

Luca Monge

AOU Citta' della salute e della scienza di Torino

Incontro con l'esperto - IPERTENSIONE

XX CONGRESSO
NAZIONALE
2015



Centro Congressi
Magazzini del Cotone
Genova

13|16
MAGGIO 2015

- Negli ultimi due anni ho ricevuto finanziamenti dalle seguenti Aziende:
 - Convatec
 - Lilly

Luca Monge

Ipertensione e diabete

- LG quali novità?
- Qual'è la migliore associazione in termini di protezione CV?
- L'associazione ACEi + ARBs, quando?
- Genere e razza, quali attenzioni?
- Chi ha paura dei Diuretici?
- Chi ha paura dei Beta-Bloccanti?
- Personalizzare il trattamento è utile?

Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2014

IPERTENSIONE E SUO TRATTAMENTO

LG quali novità?

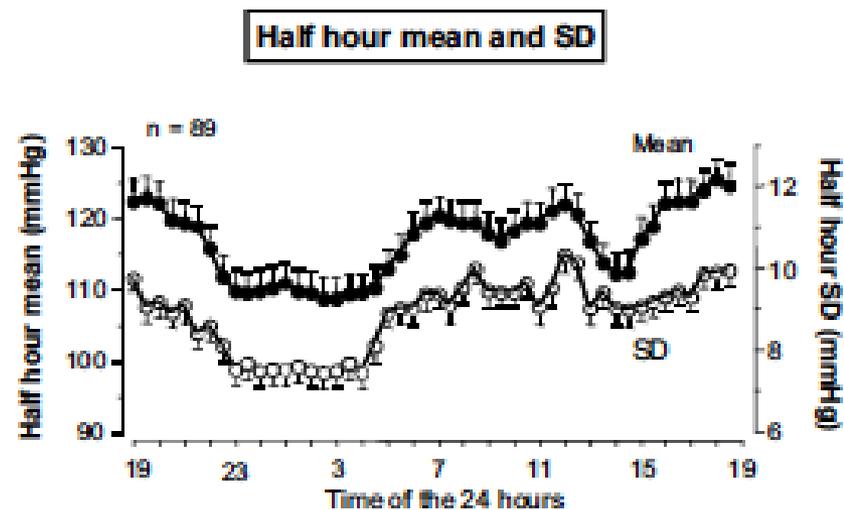
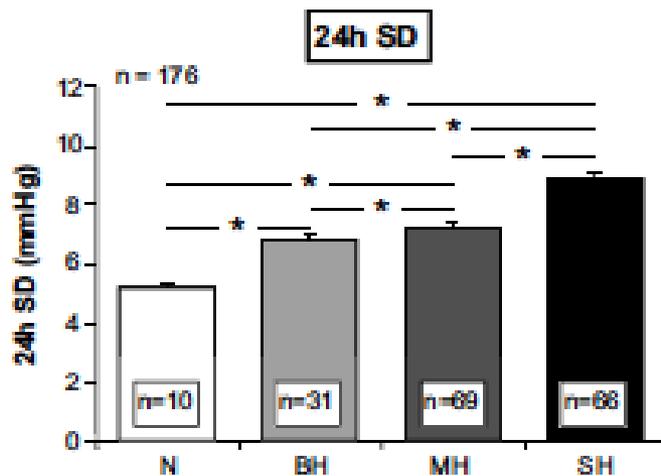
Screening, diagnosi e monitoraggio

🔗 Lo screening e la diagnosi di ipertensione arteriosa devono essere fatti mediante misurazione ambulatoriale e confermata in almeno due occasioni diverse. **(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)**

🔗 **L'autocontrollo domiciliare della pressione** deve essere raccomandato, per la sua utilità nella definizione dell'efficacia della terapia e per il monitoraggio a lungo termine. La persona va istruita al corretto uso dell'apparecchio e alla frequenza delle misurazioni. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

🔗 Il monitoraggio della pressione arteriosa delle 24 ore andrebbe considerato nei pazienti con sospetta ipertensione da "camice bianco" e nei soggetti a rischio di mancato *dipping* (neuropatia, nefropatia e sindrome delle apnee ostruttive notturne). **(Livello della prova III, Forza raccomandazione B)**

Monitoraggio Pressorio



- L'Holter pressorio, in particolare, aggiunge informazioni riguardanti la variabilità pressoria e la misurazione del fisiologico calo notturno; dovrebbe pertanto essere effettuato in pazienti con neuropatia autonoma, malattia renale cronica e sindrome delle apnee notturne.

Obiettivi 1

- ⌘ Il trattamento antipertensivo **nei pazienti con diabete** ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione **sistolica** <140 mmHg. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**
- ⌘ Il trattamento antipertensivo in alcune categorie di pazienti (recente diagnosi di ipertensione, **giovani**, elevato rischio di ictus) ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione **sistolica** <130 mmHg. **(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione C)**
- ⌘ Il trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione diastolica <80 mmHg. **(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)**

Prima di ACCORD...

Table 1
Clinical trials of blood pressure (BP) lowering in patients with diabetes mellitus

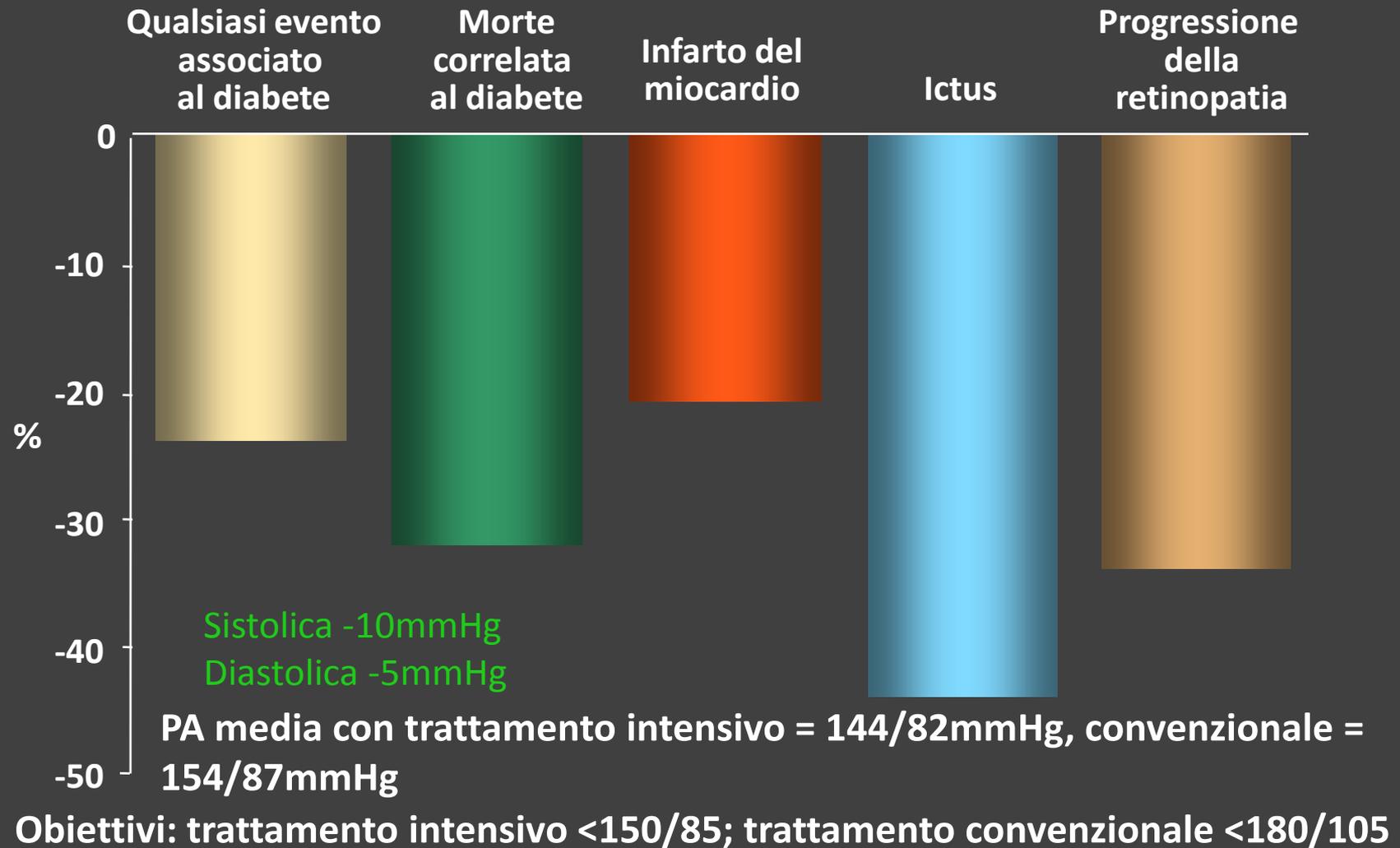
Trial	N	Duration (yr)	Mean BP (mm Hg)		Initial Therapy	Outcome	RRR
			Less Intensive	More Intensive			
SHEP ⁶	583	5	155/72*	146/68*	Chlorthalidone	Stroke CVD events CAD	22% (NS) 34% 56%
Syst-Eur ⁷	492	2	162/82	153/78	Nitrendipine	Stroke CV events	69% 62%
HOT ^{8,9}	1,501	3	148/85	144/81	Felodipine	CV events MI Stroke CV mortality	51% 50% 30% (NS) 67%
UKPDS ^{10,11}	1,148	8.4	154/87	144/82	Captopril or atenolol	Diabetes-related end points Deaths Stroke Microvascular	24% 32% 44% 37%
ABCD ¹²⁻¹⁴	470	5.3	138/86	132/78	Nisoldipine or enalapril	C _{Cr} Albuminuria Retinopathy Neuropathy Mortality MI, stroke, CHF	NC NC NC NC 49% NS

ABCD-HT PAS 132mmHg ↓ mortalità totale
ABCD-NT PAS 128mmHg ↓ ictus

ABCD = Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes trial; CAD = coronary artery disease; C_{Cr} = creatine clearance; CHF = congestive heart failure; CV = cardiovascular; CVD = CV disease; HOT = Hypertension Optimal Treatment trial; MI = myocardial infarction; NC = no change; NS = not significant; RRR = relative risk reduction; SHEP = Systolic Hypertension in the Elderly Program; Syst-Eur = Systolic Hypertension in Europe trial; UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study.

* Courtesy of Sara Pressel, School of Public Health, University of Texas Health Science Center, Houston, Texas.

Controllo pressorio e riduzione delle complicanze diabetiche micro e macrovascolari



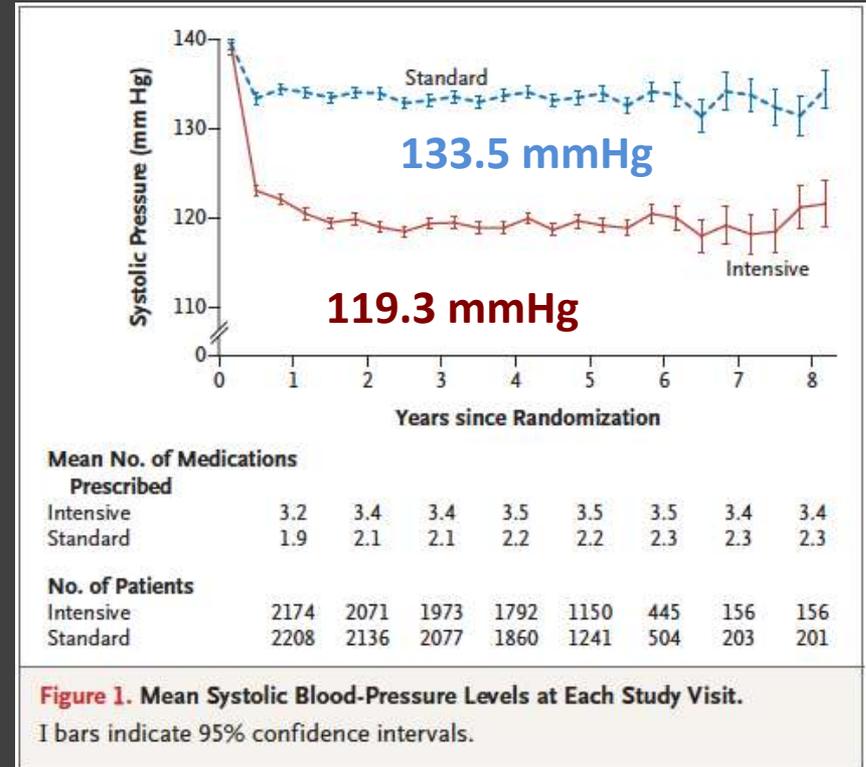
Obiettivi del trattamento

Obiettivi

- ▶ Il trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di **pressione sistolica < 130 mmHg.** (**Livello della prova III, Forza della raccomandazione B**)
- ▶ Il trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione diastolica < 80 mmHg. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)

ACCORD-BP

- RCT in aperto, 4733 soggetti, terapia intensiva PAS <120mmHg vs convenzionale PAS <140mmHg
- **Scopo: verificare se il raggiungimento di PAS <120mmHg riduce eventi CV maggiori in DMT2 ad alto rischio CV, piuttosto che verificare l'efficacia di una strategia terapeutica.**
- Outcome primario composito: IMA non fatale, stroke non fatale, morte CV
- Follow-up 4.7 aa

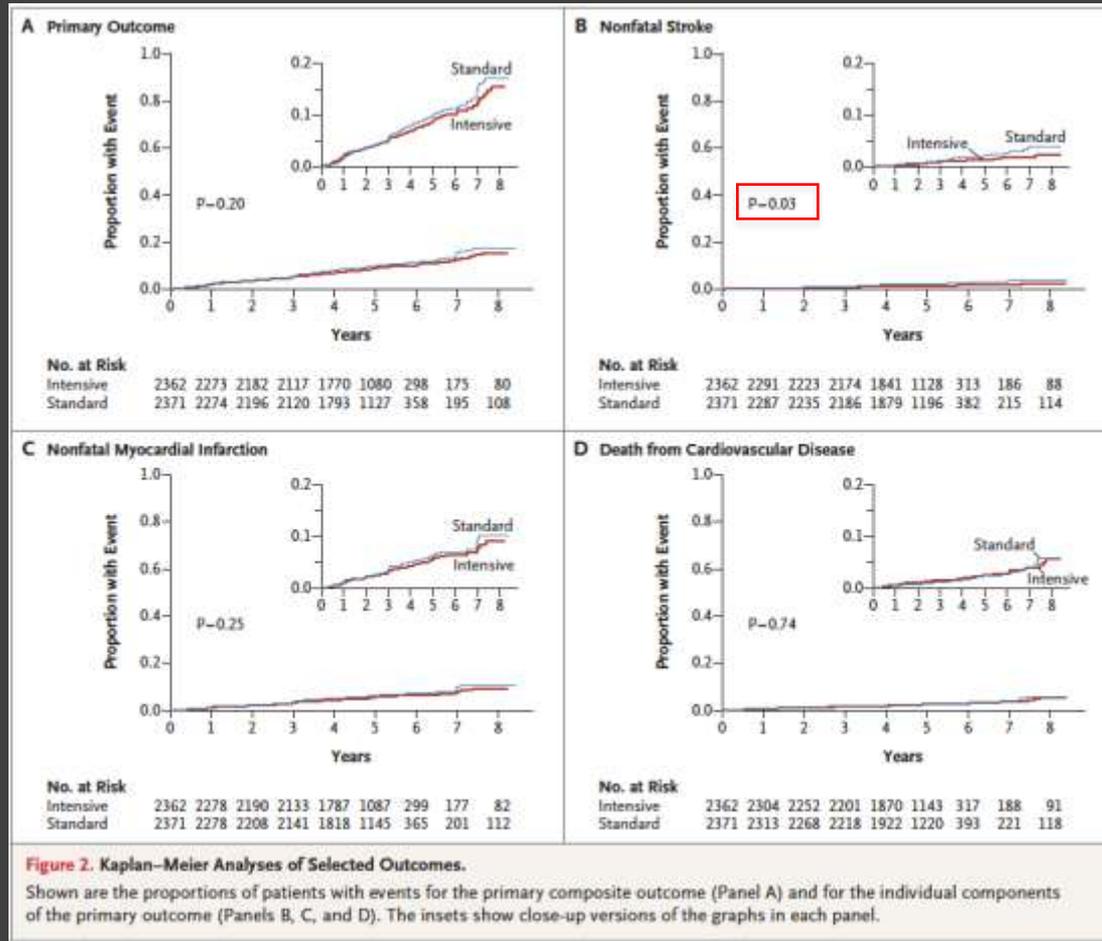


ACCORD TRIAL

Con un campione pianificato di 4200 soggetti, **lo studio ACCORD BP** è stato disegnato per avere il 94% di potere per rilevare una riduzione del 20% nel tasso dell'outcome primario nel gruppo a terapia intensiva, in confronto al gruppo in terapia standard, avendo fissato un livello di significatività $\alpha=0.05$ su due direzioni, un tasso di outcome primario del 4% per anno nel gruppo di terapia standard, e un pianificato follow-up medio di 5.6 anni senza eventi.

Poichè ACCORD era uno studio con disegno fattoriale, il numero target di partecipanti e la determinazione delle dimensioni del campione sono state fatte tenendo in considerazione che l'intervento glicemico intensivo avrebbe prodotto un beneficio del 15%.

ACCORD-BP



Eventi avversi severi sono presenti nel 3.3% del gruppo intensivo e 1.3% nel gruppo convenzionale.

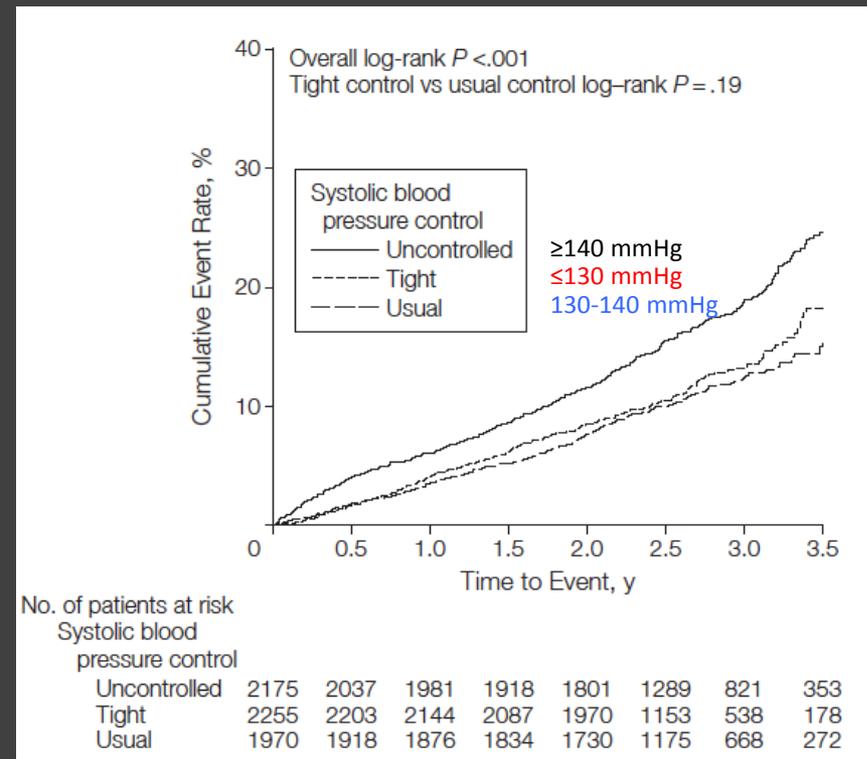
ACCORD-BP

Nei pazienti con DMT2 al alto rischio CV l'intervento sulla pressione arteriosa sistolica finalizzato a raggiungere valori **<120 mmHg**, rispetto a valori **<140mmHg**, non riduce il tasso dell'outcome composito CV.

INVEST

International Verapamil SR – Trandolapril Study

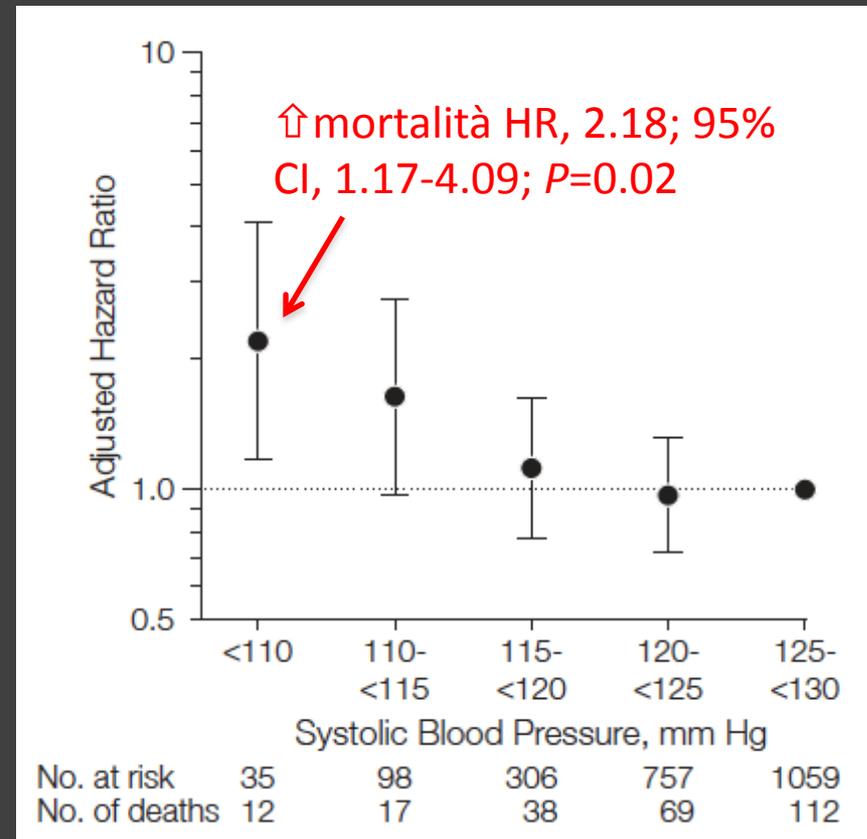
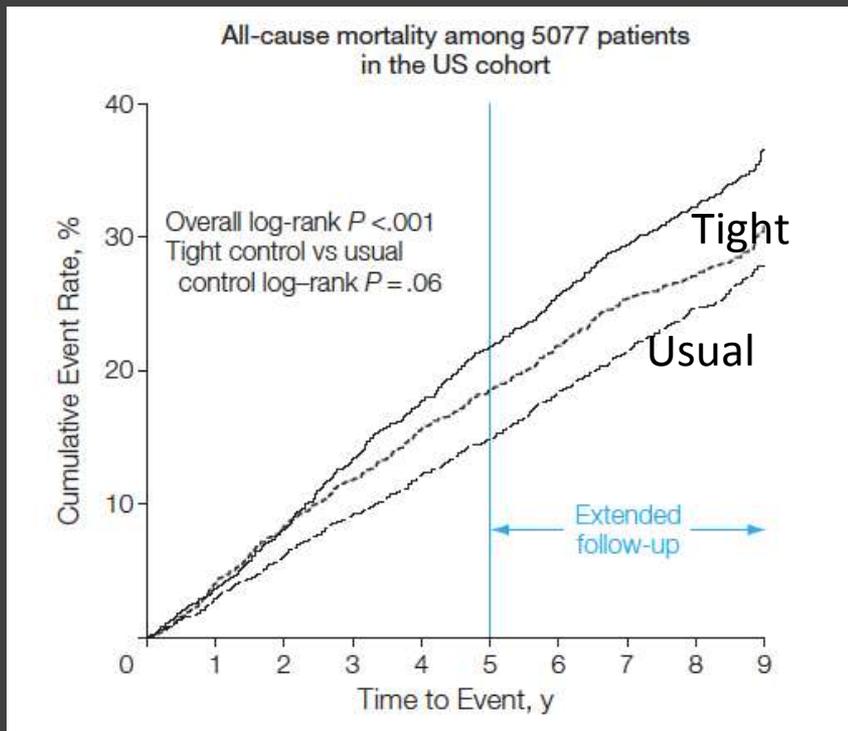
- Analisi osservazionale sottogruppo dell'INVEST di 6.400 pazienti età ≥ 50 aa con DMT2 e CAD.
- Obiettivo PAS < 130 mmHg e PAD < 85 mmHg. Trattamento: calcio antagonista Verapamil (+ se necessario Trandolapril e quindi HCT) vs BB Atenololo (+ se necessario HCT e quindi Trandolapril).
- Outcome primario: morte per tutte le cause, prima occorrenza di IMA o stroke non fatale.
- Risultati: cura usuale 12.6% tasso eventi vs non controllati 19.8% (adjusted HR 1.46; 95% CI 1.25-1.71; $P=0.001$). **Cura usuale 12.6% tasso eventi vs cura intensiva 12.7% (adjusted HR, 1.11; 95% CI, 0.93-1.32; $P=.24$).**



INVEST extended follow-up

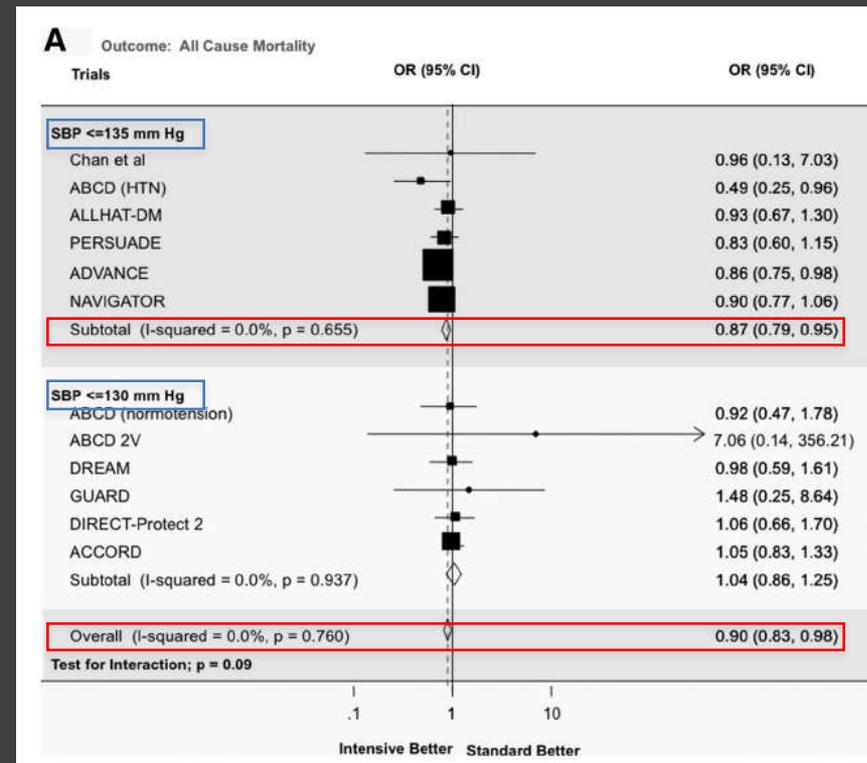
International Verapamil SR – Trandolapril Study

Tasso eventi 22.8% cura intensiva vs 21.8% cura usuale (adjusted HR, 1.15; 95% CI, 1.01-1.32; $P=.04$)



Quale obiettivo pressorio?

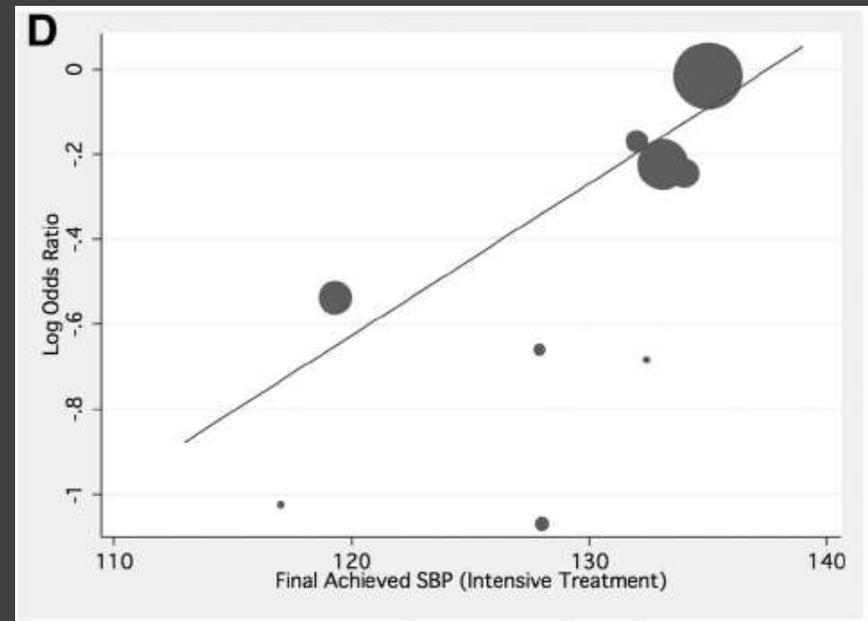
- Metanalisi di RCT 1965-2010 su terapia antipertensiva in DMT2/IFG/IGT: 13 studi in cui nel gruppo intensivo veniva raggiunta una PAS ≤ 135 mmHg e nel gruppo standard ≤ 140 (totale 37.736 partecipanti)
- Outcome eventi CV e microvascolari (comparsa di nefropatia, retinopatia, neuropatia)
- Follow-up >1 anno



Metanalisi Bangalore

- Il controllo intensivo della PAS (135 mm Hg) è risultato associato con una riduzione degli eventi macrovascolari (mortalità per tutte le cause 10% e ictus 17%) con un aumento degli effetti collaterali gravi rispetto al controllo pressorio standard (140 mm Hg) (20%).
- **Nei pazienti con DMT2/IFG/IGT è accettabile un obiettivo PAS tra 130 e 135mmHg.**
- Anche se valori pressori più bassi sono indicati per l'ictus (anche PAS 120 mmHg), ciò non è vero per altri outcome macro o microvascolari.

130-135 mmHg



Relazione tra il rischio di ictus e PAS



2013 ESH/ESC Guidelines for the management

TARGET PRESSORI NEI PAZIENTI IPERTESI

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b	Ref ^c
Il target di SBP 140 mmHg:			
a) è raccomandato in pazienti a rischio CV basso-moderato	I	B	266,269, 270
b) è raccomandato in pazienti diabetici	I	A	270,275, 276
c) dovrebbe essere considerato in pazienti con precedente ictus o TIA	IIa	B	296,297
d) dovrebbe essere considerato in pazienti CHD	IIa	B	141,265
e) dovrebbe essere considerato in pazienti CKD diabetica o non.	IIa	B	312,313
In ipertesi anziani con età <80 anni e con SBP ≥160 mmHg ci sono evidenze a favore di riduzioni della SBP tra 150 e 140 mmHg.	I	A	265
Nei pazienti anziani in buone condizioni con età <80 anni si può considerare un target di SBP <140 mmHg, mentre gli obiettivi pressori negli anziani fragili devono essere adattati alla tollerabilità individuale.	IIb	C	–
Negli ultraottantenni con valori di SBP ≥160 mmHg è raccomandato di ridurre la BP tra 150 mmHg e 140 mmHg dopo aver verificato che essi siano in buone condizione fisiche e mentali.	I	B	287
L'obiettivo di DBP <90 mmHg è sempre raccomandato, eccetto nei pazienti diabetici in cui i valori raccomandati sono <85 mmHg. Si dovrebbe tuttavia essere certi che i valori di DBP tra 80 e 85 mmHg siano ben tollerati e privi di effetti sfavorevoli.	I	A	269,290, 293

BP, pressione arteriosa; CHD, malattia coronarica; CKD, nefropatia cronica; DBP, pressione arteriosa diastolica; SBP, pressione arteriosa sistolica; TIA, attacco ischemico transitorio.

^a Classe della raccomandazione.

^b Livello di evidenza.

^c Referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

(Israel), Arno W. Hoes (Netherlands), Paulus Kirchhof (Germany/UK), Juhani Knuuti (Finland), Philippe Kolh (Belgium), Patrizio Lancellotti (Belgium), Ales Linhart (Czech Republic), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Per Anton Simes (Norway), Juan Luis Tamargo (Spain), Michal Tendera (Poland), Adam Torbicki (Poland), William Wijns (Belgium), Stephan Windecker (Switzerland).

Obiettivi: siamo tutti d'accordo?

SUPPLEMENT
1

Goals

- People with diabetes and hypertension should be treated to a systolic blood pressure (SBP) goal of <140 mmHg. **A**
- Lower systolic targets, such as <130 mmHg, may be appropriate for certain individuals, such as younger patients, if they can be achieved without undue treatment burden. **C**
- Individuals with diabetes should be treated to a diastolic blood pressure (DBP) <90 mmHg. **A**
- Lower diastolic targets, such as <80 mmHg, may be appropriate for certain individuals, such as younger patients, if they can be achieved without undue treatment burden. **B**

Obiettivi: siamo tutti d'accordo?

	AMD-SID 2014	AMD-SID 2014	ESH-ESC 2013	ADA 2015	ADA 2015
	Tutti	Più giovani	Tutti	Tutti	Più giovani
PAS	<140	<130	<140	<140	<130
PAD	<80	<80	<85	<90	<90

VADT
(n 1,791)

Obiettivi di PAD: VADT

Supplementary Table 2. Hazard ratios for separated, expanded DBP and SBP categories at baseline and On-Study relative to each reference category

BP, mmHg	Baseline			On-Study		
	Hazard Ratio	95% CI*	P-Value	Hazard Ratio	95% CI*	P-Value
70-79	Reference			Reference		
<60	2.139	1.489-3.073	<0.001	2.155	1.607-2.890	<0.001
60-69	1.361	1.061-1.746	0.02	1.310	1.041-1.648	0.02
80-89	1.071	0.849-1.351	0.57	1.089	0.837-1.418	0.52
≥90	0.870	0.611-1.237	0.44	0.644	0.391-1.061	0.08
105-119	Reference			Reference		
<105	0.983	0.585-1.653	0.95	1.182	0.827-1.690	0.36
120-129	1.087	0.823-1.435	0.56	0.923	0.717-1.190	0.54
130-139	1.081	0.802-1.457	0.61	0.912	0.688-1.209	0.53
≥140	1.642	1.234-2.185	<0.001	1.455	1.100-1.925	0.009

*95% Confidence Interval

Il tema dell'obiettivo pressorio diastolico nel diabete è ancora largamente dibattuto. La ragione di tale dibattito risiede in due principali ordini di problemi: il primo, relativo al fatto che per la pressione diastolica, **fino a 70 mmHg non viene descritta una curva J per gli eventi cardiovascolari**. Il secondo problema è rappresentato dalla difficoltà pratica di raggiungere l'obiettivo sistolico separatamente da quello diastolico.

AMD-SID 2009-2010

Un obiettivo pressorio <125/75 mmHg è raccomandato nei soggetti diabetici con proteinuria >1 g/die.

Obiettivi 2

Un obiettivo pressorio <130/80 mmHg è raccomandato nei soggetti diabetici con **micro- e macroalbuminuria**.
(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)

Nei diabetici **anziani** che necessitano di terapia farmacologica antiipertensiva, l'obiettivo del trattamento deve prevedere il raggiungimento di valori pressori <150/90 mmHg, se ben tollerati. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**

Nelle donne diabetiche ipertese durante la **gravidanza** sono indicati obiettivi pressori <150/90 mmHg, in assenza di danno d'organo, <140/90 se vi è danno d'organo.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

AMD-SID 2009-2010
Sistolica 110-129 mmHg
Diastolica 65-79 mmHg

Obiettivi: siamo tutti d'accordo?

- In pregnant patients with diabetes and chronic hypertension, blood pressure targets of 110–129/65–79 mmHg are suggested in the interest of optimizing long-term maternal health and minimizing impaired fetal growth. ACE inhibitors and ARBs are contraindicated during pregnancy. **E**



Find guidance

Guidance List

Treatment of hypertension

In pregnant women with uncomplicated chronic hypertension aim to keep blood pressure less than 150/100 mmHg.

Do not offer pregnant women with uncomplicated chronic hypertension treatment to lower diastolic blood pressure below 80 mmHg.

Offer pregnant women with target-organ damage secondary to chronic hypertension (for example, kidney disease) treatment with the aim of keeping blood pressure lower than 140/90 mmHg.

Offer pregnant women with secondary chronic hypertension referral to a specialist in hypertensive disorders.

Offer women with chronic hypertension antihypertensive treatment dependent on pre-existing treatment, side-effect profiles and teratogenicity.

Senza danno d'organo <150/100mmHg
Con danno d'organo <140/90mmHg

Donne NON
DIABETICHE

Ipertensione e diabete

- LG quali novità?
- Qual'è la migliore associazione in termini di protezione CV?
- L'associazione ACEi + ARBs, quando?
- Genere e razza, quali attenzioni?
- Chi ha paura dei Diuretici?
- Chi ha paura dei Beta-Bloccanti?
- Personalizzare il trattamento è utile?

Quale associazione ci
garantisce la migliore
protezione
cardiovascolare?

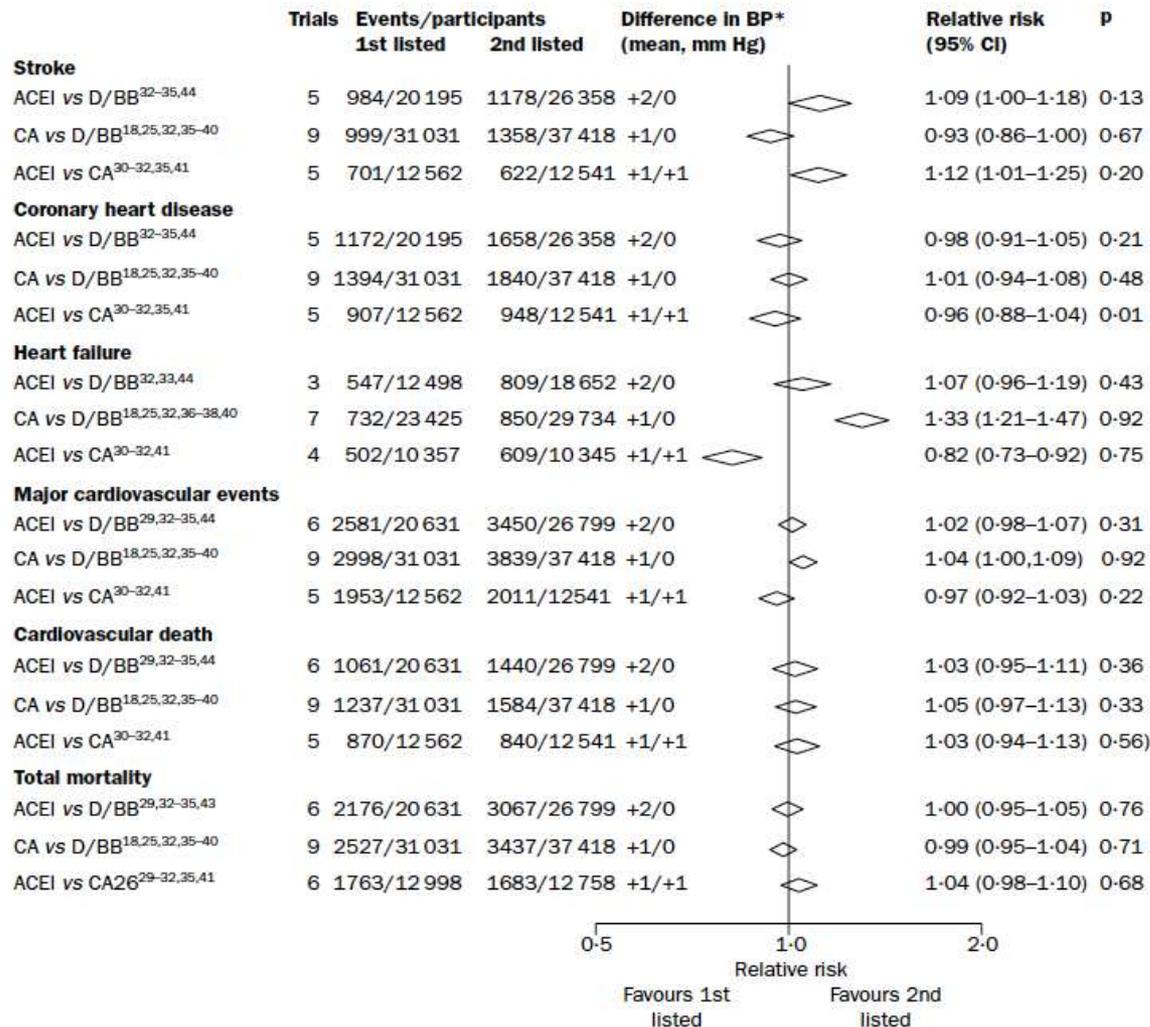


Figure 3: Comparisons of blood-pressure-lowering regimens based on different drug classes

ACEI=ACE inhibitor. CA=calcium antagonist. D/BB=diuretic or β blocker. p values from χ^2 test for homogeneity. *Overall mean blood pressure difference (systolic/diastolic) during follow-up in the group assigned the first-listed treatment compared with the group assigned the second-listed treatment, calculated by weighting the difference observed in each contributing trial by the number of individuals in the trial. Positive values indicate a higher mean follow-up blood pressure in the 1st listed group (ACEI and CA) than in the 2nd listed group (D/BB and CA).

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration

... Non vi sono state differenze significative nel totale degli eventi CV maggiori tra gli schemi terapeutici utilizzati (a base di ACE-inibitori, calcio-antagonisti o diuretici o beta-bloccanti)

...Per ogni outcome, se si eccettua l'insufficienza cardiaca, la differenza tra i gruppi randomizzati nella riduzione della pressione arteriosa ottenuta era direttamente correlata alla differenza osservata nel rischio.

Interpretazione: il trattamento con qualsiasi regime terapeutico comunemente utilizzato riduce il rischio di eventi CV totali, e le riduzioni maggiori della pressione arteriosa producono maggiori riduzioni del rischio.

Tabella 15. Farmaci di scelta in condizioni specifiche

Condizione	Farmaco
OD asintomatico	
LVH	ACE-inibitori, calcioantagonisti, ARB
Aterosclerosi asintomatica	Calcioantagonisti, ACE-inibitori
Microalbuminuria	ACE-Inibitori, ARB
Disfunzione renale	ACE-Inibitori, ARB
Evento clinico CV	
Pregresso ictus	Tutti i farmaci che riducono efficacemente la BP
Pregresso infarto miocardico	Betabloccanti, ACE-inibitori, ARB
Angina pectoris	Betabloccanti, calcioantagonisti
Scompenso cardiaco	Diuretici, betabloccanti, ACE-inibitori, ARB, antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi
Aneurisma aortico	Betabloccanti
Fibrillazione atriale	ARB, ACE-inibitori e betabloccanti o antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi
Fibrillazione atriale, prevenzione, controllo della frequenza ventricolare	Betabloccanti, calcioantagonisti non diidropiridinici
ESRD/proteinuria	ACE-inibitori, ARB
Arteriopatia periferica	ACE-Inibitori, calcioantagonisti
Altro	
ISH (anziano)	Diuretici, calcioantagonisti
Sindrome metabolica	ACE-inibitori, ARB, calcioantagonisti
Diabete mellito	ACE-inibitori, ARB
Gravidanza	Metildopa, betabloccanti, calcioantagonisti
Neri	Diuretici, calcioantagonisti

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina II; BP, pressione arteriosa; CV, cardiovascolare; ESRD, insufficienza renale terminale; ISH, ipertensione sistolica isolata; LVH, ipertrofia ventricolare sinistra; OD, danno d'organo.

Combinando farmaci differenti è possibile ottenere un effetto antipertensivo additivo

Table 2 Efficacy: blood pressure lowering effects of drugs when used at half standard dose separately and in combination

	Blood pressure reduction* (95% CI)		
	One drug	Two drugs	Three drugs
Systolic blood pressure (mm Hg)	6.7 (6.1 to 7.2)	13.3 (12.4 to 14.1)	19.9 (18.5 to 21.3)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	3.7 (3.1 to 4.3)	7.3 (6.2 to 8.3)	10.7 (9.1 to 12.4)

*Reductions in blood pressure adjusted to a usual pretreatment blood pressure of 150/90 mm Hg, the average blood pressure in people aged 50-69 years who have a stroke or ischaemic heart disease event.⁷

Terapia farmacologica 1

↳ L'obiettivo primario è raggiungere il target terapeutico a prescindere dal farmaco antipertensivo utilizzato.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

↳ In assenza di comorbidità, i farmaci di prima scelta sono: ACE-inibitori, ARB (antagonisti del recettore dell'angiotensina II), beta-bloccanti, calcioantagonisti e diuretici (ordine alfabetico) per la loro provata efficacia nel ridurre gli eventi vascolari nel paziente diabetico.

(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

↳ Una terapia d'associazione (due o più agenti a dosi massimali) si rende spesso necessaria per raggiungere gli obiettivi terapeutici. **(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)**



Studio ASCOT-BPLA

- Studio multicentrico, prospettico su 19.257 ipertesi (di recente diagnosi e non adeguatamente controllati), di età 40-79aa con almeno 3 fattori di rischio CV (27% diabetici)
- I pazienti sono stati randomizzati ad amlodipina o atenololo, in caso di mancata normalizzazione pressoria (<140/90 non diabetici e <130/80mmHg nei diabetici) era prevista l'aggiunta di perindopril all'amlodipina e di un tiazidico all'atenololo.

	Calcium-channel blocker-based regimen	β blocker-based regimen
Step 1	Amlodipine 5 mg	Atenolol 50 mg
Step 2	Amlodipine 10 mg	Atenolol 100 mg
Step 3	Amlodipine 10 mg + perindopril 4 mg	Atenolol 100 mg + bendroflumethiazide 1.25 mg + potassium
Step 4	Amlodipine 10 mg + perindopril 8 mg (2x4 mg)	Atenolol 100 mg + bendroflumethiazide 2.5 mg + potassium
Step 5	Amlodipine 10 mg + perindopril 8 mg (2x4 mg) + doxazosin gastrointestinal transport system 4 mg	Atenolol 100 mg + bendroflumethiazide 2.5 mg + potassium + doxazosin gastrointestinal transport system 4 mg
Step 6	Amlodipine 10 mg + perindopril 8 mg (2x4 mg) + doxazosin gastrointestinal transport system 8 mg	Atenolol 100 mg + bendroflumethiazide 2.5 mg + potassium + doxazosin gastrointestinal transport system 8 mg

Further treatment to achieve blood-pressure goal outlined at <http://www.ascotstudy.org>. All drugs given orally.

Table 1: Treatment algorithm

Studio ASCOT-BPLA

- La combinazione amlodipina/perindopril ha determinato un maggior decremento pressorio: riduzione PA media di 27.5/17.1mmHg con A/P e di 25.7/15.6mmHg con B/T con una **differenza media tra i due bracci di 2.7/1.9mmHg ($p<0.0001$)**

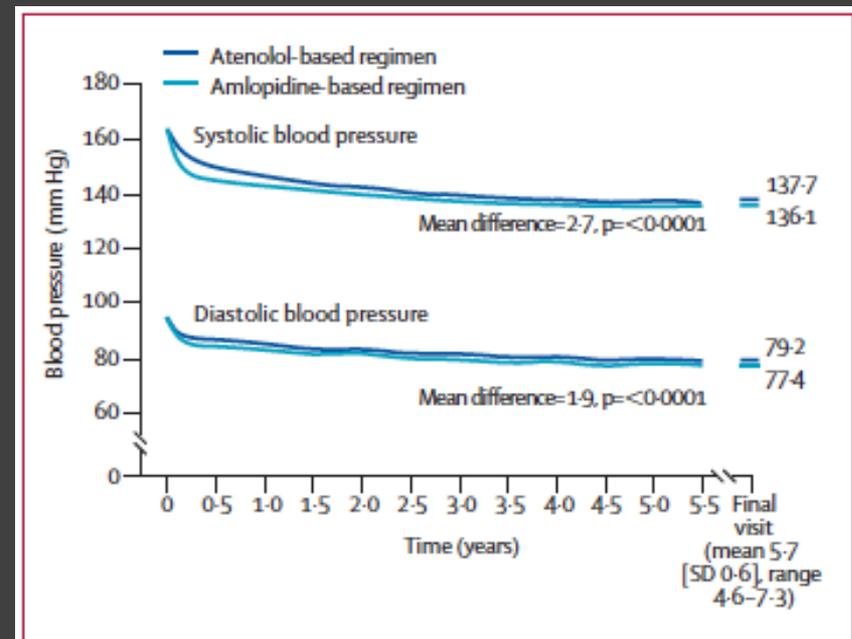
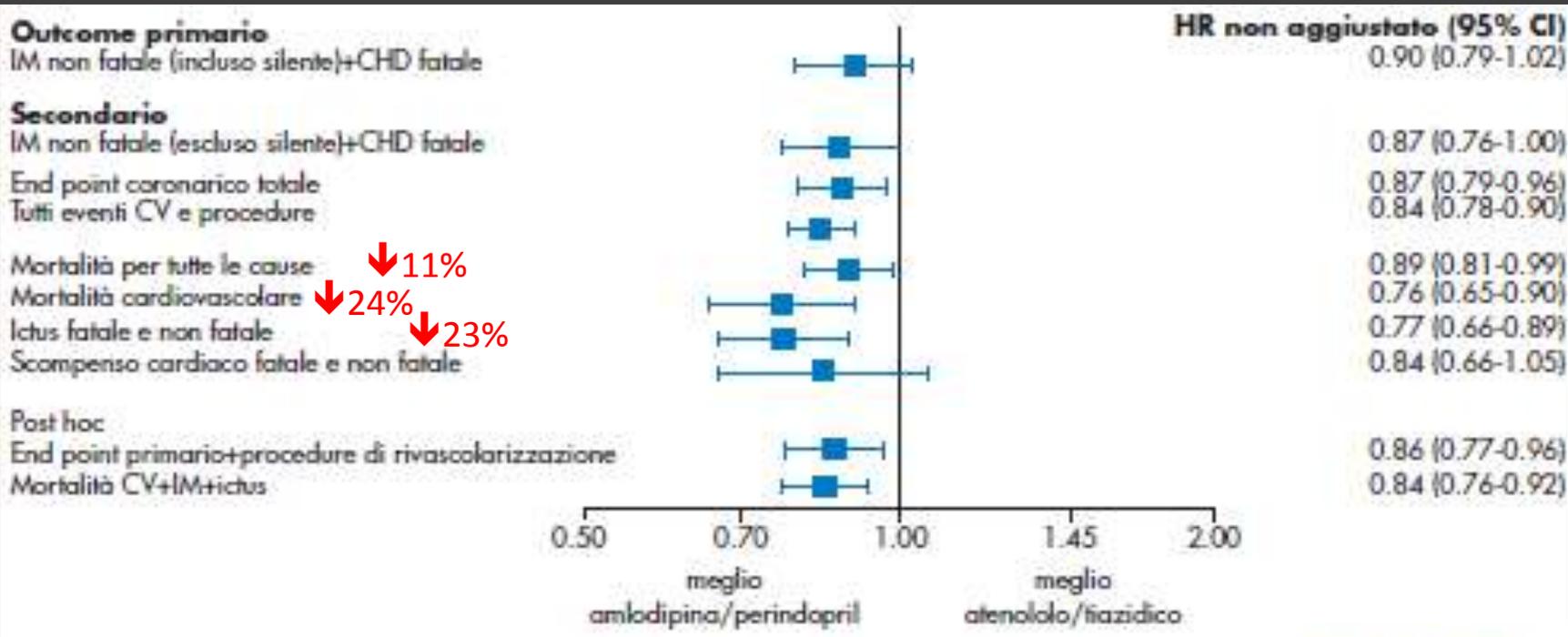


Figure 2: Blood pressure over time by group

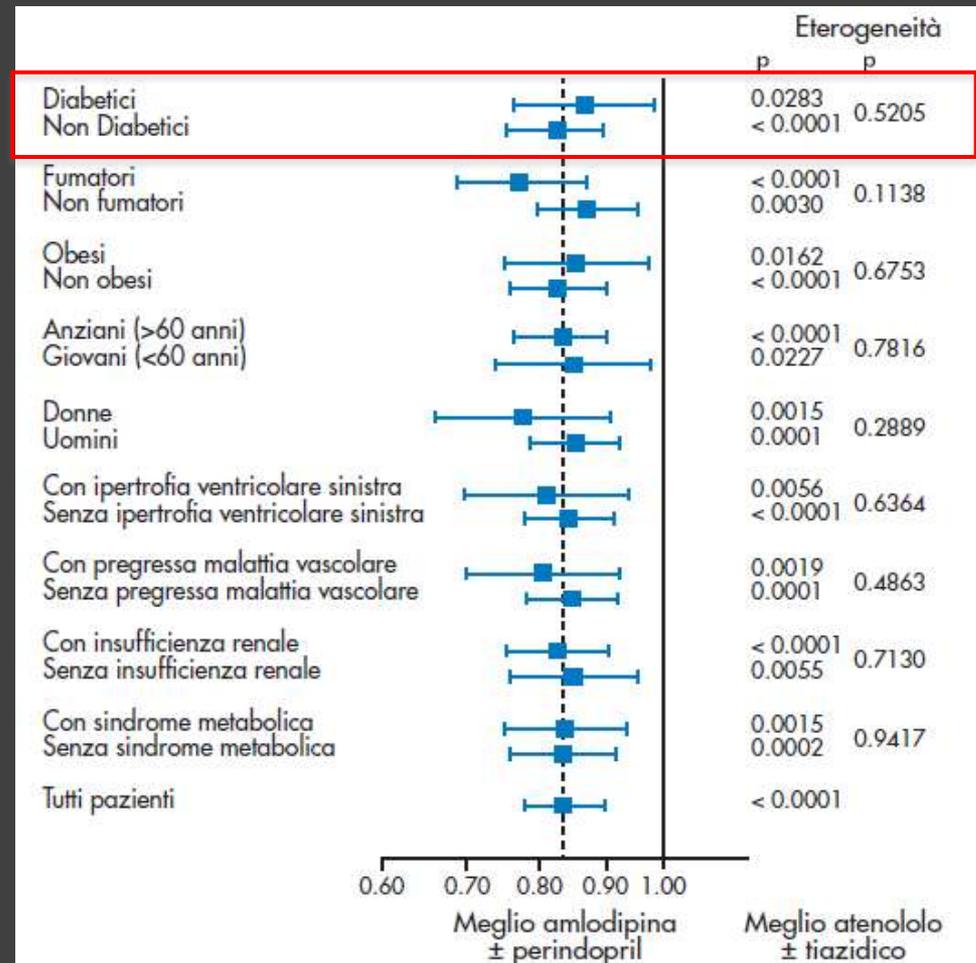
Studio ASCOT-BPLA

Lo studio è stato prematuramente interrotto dopo un follow-up medio di 5.5 anni per un eccesso di beneficio nei pazienti trattati con la combinazione perindopril/amlodipina, in particolare per la mortalità totale e per i numerosi end-point secondari

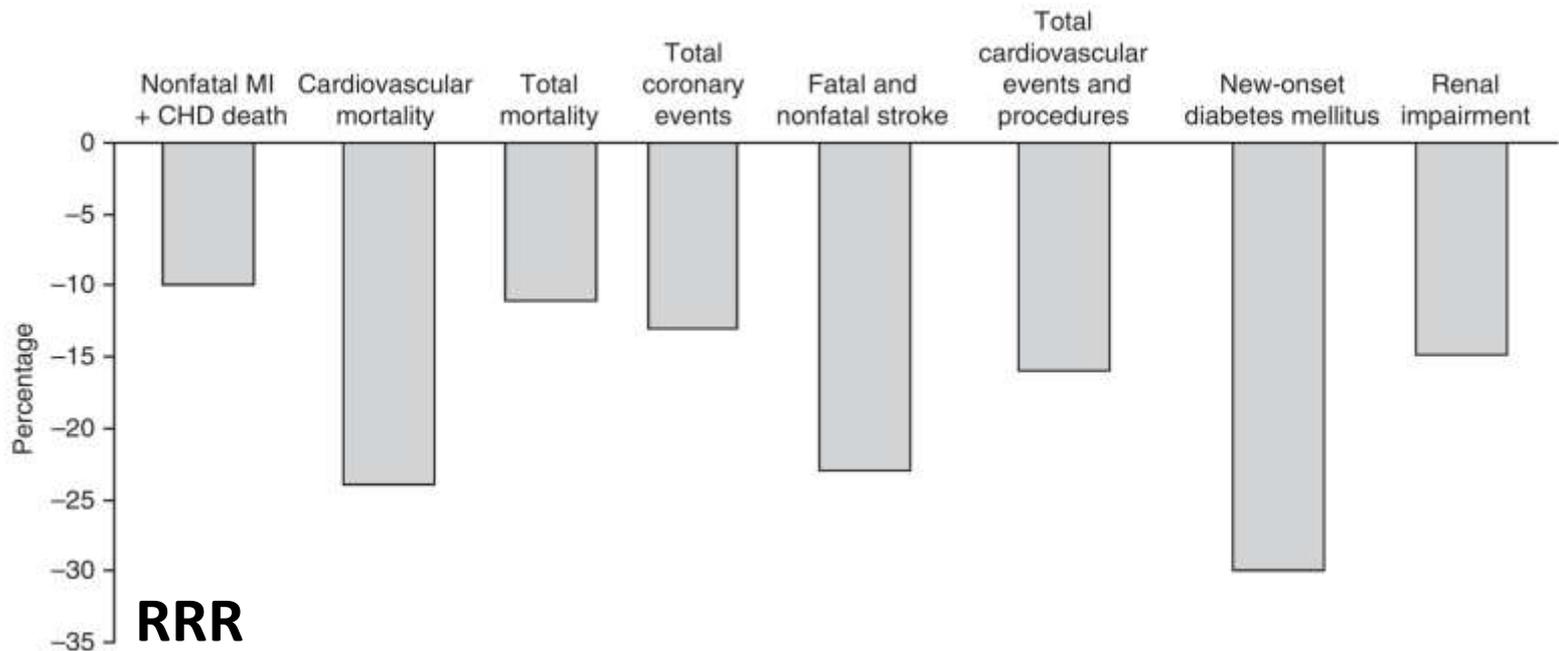


Studio ASCOT-BPLA

I benefici dimostrati in ogni tipologia di iperteso nella **prevenzione degli eventi CV** da parte del trattamento **amlodipina/perindopril**

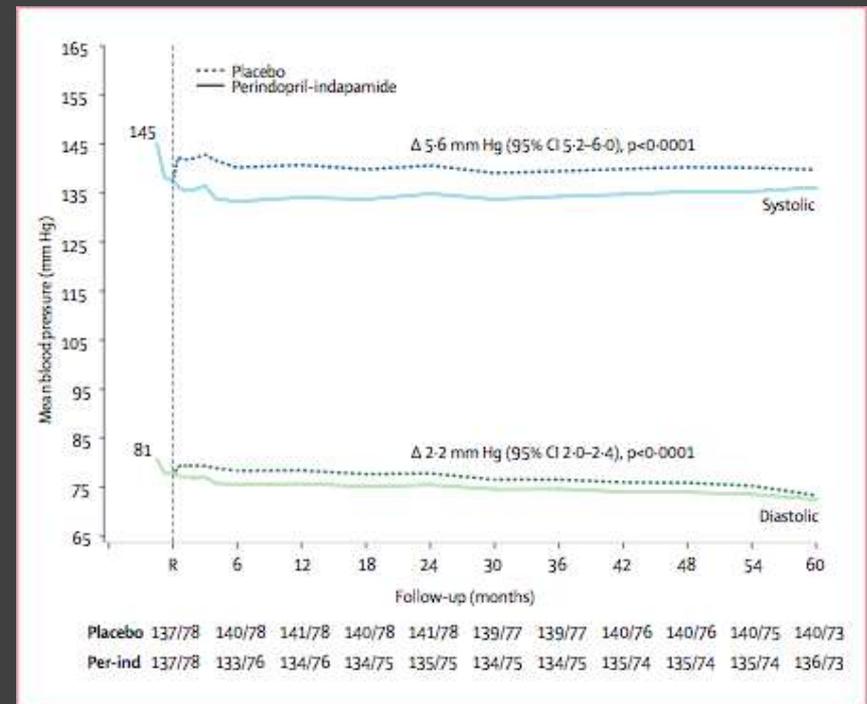


Beneficio di perindopril/amlodipina rispetto ad atenololo/tiazidico



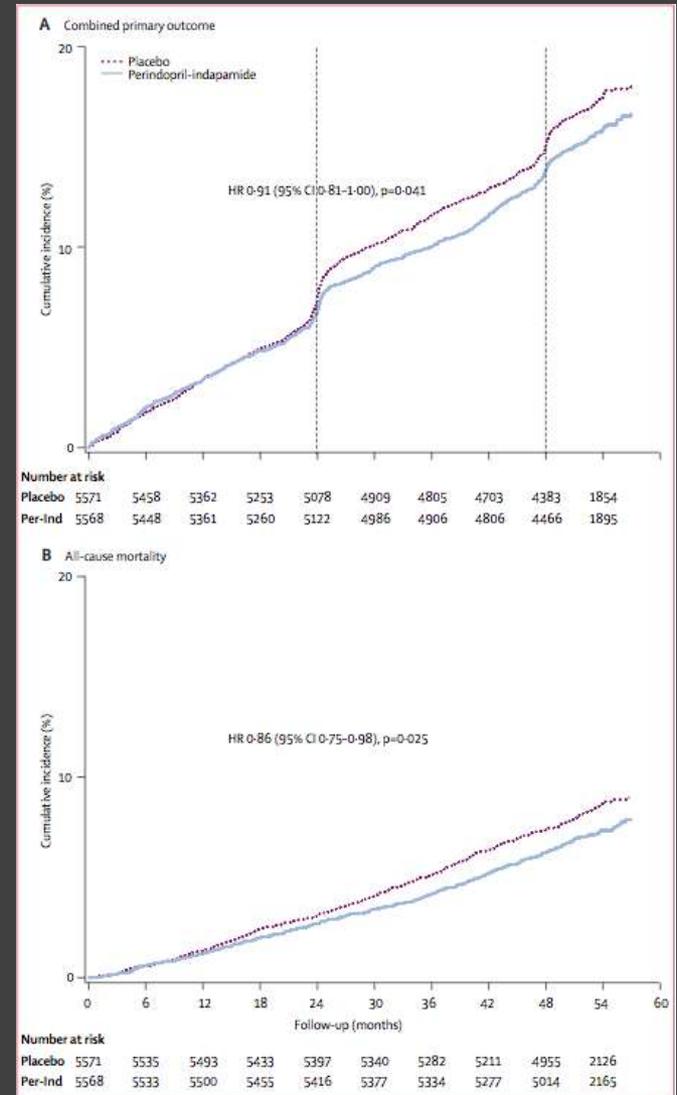
ADVANCE

- RCT, disegno fattoriale
11.140 DMT2 ad alto rischio CV, età >55aa, randomizzati a dose fissa perindopril 4mg/ indapamide 1.25mg o placebo in aggiunta alla terapia in atto.
- End-point primario composito macro e microvascolare
- Follow-up 4.3 anni
- Con il trattamento attivo riduzione media in PAS di 5,6 mmHg e PAD di 2,2 mmHg



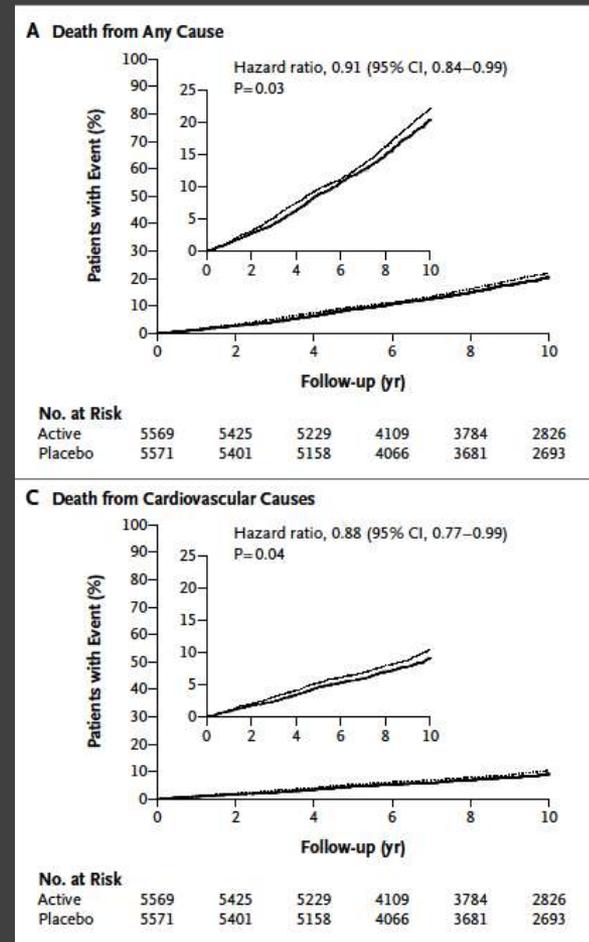
ADVANCE

- Il RR di **eventi maggiori macrovascolari e microvascolari** si è ridotto del **9%** (861 [15,5%] nel gruppo **perindopril/indapamide** vs 938 [16,8%] nel gruppo placebo; hazard ratio 0,91, 95% CI 0,83–1,00, $p=0,04$).
- La riduzione degli eventi macro- e microvascolari analizzata separatamente è risultata simile ma non significativa in modo indipendente (macrovascolare 0,92; 0,81–1,04, $p=0,16$; microvascolare 0,91; 0,80–1,04, $p=0,16$).
- Il trattamento con perindopril/indapamide a dose fissa a 5 anni ha evitato una morte ogni 79 pazienti trattati.



ADVANCE Follow-up

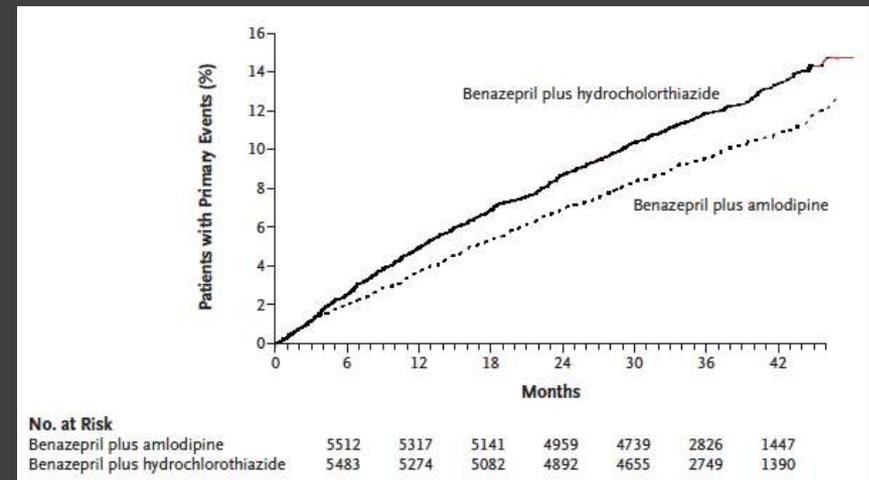
- 8.494 pazienti della coorte iniziale seguiti in media per ulteriori 5.9aa.
- Da subito non erano più evidenti differenze pressorie rispetto a quanto osservato durante il trial.
- Le riduzioni del rischio di morte per ogni causa e per causa CV che erano state osservate nel gruppo di trattamento attivo durante il trial **si sono mantenute nel follow-up post-trial**, anche se attenuate; gli hazard ratio erano 0.91 (95% CI, 0.84 - 0.99; P = 0.03) e 0.88 (95% CI, 0.77 - 0.99; P = 0.04), rispettivamente.



Studio ACCOMPLISH

- RCT, 11.506 pazienti con ipertensione e ad alto rischio CV (**60% diabetici**) vengono avviati a benazepril + amlodipina o benazepril + idroclorotiazide.
- Endpoint primario un composito CV.
- Termine precoce a 36 mesi per superamento del limite di interruzione pre-specificato.
- **Benazepril + amlodipina** è superiore a benazepril + idroclorotiazide nella riduzione degli eventi CV.

RR -20%; HR 0.8
IC95% 0.72-0.90 p<.001



Composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, hospitalization for angina, resuscitation after sudden cardiac arrest, and coronary revascularization

Studio ACCOMPLISH

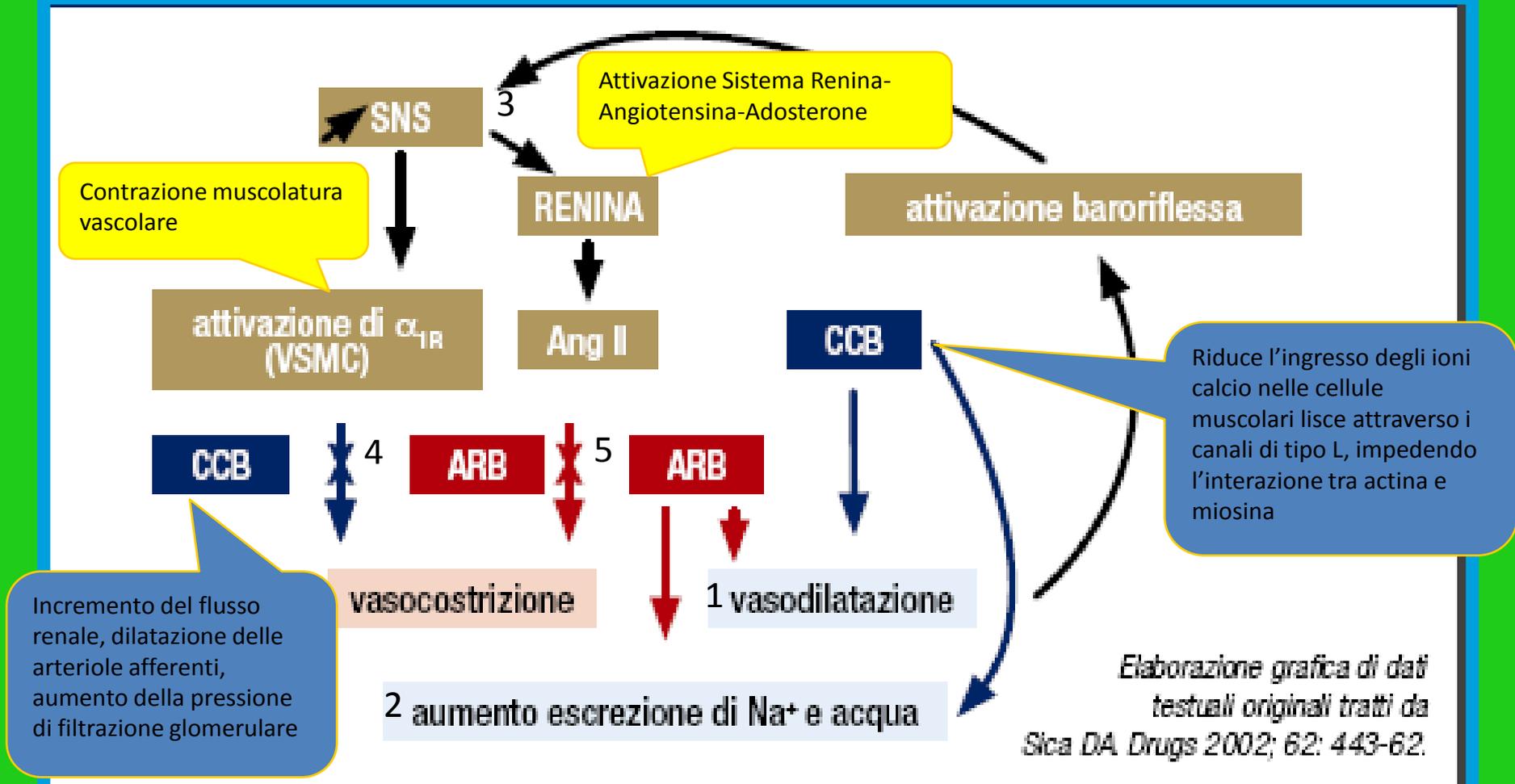
Table 2. Hazard Ratios for Primary, Secondary, and Other Prespecified End Points, and Results of the Subgroup Analysis.

End Point	Benazepril–Amlodipine Group (N=5744)	Benazepril–Hydrochlorothiazide Group (N=5762)	Hazard Ratio (95% CI)*	P Value†
Primary				
Composite of cardiovascular events and death from cardiovascular causes — no. (%)	552 (9.6)	679 (11.8)	0.80 (0.72–0.90)	<0.001
Individual component — no (%)				
Death from cardiovascular causes	107 (1.9)	134 (2.3)	0.80 (0.62–1.03)	0.08
Fatal and nonfatal myocardial infarction	125 (2.2)	159 (2.8)	0.78 (0.62–0.99)	0.04
Fatal and nonfatal stroke	112 (1.9)	133 (2.3)	0.84 (0.65–1.08)	0.17
Hospitalization for unstable angina	44 (0.8)	59 (1.0)	0.75 (0.50–1.10)	0.14
Coronary revascularization procedure	334 (5.8)	386 (6.7)	0.86 (0.74–1.00)	0.04
Resuscitation after sudden cardiac arrest	14 (0.2)	8 (0.1)	1.75 (0.73–4.17)	0.20
Subgroup — no. with primary end point/total no. (%)				
Sex				
Male	365/3448 (10.6)	461/3515 (13.1)	0.80 (0.69–0.91)	0.001
Female	187/2296 (8.1)	218/2246 (9.7)	0.83 (0.68–1.01)	0.06
Age				
≥65 yr	386/3813 (10.1)	474/3827 (12.4)	0.81 (0.71–0.92)	0.002
≥70 yr	260/2363 (11.0)	323/2340 (13.8)	0.79 (0.67–0.93)	0.004
Presence of diabetes				
Yes	307/3478 (8.8)	383/3468 (11.0)	0.79 (0.68–0.92)	0.003
No	245/2266 (10.8)	296/2294 (12.9)	0.82 (0.69–0.97)	0.02

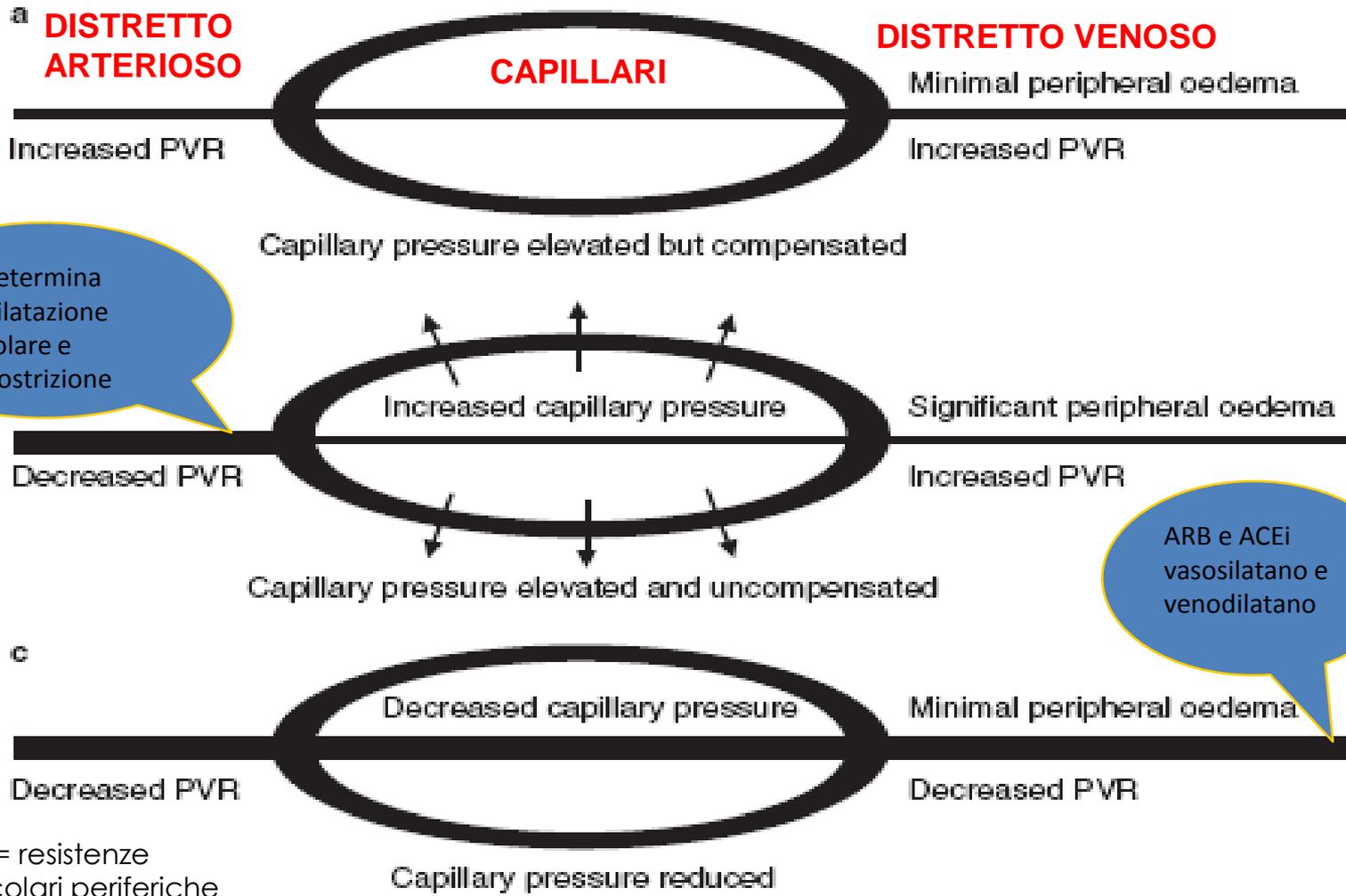
In conclusione

- Lo studio ADVANCE, che ha valutato la combinazione fissa di un ACE-inibitore e un diuretico (indapamide) vs. placebo in 11.140 diabetici tipo 2, ha dimostrato una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare e delle complicanze micro/macrovascolari nei soggetti in terapia con ACE-inibitore e diuretico. Sebbene parte di tale effetto benefico possa essere dovuta ai minori livelli pressori nel gruppo trattato con ACE-inibitore e indapamide, tali risultati supportano la **raccomandazione all'utilizzo della terapia di associazione ACE-inibitore/diuretico.**
- Lo studio ASCOT-BPLA (Aglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-Blood Pressure Lowering Arm) e più recentemente lo studio ACCOMPLISH hanno dimostrato in pazienti ipertesi con moderato rischio cardiovascolare la **superiorità dell'associazione calcioantagonista/ACE-inibitore sulla riduzione di mortalità ed eventi cardiovascolari.**

Razionale dell'associazione tra un ARB e un calcio-antagonista



Effetti positivi dell'associazione: miglioramento edema declive indotto dal calcio-antagonista



Ipertensione e diabete

- LG quali novità?
- Qual'è la migliore associazione in termini di protezione CV?
- L'associazione ACEi + ARBs, quando?
- Genere e razza, quali attenzioni?
- Chi ha paura dei Diuretici?
- Chi ha paura dei Beta-Bloccanti?
- Personalizzare il trattamento è utile?

L'associazione ACEi e ARB
è ancora indicata?

Effetti dell'angiotensina II nel paziente diabetico

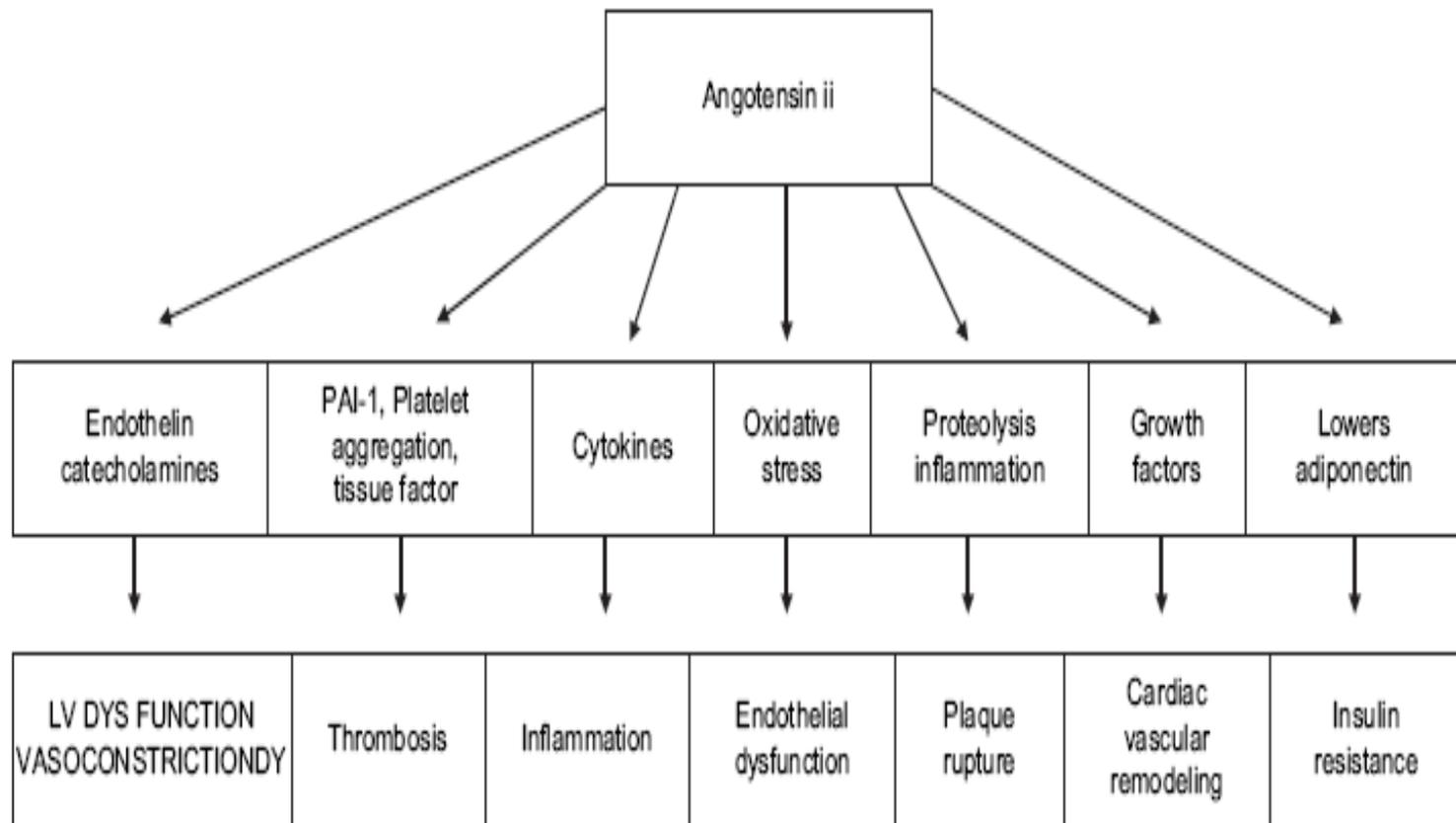


Fig. 3 Adverse effects of angiotensin II in the diabetic patient (adapted from 18).

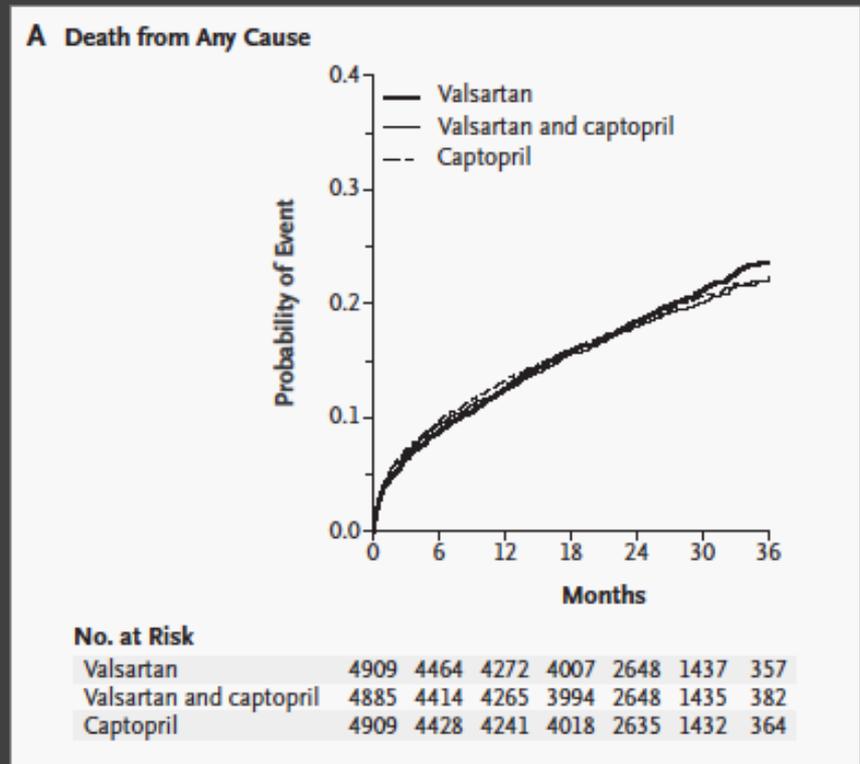
Efficacia nella riduzione della PA

Drugs	Systolic/Diastolic	Fall in blood pressure (mmHg (95%CI))
Thiazides	Systolic	8.8 (8.3 to 9.4)
	Diastolic	4.4 (4.0 to 4.8)
Beta-blockers	Systolic	9.2 (8.6 to 9.9)
	Diastolic	6.7 (6.2 to 7.1)
ACE inhibitors	Systolic	8.5 (7.9 to 9.0)
	Diastolic	4.7 (4.4 to 5.0)
Angiotensin II receptor antagonists	Systolic	10.3 (9.9 to 10.8)
	Diastolic	5.7 (5.4 to 9.0)
Calcium channel blockers	Systolic	8.8 (8.3 to 9.2)
	Diastolic	5.9 (5.6 to 6.2)

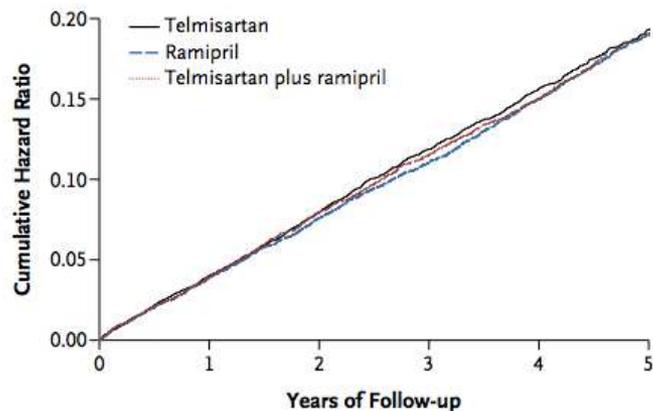
In each category, the fall in blood pressure was standardised to the average starting blood pressure across all trials of 154 mmHg systolic and 97 mmHg diastolic; the estimates are the average over 24 hours from combining separate peak and trough estimates.

VALIANT: ARB+ACEi

- RCT in soggetti con recente IMA (da 0.5 a 10 giorni) randomizzati a Valsartan (n.4.909), a Valsartan+ Captopril (n.4.885), e a Captopril (n.4.909).
- End point primario: morte per qualsiasi causa. Non inferiorità per analisi intention-to-treat e per-protocol. Follow-up 24.7 mesi.
- L'associazione Valsartan + Captopril rispetto alle singole molecole non ha ridotto la mortalità o gli outcome secondari, nonostante un ulteriore abbassamento della PA e un netto aumento degli eventi avversi.



ONTARGET: ACEi vs. ACEi+ARB



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

Figure 1. Kaplan–Meier Curves for the Primary Outcome in the Three Study Groups.

The composite primary outcome was death from cardiovascular causes, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure.

- RCT, 8576 soggetti ad alto rischio CV (38% con DMT2) trattati con ramipril 10mg vs 8542 con telmisartan 80mg e 8502 con entrambi i farmaci. Outcome primario: composito (morte CV, IMA, ictus o ospedalizzazione per scompenso cardiaco). Follow-up medio 56 mesi.
- Risultati: il telmisartan è equivalente al ramipril nel ridurre il rischio di endpoint primario.

ONTARGET: ACEi vs. ACEi+ARBs

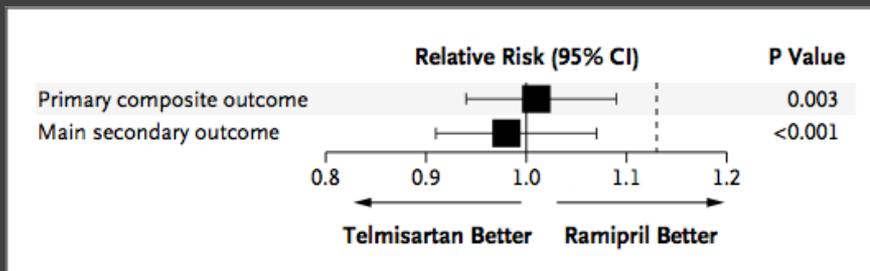


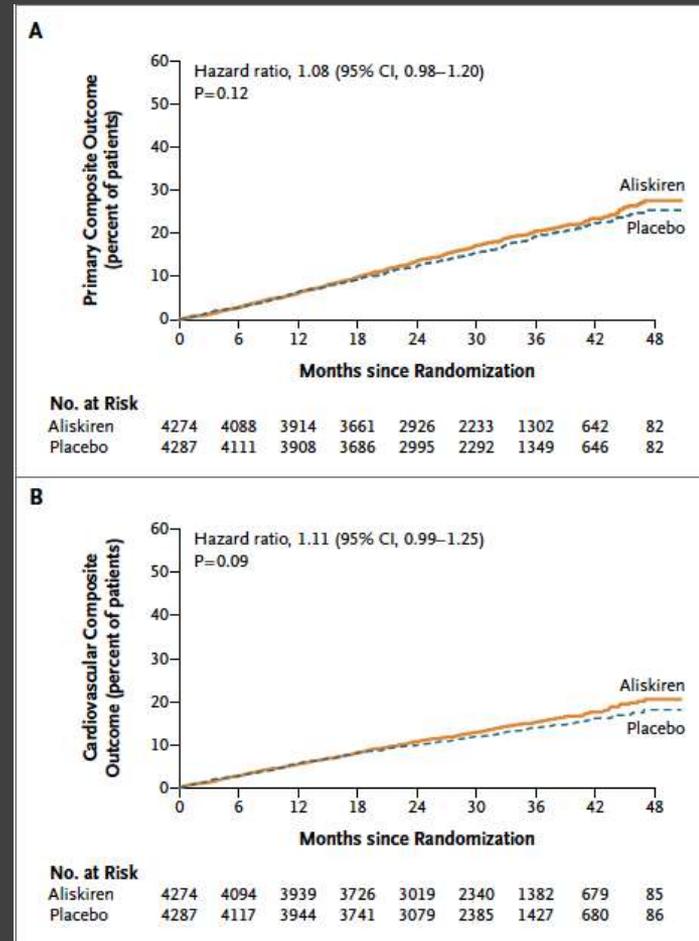
Figure 2. Relative Risk of the Primary Outcome and of the Main Secondary Outcome.

The primary composite outcome was death from cardiovascular causes, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure. The main secondary outcome was death from cardiovascular causes, myocardial infarction, or stroke, which was used as the primary outcome in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) trial.⁵ The P value is for the comparison with the noninferiority margins.

- Risultati: il telmisartan ha dimostrato di essere meglio tollerato e correlabile a una migliore compliance rispetto al ramipril.
- La combinazione ramipril/telmisartan (doppio blocco del sistema renina angiotensina) **NON fornisce benefici protettivi aggiuntivi** rispetto al solo ramipril e si associa con un aumento degli **eventi avversi (ipotensione, sincope, peggioramento funzione renale)**.

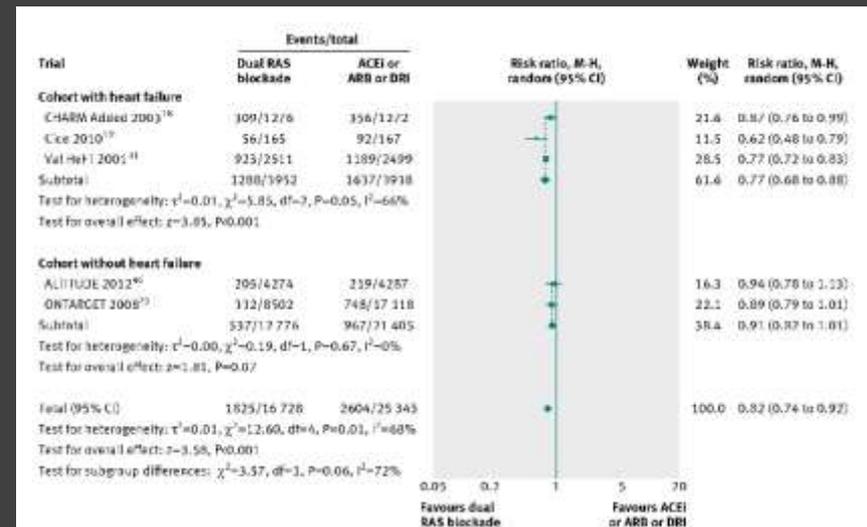
ALTITUDE: aliskeren e DMT2

- RCT 8.561 DMT2 con micro-macroalbuminuria o malattia CV, età >35aa: Aliskeren vs Placebo.
- Outcome primario: composito CV e renale.
- Interruzione alla 2° analisi a interim dopo follow-up di 32.9 mesi.
- Si sono evidenziati più effetti collaterali (iperKaliemia e ipotensione) nel gruppo aliskeren senza benefici sugli outcome.



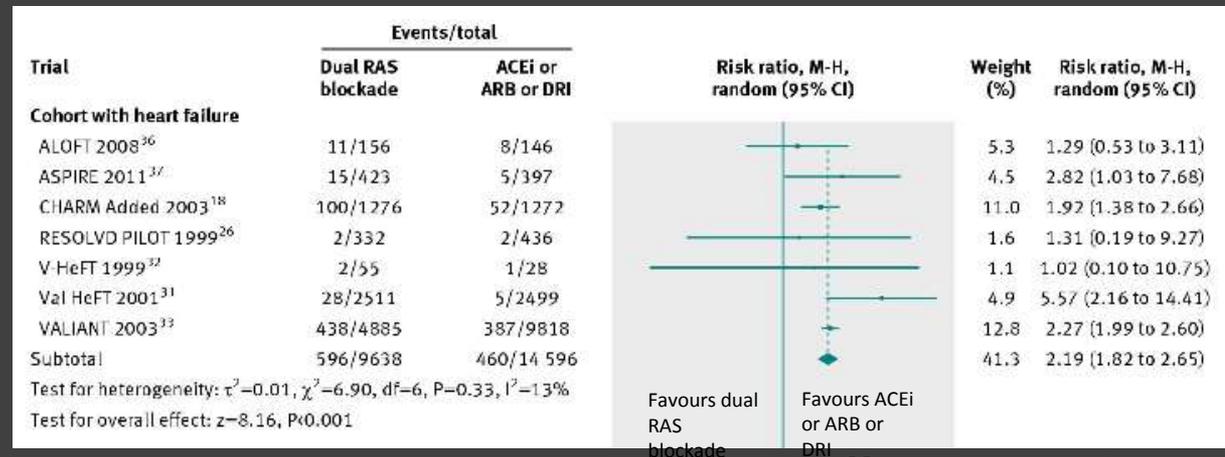
Metanalisi Makani

- RS e metanalisi: 33 RCT con 68.405 pazienti, durata media 52 settimane. Doppio blocco del sistema renina-angiotensina vs monoterapia (ACEi, ARB, DRI).
- Il doppio blocco riduce il ricovero in ospedale per scompenso cardiaco, **senza modificare la mortalità CV per tutte le cause.**

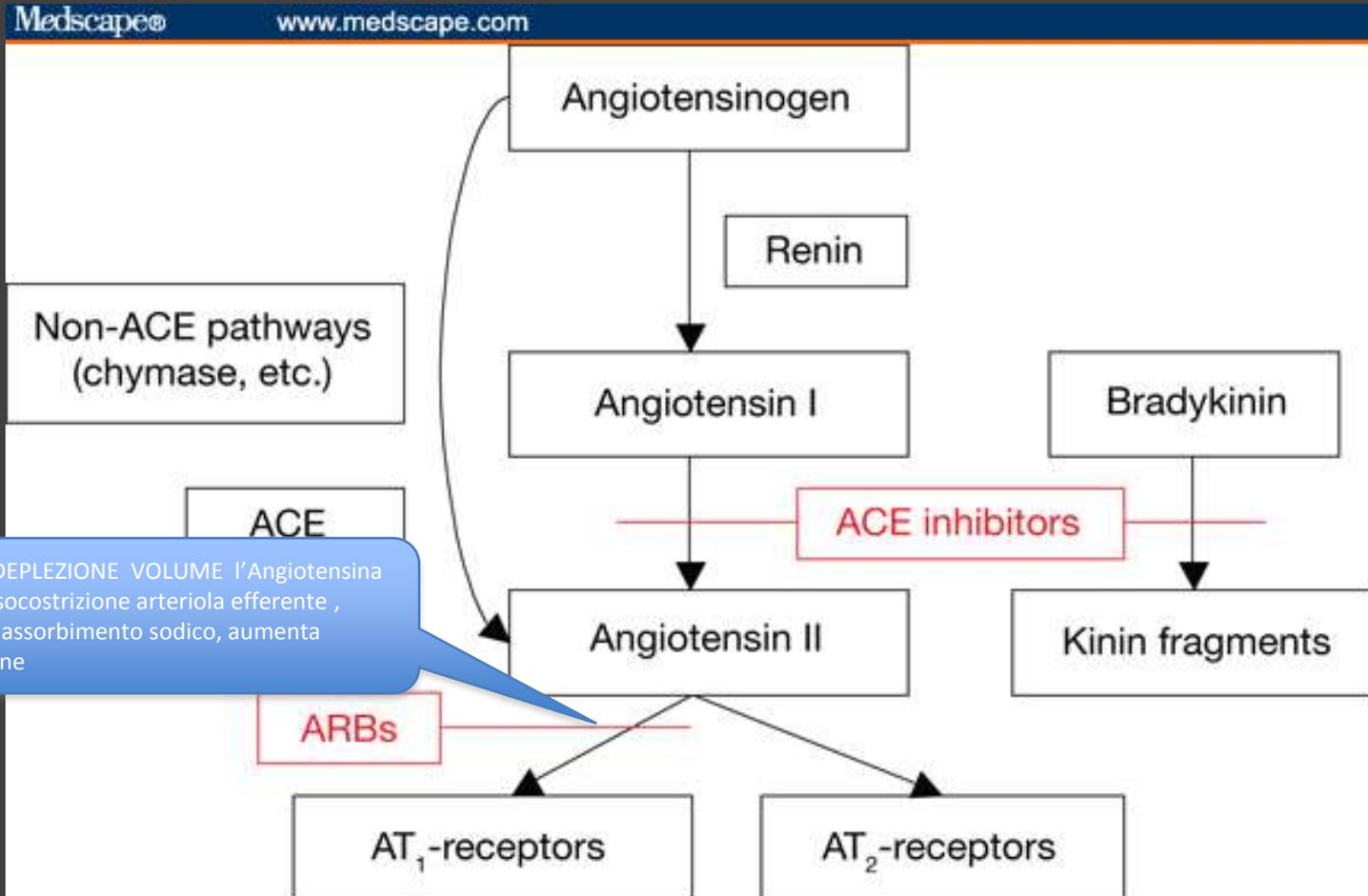


Metanalisi Makani

- Rispetto alla monoterapia il doppio blocco è associato con **aumento significativo degli eventi avversi**: iperkaliemia, ipotensione e insufficienza renale
- Il rapporto rischio/beneficio sconsiglia l'uso di questa associazione.



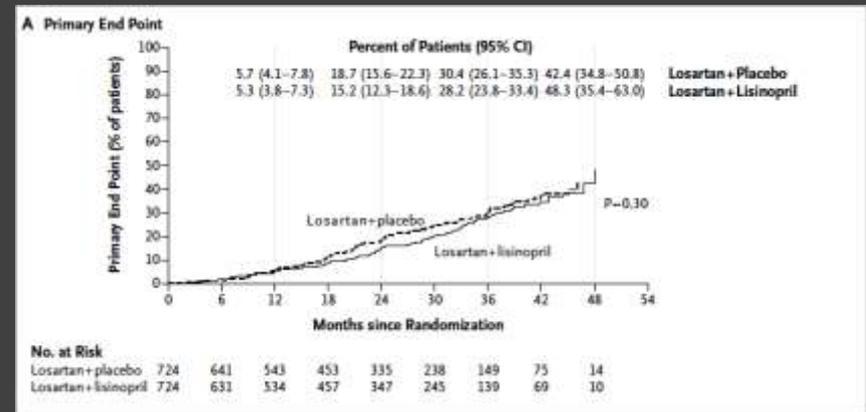
Eccessivo blocco dell'angiotensina!



In caso di DEPLEZIONE VOLUME l'Angiotensina II causa vasocostrizione arteriola efferente, aumenta riassorbimento sodico, aumenta l'aldosterone

VA NEPHRON-D

- RCT: soggetti con DMT2 e eGFR >30ml/min in terapia con Losartan (100mg) a cui veniva aggiunto a scopo antiproteinurico Lisinopril (da 10 a 40mg)
- Non si osserva alcun significativo beneficio ma solo un **aumento degli effetti collaterali (IRA e iperkaliemia)**



End-point primario: declino eGFR, ESRD, morte

Dagli Standard

- Il doppio blocco del RAS non ha mostrato alcun vantaggio, né in termini di protezione renale, né cardiovascolare, essendo al contrario gravato da numerosi effetti collaterali. Può pertanto essere preso in considerazione soltanto nei pazienti con **proteinuria franca**, ma comunque monitorando strettamente potassiemia e filtrato glomerulare.

Ipertensione e diabete

- LG quali novità?
- Qual'è la migliore associazione in termini di protezione CV?
- L'associazione ACEi + ARBs, quando?
- Genere e razza, quali attenzioni?
- Chi ha paura dei Diuretici?
- Chi ha paura dei Beta-Bloccanti?
- Personalizzare il trattamento è utile?

Razza, Genere, ...

Nelle donne

- Nelle donne in età fertile l'ipertensione è spesso caratterizzata da un'alta FC a riposo, elevata frazione di eiezione del ventricolo sx e pressione differenziale, una più bassa resistenza periferica e volume totale ematico rispetto agli uomini della stessa età con la stessa pressione.
- Nelle donne anziane l'ipertensione tende ad essere caratterizzata da elevata resistenza periferica, basso o normale volume plasmatico, e tendenza a valori bassi di PRA (attività reninica plasmatica).

Nelle donne

- ACEi e ARB sono controindicati nelle donne che vogliono avere una gravidanza
- Nelle donne anziane sono consigliati i diuretici che si associano a basso rischio di fratture dell'anca, anche se le donne, rispetto agli uomini, sono più soggette a iponatriemia e ipokaliemia.
- La tosse da ACEi è due volte più frequente nelle donne.
- Nelle donne è più frequente l'edema declive da calcio antagonisti.

Nelle donne

- Le basi del trattamento dell'ipertensione nelle donne sono diventate solide quando le donne sono state incluse negli studi per l'ipertensione!
- I più recenti studi di outcome che hanno confrontato ACEi, ARB, o calcio-antagonisti con diuretici e β -bloccanti in pazienti anziani ad alto rischio hanno generalmente mostrato simili benefici negli uomini e nelle donne.
- Le attuali evidenze ci dicono che il sesso non dovrebbe giocare un ruolo particolare nella decisione di avviare il trattamento antiipertensivo o nella scelta del farmaco.

Nelle donne

Treatment of Chronic Hypertension in Pregnancy

Agent	Comments
Methyldopa	Preferred on basis of long-term follow-up studies supporting safety.
β -blockers	Reports of intrauterine growth retardation (atenolol). Generally safe.
Labetalol	Increasingly preferred to methyldopa because of reduced adverse effects.
Clonidine	Limited data.
Calcium antagonists	Limited data. No increase in major teratogenicity with exposure.
Diuretics	Not first-line agents. Probably safe.
Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists	Contraindicated. Reported fetal toxicity and death.

Nearly 4
in 10 Blacks
have high blood
pressure.

More
Black women
than men
have high blood
pressure.

Blacks
with high blood
pressure often
do not know it
or have trouble
keeping it under
control.

Ethnicity & Disease

Official Journal of ISHIB

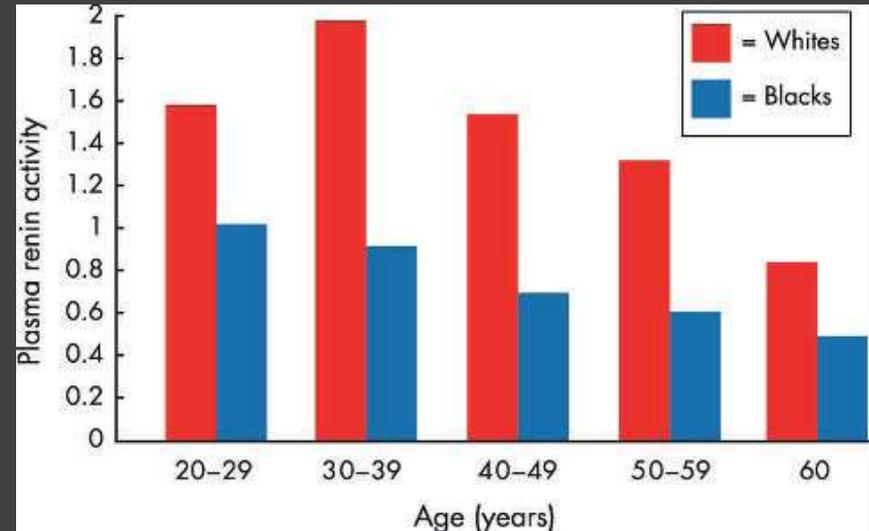
VOLUME 22, NUMBER 2
SUPPLEMENT P1
WINTER 2012

Patient Supplement: You Have Only One Heart – Keep It Healthy

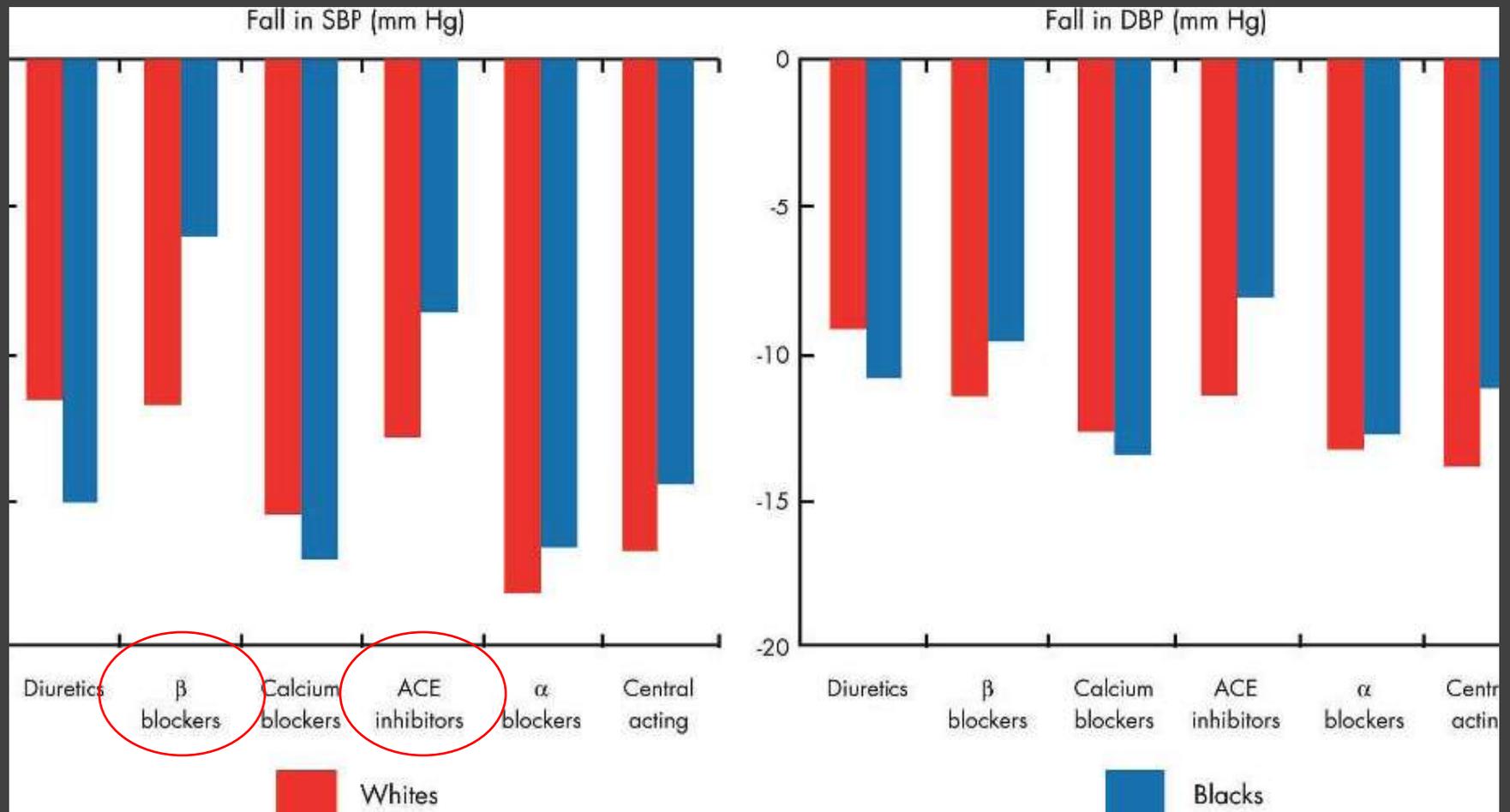
- How to Take Your Heart Health **3**
into Your Own Hands
- Know What the Experts Say about **3**
Treating High Blood Pressure
- The Language of Heart Disease **3**
- Tests for Heart Disease **4**
 - Glucose (sugar)
 - Body Mass Index (BMI)
 - Cholesterol (fat-like substance in your blood)
- How to Take Action **5**
 - At Home, Before Your Visit to the Doctor
 - At the Doctor's Office
 - Back at Home
 - Your Diet: It May Be Time for a Change
- Reasons to Get Proper Health Care **6**
- It's All About Your ABCs **8**

Ipertensione e razza

- La patofisiologia dell'ipertensione negli adulti neri differisce con asiatici e bianchi.
- Nei neri è comune un **basso livello di PRA**
- E' aumentata la sensibilità all'ingestione di **sodio**, per una sua minore capacità di eliminazione

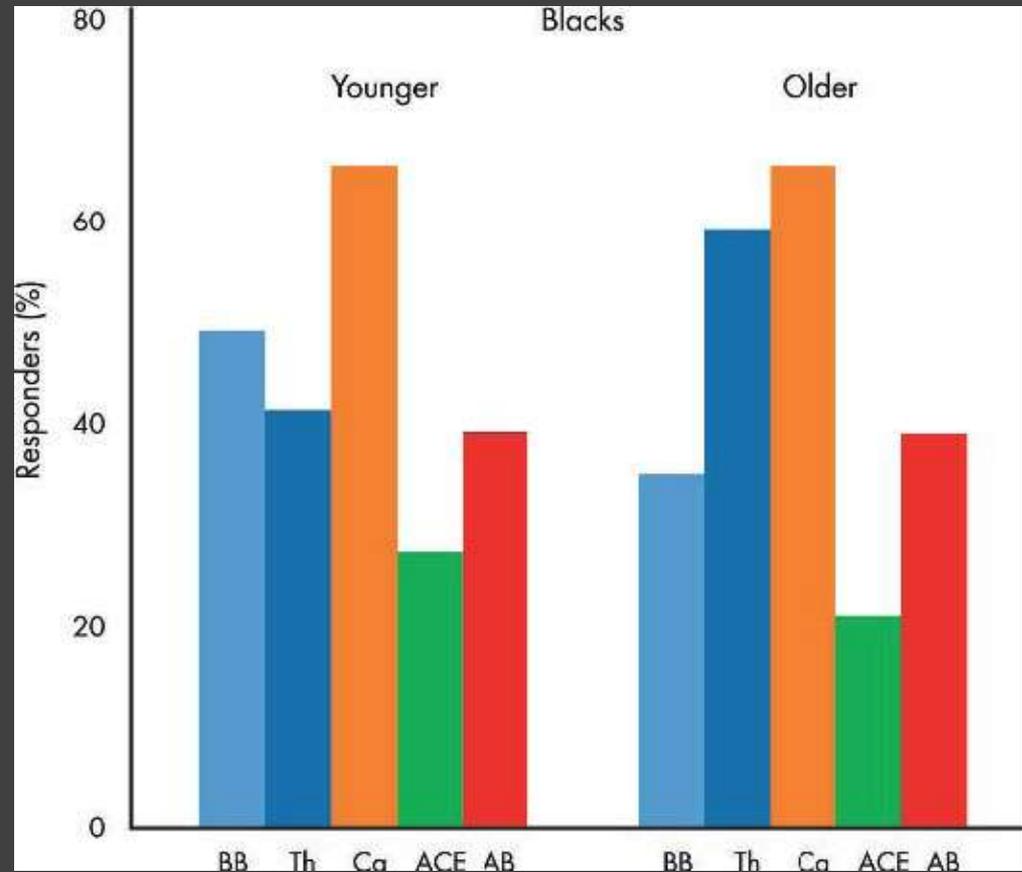


Ipertensione e razza



Nella razza nera

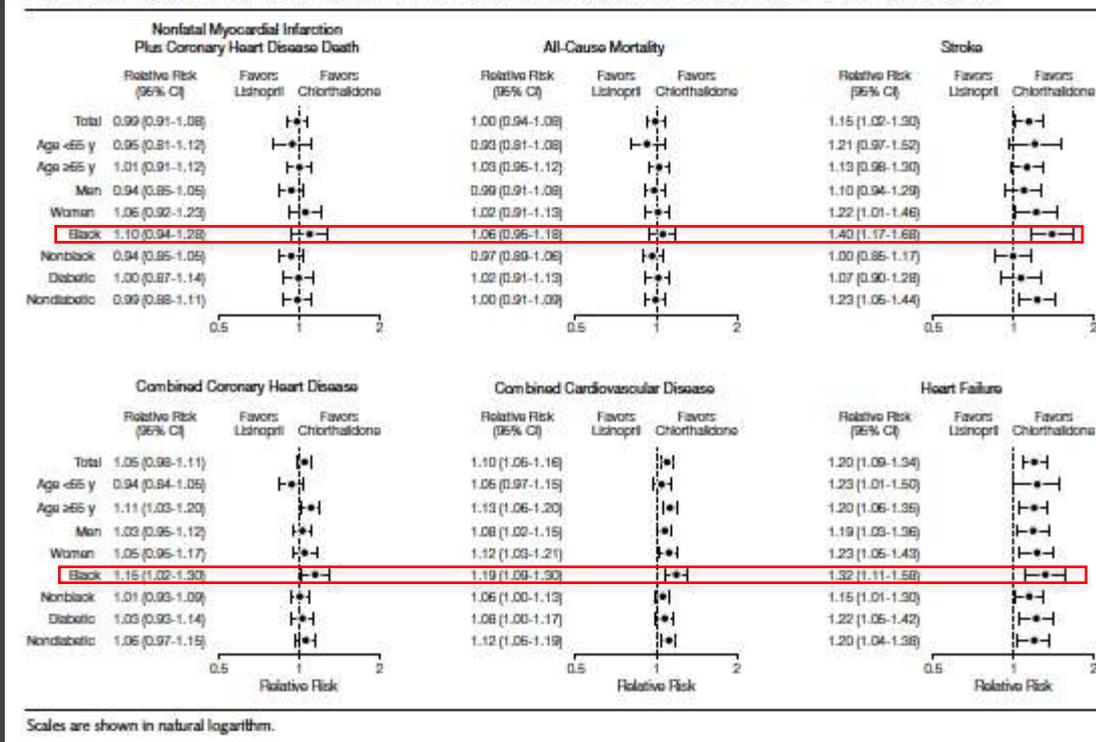
- I diuretici e i calcio-antagonisti sono antiipertensivi particolarmente efficaci
- ACEi, ARB e β -bloccanti sono solitamente meno efficaci come monoterapia



AB, angiotensin receptor blockers; ACE, angiotensin converting enzyme inhibitors; BB, beta-blockers; Ca, calcium channel blockers, Th, thiazide diuretics.

Nella razza nera

Figure 6. Relative Risks and 95% Confidence Intervals (CIs) for Lisinopril/Chlorthalidone Comparisons in Prespecified Subgroups



RCT in doppio cieco con controllo attivo. 33.357 pazienti di età >55aa con 1 fattore di rischio CV. Nord America. Farmaci come primo step di trattamento: chlortalidone da 12.5 a 25mg, amlodipina da 2.5 a 10mg, lisinopril da 10 a 40mg. Follow-up medio 4.9aa.

Nella razza nera

- But Dr. Reed said such a race-based distinction is not justified, given the protective effects of ACE inhibitors against kidney complications. He takes sharp issue with many of the recommendations published in JAMA. **“The primary reason we use ACE inhibitors is we know what effect they have on renal failure,”** he said, pointing to the vulnerability of black diabetics to this disorder.



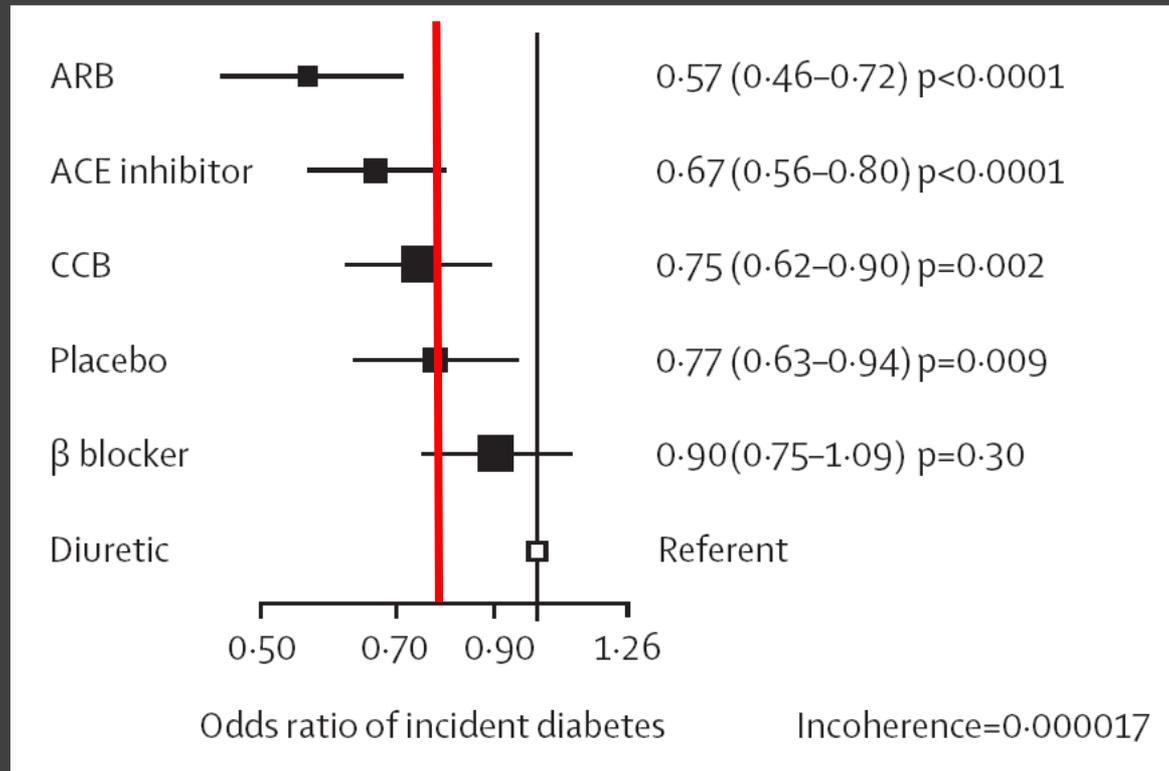
La prevalenza di ESRD correlata all'ipertensione nei giovani neri (25-44 anni) è 20 volte superiore rispetto ai bianchi.

Ipertensione e diabete

- LG quali novità?
- Qual'è la migliore associazione in termini di protezione CV?
- L'associazione ACEi + ARBs, quando?
- Genere e razza, quali attenzioni?
- Chi ha paura dei Diuretici?
- Chi ha paura dei Beta-Bloccanti?
- Personalizzare il trattamento è utile?

Dobbiamo avere qualche
remora nell'uso dei Diuretici
nella terapia
dell'ipertensione?

I diuretici sono i farmaci maggiormente associati all'insorgenza di diabete

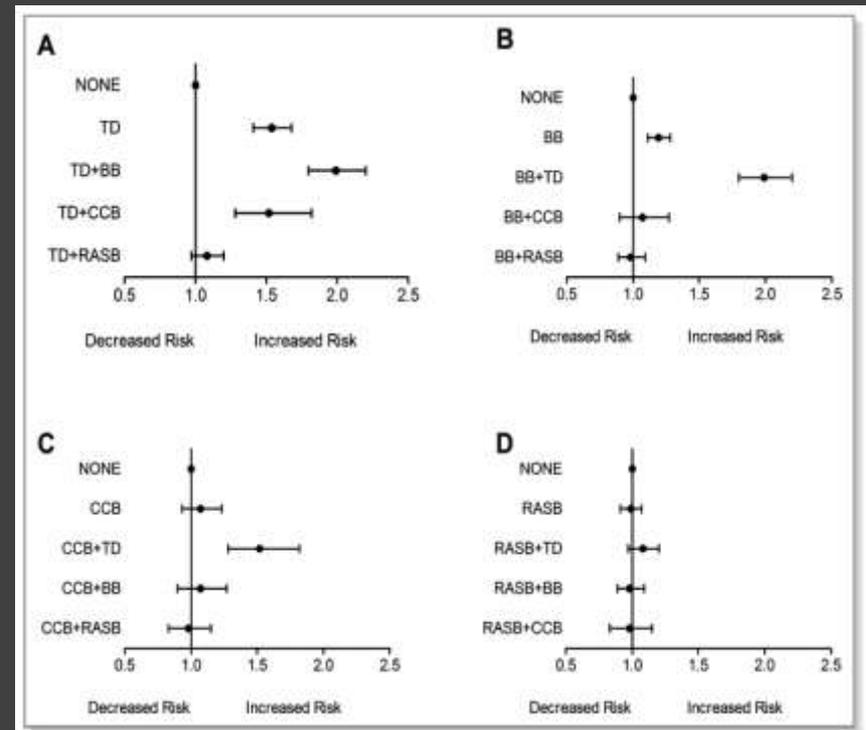


Revisione Sistemática con Metanalisi su 22 RCT: 143.153 pazienti senza diabete alla randomizzazione. Diuretici come riferimento.

Outcome principale: percentuale di pazienti che sviluppano il diabete

Diuretici e Rischio di diabete incidente

- Studio caso-controllo
nidificato Kaiser
Permanente Northwest:
9.907 casi DMT2 abbinati a
90.495 controlli non
diabetici.
- Esposizione a farmaci anti-
ipertensivi durante i 30gg
prima della data index.
- Tiazidici (TD), beta-bloccanti
(BB), calcio antagonisti
(CCB), bloccanti del RAS
(RASB)



Diuretici e Rischio di diabete incidente

Drug Use	Cases (n=6258)	Controls (n=62 216)	OR (95% CI)	
			Crude	Adjusted*
Individual				
None [†]	49.4	59.2	1.00	1.00
TD	22.1	14.0	1.73 (1.63 to 1.85)	1.64 (1.47 to 1.83)
BB	28.9	23.0	1.36 (1.28 to 1.44)	1.26 (1.15 to 1.37)
CCB	7.8	7.7	1.02 (0.93 to 1.13)	1.02 (0.85 to 1.21)
RASB	22.9	20.5	1.15 (1.08 to 1.22)	1.05 (0.95 to 1.16)
Combination			Adjusted Interaction Term[‡]	Adjusted Effect for Class Combination
No combination [§]	76.5	81.9	1.00	1.00
TD+BB	10.2	5.7	1.02 (0.88 to 1.17)	2.10 (1.86 to 2.37)
TD+CCB	2.9	2.1	0.97 (0.78 to 1.21)	1.62 (1.31 to 2.01)
TD+RASB	8.5	6.5	0.66 (0.57 to 0.76)	1.13 (0.99 to 1.28)
BB+CCB	3.4	3.7	0.81 (0.65 to 0.99)	1.03 (0.83 to 1.27)
BB+RASB	9.8	8.9	0.80 (0.69 to 0.92)	1.05 (0.93 to 1.18)
RASB+CCB	3.4	3.7	0.93 (0.75 to 1.14)	0.99 (0.81 to 1.21)

In pazienti che presentano 2 risultati diagnostici per Diabete

Terapia farmacologica

✂ In assenza di comorbidità, i **farmaci di prima scelta** sono: ACE-inibitori, ARB (antagonisti del recettore dell'angiotensina II), beta-bloccanti, calcioantagonisti e **diuretici** (ordine alfabetico) per la loro provata efficacia nel ridurre gli eventi vascolari nel paziente diabetico. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**

ALLHAT Study

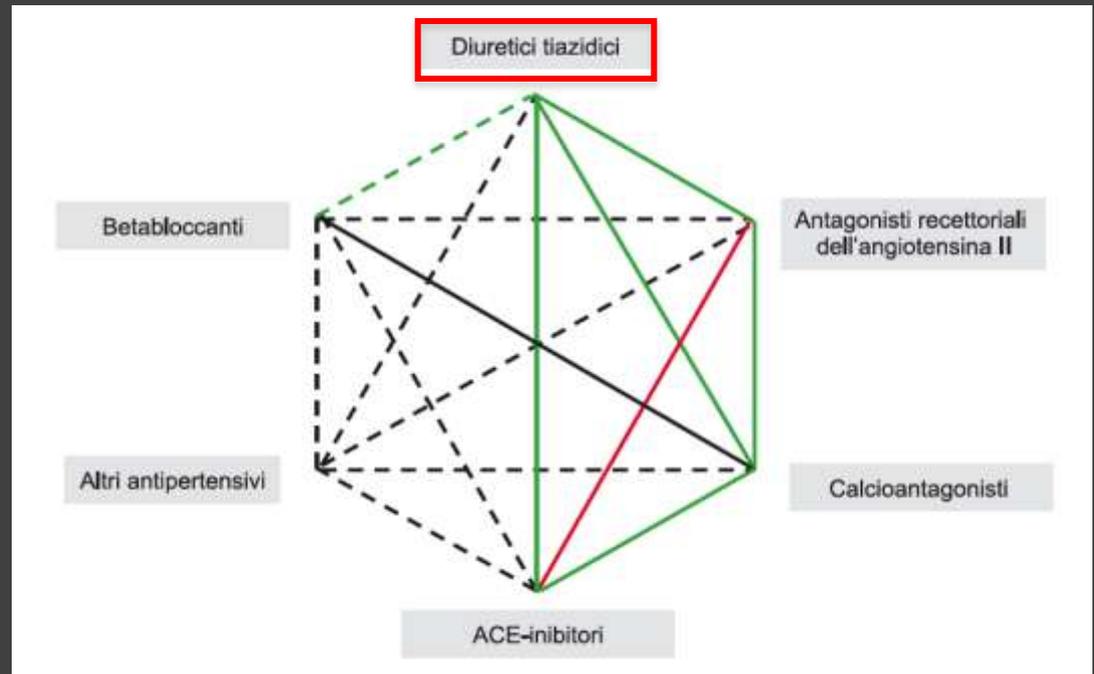
- RCT in doppio cieco con controllo attivo. 33.357 pazienti di età >55aa con 1 fattore di rischio CV. Nord America. Farmaci come primo step di trattamento: clortalidone da 12.5 a 25mg, amlodipina da 2.5 a 10mg, lisinopril da 10 a 40mg. Follow-up medio 4.9aa.
- Risultati: la mortalità per tutte le cause non differiva tra i tre gruppi. La % di HF a 6aa era superiore con amlodipina rispetto al tiazidico. Il lisinopril a 6aa ha dimostrato rispetto al clortalidone tassi più elevati di CVD combinata, ictus e HF

Conclusioni:

- **i tiazidici dovrebbero essere utilizzati come prima scelta nel trattamento dell'ipertensione**, in quanto sono i più efficaci nell'abbassare la pressione, nel ridurre gli eventi clinici, con un'ottima tollerabilità e con bassi costi.
- Considerato che la maggior parte dei pazienti richiede il trattamento con più di un farmaco, il tiazidico dovrebbe essere considerato negli schemi terapeutici multifarmaco.

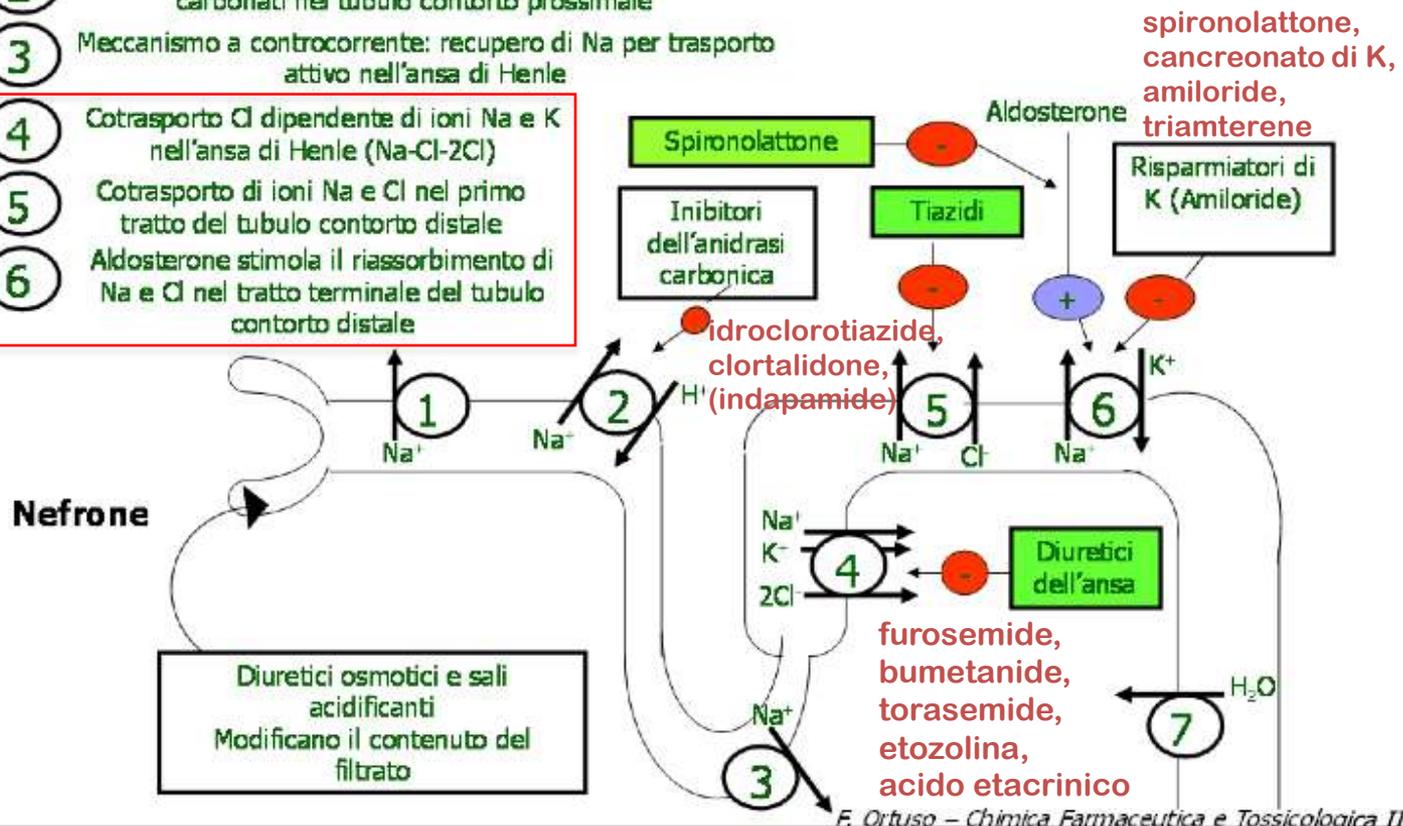
Terapia farmacologica

Una terapia d'associazione (due o più agenti a dosi massimali) si rende spesso necessaria per raggiungere gli obiettivi terapeutici. **(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)**



Diuretici

- 1 Riassorbimento del Na^+ nel tubulo contorto prossimale ($\text{Na}/\text{K}\text{-ATPasi}$)
- 2 Meccanismo dell'anidrasi carbonica: riassorbimento dei carbonati nel tubulo contorto prossimale
- 3 Meccanismo a controcorrente: recupero di Na per trasporto attivo nell'ansa di Henle
- 4 Cotrasporto Cl dipendente di ioni Na e K nell'ansa di Henle ($\text{Na}\text{-Cl}\text{-}2\text{Cl}$)
- 5 Cotrasporto di ioni Na e Cl nel primo tratto del tubulo contorto distale
- 6 Aldosterone stimola il riassorbimento di Na e Cl nel tratto terminale del tubulo contorto distale



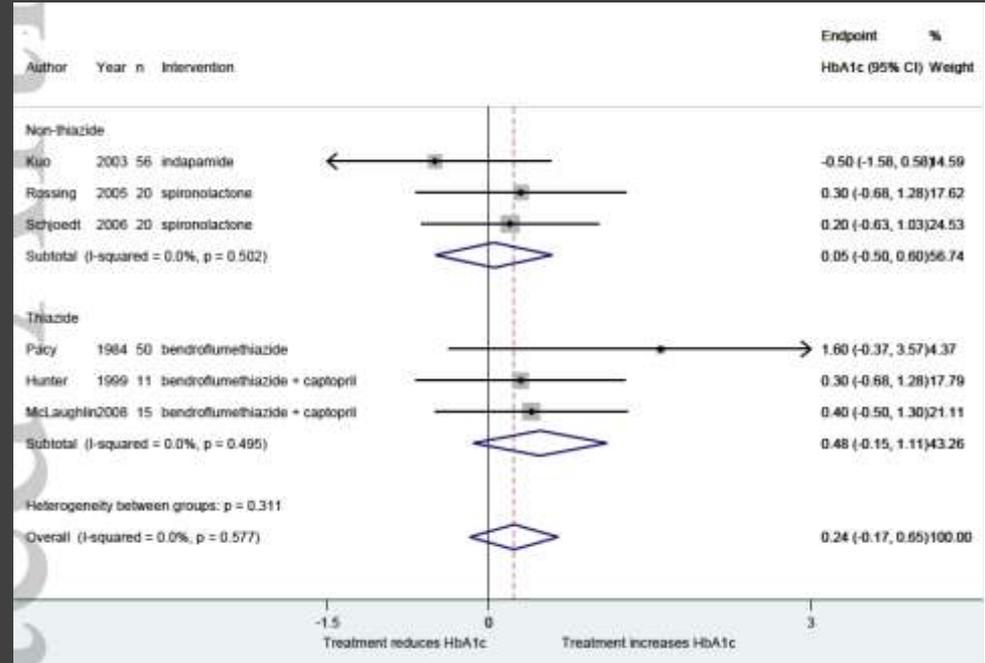
F. Ortuso - Chimica Farmaceutica e Tossicologica II

Diuretici nel diabete

- RS della letteratura: n.12 RCT dal '46 al 2013 con valutazione del controllo glicemico in adulti con diabete in terapia con Diuretici (D) – n.366 partecipanti.
- Meta-analisi a effetti fissi combinando i dati di HbA1c e FBG.
- Outcome primario: controllo glicemico o episodi ipoglicemici tra gruppo di intervento e gruppo di controllo
- Outcome secondario: controllo pressorio sistolico ed eventi avversi

Diuretici nel diabete

- Gli effetti sono evidenti nei trial con D tiazidici (30 mg/dl, 95%CI 0.69-2.69)
- I risparmiatori di K evidenziano incrementi glicemici minori: HbA1c 0.24% (95%CI da -0.39 a 0.88)



Diuretici e diabete

- I diuretici probabilmente influenzano negativamente la secrezione insulinica
- L'ipokaliemia peggiora la tolleranza glucidica
- Può essere utile l'uso di un risparmiatore di K da associare al tiazidico?

STRATEGIE DI TRATTAMENTO IN PAZIENTI CON SINDROME METABOLICA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b	Ref ^c
Essendo la sindrome metabolica considerabile come uno stato "pre-diabetico", i farmaci antipertensivi che potenzialmente migliorano o al massimo non peggiorano la sensibilità insulinica, come i bloccanti del RAS o i calcioantagonisti, dovrebbero essere considerati come farmaci di scelta. I betabloccanti (con l'eccezione di quelli ad azione vasodilatatrice) e i diuretici dovrebbero essere considerati solo come farmaci addizionali, preferibilmente in associazione ad un risparmiatore di potassio.	IIa	C	-

Risparmiatori di K

- Studio crossover in doppio cieco con placebo.
- Studio-2: n.37 ipertesi trattati 4 settimane in sequenza random con HCTZ, nebivololo, HCTZ+nebivololo, placebo, amiloride.
- Outcome primario: differenza nella risposta glicemica all'OGTT 2h tra il tempo 0 e la settimana 4, quando HCTZ e amiloride vengono confrontati.

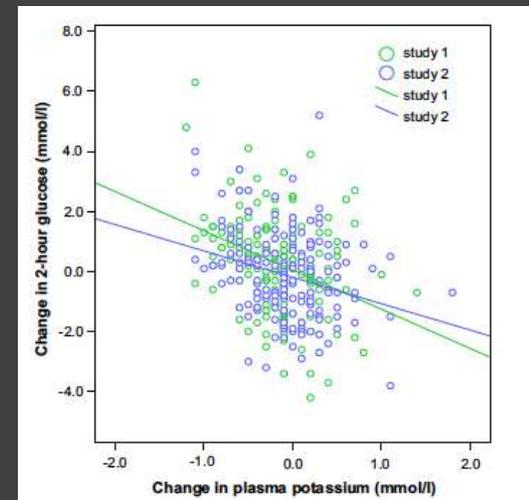
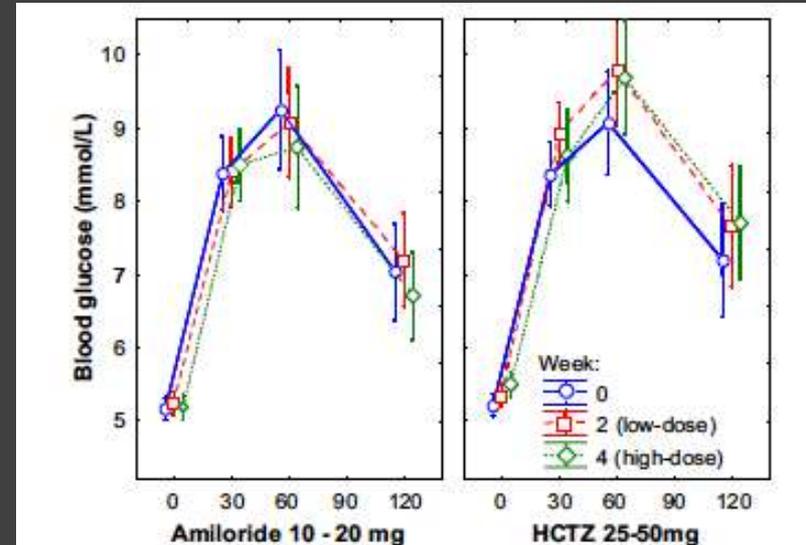
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Week	0	2	4	8	10	12	16	18	20	24	26	28	32	34	36	
Treatment		Thiazide	Washout	β -blocker	Washout	Combination	Washout	Placebo	Washout	Amiloride						
Study 1		BFZ		Atenolol		BFZ+Atenolol										
Study 2		HCTZ		Nebivolol		HCTZ+Nebivolol									Amiloride	
Dose																
Study 1		5	10		50	100		2.5/25	5/50							
Study 2		25	50		5	10		25/5	5/10					10	20	
Measurements																
BP		✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓
OGTT		✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓

Stears AJ et al. Hypertension 2012;59:934-942.

Risparmiatori di K

RISULTATI:

- Per simili riduzioni pressorie si osservano variazioni glicemiche opposte tra i due diuretici ($p < 0.0001$): il tiazidico peggiora la tolleranza glucidica, mentre l'amiloride non la peggiora.
- Vi è una correlazione negativa tra il Δ potassio e la glicemia a 2h ($r = -0.28$; $p < 0.0001$)
- Il nebivololo non peggiora la tolleranza glucidica, sia da solo che in associazione.



Terapia: Anziano

- Tutte le classi di farmaci antiipertensivi possono essere utilizzate negli anziani diabetici; ACE-inibitori e ARB possono essere preferiti in presenza di proteinuria e microalbuminuria, **i diuretici** e i calcioantagonisti possono essere preferiti nell'ipertensione sistolica isolata. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**
- In diabetici anziani in terapia con tiazidici o diuretici dell'ansa dovrebbero essere effettuati controlli di sodiemia e potassiemia entro 1-2 settimane dall'inizio della terapia, a ogni incremento posologico e, comunque, almeno annualmente. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

Il diuretico tiazidico come farmaco aggiuntivo

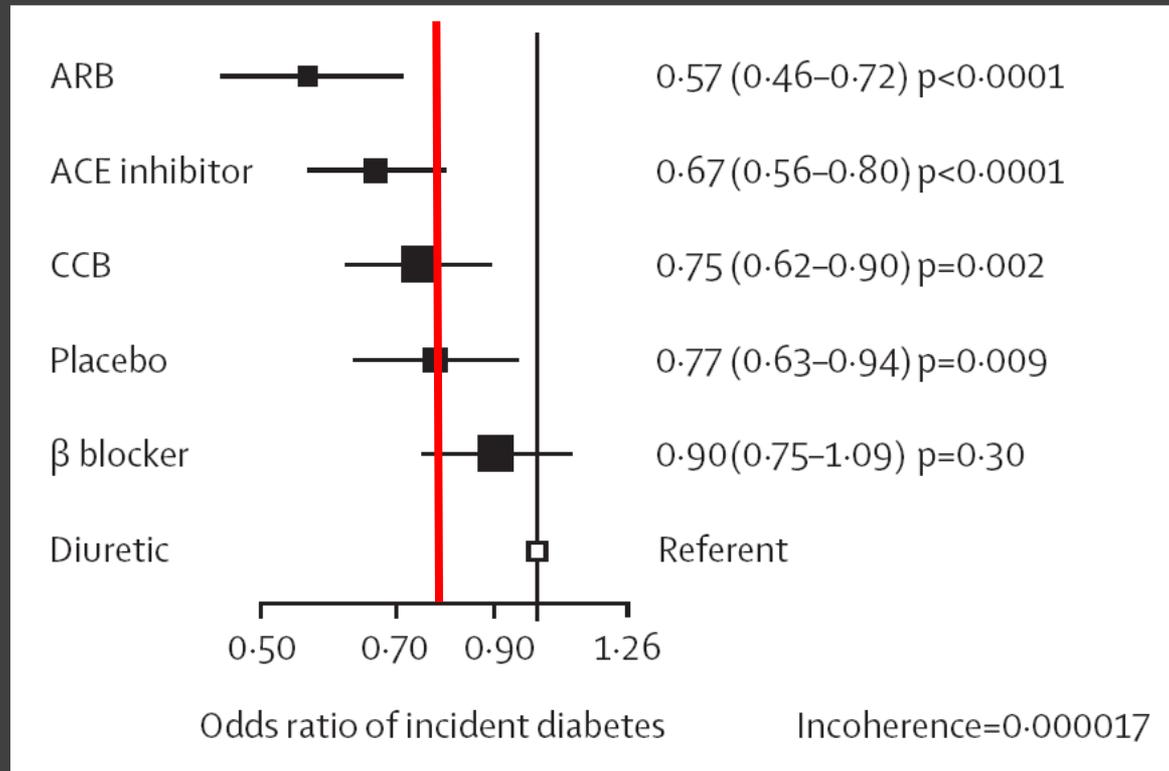
- Ipertensione volume-dipendente nel diabete
- Efficacia su CVD sovrapponibile agli altri farmaci
- Associazioni pre-costituite con ARB e ACEi (riduzione numero compresse, maggiore compliance)
- Basso costo
- Il tiazidico a basso dosaggio non è associato a un deterioramento dei parametri metabolici

Ipertensione e diabete

- LG quali novità?
- Qual'è la migliore associazione in termini di protezione CV?
- L'associazione ACEi + ARBs, quando?
- Genere e razza, quali attenzioni?
- Chi ha paura dei Diuretici?
- Chi ha paura dei Beta-Bloccanti?
- Personalizzare il trattamento è utile?

Dobbiamo avere qualche
remora nell'uso dei Beta-
Bloccanti nella terapia
dell'ipertensione?

I diuretici sono i farmaci maggiormente associati all'insorgenza di diabete

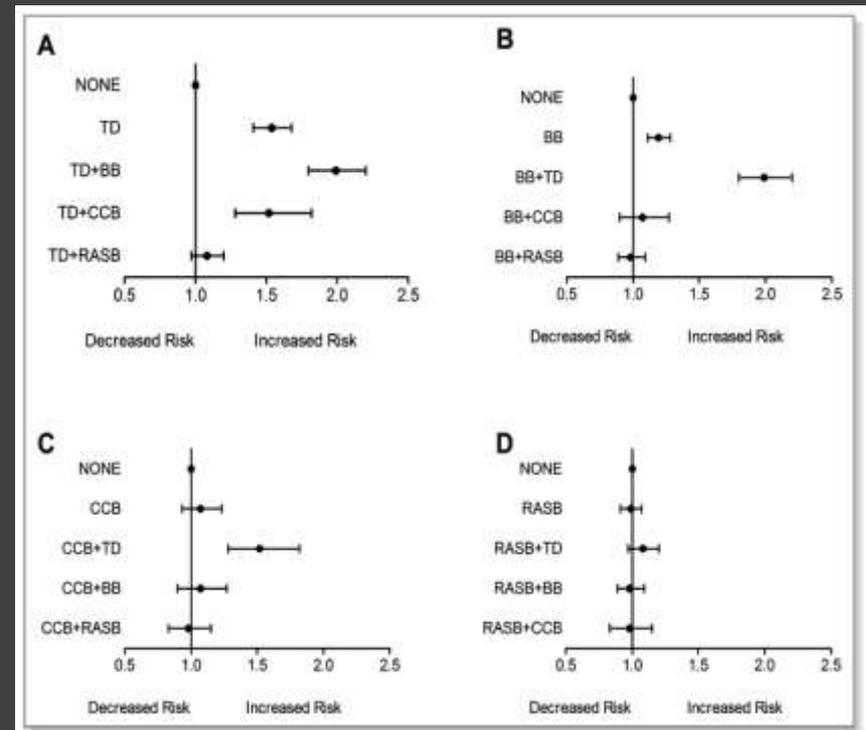


Revisione Sistemática con Metanalisi su 22 RCT: 143.153 pazienti senza diabete alla randomizzazione. Diuretici come riferimento.

Outcome principale: percentuale di pazienti che sviluppano il diabete

Diuretici e Rischio di diabete incidente

- Studio caso-controllo
nidificato Kaiser
Permanente Northwest:
9.907 casi DMT2 abbinati a
90.495 controlli non
diabetici.
- Esposizione a farmaci anti-
ipertensivi durante i 30gg
prima della data index.
- Tiazidici (TD), beta-bloccanti
(BB), calcio antagonisti
(CCB), bloccanti del RAS
(RASB)



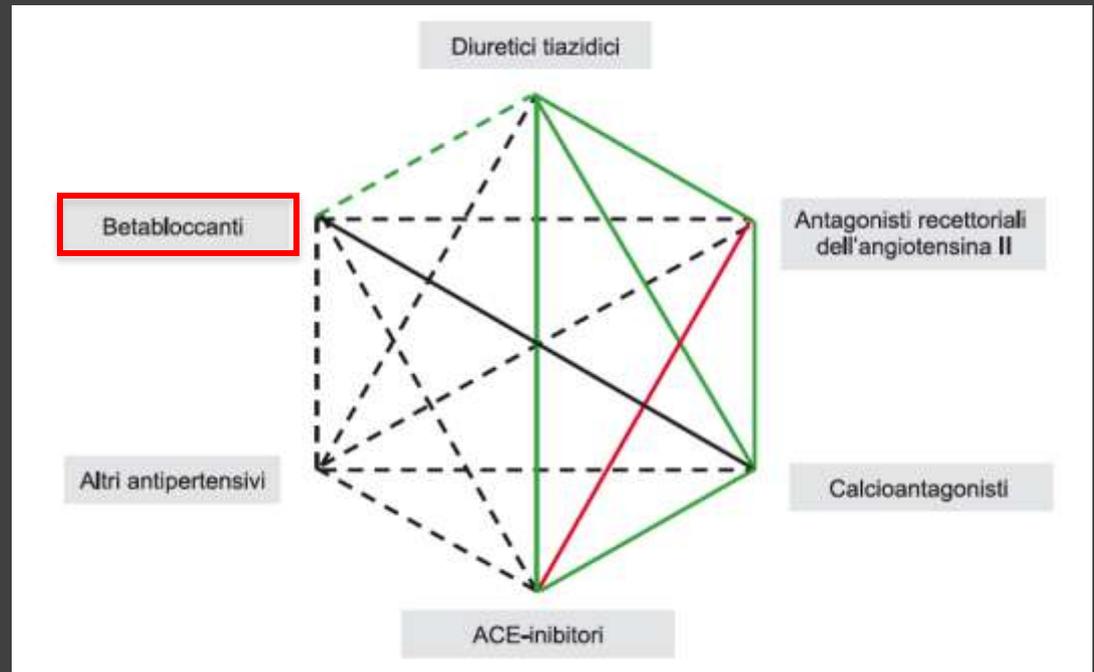
Terapia farmacologica

🔗 In assenza di comorbidità, i **farmaci di prima scelta** sono: ACE-inibitori, ARB (antagonisti del recettore dell'angiotensina II), **beta-bloccanti**, calcioantagonisti e diuretici (ordine alfabetico) per la loro provata efficacia nel ridurre gli eventi vascolari nel paziente diabetico.
(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)

🔗 Alfa-metildopa, calcioantagonisti *long-acting* e **beta-bloccanti selettivi** sono i farmaci consigliati in **gravidanza**.
(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Terapia farmacologica

Una terapia d'associazione (due o più agenti a dosi massimali) si rende spesso necessaria per raggiungere gli obiettivi terapeutici. **(Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)**

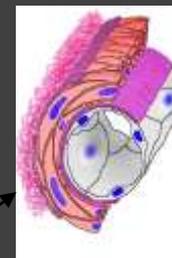


Beta-bloccanti non selettivi

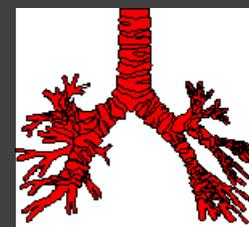
Propranololo
Nadololo
Timololo



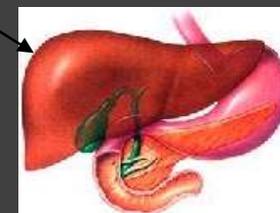
↓ tremori da catecolamine



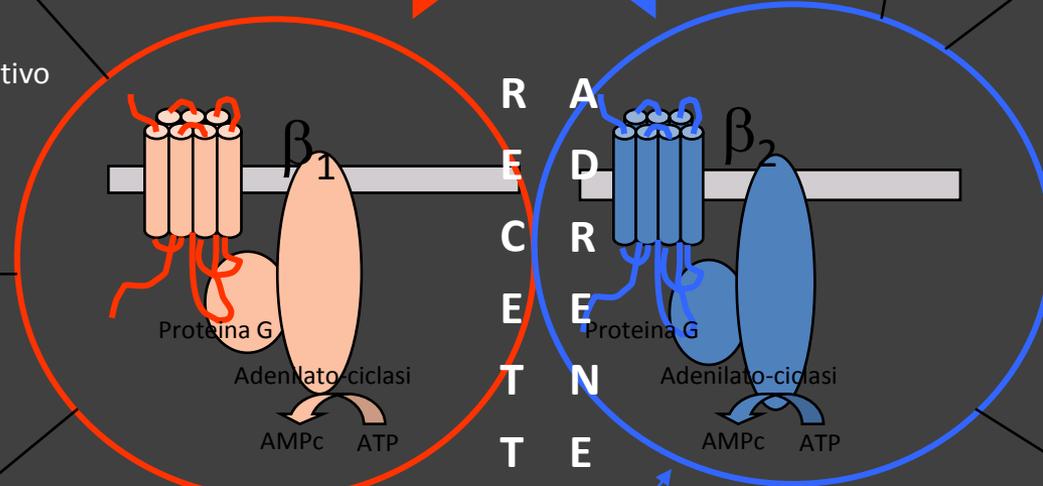
vasocostrizione
arterie muscolari
↑ resistenze periferiche



broncocostrizione

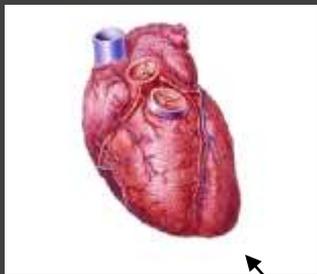


inibizione della glicogenolisi
↓ compenso all'ipoglicemia

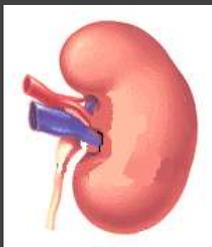


Beta-bloccanti β_1 selettivi

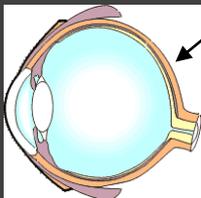
Metoprololo
Atenololo
Boprololo
Nebivololo



↓ frequenza
↓ contrattilità
↓ conduzione A-V
Effetto inotropo negativo



↓ liberazione di renina



↓ secrezione di umor acqueo

Classificazione farmacologica dei Beta-Bloccanti

Alcuni β bloccanti hanno effetti addizionali che possono contribuire al loro effetto ipotensivo.

In particolare la **vasodilatazione diretta (riduzione della PA centrale e della rigidità arteriosa)** che può essere conseguente a produzione di ossido nitrico, attivazione dei recettori β_2 , blocco dei recettori α_1 , blocco dell'entrata del Ca^{2+} , apertura dei canali del K^+ , e attività antiossidanti.

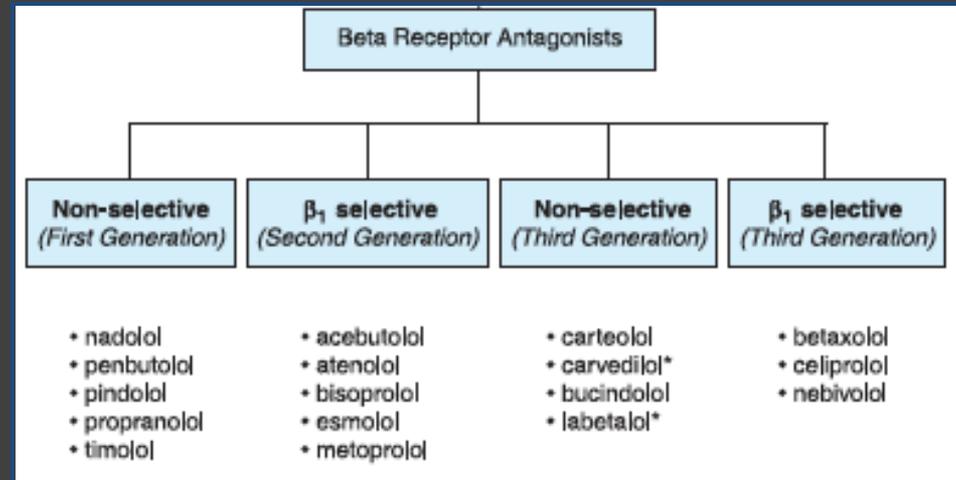


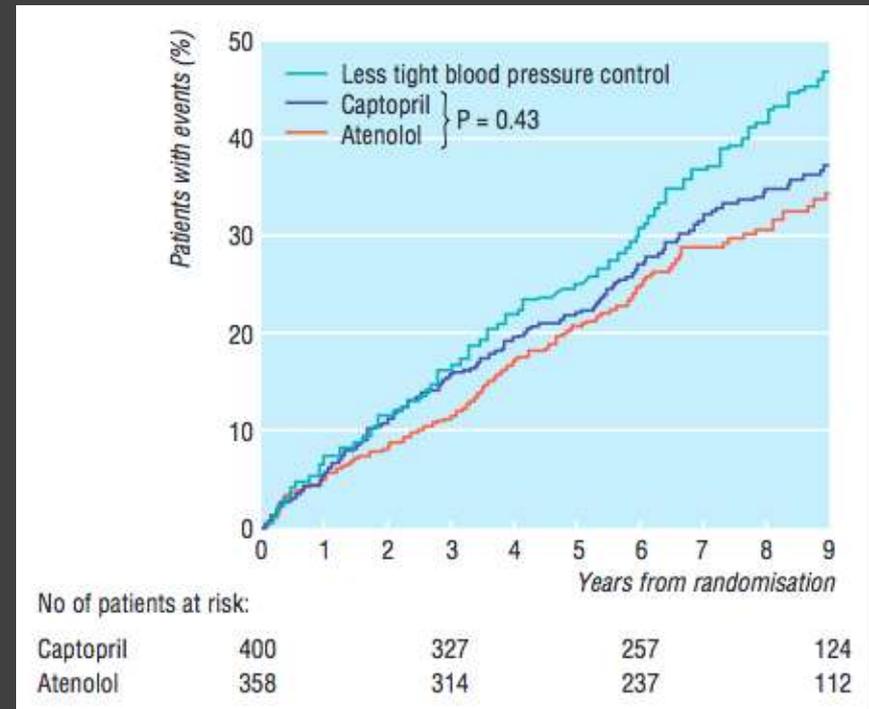
Table 10-5

Third-Generation β Receptor Antagonists with Additional Cardiovascular Actions: Proposed Mechanisms Contributing to Vasodilation

NITRIC OXIDE PRODUCTION	β_2 RECEPTOR AGONISM	α_1 RECEPTOR ANTAGONISM	Ca^{2+} ENTRY BLOCKADE	K^+ CHANNEL OPENING	ANTIOXIDANT ACTIVITY
Celiprolol* Nebivolol* Carteolol Bopindolol* Nipradilol*	Celiprolol* Carteolol Bopindolol*	Carvedilol Bucindolol* Bevantolol* Nipradilol* Labetalol	Carvedilol Betaxolol Bevantolol*	Tilisolol*	Carvedilol

UKPDS 39

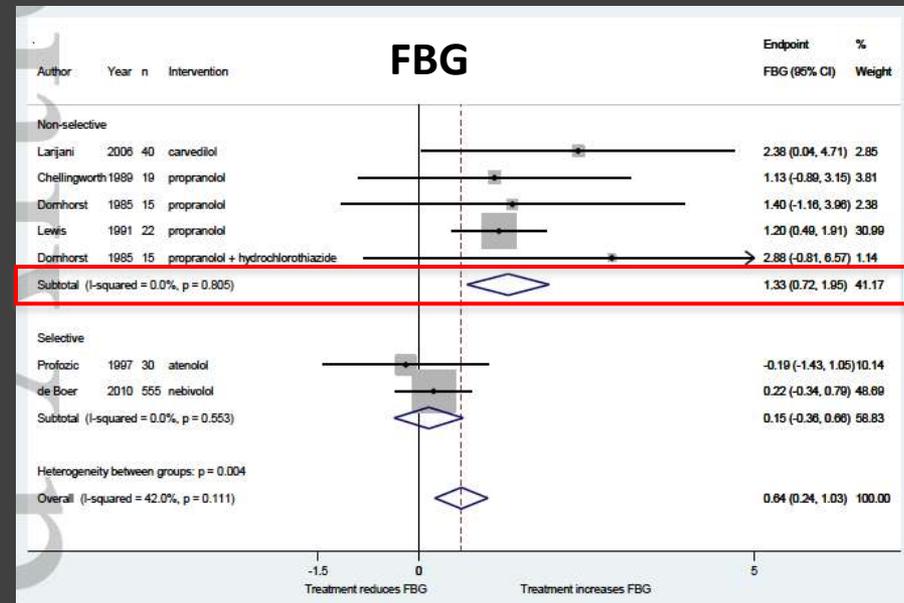
- RCT: 1148 ipertesi con DMT2 (età media 56aa, PA media 160/94 mm Hg). Captopril (50-100mg/die) vs Atenololo (50-100mg/die). Obiettivo PA <150/<85mmHg eventualmente aggiungendo altri farmaci.
- I diabetici trattati con atenololo sono aumentati maggiormente di peso rispetto a quelli trattati con captopril (3,4 kg atenololo vs 1,6 kg captopril, $p=0,02$) e, limitatamente ai primi 4 anni di follow-up, hanno presentato una più alta emoglobina glicosilata (7,5% atenololo vs. 7,0% captopril, $p=0,004$). Nessuna differenza è stata trovata tra atenololo e captopril per quanto riguarda la frequenza di ipoglicemie, i valori lipidemici, la tollerabilità, la riduzione pressoria o la prevenzione di eventi patologici.



Qualsiasi end-point fatale o non legato al diabete (macro e microvascolare)

Beta-Bloccanti nel diabete

- RS della letteratura: n.10 RCT con valutazione del controllo glicemico in adulti con diabete in terapia con Beta-Bloccanti (BB) – n.1889 partecipanti.
- Meta-analisi a effetti fissi combinando i dati di HbA1c e FBG.
- RISULTATI: BB rispetto al placebo **umentano FBG** di 12 mg/dl (95%CI 0.24-1.03) e **HbA1c** di 0.75 % (95%CI 0.30-1.20). Gli effetti sono evidenti nei trial con **BB non selettivi** (24 mg/dl, 95%CI 0.72-1.95)



ADA 2015

SUPPLEMENT
1

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION

STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES—2015

- In patients with a prior MI, b-blockers should be continued for at least 2 years after the event. **B**

Ipertensione e diabete

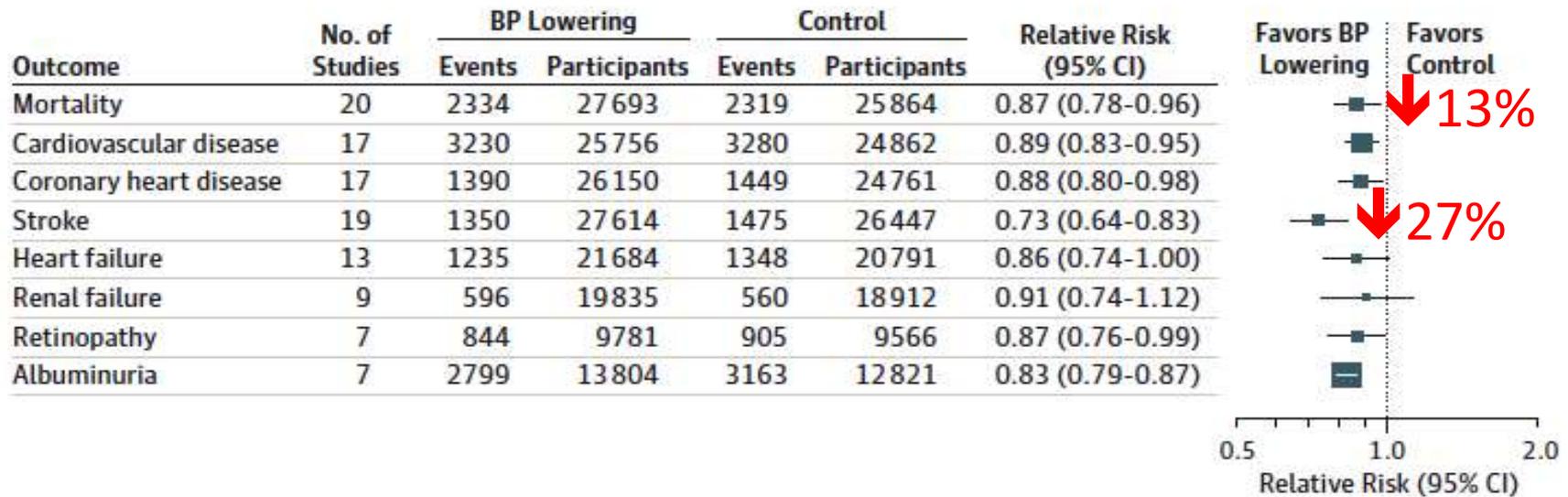
- LG quali novità?
- Qual'è la migliore associazione in termini di protezione CV?
- L'associazione ACEi + ARBs, quando?
- Genere e razza, quali attenzioni?
- Chi ha paura dei Diuretici?
- Chi ha paura dei Beta-Bloccanti?
- Personalizzare il trattamento è utile?

Metanalisi Emdin: ovvero l'importanza del trattamento personalizzato

Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-analysis

- OBIETTIVO: determinare l'associazione tra il trattamento antiipertensivo e la malattia vascolare nel DMT2
- 40 RCT pubblicati tra 1966 e 2014 considerati come a basso rischio di bias (100.354 partecipanti, DMT2 con e senza ipertensione)
 - farmaci antiipertensivi vs placebo
 - trattamento antiipertensivo più intensivo vs meno intensivo
 - confronto di differenti terapie antiipertensive
- Revisione Sistemática e Metanalisi (fixed-effects) di RCT
- Outcome principali:
 - mortalità per tutte le cause
 - 4 macrovascolari: eventi CV, eventi CHD, ictus, scompenso cardiaco
 - 3 microvascolari: retinopatia, esordio o peggioramento di albuminuria, IRC.
- 1. Analisi delle associazioni con ogni decremento di 10 mmHg della PA sistolica
- 2. Stratificazione per valori medi al basale di PAS ≥ 140 mmHg vs < 140 mmHg
- 3. Stratificazione per valori medi di PAS ottenuti ≥ 130 mmHg vs < 130 mmHg
- 4. Stratificazione per differenti classi di antiipertensivi

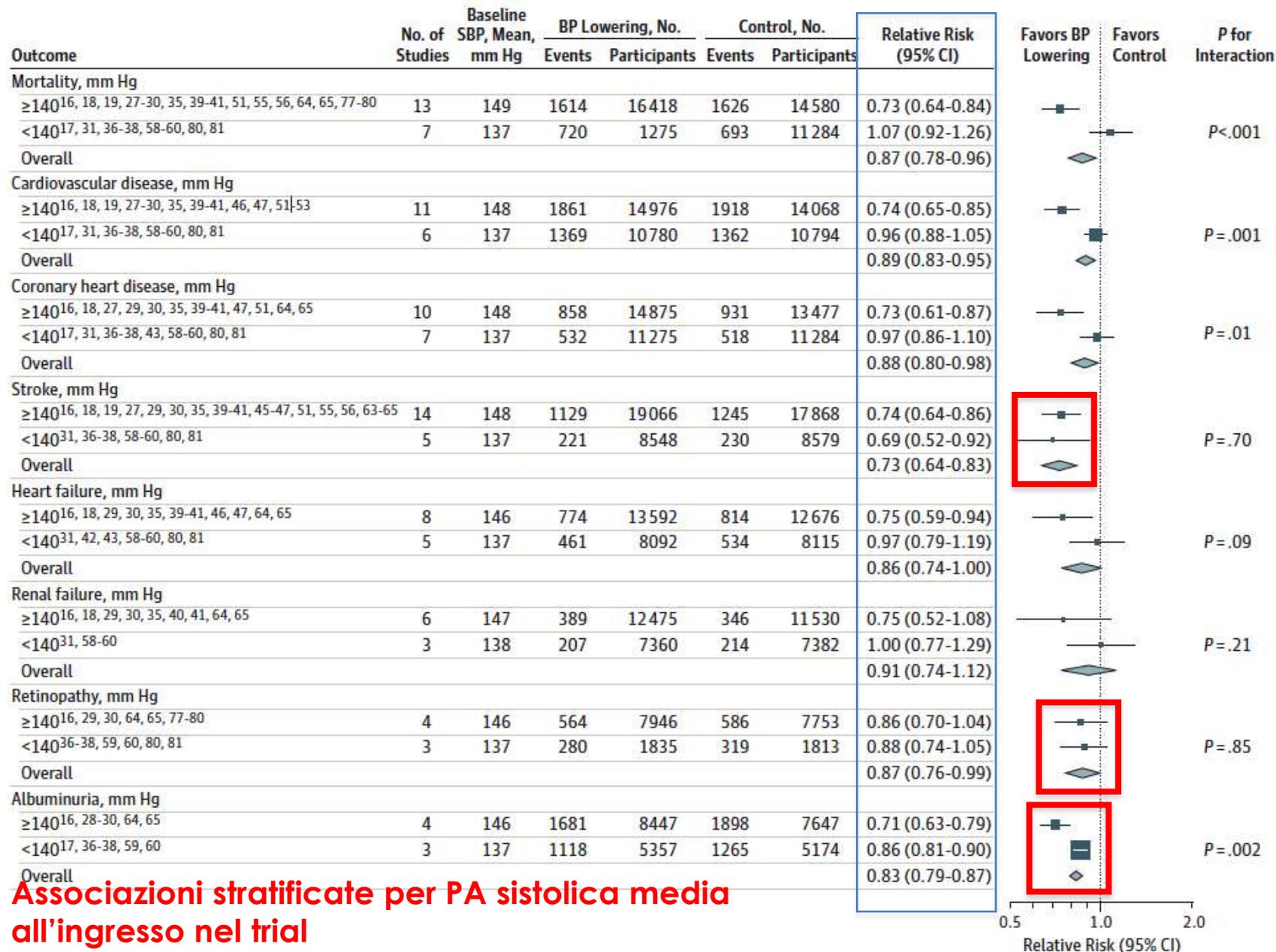
Associazione tra riduzione della PAS di 10mmHg e mortalità per tutte le cause, outcome macro- e microvascolari



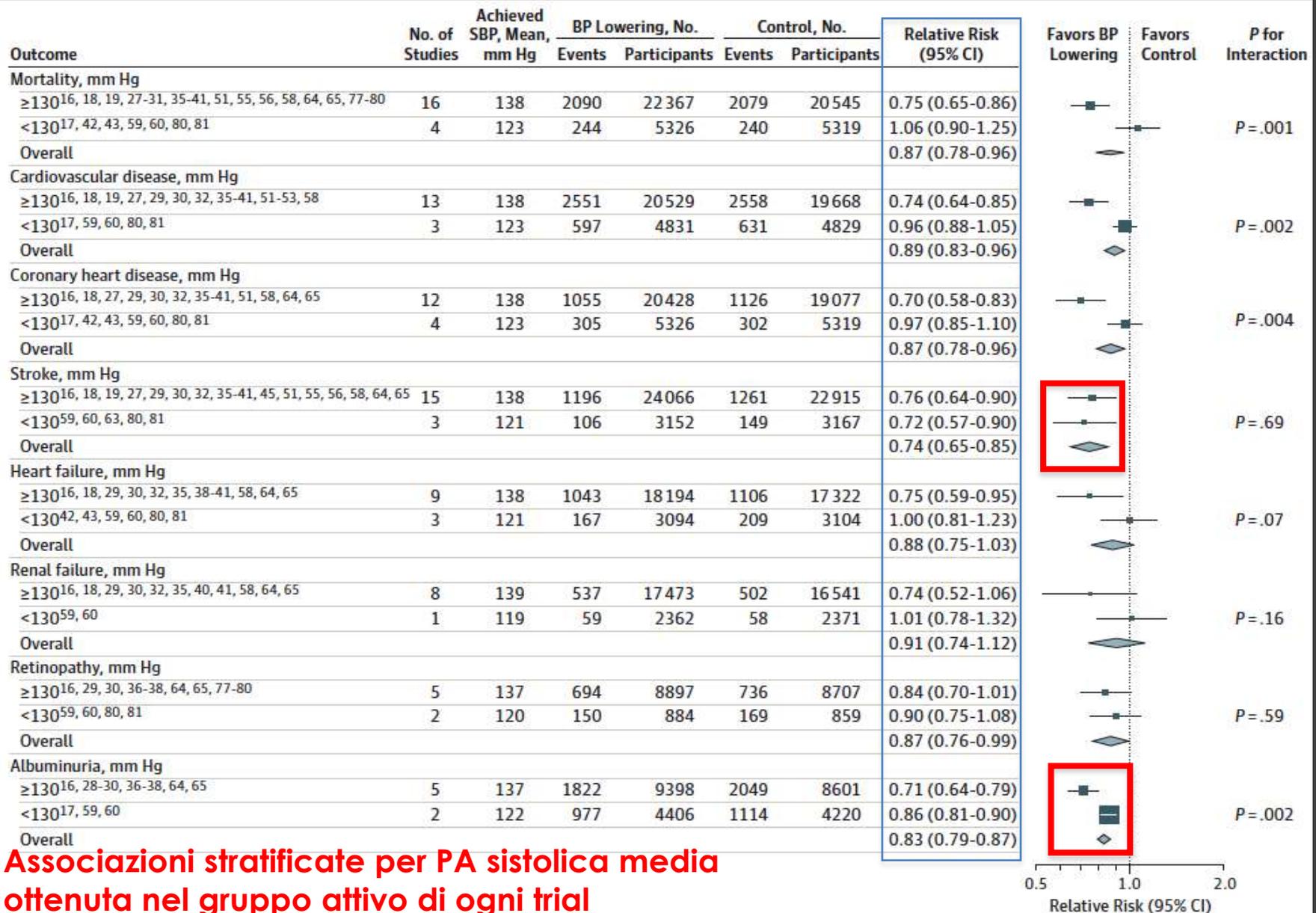
Riduzioni nella PAS di 10mmHg sono risultate associate con un più basso rischio relativo, dall'11% al 17%, di morte, eventi cardiovascolari, scompenso cardiaco, retinopatia e albuminuria e del 27% di ictus

Analisi stratificate

- I pazienti con una PAS all'ingresso nello studio ≤ 140 mm Hg avevano un rischio inferiore di ictus, retinopatia, e progressione ad albuminuria rispetto ai soggetti che presentavano valori pressori sistolici più elevati.
- I pazienti che raggiungevano un obiettivo di PAS ≤ 130 mm Hg avevano un più basso rischio di ictus e albuminuria rispetto ai soggetti con più elevati valori pressori al termine dell'osservazione.



Associazioni stratificate per PA sistolica media all'ingresso nel trial



Associazioni stratificate per PA sistolica media ottenuta nel gruppo attivo di ogni trial



Associazioni con le classi di antiipertensivi

Conclusioni

- Le conoscenze sulla patologia delle complicanze del diabete e i risultati di questa metanalisi ci inducono a pensare che, se è possibile tollerare valori pressori più bassi rispetto a quelli indicati dalle attuali linee guida, come ad esempio una pressione $<130/80$ mmHg, è quasi certo un beneficio, che è ancora più probabile nel caso dei pazienti giovani.

Conclusioni

- Sembra, infatti, ragionevole considerare un approccio più intensivo in particolare nei pazienti con albuminuria o altre manifestazioni precoci di malattia micro- o macrovascolare
- ... quindi bisogna personalizzare l'approccio terapeutico

Obiettivi 1

- Il trattamento antipertensivo **nei pazienti con diabete** ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione **sistolica** <140 mmHg. (**Livello della prova I, Forza della raccomandazione A**)
- Il trattamento antipertensivo in alcune categorie di pazienti (recente diagnosi di ipertensione, **giovani**, elevato rischio di ictus) ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione **sistolica** <130 mmHg. (**Livello della prova IV, Forza della raccomandazione C**)
- Il trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete ha come obiettivo il raggiungimento di valori di pressione **diastolica** <80 mmHg. (**Livello della prova II, Forza della raccomandazione B**)

AMD-SID 2009-2010

Un obiettivo pressorio

<125/75 mmHg è

raccomandato

nei soggetti diabetici con

proteinuria >1 g/die.

Obiettivi LG

✎ Un obiettivo pressorio <130/80 mmHg è raccomandato nei soggetti diabetici con **micro- e macroalbuminuria. (Livello della prova III, Forza della raccomandazione B)**

✎ Nei diabetici **anziani** che necessitano di terapia farmacologica antiipertensiva, l'obiettivo del trattamento deve prevedere il raggiungimento di valori pressori <150/90 mmHg, se ben tollerati. **(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**

Obiettivi: Anziano

- Un ulteriore abbassamento dei valori pressori (<140/mmHg di sistolica e <80 mmHg di diastolica) può essere preso in considerazione per anziani di età inferiore a 80 anni, in buone condizioni, se il trattamento è tollerato. **(Livello della prova VI; Forza della raccomandazione B)**
- Non è raccomandabile una riduzione inferiore a 70 mmHg di pressione diastolica, soprattutto nei pazienti con eGFR <60 ml/min. **(Livello della prova IV, Forza della raccomandazione A)**
- I soggetti in età avanzata possono manifestare una scarsa tolleranza alla riduzione dei valori pressori (in particolare in caso di pregressi episodi sincopali, cadute a terra e ipotensione ortostatica); il trattamento antipertensivo dovrebbe essere instaurato e titolato gradualmente. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

Ipertensione e diabete

- LG quali novità?
- Qual'è la migliore associazione in termini di protezione CV?
- L'associazione ACEi + ARBs, quando?
- Genere e razza, quali attenzioni?
- Chi ha paura dei Diuretici?
- Chi ha paura dei Beta-Bloccanti?
- Personalizzare il trattamento è utile?