivi di varie classi, per abbassare i valori pressori, ed in molti pazienti verrà utilizzato più di un farmaco per raggiungere un adeguato *controllo pressorio*

Terapia antipertensiva nell'anziano

IMMAGINE MONTE BALDO

Beta-Bloccanti

B bloccanti di I
generazione
Non selettivi
Senza effetti
aggiuntivi

- Propanololo
- Timololo
- Pindololo
- Nadololo

B bloccanti di II
generazione
Selettivi
Senza effetti
aggiuntivi

- Atenololo
- Acebutololo
- Metoprololo
- Esmololo
- Bisoprololo

B bloccanti di III
generazione
Non selettivi
Con effetti
aggiuntivi

- Carvedilolo
- Labetalolo

B bloccanti di III
generazione
Selettivi
con effetto
aggiuntivo

Table 12 Use of β -blockers in the treatment of hypertension: guidelines

Setting/indication	Class	Level	Ref.
To control BP	I	A	52, 56, 57
After MI, in ischaemia, tachyarrhythmias, heart failure	I	A	52, 57, 188

MI: Myocardial Infarction; BP: Blood Pressure.

Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers , *European Heart Journal* (2004) 25, 1341–1362

I beta bloccanti sono di scelta nei pazienti con ANGINA PECTORIS, INFARTO MIOCARDICO IN ATTO O PREGRESSO, SCOMPENSO CARDIACO, TACHIARITMIE, GLAUCOMA, GRAVIDANZA

I Calcio Antagonisti

I ca antagonisti si sono rivelati farmaci molto efficaci per ridurre la PAD > PAS a tutte le età , in tutte le razze

Lancet 355; 1955, 2000

<i>Calcium antagonist and diuretic combination</i>				
FEVER ²⁶⁹	D + placebo	Hypertensives	-4	-27% CV events ($P < 0.001$)
ELSA ¹⁸⁶	BB + D	Hypertensives	0	NS difference in CV events
CONVINCE ⁴⁵⁸	BB + D	Hypertensives with risk factors	0	NS difference in CV events
VALUE ⁴⁵⁶	ARB + D	High-risk hypertensives	-2.2	-3% CV events ($P = NS$)

European Heart Journal (2013) 34, 2159–2219

Alcune metanalisi suggeriscono che i calcio antagonisti siano più efficaci di altri antipertensivi nella prevenzione dello stroke

BMJ 2009;338:b1665.

Indicazioni e vantaggi dei Calcio antagonisti

Calcium antagonists (dihydropyridines)

- Isolated systolic hypertension (elderly)
- Angina pectoris
- LV hypertrophy
- Carotid/ Coronary Atherosclerosis
- Pregnancy
- Hypertension in blacks

Calcium antagonists (verapamil/diltiazem)

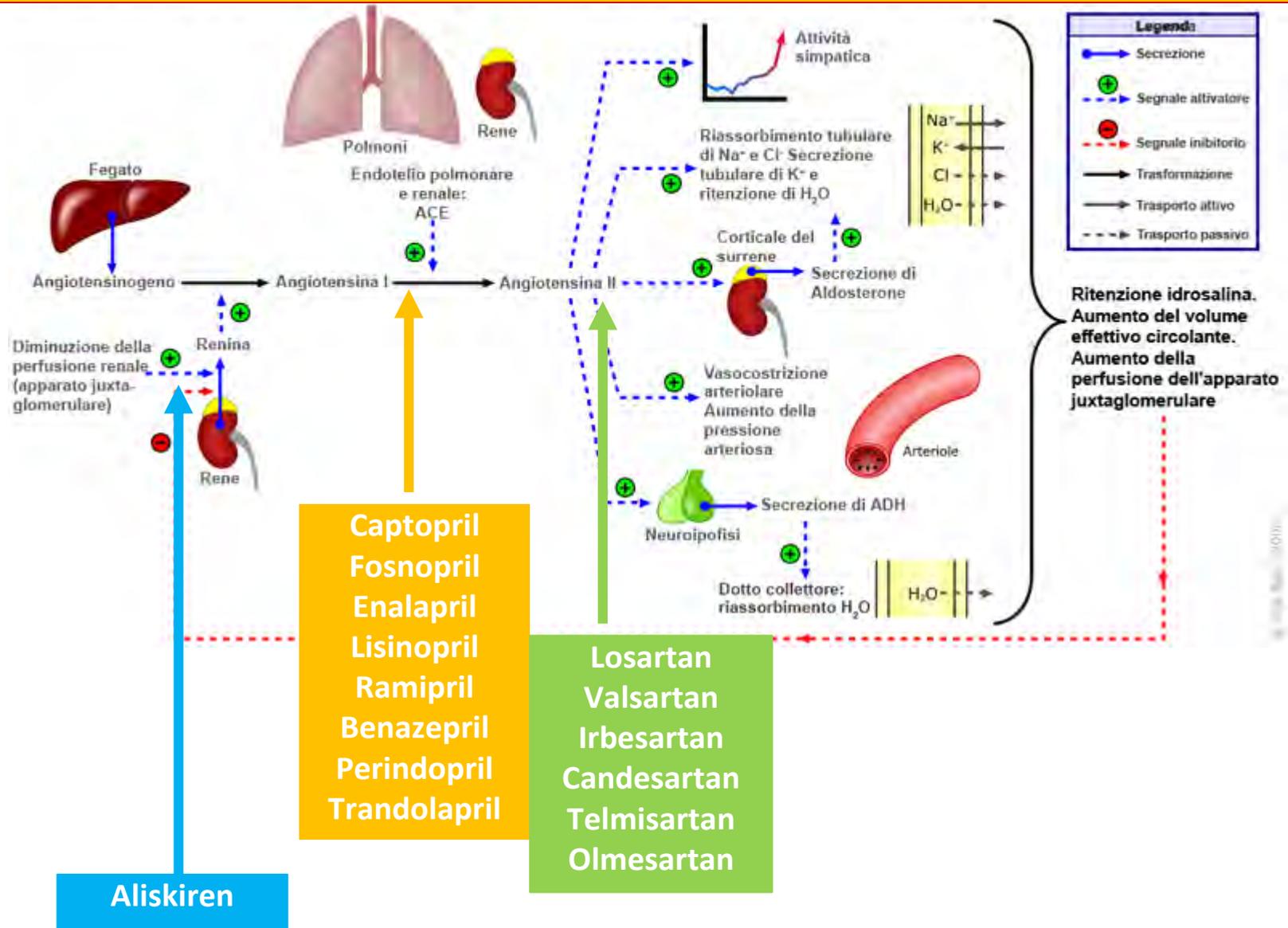
- Angina pectoris
- Carotid atherosclerosis
- Supraventricular tachycardia

Vantaggi/benefici dei Ca-Antagonisti

- Buona tollerabilità in tutti i gruppi d'età
- Adatti per l'uso in un'ampia tipologia di pazienti
 - Vasoselettività
 - Efficacia
- Dosaggio una volta al giorno con controllo 24h
 - Poche interazioni
- Possibile combinazione con altri ipertensivi

Inibitori del sistema RAAS

3 siti di blocco



Inibitori del sistema RAAS

ACE-I and diuretic combination

PROGRESS ²⁹⁶	Placebo	Previous stroke or TIA	-9	-28% strokes ($P < 0.001$)
ADVANCE ²⁷⁶	Placebo	Diabetes	-5.6	-9% micro/macro vascular events ($P = 0.04$)
HYVET ²⁸⁷	Placebo	Hypertensives aged ≥ 80 years	-15	-34% CV events ($P < 0.001$)
CAPP ⁴⁵⁵	BB + D	Hypertensives	+3	+5% CV events ($P = NS$)

Angiotensin receptor blocker and diuretic combination

SCOPE ⁴⁵⁰	D + placebo	Hypertensives aged ≥ 70 years	-3.2	-28% non fatal strokes ($P = 0.04$)
LIFE ⁴⁵⁷	BB + D	Hypertensives with LVH	-1	-26% stroke ($P < 0.001$)

European Heart Journal (2013) 34, 2159–2219

METANALISI COMPLESSIVA condotta analizzando 12124 pazienti arruolati in 4 trial, ha

concluso che l'utilizzo di ACE inibitori comporta

- 30% ictus

-20% CAD

-21% Eventi cardiovascolari maggiori

Lancet 2000;355:1955–64

Ace-i per la prevenzione secondaria nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare

Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease

Table 7 Use of ACE-I in secondary prevention: guidelines

Setting/indication	Class	Level	Ref.
High-risk patients (evidence of cardiovascular disease or diabetes and one other risk factor)	I	A	34, 90

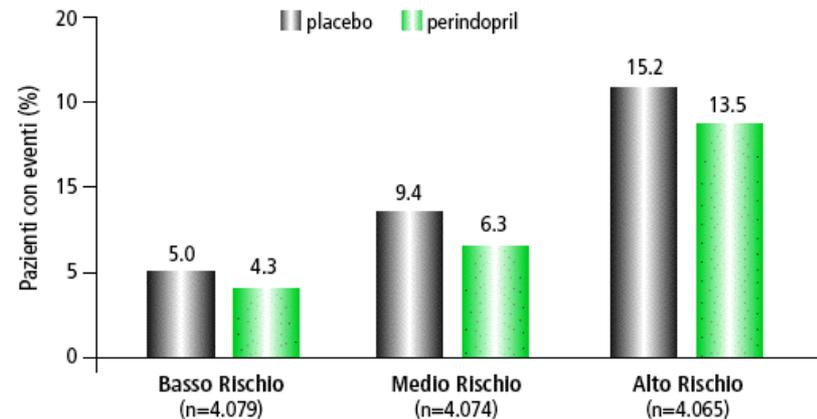
European Heart Journal (2004) 25, 1454–1470

Trial HOPE Circulation 2003;107:1284–90. Arruolati 9297 pazienti AD ALTO RISCHIO CV (malattia arteriosa confermata oppure diabete e un altro fattore di rischio). In questi pazienti RAMIPRIL ha abbassato la mortalità per tutte le cause (dal 12,2% al 10,4% in 5 anni) senza determinare enormi variazioni della PA

Trial EUROPA: Lancet 2003;362: 782–8. Perindopril riduce incidenza di endpoint primario a qualsiasi livello di rischio CV

Ruolo vascolare protettivo degli ace inibitori , probabilmente legato al miglioramento della funzione endoteliale

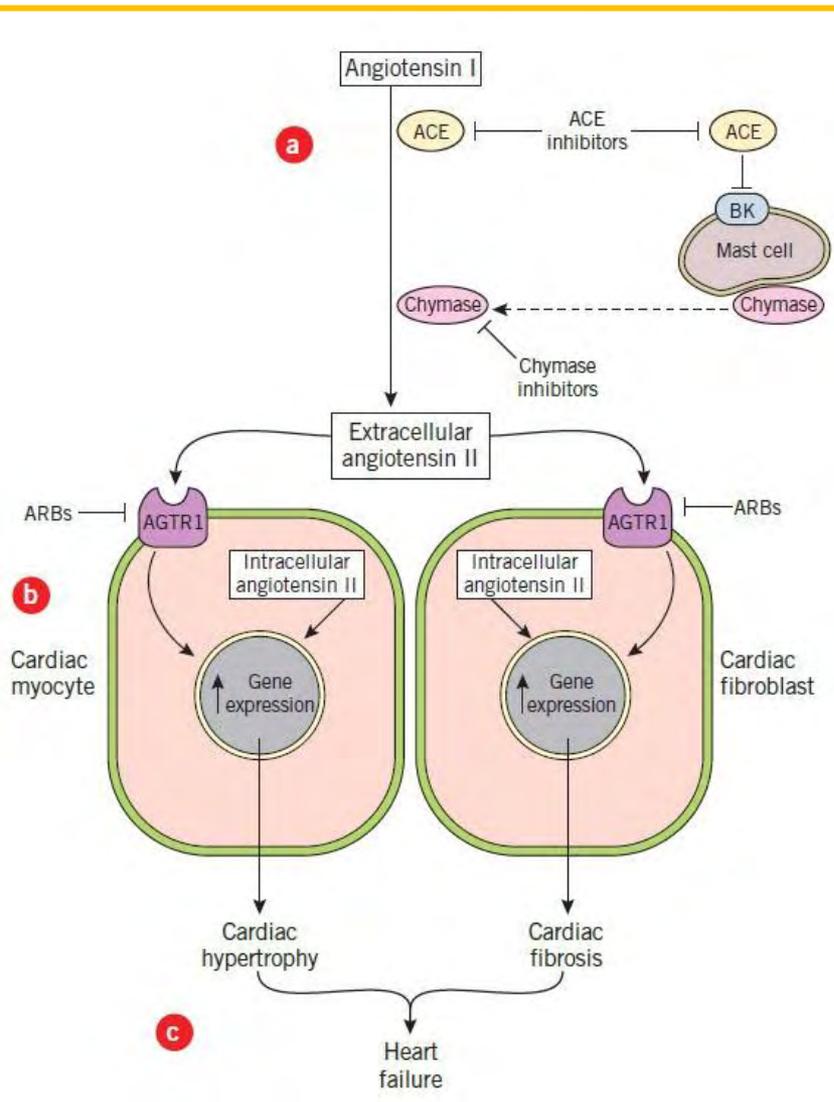
Studio EUROPA: incidenza dell'end-point primario in funzione del rischio cardiovascolare



Modificata da Deckers, et al. 2005

Figura 1. Incidenza dell'obiettivo primario composto nei diversi sottogruppi di pazienti dello studio EUROPA, in relazione al profilo di rischio cardiovascolare.

Blocco più distale del RAS: I sartani



- I sartani bloccano più a valle il SRAA , perciò sono efficaci anche nei pazienti con il fenomeno dell’Ace-escape
- Inoltre non determinano un aumento della bradichinina per cui non determinano tosse e angioedema

Indicazione all’utilizzo dei Sartani e degli ACE inibitori secondo le Linee Guida ESC/AHA 2007

ACE inhibitors

- Heart failure
- LV dysfunction
- Post-myocardial infarction
- Diabetic nephropathy
- Non-diabetic nephropathy
- LV hypertrophy
- Carotid atherosclerosis
- Proteinuria/
Microalbuminuria
- Atrial fibrillation
- Metabolic syndrome

Angiotensin receptor antagonists

- Heart failure
- Post-myocardial infarction
- Diabetic nephropathy
- Proteinuria/Microalbuminuria
- LV hypertrophy
- Atrial fibrillation
- Metabolic syndrome
- ACEI-induced cough

LIFE: Losartan vs Atenololo

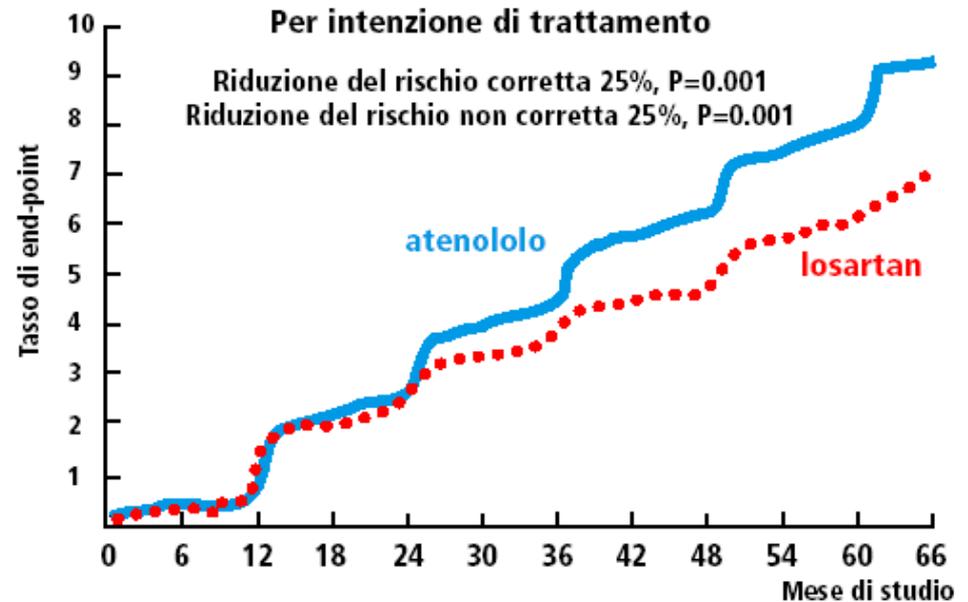
Losartan è più efficace di Atenololo nel ridurre la mortalità per cause cardiovascolari e riduce l'insorgenza di Diabete Mellito

1.195 pazienti con diabete ,
ipertensione e segni di
ipertrofia ventricolare sinistra
sono stati assegnati al
trattamento con il Losartan (n =
586) o con l'Atenololo (n = 609
).

I pazienti sono stati tenuti sotto
osservazione per almeno 4 anni
, in media 4,7 anni.

End point primario: mortalità e morbidità cardiovascolare
(morte CV, IMA, stroke)

È stato raggiunto maggiormente nei pazienti in tp con
atenololo (RR = 0.61; 95% IC 0.45-0.84; p= 0.002)



Dalhöf B, et al. Lancet. 2002;359:995-1003.
Presentata da B Dalhöf al American College of Cardiology
Sessione Scientifica Late-Breaking Clinical trials III, 2002.

Telmisartan vs Ramipril : ONTARGET trial

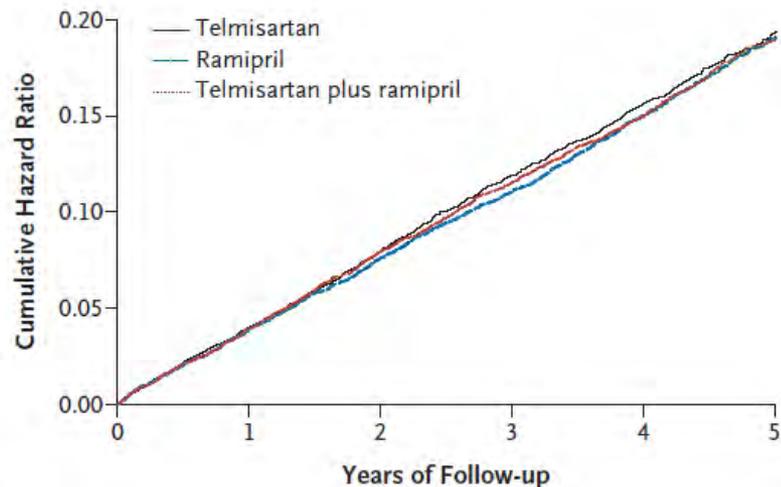
Pazienti ad alto rischio, diabetici, senza scompenso cardiaco

8576 pazienti erano randomizzati a Ramipril 10 mg/die

8542 pazienti ricevevano Telmisartan 80 mg /die

8502 Telmisartan 80 mg + Ramipril 10 mg

END POINT composto primario:
MORTALITA' per CAUSE CARDIOVASCOLARI, IMA,
STROKE,
OSPEALIZZAZIONE per SCOMPENSO CARDIACO

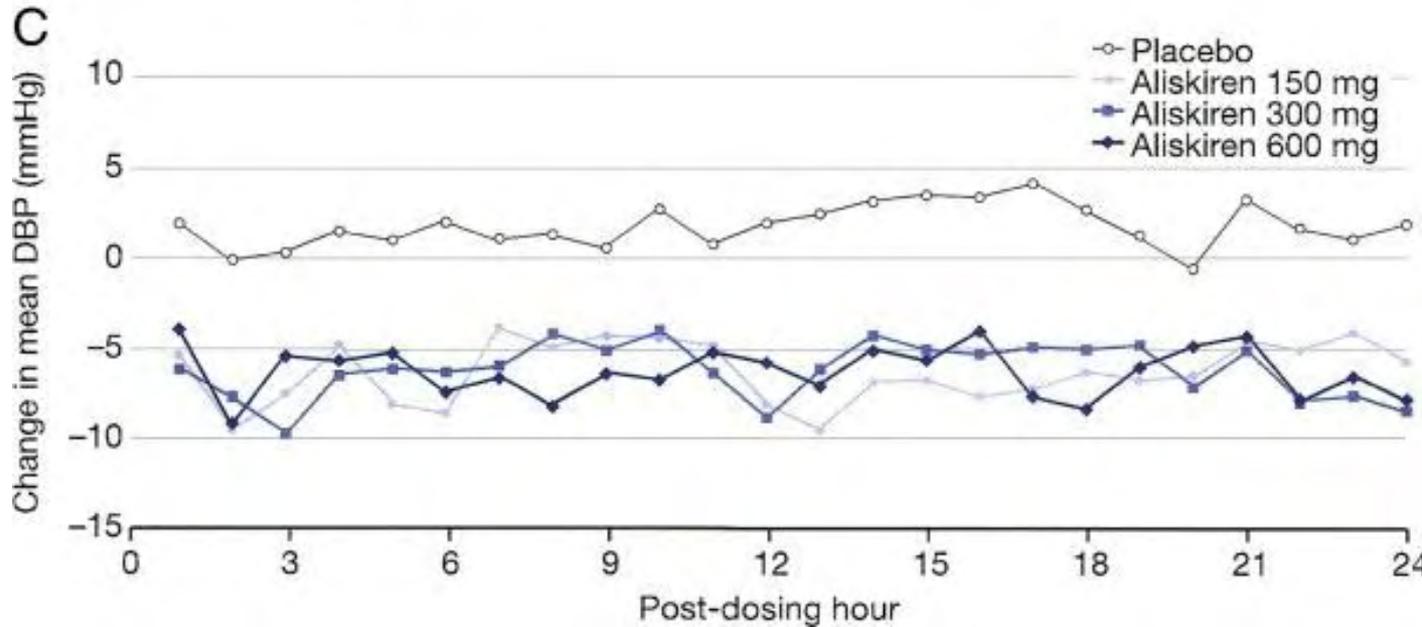
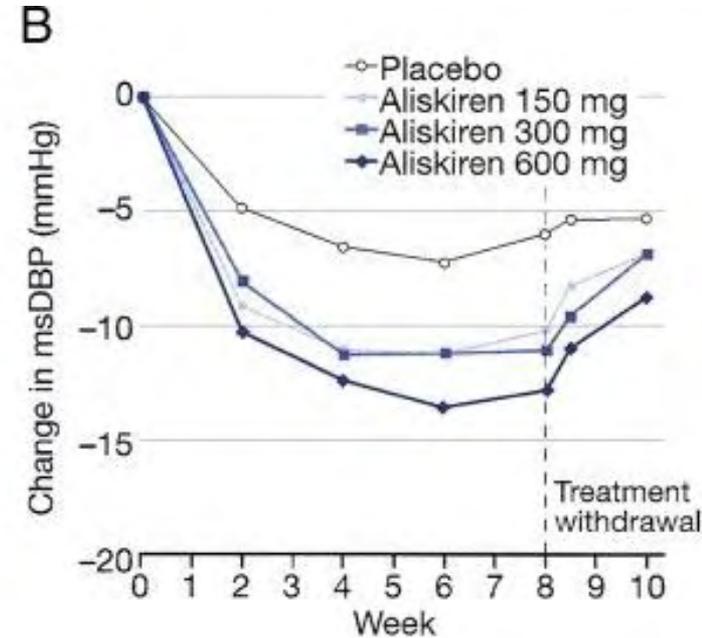
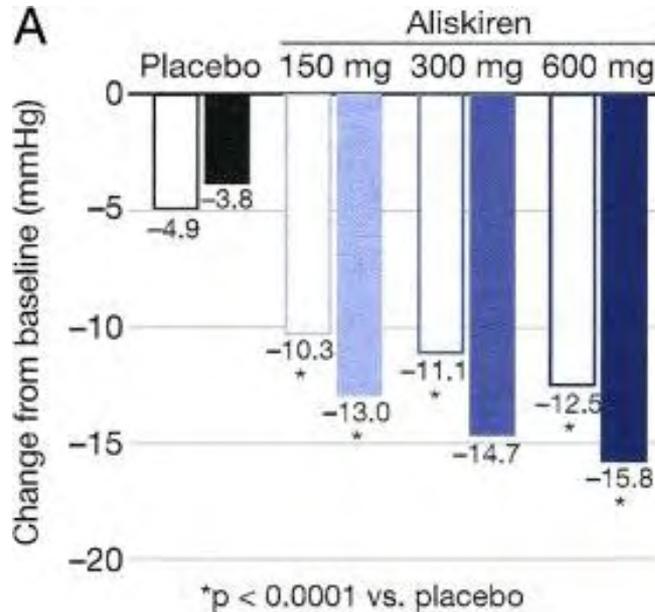


No. at Risk						
Telmisartan	8542	8177	7778	7420	7051	1687
Ramipril	8576	8214	7832	7472	7093	1703
Telmisartan plus ramipril	8502	8133	7738	7375	7022	1718

Il trial ha dimostrato la NON INFERIORITA' del Telmisartan rispetto al Ramipril nel raggiungimento dell'end point primario e ha dimostrato che l'ASSOCIAZIONE dei due farmaci non diminuisce l'incidenza dell'end-point I, bensì aumenta l'incidenza di effetti collaterali

Aliskiren: inibitore diretto della renina

L'Aliskiren è efficace in monoterapia per ridurre i livelli di PAS e PAD



Effects of Aliskiren, 150 to 600 mg, and Placebo on Blood Pressure in Patients With Mild-to-Moderate Hypertension

- La dose e la combinazione di farmaci per raggiungere un adeguato controllo pressorio per il singolo paziente sembra rimanere parte dell' 'art of Medicine' .
- La 'scienza' ha dimostrato che ridurre i valori pressori con ogni farmaco ha benefici effetti per la sopravvivenza a lungo termine nei pazienti ipertesi.

scooter

*La dose e la combinazione di farmaci per raggiungere un adeguato controllo pressorio per il singolo paziente sembra rimanere parte dell' **'art of Medicine'** .*



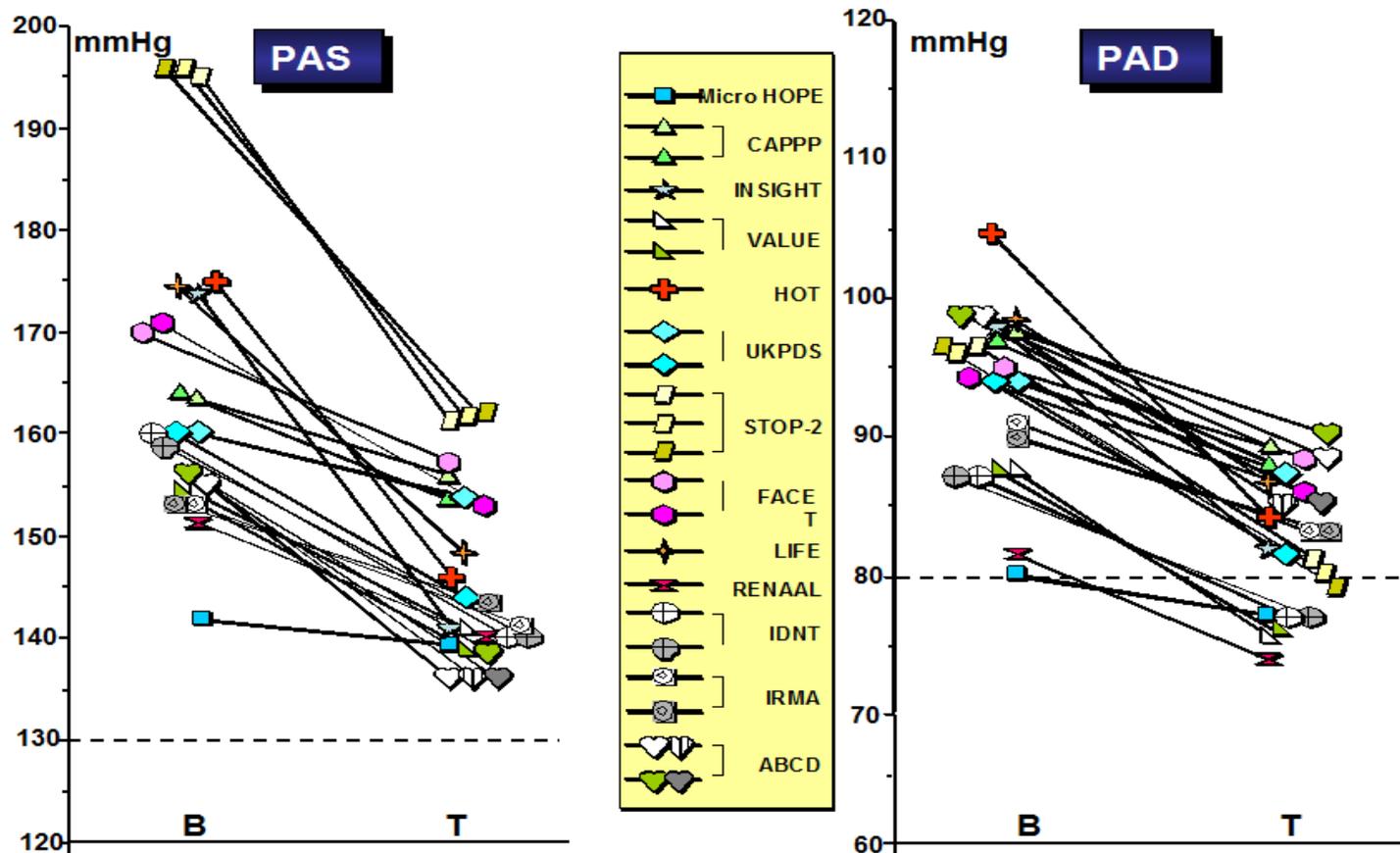
Grazie per l'attenzione...

Efficacia dei farmaci antipertensivi in 35 anni di studi clinici

Meta-analisi su larga scala dei dati disponibili confermano che le principali classi di farmaci antiipertensivi e cioè i diuretici, gli ACE-inibitori, i calcioantagonisti, gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina e i beta-bloccanti

non differiscono significativamente **per la loro capacità** nel ridurre la PA nell'ipertensione.

CAMBIA IL RAPPORTO DOSE RISPOSTA DEL SINGOLO FARMACO, MA IL RISULTATO FINALE è lo stesso



A ciascuno Il farmaco “più adatto”

NON ESISTONO FARMACI di PRIMA, SECONDA , TERZA SCELTA per il paziente MEDIO, piuttosto esiste il **farmaco più adatto per una condizione clinica**
Ogni classe ha sia controindicazioni che effetti favorevoli in determinate situazioni cliniche.

LA SCELTA DEVE TENER **CONTO DI:**

Pregresse esperienze di quel paziente con un farmaco

Effetti dei farmaci antipertensivi sui fattori di rischio cardiovascolare (es: B bloccanti e diabete)

Presenza di danno d'organo sublinico, malattia conclamata (cardiaca, renale, vascolare)

Presenza di altri disturbi che possono controindicare l'uso di una classe di farmaci

I costi del farmaco

A ciascuno il farmaco “più adatto”

Danno d'organo subclinico

Ipertrofia ventricolare sinistra

ACE I, CA, ARB

ATS asintomatica

CA, ACE i

Microalbuminuria

ACE i, ARB

Disfunzione renale (Proteinuria o riduz.VFG)

ACEi, ARB

Evento clinico

Pregresso stroke

Qualsiasi agente, purchè abbassi PAS e PAD

Pregresso IMA

BB, ACEi, ARB, MRA

Scompenso cardiaco

BB, diuretici, ACE i, MRA, ARB

Fibrillazione atriale ricorrente parossistica

ACE i, ARB

Fibrilazione atriale permanente

BB, CA non diiropiridinici

ESRD/Proteinuria

ACEi, ARB, Diuretici

Arteriopatia periferica

CA

Condizioni associate

Iperensione arteriosa sistolica isolata nell'anziano

Diuretici, CA

Sindrome metabolica

ACEi, ARB, CA

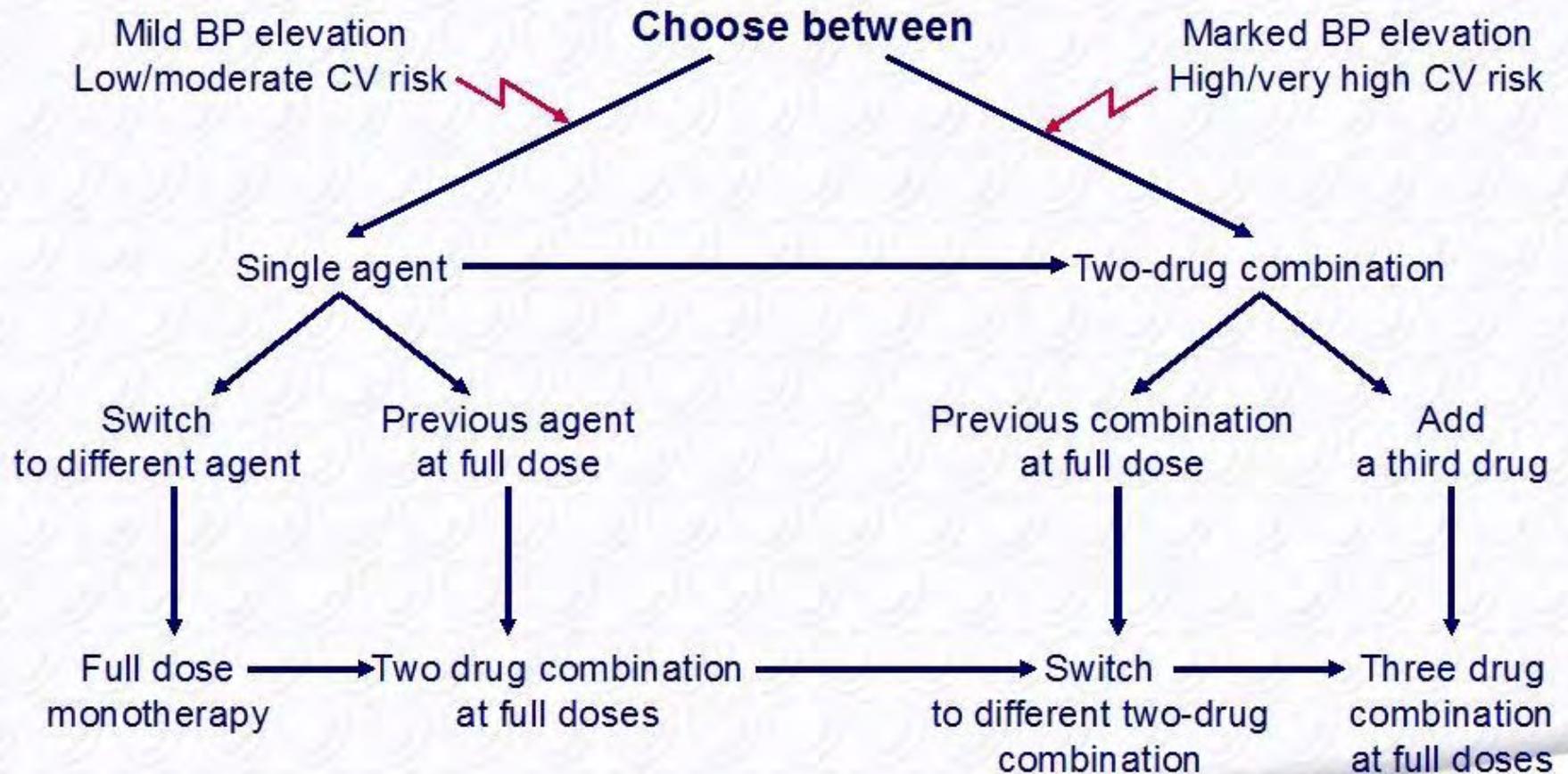
Esc Guidelines Hypertension 2013

Flow Chart - linee guida ESC 2013

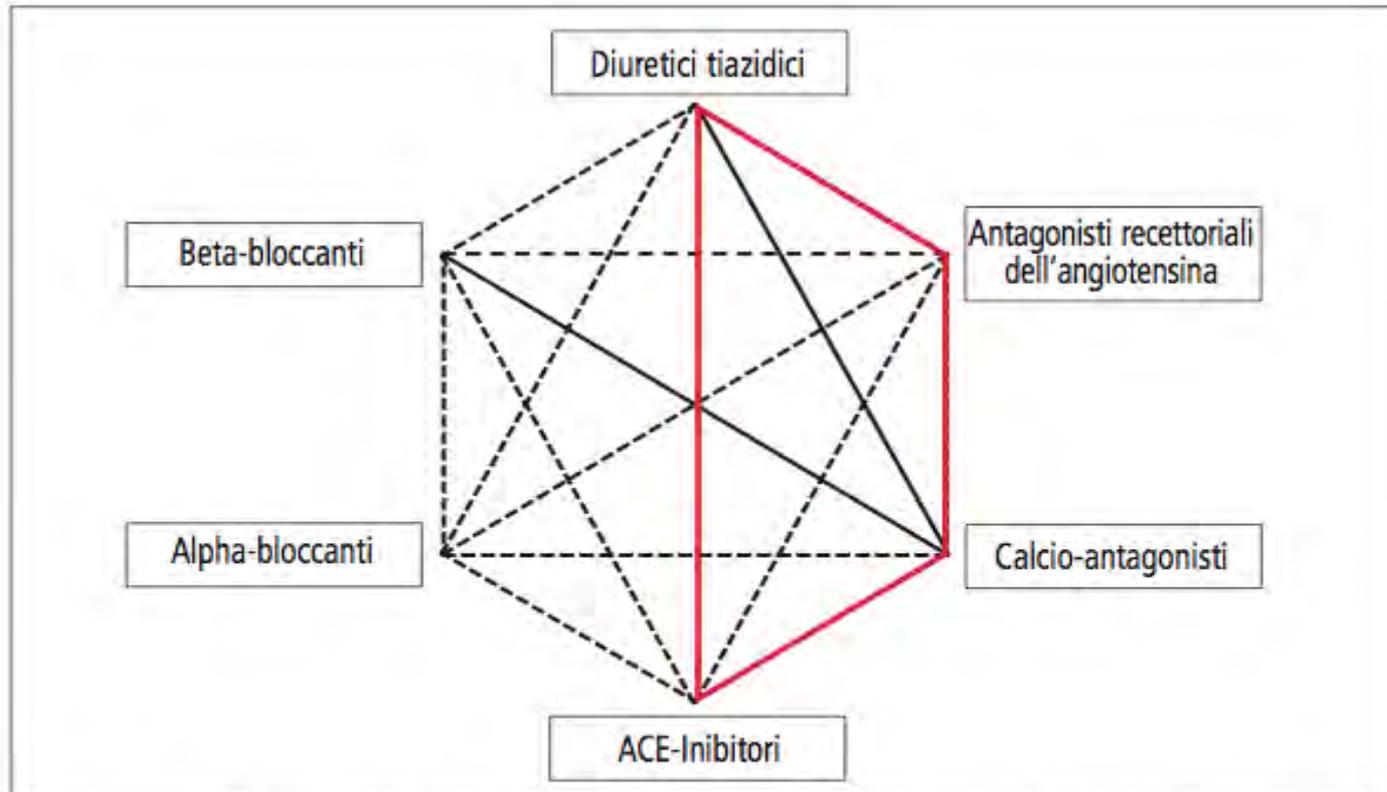


Monotherapy vs drug combination therapy

Moving from a less intense to a more intense therapeutic strategy to achieve target blood pressure



Terapia di associazione



Possibili terapie di combinazione secondo le raccomandazioni delle linee guida per il trattamento dell'ipertensione arteriosa.

In rosso sono rappresentate le terapie che hanno maggiore beneficio in termini di morbilità e mortalità cardiovascolare e di tollerabilità negli studi clinici più recenti

Terapia di associazione

ACE-I and diuretic combination

PROGRESS ²⁹⁶	Placebo	Previous stroke or TIA	-9	-28% strokes ($P < 0.001$)
ADVANCE ²⁷⁶	Placebo	Diabetes	-5.6	-9% micro/macro vascular events ($P = 0.04$)
HYVET ²⁸⁷	Placebo	Hypertensives aged ≥ 80 years	-15	-34% CV events ($P < 0.001$)
CAPP ⁴⁵⁵	BB + D	Hypertensives	+3	+5% CV events ($P = NS$)

Angiotensin receptor blocker and diuretic combination

SCOPE ⁴⁵⁰	D + placebo	Hypertensives aged ≥ 70 years	-3.2	-28% non fatal strokes ($P = 0.04$)
LIFE ⁴⁵⁷	BB + D	Hypertensives with LVH	-1	-26% stroke ($P < 0.001$)

Calcium antagonist and diuretic combination

FEVER ²⁶⁹	D + placebo	Hypertensives	-4	-27% CV events ($P < 0.001$)
ELSA ¹⁸⁶	BB + D	Hypertensives	0	NS difference in CV events
CONVINCE ⁴⁵⁸	BB + D	Hypertensives with risk factors	0	NS difference in CV events
VALUE ⁴⁵⁶	ARB + D	High-risk hypertensives	-2.2	-3% CV events ($P = NS$)

ACE-I and calcium antagonist combination

SystEur ⁴⁵¹	Placebo	Elderly with ISH	-10	-31% CV events ($P < 0.001$)
SystChina ⁴⁵²	Placebo	Elderly with ISH	-9	-37% CV events ($P < 0.004$)
NORDIL ⁴⁶¹	BB + D	Hypertensives	+3	NS difference in CV events
INVEST ⁴⁵⁹	BB + D	Hypertensives with CHD	0	NS difference in CV events
ASCOT ⁴²³	BB + D	Hypertensives with risk factors	-3	-16% CV events ($P < 0.001$)
ACCOMPLISH ⁴¹⁴	ACE-I + D	Hypertensives with risk factors	-1	-21% CV events ($P < 0.001$)

Terapia di associazione

<i>BB and diuretic combination</i>				
Coope & Warrender ^{453*}	Placebo	Elderly hypertensives	-18	-42% strokes ($P < 0.03$)
SHEP ⁴⁴⁹	Placebo	Elderly with ISH	-13	-36% strokes ($P < 0.001$)
STOP ⁴⁵⁴	Placebo	Elderly hypertensives	-23	-40% CV events ($P = 0.003$)
STOP 2 ⁴⁶⁰	ACE-I or CA	Hypertensives	0	NS difference in CV events
CAPP ⁴⁵⁵	ACE-I + D	Hypertensives	-3	-5% CV events ($P = NS$)
LIFE ⁴⁵⁷	ARB + D	Hypertensives with LVH	+1	+26% stroke ($P < 0.001$)
ALLHAT ⁴⁴⁸	ACE-I + BB	Hypertensives with risk factors	-2	NS difference in CV events
ALLHAT ⁴⁴⁸	CA + BB	Hypertensives with risk factors	-1	NS difference in CV events
CONVINCE ⁴⁵⁸	CA + D	Hypertensives with risk factors	0	NS difference in CV events
NORDIL ⁴⁶¹	ACE-I + CA	Hypertensives	-3	NS difference in CV events
INVEST ⁴⁵⁹	ACE-I + CA	Hypertensives with CHD	0	NS difference in CV events
ASCOT ⁴²³	ACE-I + CA	Hypertensives with risk factors	+3	+16% CV events ($P < 0.001$)

Combination of two renin-angiotensin-system blockers /ACE-I + ARB or RAS blocker + renin inhibitor

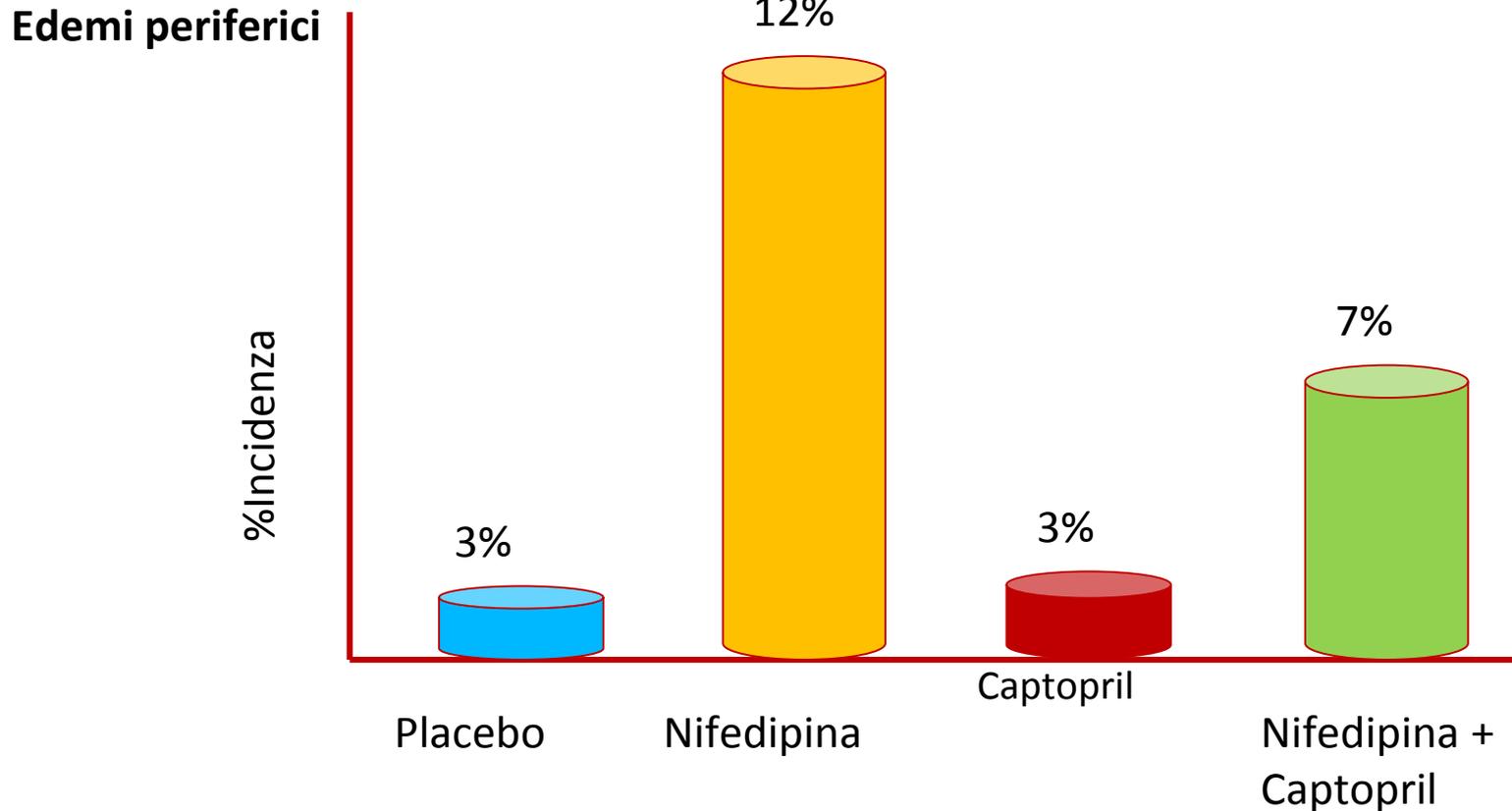
ONTARGET ⁴⁶³	ACE-I or ARB	High-risk patients	-3	More renal events
ALTITUDE ⁴³³	ACE-I or ARB	High-risk diabetics	-1.3	More renal events

<p>The combination of two antagonists of the RAS is not recommended and should be discouraged.</p>	III	A	331, 433, 463
--	-----	---	---------------

Criteri per una associazione che funzioni

1. Associare farmaci con lo stesso profilo farmacocinetico in termini di tempo di picco e di durata d'azione
2. Associare farmaci che hanno meccanismi d'azione diversi, ma complementari
3. L'efficacia antiipertensiva dell' associazione deve essere superiore all' efficacia di ciascun singolo componente (effetto additivo o di potenziamento)
4. L'associazione deve minimizzare gli effetti collaterali indesiderati

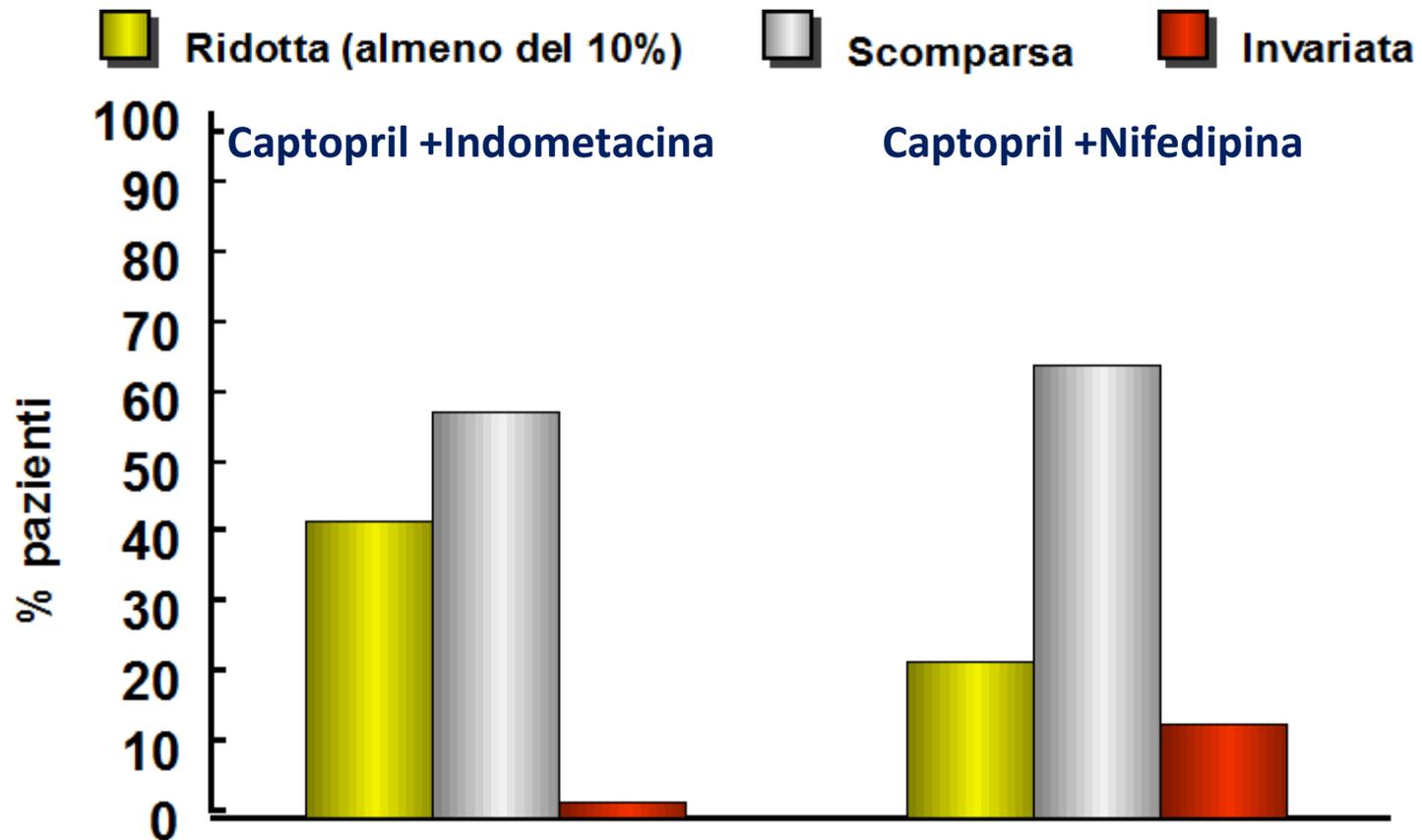
Effetto degli ACE-Inibitori sull'incidenza dell'edema provocato da CA-Antagonisti in pazienti ipertensivi



Salveti et al, J Hypertens 1997

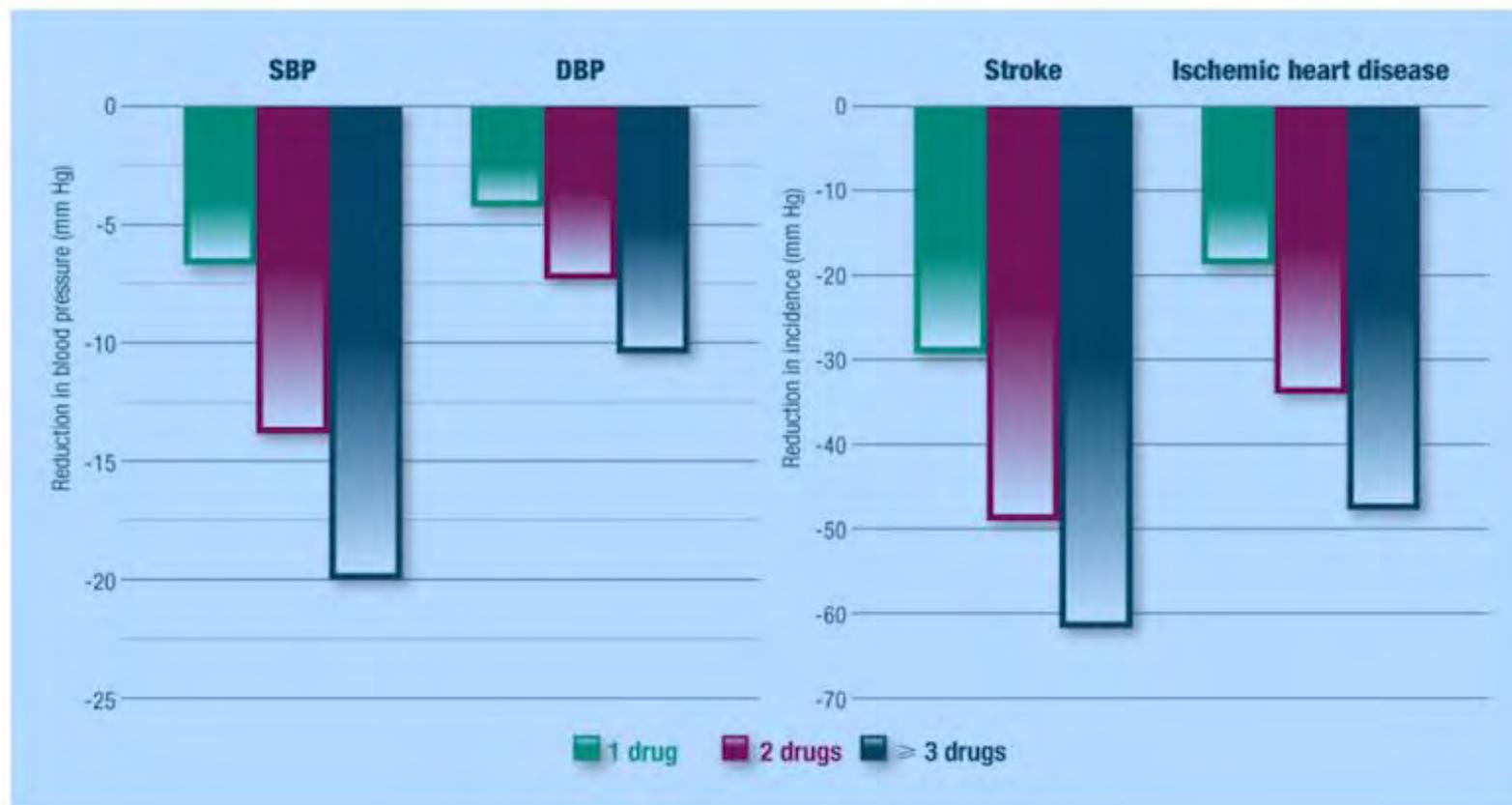
Il calcio antagonista potrebbe ridurre la sintesi di PG quindi riducendo la tosse da ACE inibitori

20 pazienti ipertesi in terapia con ACE inibitori e con la tosse sono stati randomizzati a ricevere PRIMA DELLA SOSPENSIONE DELL'ACE i INDOMETACINA o NIFEDIPINA



Fogari et al, J Cardiovasc Pharmacol 1992

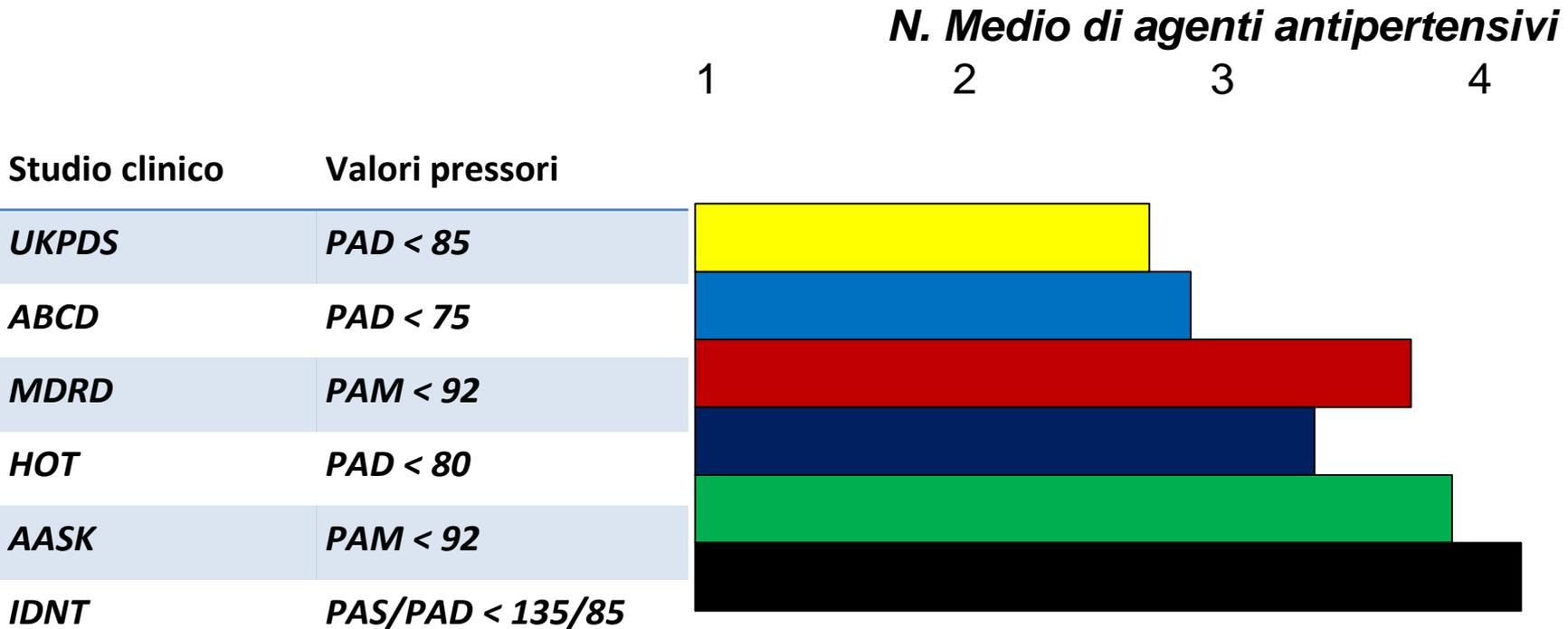
Drug therapy in combinations at half dose lowers BP more effectively



BP Control at 1 year: Impact of Initiating Therapy with 1, 2 or SPC Formulations

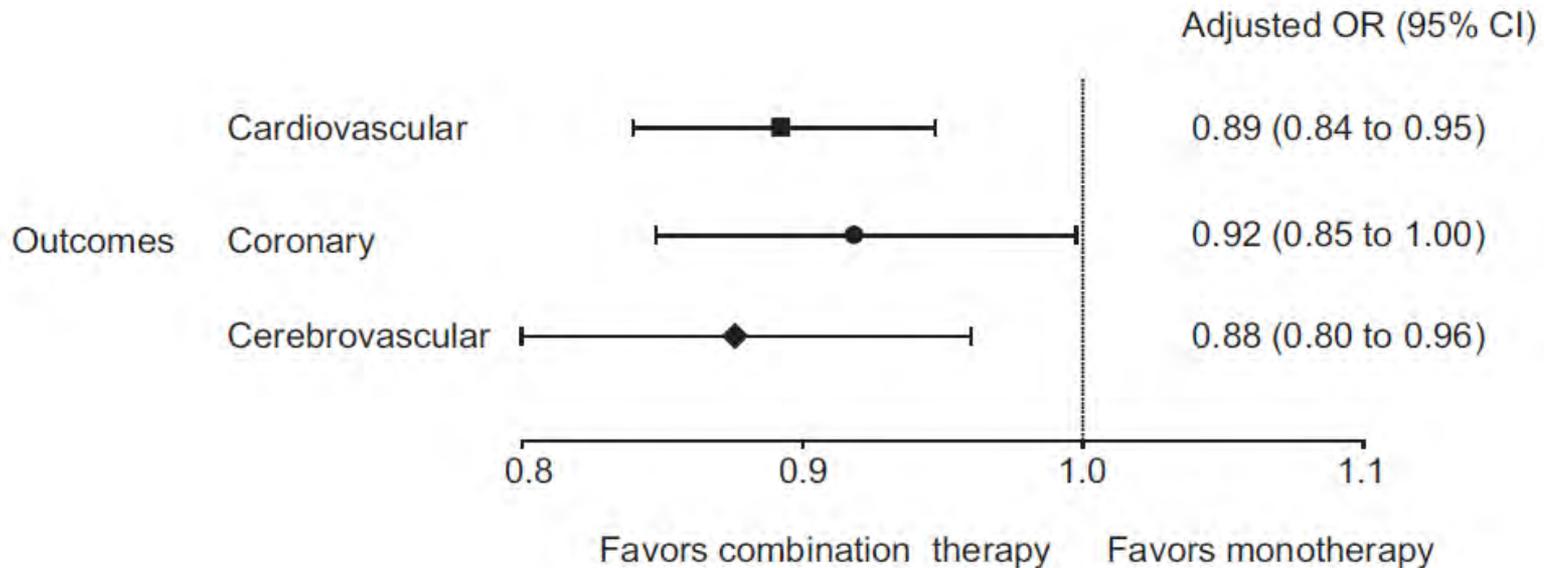
Strategy	HR (95%CI)
Monotherapy	Ref (1.0)
Two drugs	1.34 (1.31-1.37)
SPC	1.53 (1.47-1.58)

La terapia di associazione è risultata più efficace della monoterapia nel ridurre i valori di PA

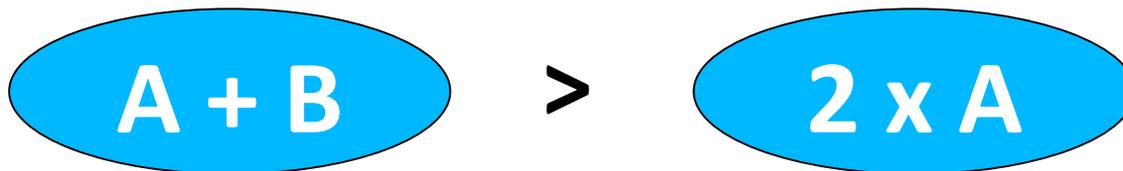


DBP, Pressione diastolica; SBP, Pressione sistolica; MAP, Pressione arteriosa media;
UKPDS, Studio Inglese sulla possibilità di sviluppare il Diabete;
ABCD, Opportuno Controllo della Pressione Sanguigna nel Diabete;
MDRD, Modifica della Dieta nella Patologia Renale;
HOT, Trattamento Ottimale dell'Ipertensione;
AASK, Studio sulla Patologia Renale nella popolazione afro-americana;
IDNT, Studio sull'utilizzo di Irbesartan nella Nefropatia Diabetica

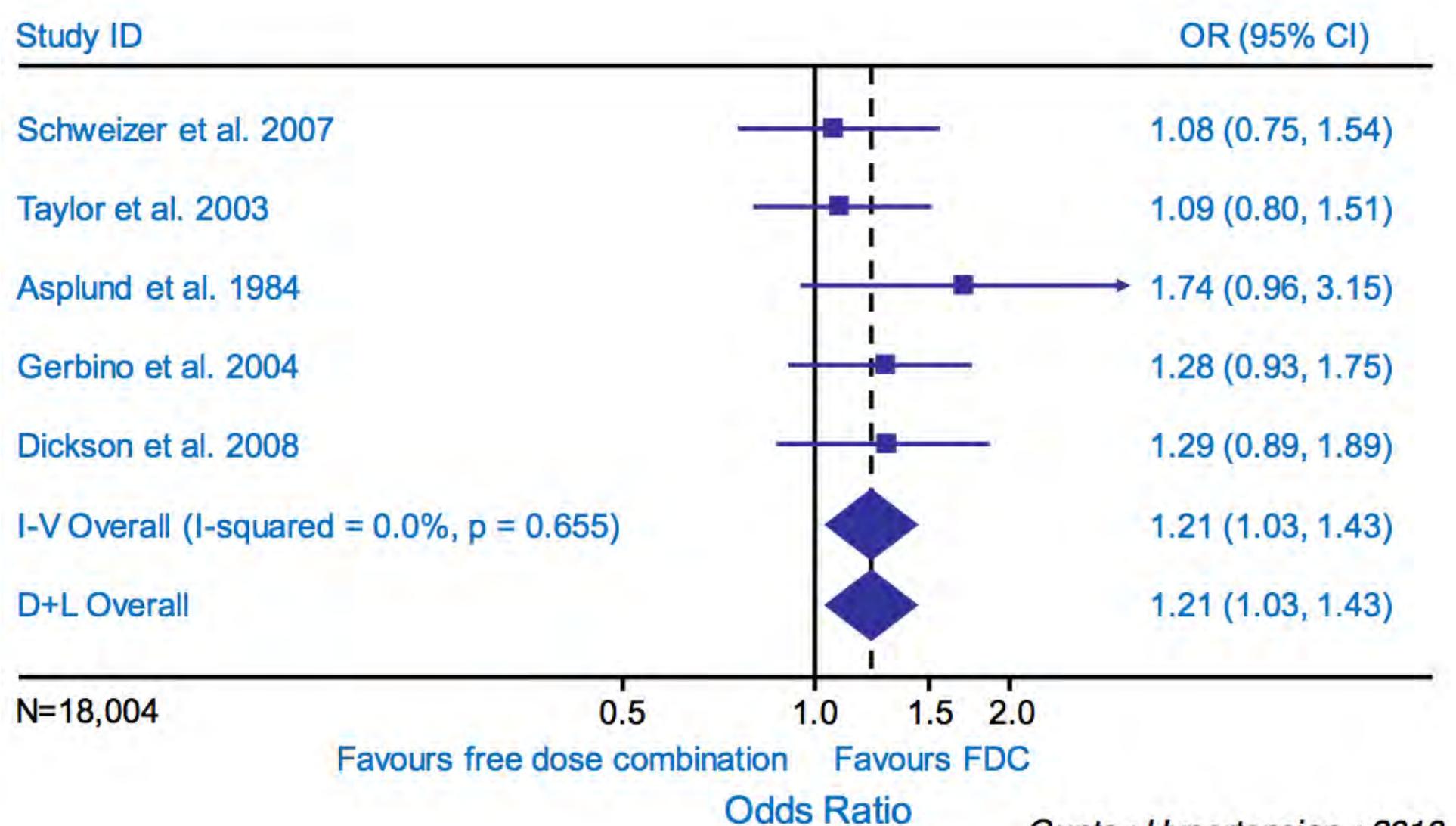
Efficacia della terapia di combinazione: impatto su CV Outcomes



Una recente metanalisi di 42 studi ha mostrato che la combinazione di due diversi farmaci è PIU' efficace del RADDOPPIO della dose di una singola molecola nel ridurre i valori di PA e raggiungere hard end point (mortalità cv, coronarica e cerebrovascolare)



Terapia di combinazione: compliance



Terapia di combinazione: evidenze per una maggiore aderenza

- Significantly reduced discontinuation rates among those initiated with SPC's for hypertension: 2 large population databases:

Mancia J. Hypertens 2010

Mancia J. Hypertens 2014

- Adherence (%) by No. of antihypertensive pills prescribed

77.2 - 1

69.7 - 2

62.9 - 3

55.0 - 4

Conclusioni...

La finalità della terapia antipertensiva è sia ottenere riduzione dei valori di PA che REGRESSIONE DEL DANNO D'ORGANO

L'approccio al paziente iperteso sia nella fase di diagnosi che nella fase terapeutica deve considerare la persona nella sua interezza, considerando sia il rischio CV globale che le comorbidità

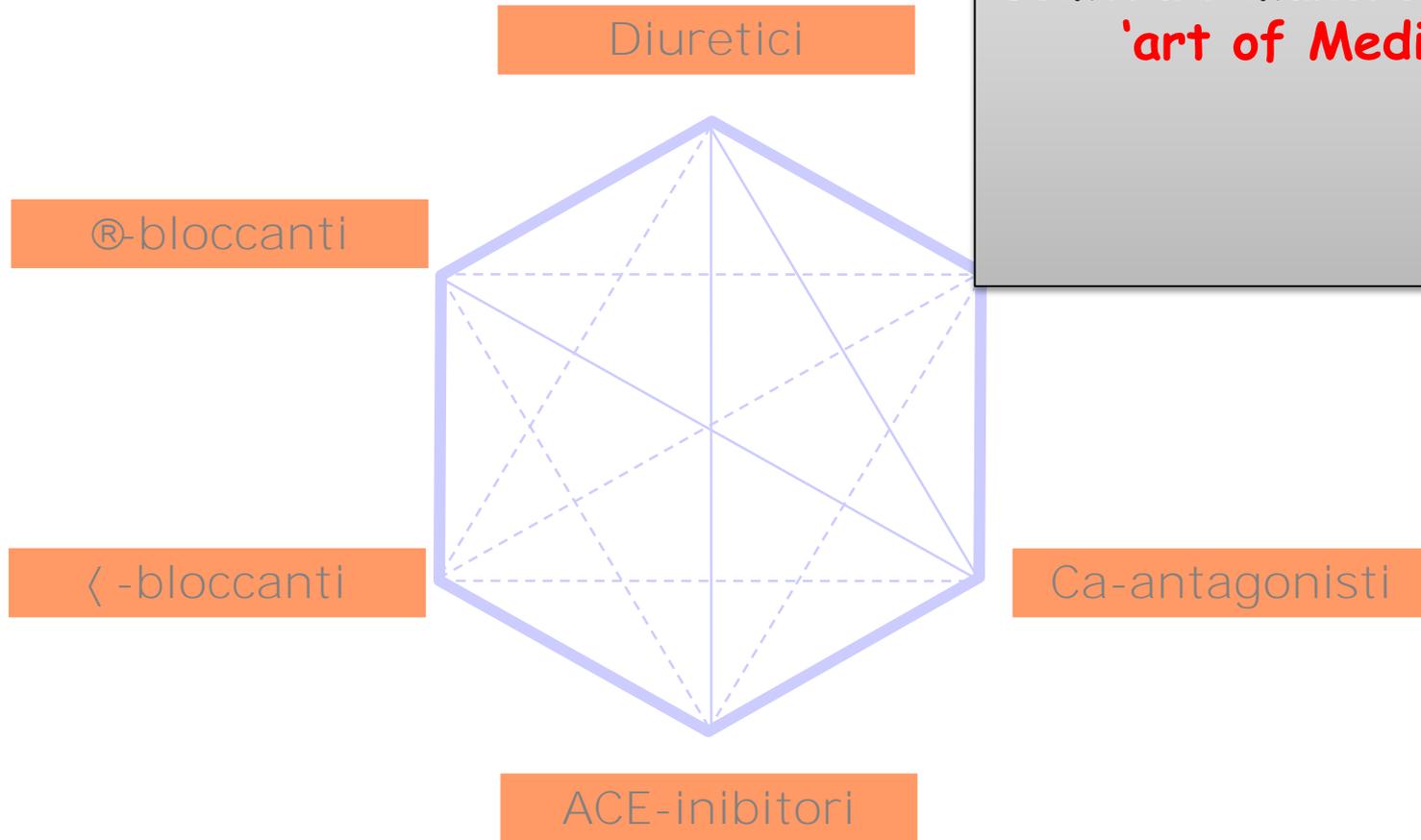
La terapia antipertensiva deve essere TAILORED

Conclusioni...

La terapia di associazione consente di:

- aumentare l'efficacia antipertensiva dei singoli componenti**
 - ridurre l'incidenza degli effetti collaterali**
 - incrementare la compliance del paziente**
 - determinare una maggiore protezione cardiovascolare**
-

Possibili combinazioni fra le differenti classi dei farmaci antiipertensivi



La dose e la combinazione di farmaci per raggiungere un adeguato controllo pressorio per il singolo paziente sembra rimanere parte dell' **'art of Medicine'** .



Grazie per l'attenzione...

CARVEDILOLO e METOPROLOLO a confronto nei pazienti ipertesi diabetici [GEMINI]

1235 Pazienti tra 36 e 85 anni con ipertensione (>130/80 mm Hg) e DM tipo II ([HbA1c], 6.5%-8.5%) che stavano già assumendo inibitori del RAS .

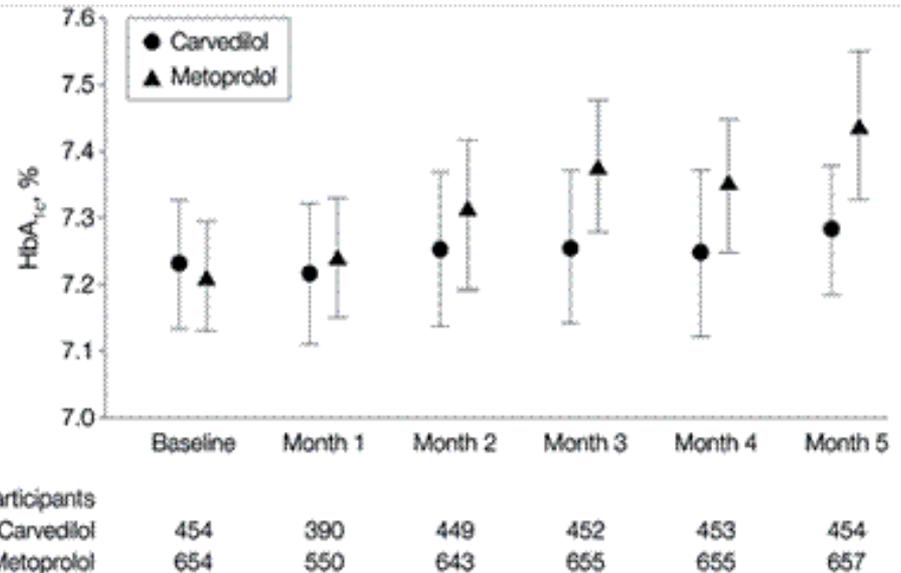
6.25- to 25-mg dose of carvedilol (n = 498)

35 mesi di F.U

50- to 200-mg dose of metoprolol tartrate (n = 737)

A PARITA' di EFFICACIA PRESSORIA:

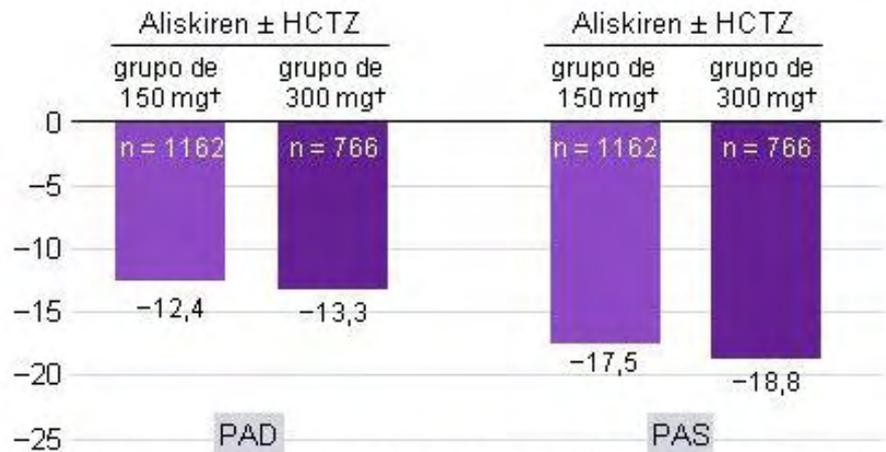
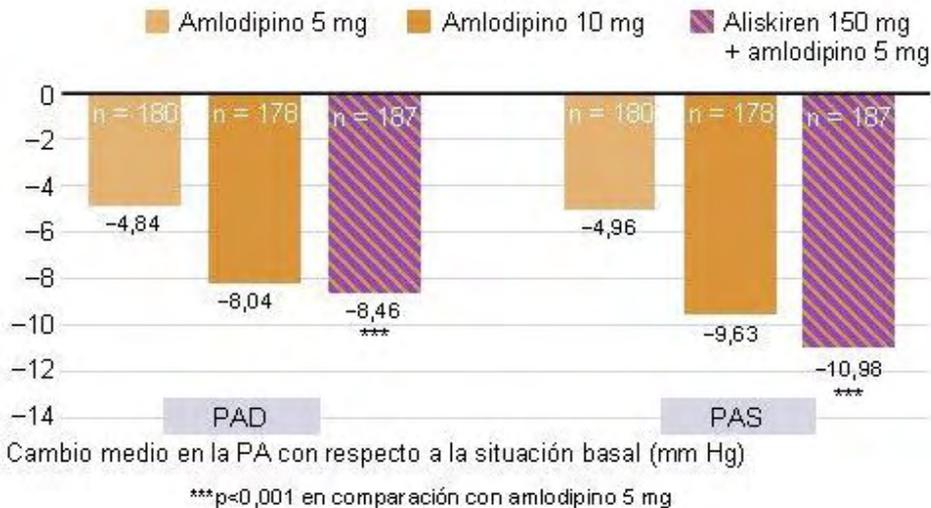
•C'erano differenze nei cambiamenti dell'HbA1C (0.13%; 95% confidence interval [CI], -0.22% to -0.04%; P = .004; modified intention-to-treat analysis)



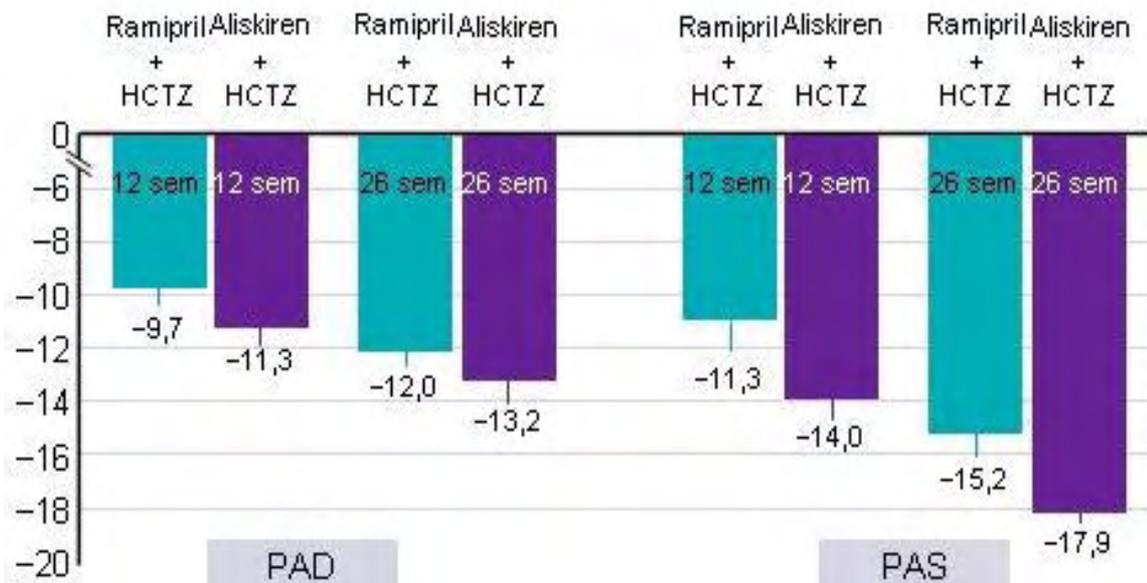
•La sensibilità all'insulina migliorò con il carvedilolo (-9.1%; P = .004) e non con metoprololo (-2.0%; P = .48).

•La progressione della microalbuminuria era meno frequente con il carvedilolo (6.4% vs 10.3%; odds ratio, 0.60; 95% CI, 0.36-0.97; P = .04).

Aliskiren: inibitore diretto della renina



L'Aliskiren è efficace in
COMBINAZIONE con
 Caantagonisti,
 HCT,
 ACE o ARB



J Clin Hypertens 2007; 9: 742-50

J Hypertens 2006;24(Suppl 4): S82, p4.269

J Hypertens 2008 Mar; 26(3):589-99

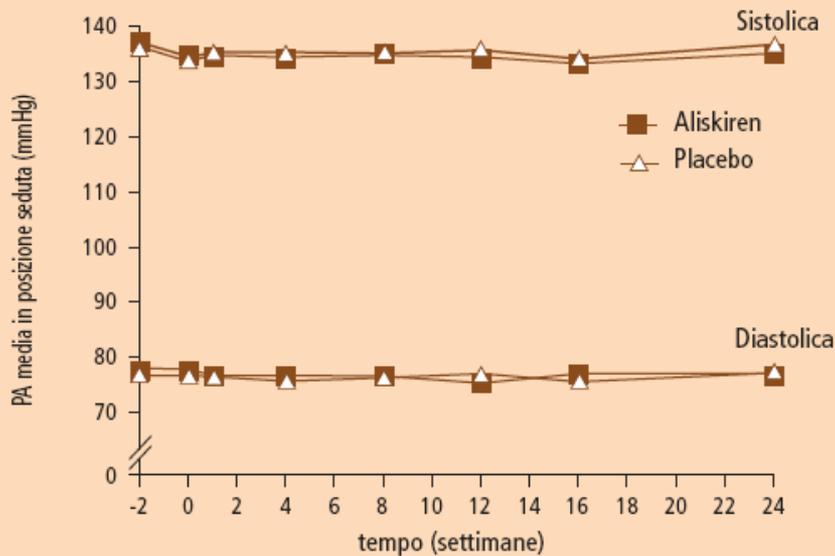
Recommendations on treatment strategies and choice of drugs (2)

Recommendations	Class	Level
Initiation of antihypertensive therapy with a two-drug combination may be considered in patients with markedly high baseline BP or at high CV risk.	IIb	C
The combination of two antagonists of the renin-angiotensin system is not recommended and should be discouraged.	III	A
Other drug combinations should be considered and probably are beneficial in proportion to the extent of BP reduction. However, combinations that have been successfully used in trials may be preferable.	IIa	C
Combinations of two antihypertensive drugs at fixed doses in a single tablet may be recommended and favoured, because reducing the number of daily pills improves adherence, which is low in patients with hypertension.	IIb	B

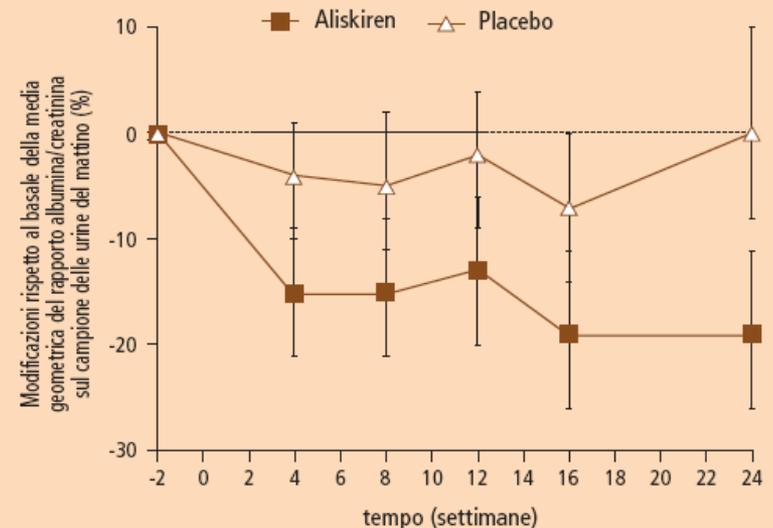
Aliskiren in aggiunta ad un Sartano per la prevenzione del danno d'organo subclinico

Lo studio **AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes)** è stato realizzato per valutare l'effetto di aliskiren **IN AGGIUNTA** alla dose massimale di losartan in soggetti diabetici con proteinuria (stadi 1–3 di malattia renale cronica) I pazienti coinvolti nello studio erano già in terapia con **LOSARTAN** e hanno ricevuto per 6 mesi aliskiren (150 mg/die con titolazione a 300 mg/die dopo 3 mesi) o placebo

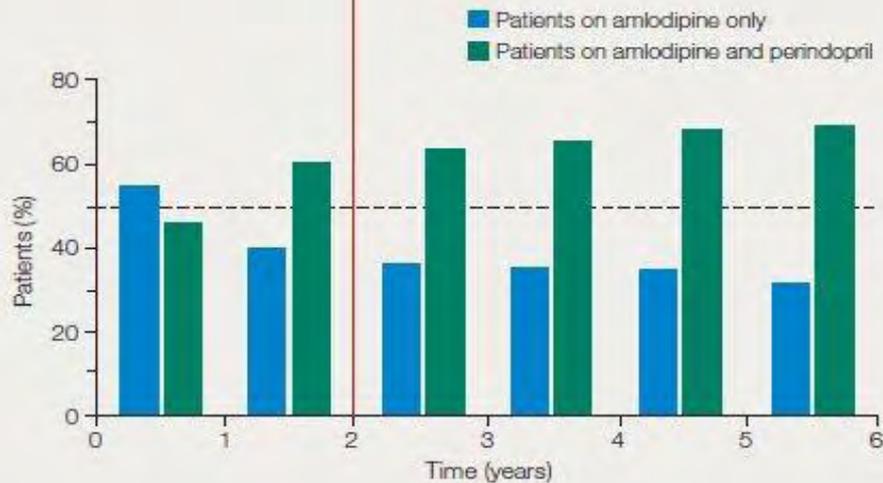
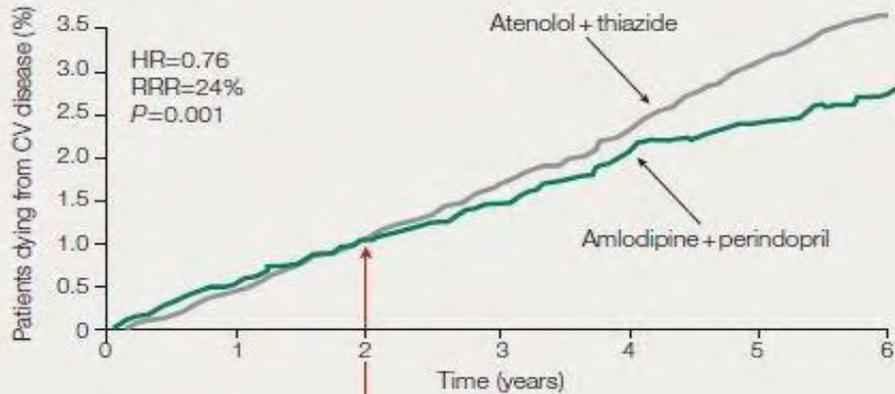
Studio AVOID: livelli di pressione arteriosa



Studio AVOID: rapporto albumina/creatinina nelle urine del mattino



ASCOT-BPLA Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm



B bloccanti +
diuretici

Vs

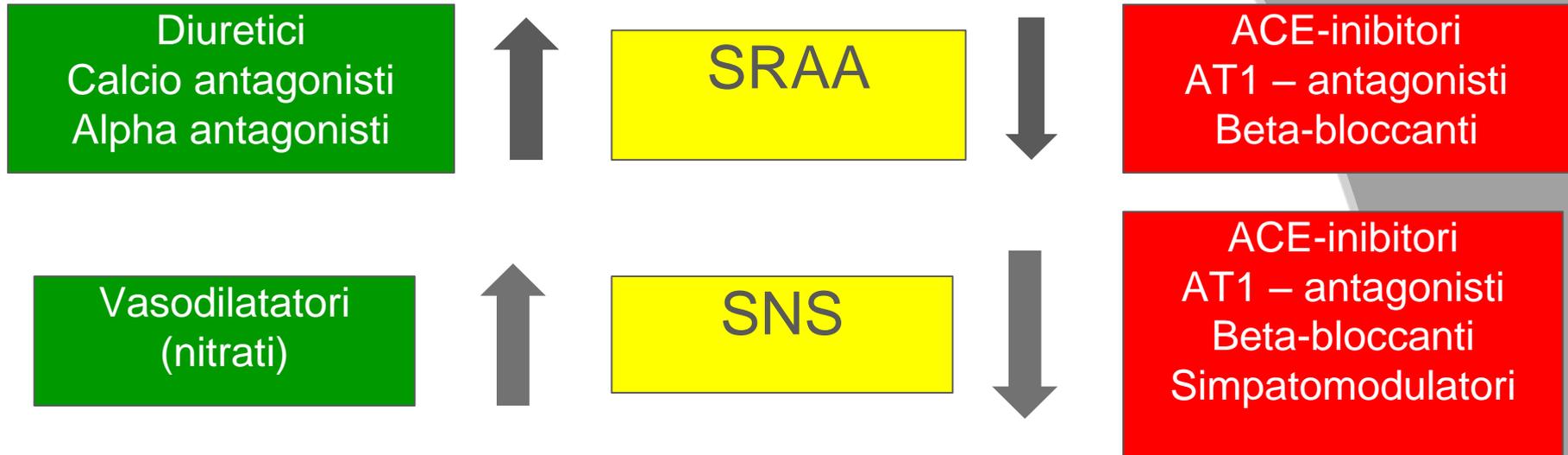
Amlodipina +
perindopril

Rispetto ai valori iniziali, la pressione arteriosa (PA) sistolica/diastolica è scesa di 2,7/1,9 mmHg di più con i calcio antagonisti e ace inibitori rispetto ai farmaci convenzionali

Lo studio ASCOT-BPLA è stato prematuramente interrotto dopo un periodo medio di follow-up di 5,5 anni a causa di un eccesso di beneficio nel gruppo farmaci 'nuovi' rispetto al gruppo farmaci 'tradizionali'.

Al termine dello studio, solo il 15% dei pazienti nel gruppo amlodipina, e l'8% dei pazienti nel gruppo atenololo, erano in trattamento con la monoterapia iniziale. I restanti pazienti erano in trattamento con la combinazione

Associare farmaci che hanno meccanismi d'azione diversi, ma complementari



Associazioni da preferire

1) ACEi+ Diuretico Trial PROGRESS, ADVANCE, HYVET
+ Calcio antagonista Trial INVEST, ACCOMPLISH

2) ARB + diuretico Trial LIFE e SCOPE
+ calcio antagonista Trial RENAAL

3) CA antagonista + diuretico Trial FEVER, ELSA, VALUE

4) ACEi +ARB: Studio COOPERATE , VALIANT , CHARM

Guideline Recommendations Regarding Use of Combination Therapy

JNC VIII

Use of one antihypertensive drug fails to achieve the goal		<ul style="list-style-type: none"> Add 2nd antihypertensive drug from a different class
SBP >20 mm Hg or DBP >10 mm Hg above goal		<ul style="list-style-type: none"> Consider therapy with two antihypertensive drugs <ul style="list-style-type: none"> – Fixed-dose combinations or separate prescriptions

ISHIB

SBP ≥15 mm Hg or DBP ≥10 mm Hg above goal		<ul style="list-style-type: none"> Consider therapy with two antihypertensive drugs <ul style="list-style-type: none"> – Fixed-dose combinations or separate prescriptions
---	---	---

ESH	>20/10 mm Hg OR high cardiovascular risk
AHA	SBP ≥160 mm Hg or DBP ≥100 mm Hg irrespective of BP goals
NKF K/DOQI	SBP >20 mm Hg above goal according to the stage of CKD and CVD risk

Effetto sulla riduzione dell'incidenza di ictus e CAD¹

Percentuale (95% CI) riduzione d'incidenza

1 Farmaco

2 Farmaci

3 Farmaci

ICTUS

29
(Da 26 a 31)

49
(Da 42 a 55)

63
(Da 55 a 70)

CARDIOPATIA ISCHEMICA

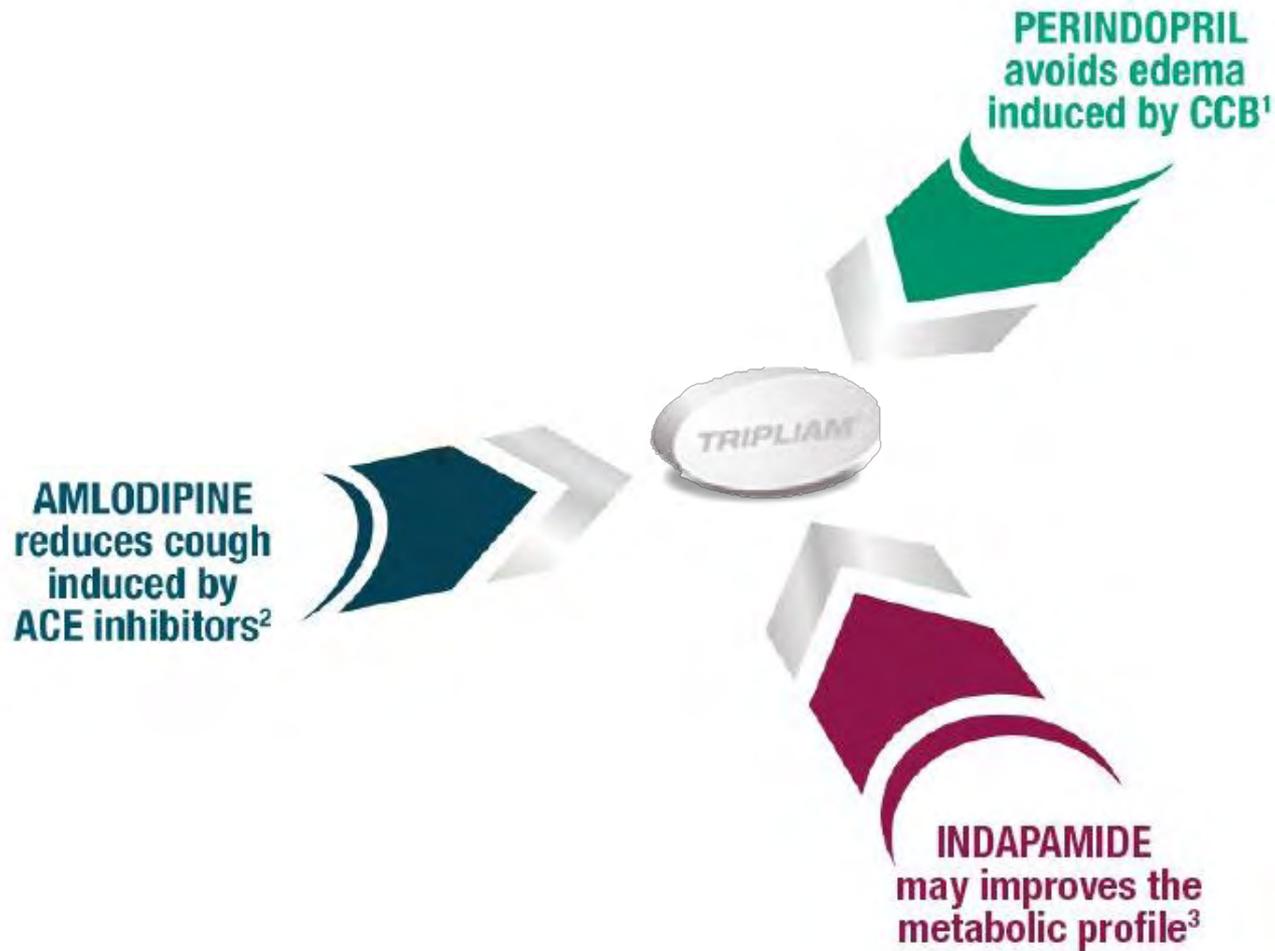
19
(Da 17 a 21)

34
(Da 29 a 40)

46
(Da 39 a 53)

Effetti di farmaci antiipertensivi sulla riduzione nell'incidenza di ictus ed eventi ischemici quando utilizzati separatamente e in combinazione a metà dose standard

Tollerabilità^{1,2,3}



1. Hatala R, et al. Optimization of Blood Pressure Treatment with Fixed-Combination Perindopril/Amlodipine in Patients with Arterial Hypertension. *Clin Drug Investig* 2012; 32 (9): 603-612.

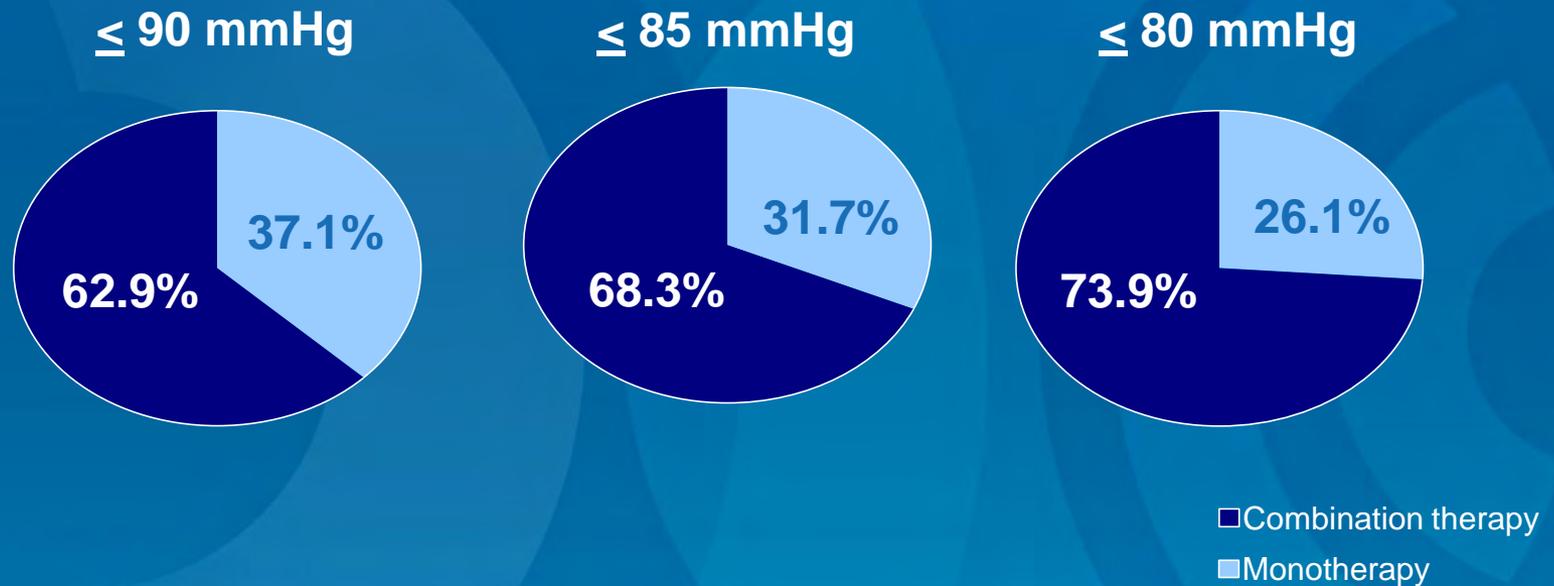
2. Fogari R, et al. Effects of Amlodipine, Nifedipine GITS, and Indomethacin on Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Cough: A randomized, Placebo-Controlled, Double-Masked, Crossover Study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1999;60:121-128.

3. Pall D. Triple Combination Therapy in Hypertension: The Antihypertensive Efficacy of Treatment with Perindopril, Amlodipine, and Indapamide SR *J Hypertens*. 2012;30(Suppl A):e503.

Compelling and possible contra-indications to the use of antihypertensive drugs

Drug	Compelling	Possible
Thiazide diuretics	Gout	Metabolic syndrome, Glucose intolerance, Pregnancy, Hypercalcaemia, Hypokalaemia
Beta-blockers	Asthma A-V block (grade 2 or 3)	Metabolic syndrome, Glucose intolerance, Athletes and physically active patients, Chronic obstructive pulmonary disease (except for vasodilator beta-blockers)
Calcium antagonists (dihydropyridines)		Tachyarrhythmias, Heart failure
Calcium antagonists (verapamil, diltiazem)	A-V block (grade 2 or 3) Severe LV dysfunction Heart failure	
ACE inhibitors	Pregnancy Angioneurotic oedema Hyperkalaemia Bilateral renal artery stenosis	Women with childbearing potential
Angiotensin receptor blockers	Pregnancy, Hyperkalaemia Bilateral renal artery stenosis	Women with child bearing potential
Mineralocorticoid receptor antagonists	Acute or severe renal failure (eGFR <30 mL/min) Hyperkalaemia	

The need for combination therapy *in terms of the target DBP group*



The lower the target DBP, the greater the need for combination therapy

Condizioni che favoriscono l'impiego di alcuni farmaci antipertensivi - 1

Beta-bloccanti	Diuretici tiazidici	Diuretici (antialdosteronici)	Diuretici dell'ansa
<ul style="list-style-type: none">● Angina pectoris● Pregresso infarto del miocardico● Scompenso cardiaco● Tachiaritmie● Glaucoma● Gravidanza	<ul style="list-style-type: none">● Ipertensione sistolica isolata (anziani)● Scompenso cardiaco● Ipertensione nella razza nera	<ul style="list-style-type: none">● Scompenso cardiaco● Esiti di infarto del miocardico	<ul style="list-style-type: none">● Insufficienza renale in fase terminale● Scompenso cardiaco

Condizioni che favoriscono l'impiego di alcuni farmaci antipertensivi – 2

ACE inibitori	Bloccanti recettoriali dell'angiotensina II	Calcio-antagonisti (diidropiridinici)	Calcio-antagonisti (verapamil/diltiazem)
<ul style="list-style-type: none"> ● Scompenso cardiaco ● Disfunzione ventricolare sinistra ● Pregresso IMA ● Nefropatia diabetica ● Nefropatia non-diabetica ● IVS ● Malattia aterosclerotica ● Proteinuria / Microalbuminuria ● Fibrillazione atriale ● Sindrome metabolica 	<ul style="list-style-type: none"> ● Scompenso cardiaco ● Pregresso IMA ● Nefropatia diabetica ● Proteinuria / Microalbuminuria ● IVS ● Fibrillazione atriale ● Sindrome metabolica ● Tosse da ACE inibitori 	<ul style="list-style-type: none"> ● Ipertensione sistolica isolata (anziani) ● Angina pectoris ● IVS ● Malattia aterosclerotica carotidea e coronarica ● Gravidanza ● Ipertensione nella razza nera 	<ul style="list-style-type: none"> ● Angina pectoris ● Malattia aterosclerotica ● Tachicardia sopraventricolare

Criteri per l'associazione di farmaci antiipertensivi

- Associare farmaci con lo stesso profilo farmacocinetico in termini di tempo di picco e di durata d'azione
- Associare farmaci che hanno meccanismi d'azione diversi, ma complementari
- L'efficacia antiipertensiva dell'associazione deve essere superiore all'efficacia di ciascun singolo componente (effetto additivo o di potenziamento)
- L'associazione deve minimizzare gli effetti umorali indesiderati
- L'associazione deve minimizzare gli effetti collaterali indesiderati

Rationale for calcium antagonist/ACE-inhibitor combination therapy

- Complementary mechanisms of action
 - ACE-inhibitors
 - attenuate vasoconstriction through reduction of the effect of angiotensin II and augmentation of the vasodilatory kinins
 - Calcium antagonists
 - attenuate the transmembrane flux of calcium through the inhibition of calcium-mediated electromechanical coupling in contractive tissue in response to numerous stimuli
- Additive mechanisms of action
 - Both classes of drugs facilitate salt and water excretion by the kidney through different mechanisms
 - ACE-inhibitors restore the renal-adrenal response to salt loading
 - calcium-antagonists possess intrinsic natriuretic properties

Rationale for calcium antagonist/ACE-inhibitor combination therapy

- Reduction of side effects
 - ACE-inhibitors may
 - reduce the stimulation of the sympathetic system operated by calcium antagonist
 - reduce the vasodilatory oedema that occurs with dihydropyridine calcium antagonist, relaxing the postcapillary vessels (venules), thus reducing the increased intracapillary pressure
- Synergistic effect on target organ damage
 - Both drugs reduce
 - left ventricular hypertrophy
 - vascular organ damage
 - proteinuria

The choice of antihypertensive combination therapy

- ESH/ESC Guidelines
 - Antihypertensive drugs of different classes can be combined if:
 - they have different and complementary mechanisms of action
 - there is evidence that the antihypertensive effect of the combination is greater than that of either combination component
 - the combination may have a favourable tolerance profile, the complementary mechanisms of action of the components minimizing their individual side effects
 - A combination of two drugs at low doses should be preferred as the first-step treatment when
 - 1.the initial BP is in the grade 2 or 3 range
 - 2.the total cardiovascular risk is high or very high
 - 3.when the achievement of lower BP targets is required

Independently from BP reduction, protection from stroke is greater with CCBs than with ACEIs and protection from CHD is greater with ACEIs than with CCBs
A Metaregression analysis

Type of event	Odds Ratio	95 % CI	p
Coronary heart disease			
10 mm Hg decrease in SBP	0.75	0.64-0.86	<0.001
ACEIs (0) vs CCBs (1)	1.12	1.01-1.23	0.028
Stroke			
10 mm Hg decrease in SBP	0.75	0.63-0.90	0.003
ACEIs (0) vs CCBs (1)	0.86	0.74-0.99	0.042

Abbreviations: SBP=systolic blood pressure; ACEIs = ACE-inhibitors; CCBs = calcium channel blockers.

Perchè la terapia di combinazione?

- Il controllo insufficiente della pressione è una delle principali cause di mortalità, responsabile di 7.1 milioni di morti per anno
- 63.4% degli ipertesi non sono coscienti della loro situazione
- Circa il 45.3% sono sottotrattati
- Solo il 29.3% raggiunge valori di SBP/DBP sotto i 140/90 mmHg