

Gli obiettivi pressori nell'iperteso con comorbidità

C. Ferri





Hypermap 2009

Milano 27-28 Novembre 2009

Gli obiettivi pressori nell'iperteso con comorbidità



Claudio Ferri



Università di L'Aquila

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina Interna e Sanità Pubblica



Gli obiettivi pressori nell'iperteso con comorbidità

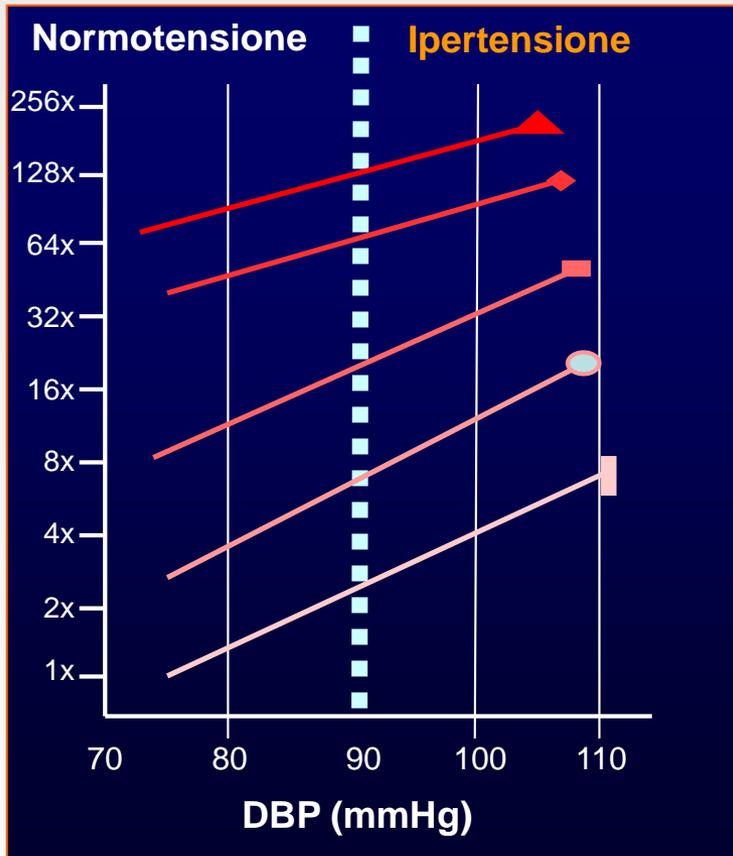
Relazione Pressione Arteriosa - Eventi



Il continuum cardiovascolare... Per la malattia coronarica il rischio inizia a 115/75 mmHg

Lewington S. Lancet 2002; 360: 1903-1913

Mortalità per malattia coronarica

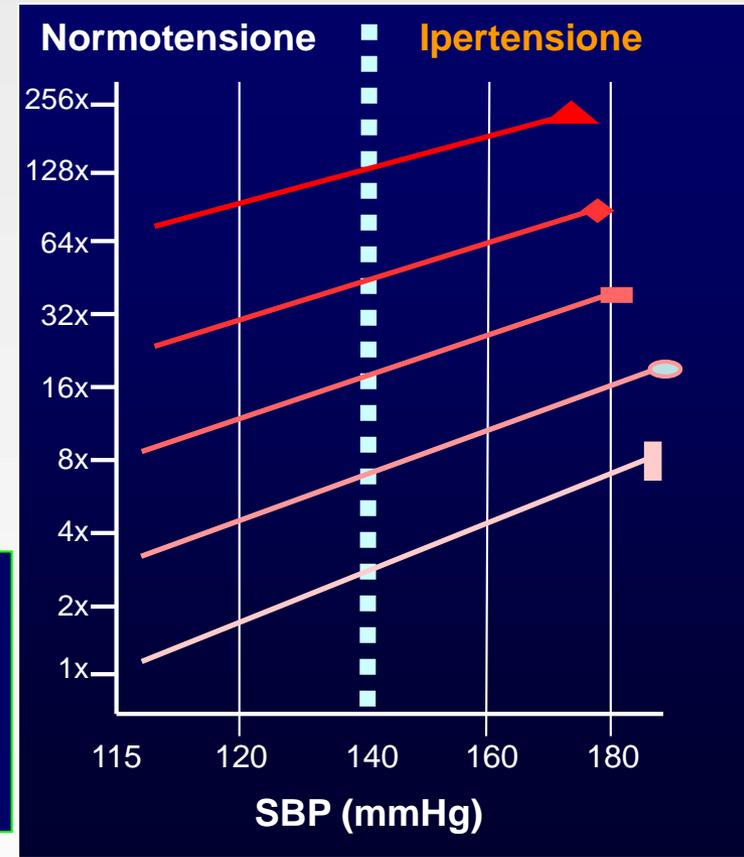


Età a rischio

- ▲ 80-89
- ◆ 70-79
- 60-69
- 50-59
- 40-49

**Aumento PAS 20/PAD10 mmHg
=
Raddoppio del rischio
Optimum
=
115/75 mmHg**

Mortalità per malattia coronarica



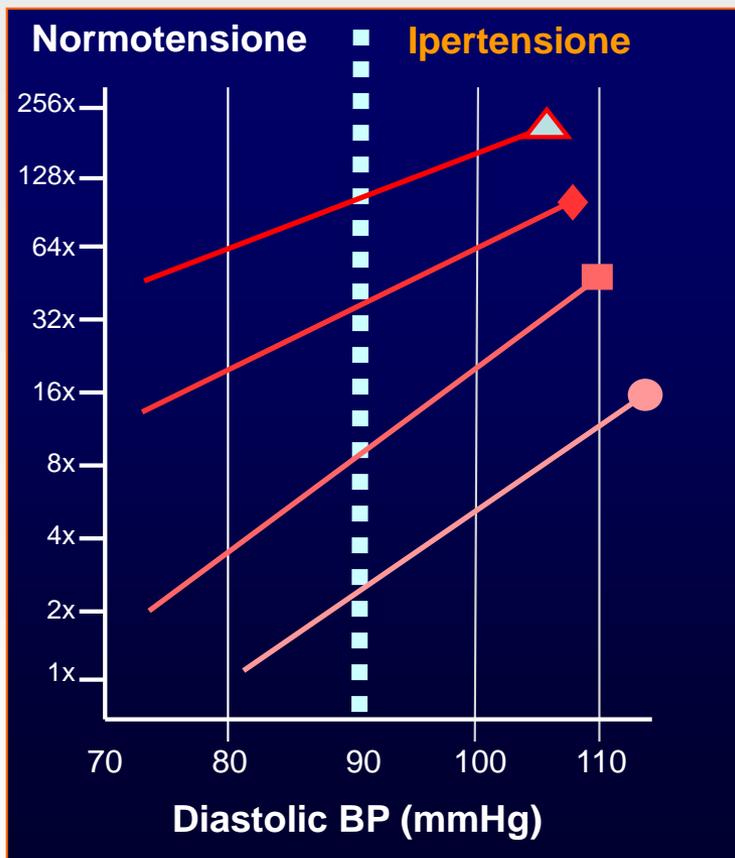
Meta-analisi – Dati da 12.7 milioni di pazienti-anno a rischio di 126.000 morti, di cui 56000 cardiovascolari (12000 ictus, 34000 malattia ischemica coronarica, 10000 altre vascolari)



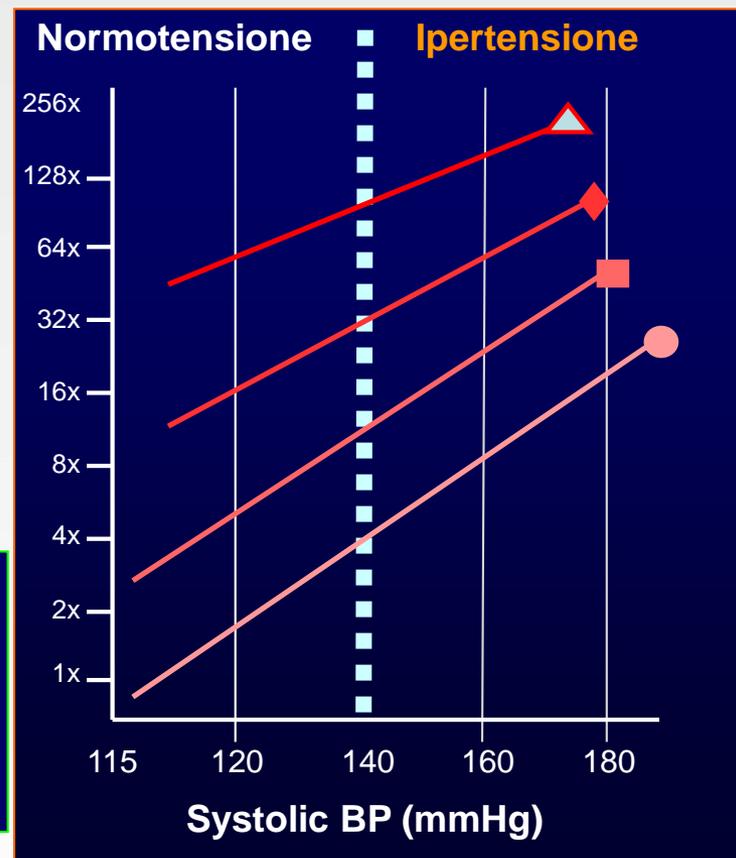
Il continuum cerebrovascolare... Per la malattia cerebrovascolare il rischio inizia a 115/75 mmHg

Lewington S. Lancet 2002; 360: 1903-1913

Mortalità per ictus cerebrali



Mortalità per ictus cerebrali



Età a rischio

- △ 80-89
- ◆ 70-79
- 60-69
- 50-59

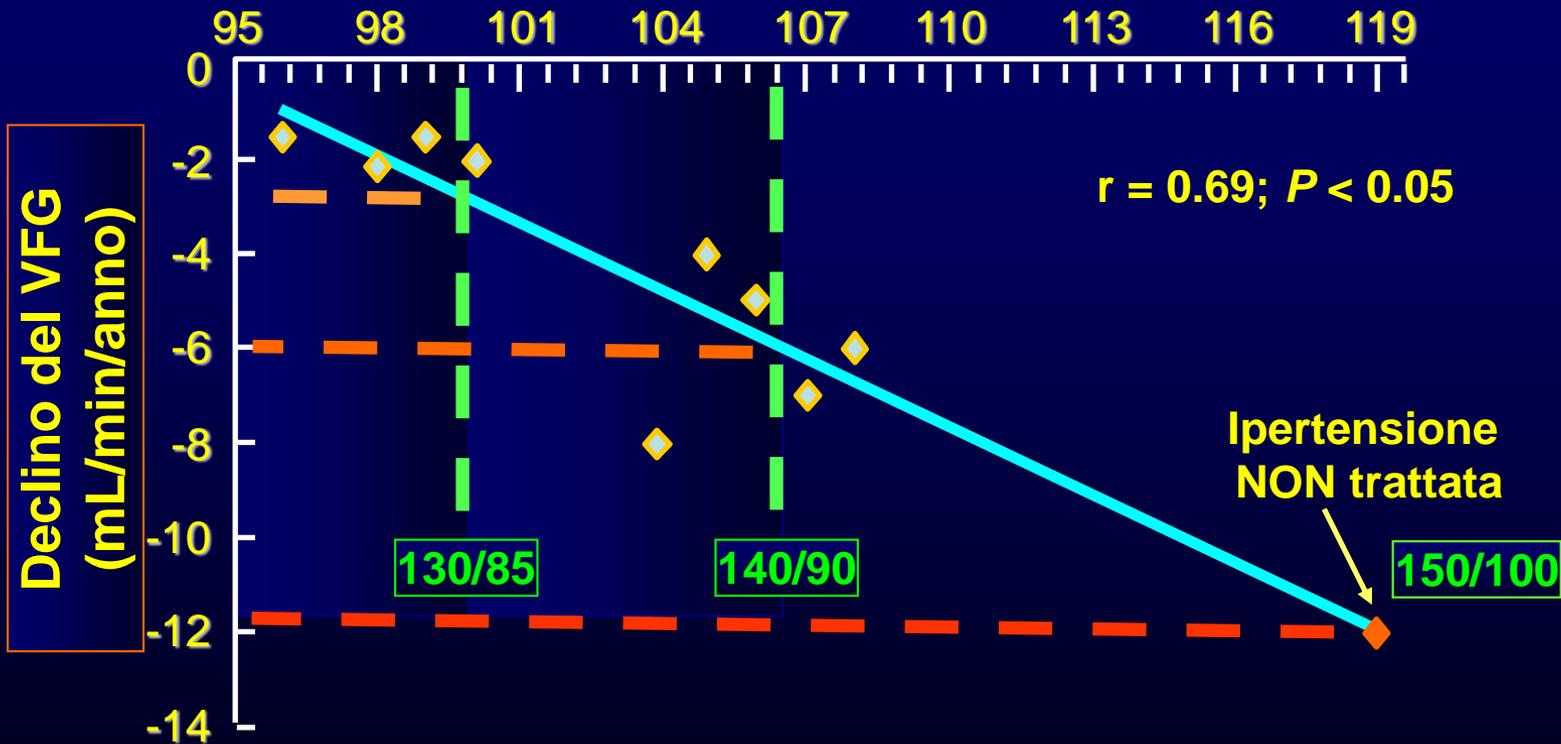
**Aumento
PAS 20/PAD10 mmHg
=
Raddoppio del rischio
Optimum
=
115/75 mmHg**

Meta-analisi – Dati da 12.7 milioni di pazienti-anno a rischio di 126.000 morti,
di cui 56000 cardiovascolari (12000 ictus, 34000 malattia ischemica coronarica, 10000 altre vascolari)



Meta Analisi: Minori livelli di pressione arteriosa risultano in un rallentamento del declino del filtrato glomerulare (VFG) in Diabetici e Non-Diabetici

Pressione Arteriosa Media (mmHg)



Parving HH, et al. Br Med J. 1989. Maschio G, et al. Engl J Med. 1996. Viberti GC, et al. JAMA. 1993. Bakris GL, et al. Kidney Int. 1996. Klahr S, et al. N Eng J. Med 1994. Bakris GL. Hypertension. 1997. Hebert L, et al. Kidney Int. 1994. The GISEN Group. Lancet. 1997. Lebovitz H, et al. Kidney Int. 1994.

Modificata da: Bakris GL, et al. Am J Kidney Dis. 2000;36(3):646-661.

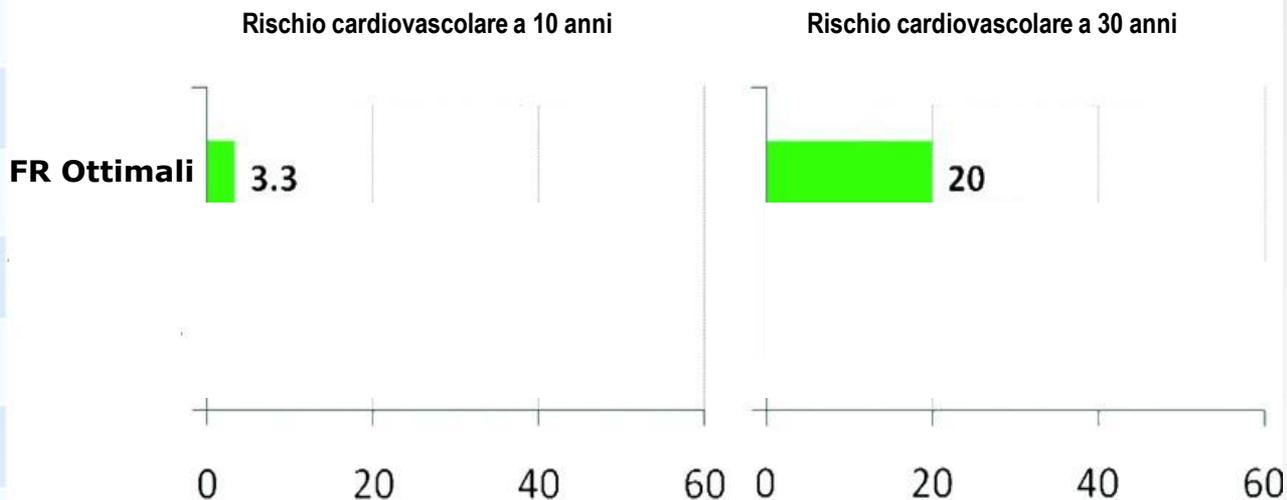


Rischio cardiovascolare

Comparazione tra breve e lungo termine

Fattori di rischio	Valori
Età attuale	50 anni
Sesso	M
Col. Totale	240 mg/dl
HDL Col.	58 mg/dl
Diabete	No
PA Sistolica	160 mmHg
Trattamento per ipertensione	No
Fumo	No

FR = fattori di rischio

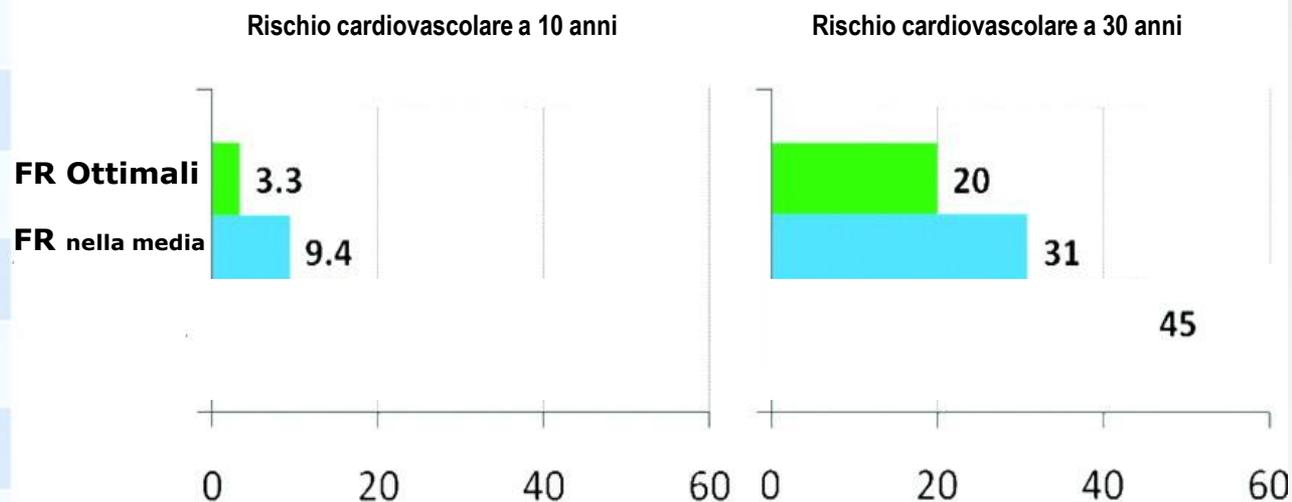


Rischio cardiovascolare

Comparazione tra breve e lungo termine

Fattori di rischio	Valori
Età attuale	50 anni
Sesso	M
Col. Totale	240 mg/dl
HDL Col.	58 mg/dl
Diabete	No
PA Sistolica	160 mmHg
Trattamento per ipertensione	No
Fumo	No

FR = fattori di rischio

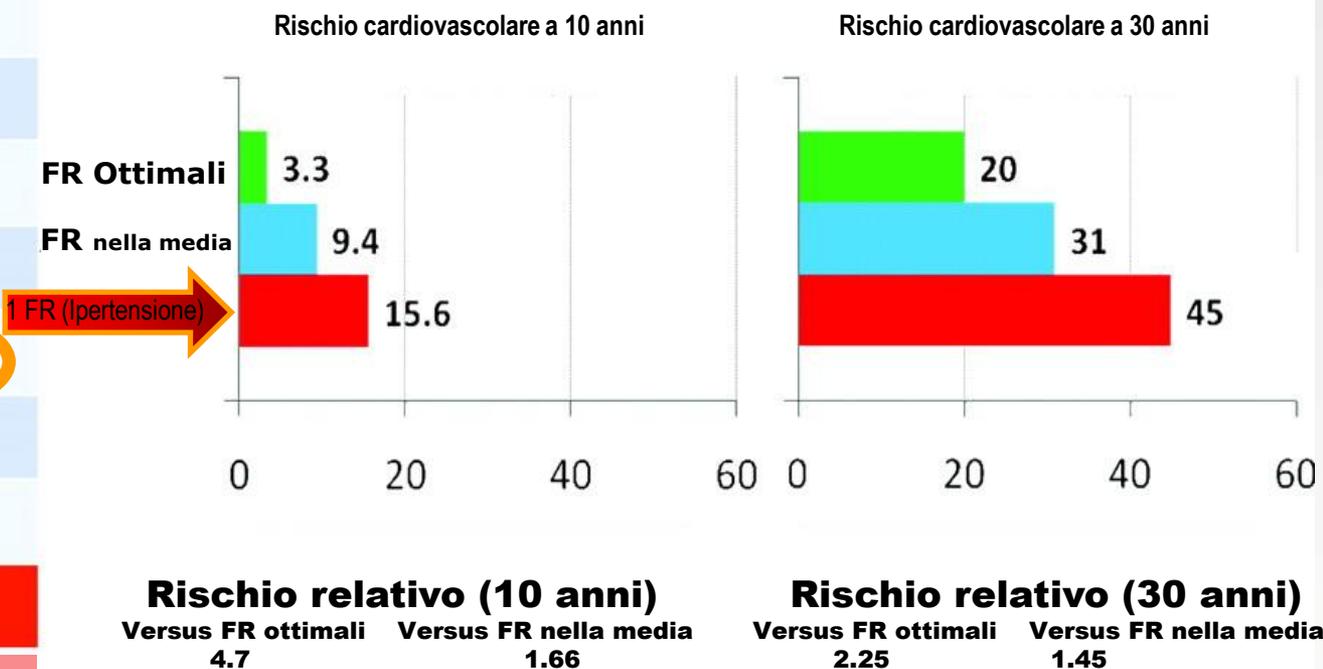


Rischio cardiovascolare

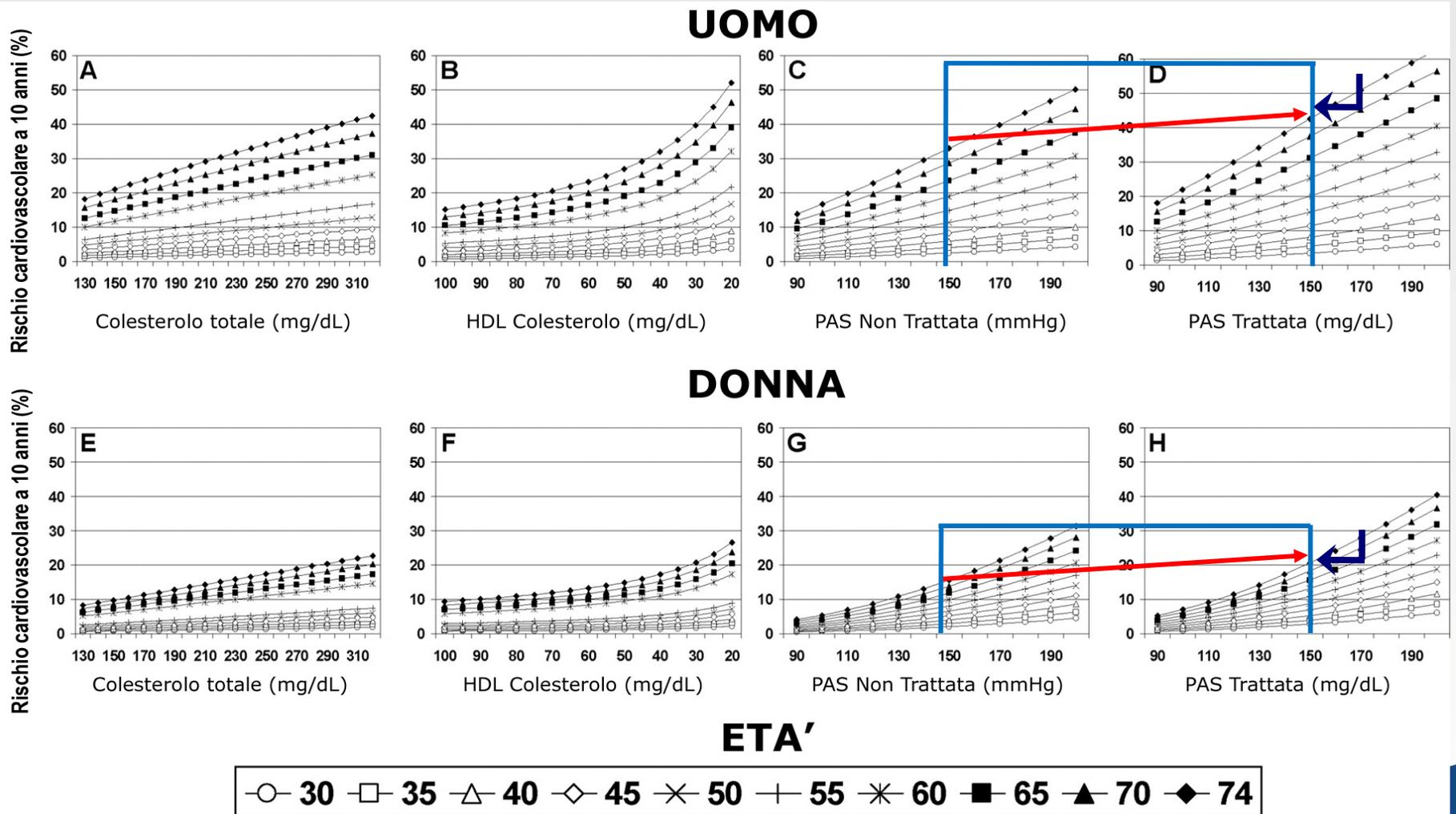
Comparazione tra breve e lungo termine

Fattori di rischio	Valori
Età attuale	50 anni
Sesso	M
Col. Totale	240 mg/dl
HDL Col.	58 mg/dl
Diabete	No
PA Sistolica	160 mmHg
Trattamento per ipertensione	No
Fumo	No
10 anni di rischio CVD	15,6%
30 anni di rischio CVD	45%

FR = fattori di rischio



The Framingham Study: la riduzione del rischio cardiovascolare a dieci anni indotta dal trattamento antiipertensivo non è realmente efficace in assenza di normalizzazione pressoria.

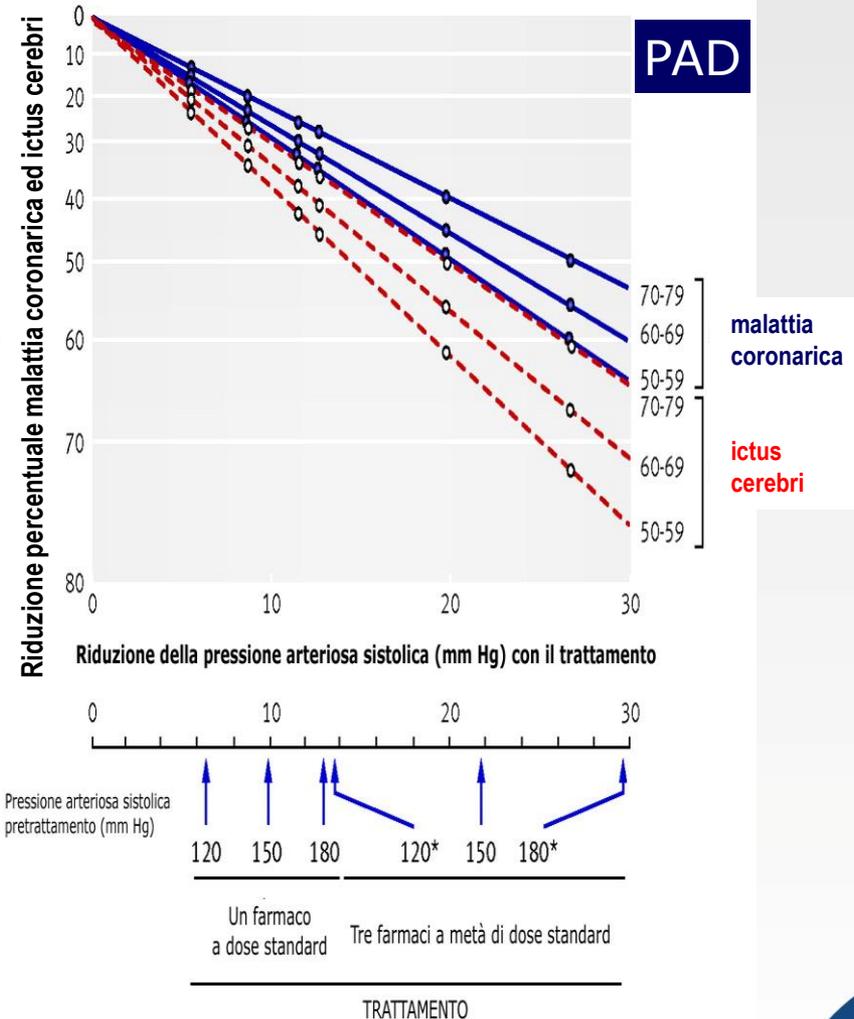
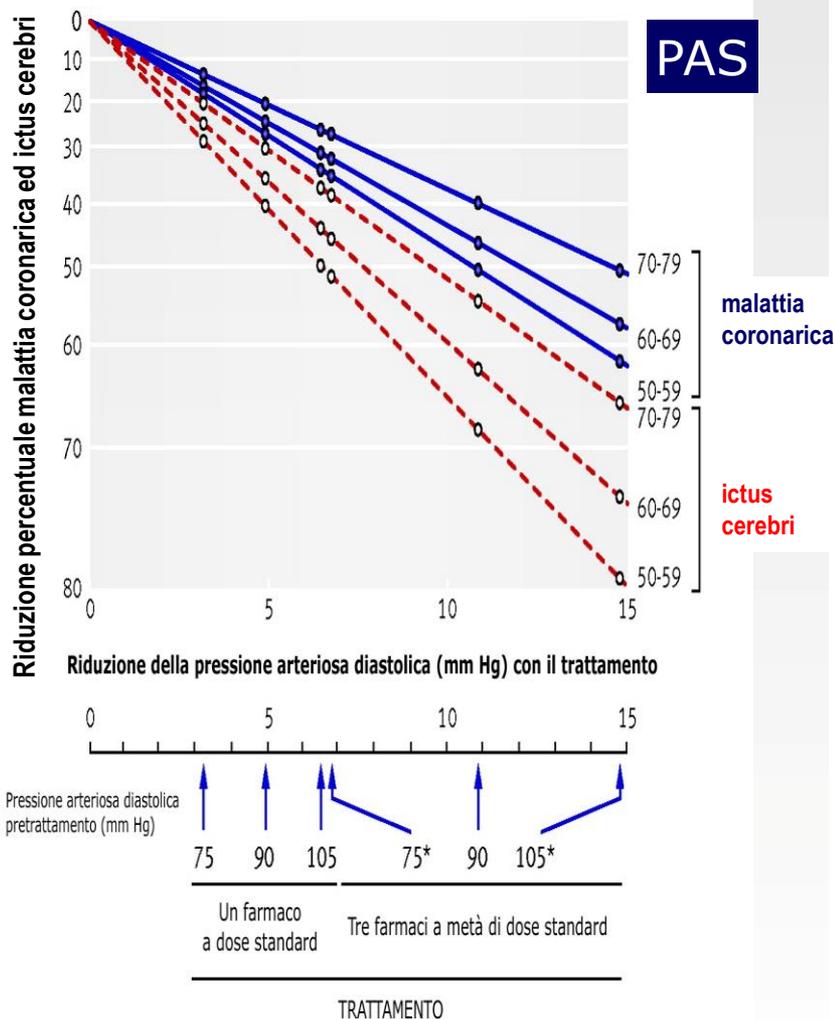


Gli obiettivi pressori nell'iperteso con comorbidità

Relazione riduzione della Pressione Arteriosa - Eventi



Riduzione della incidenza di malattia coronarica (CHD) ed ictus cerebrali (Stroke)- Relazione con la riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica in base alla dose di farmaco, al numero di farmaci, alla pressione pre-trattamento ed all'età.

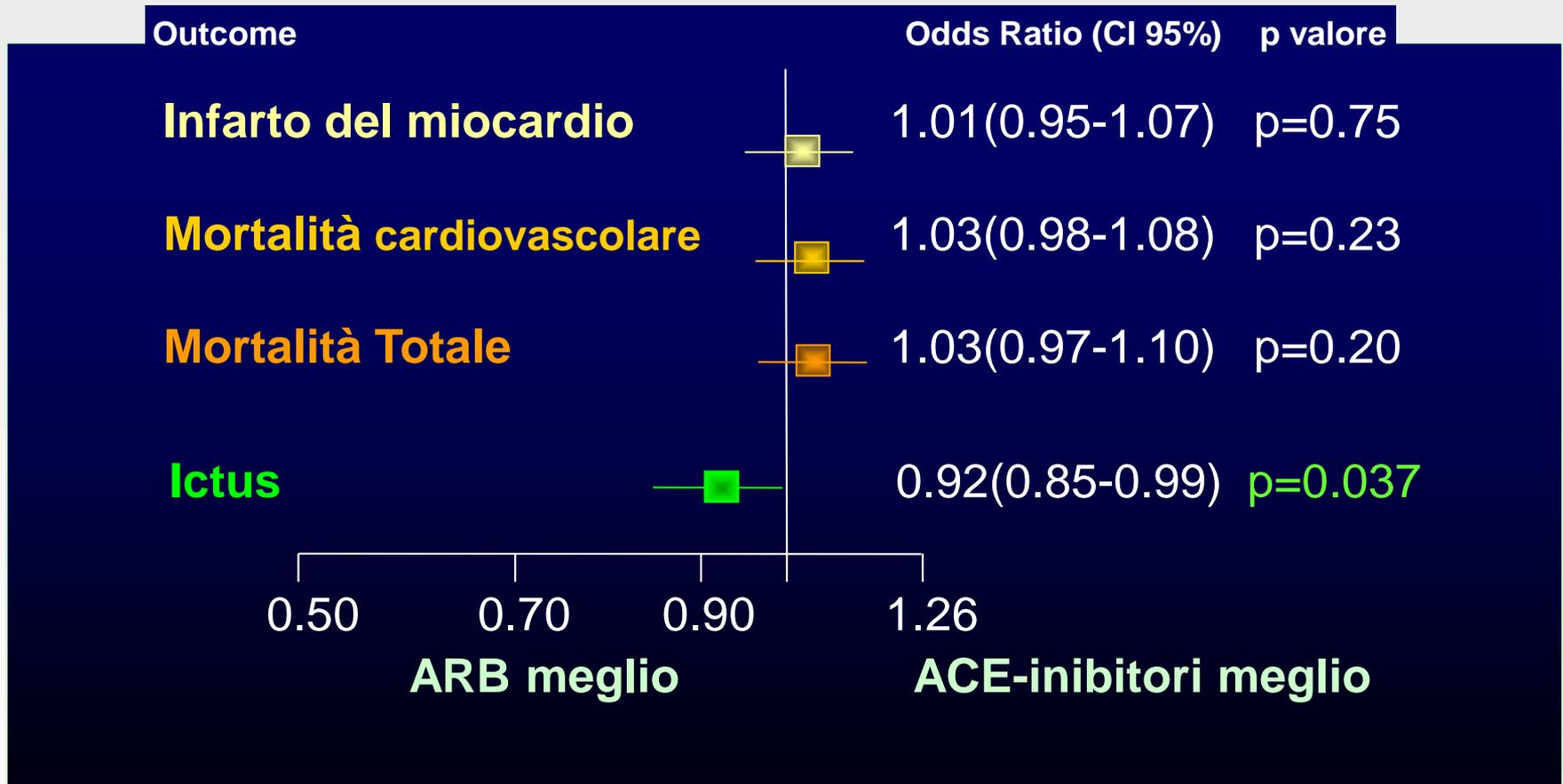


Law, M R et al. BMJ 2009;338:b1665



Confronto tra ACE-inibitori ed antagonisti del recettore AT₁ per l'angiotensina II (ARB) nei confronti del rischio di infarto del miocardio, ictus e morte: una meta-analisi

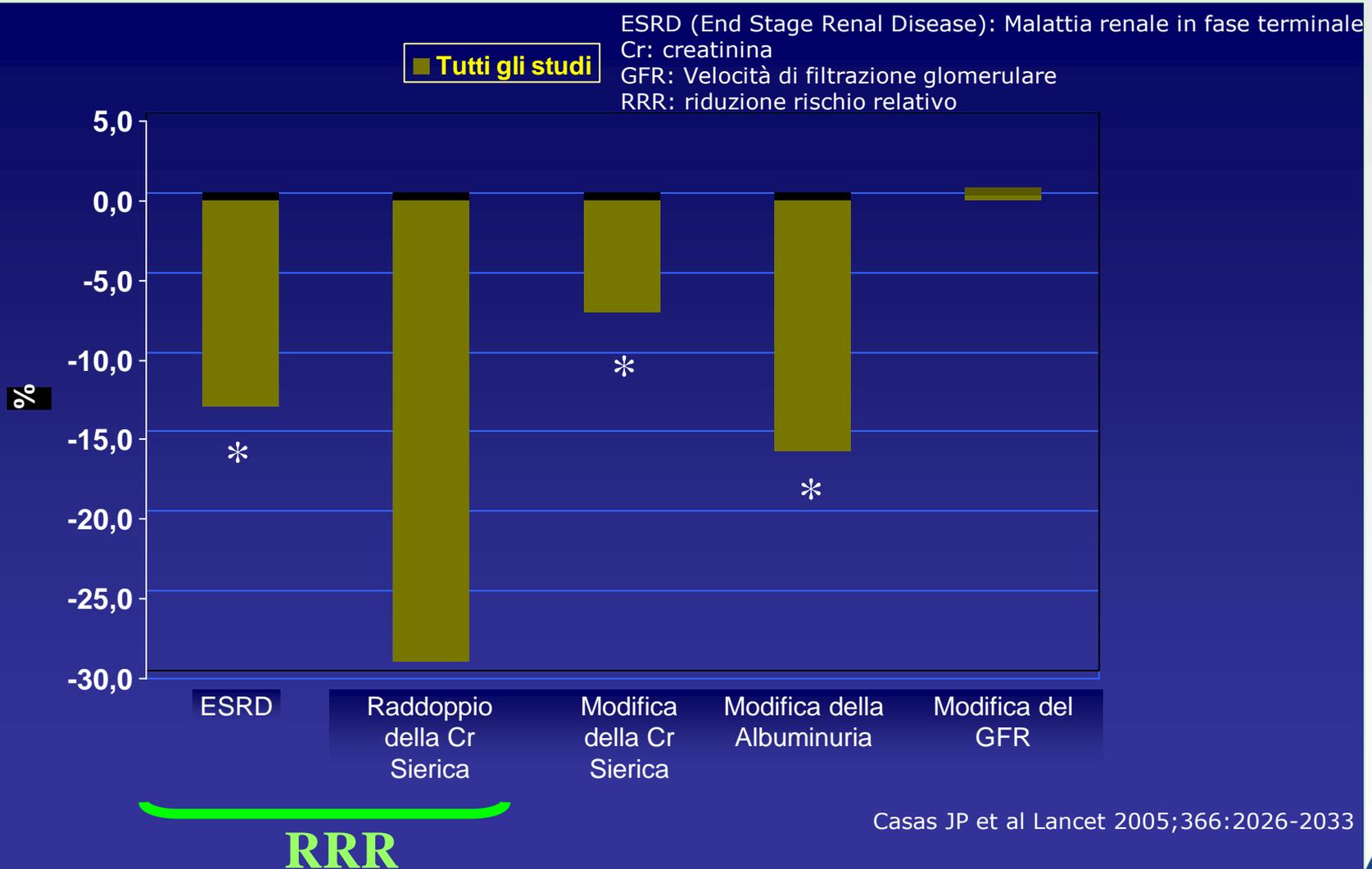
Risultati da 6 studi clinici per un totale di 49.924 pazienti



Reboldi G et al J Hypertens 2008;26(7):1282-89



Maggiore efficacia degli inibitori del sistema renina-angiotensina confrontati con altri antipertensivi sugli outcome renali : *Review sistematica e meta-analisi*

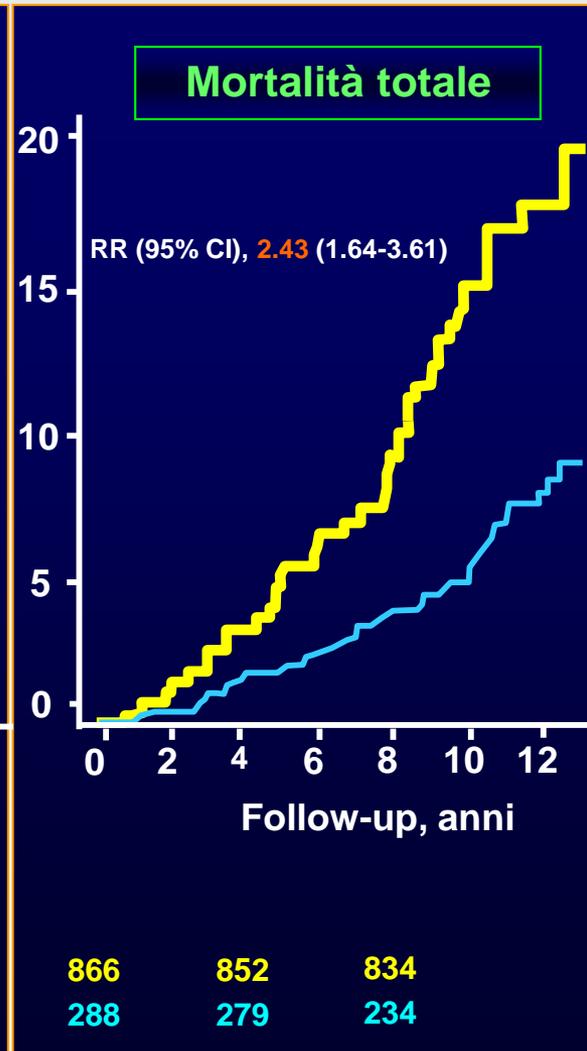
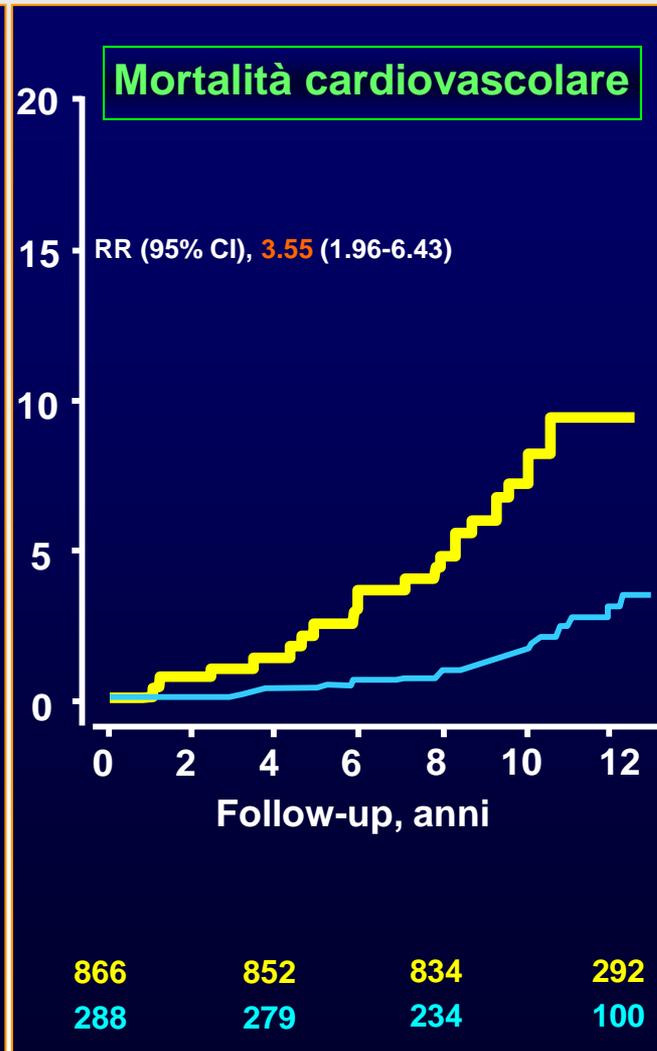
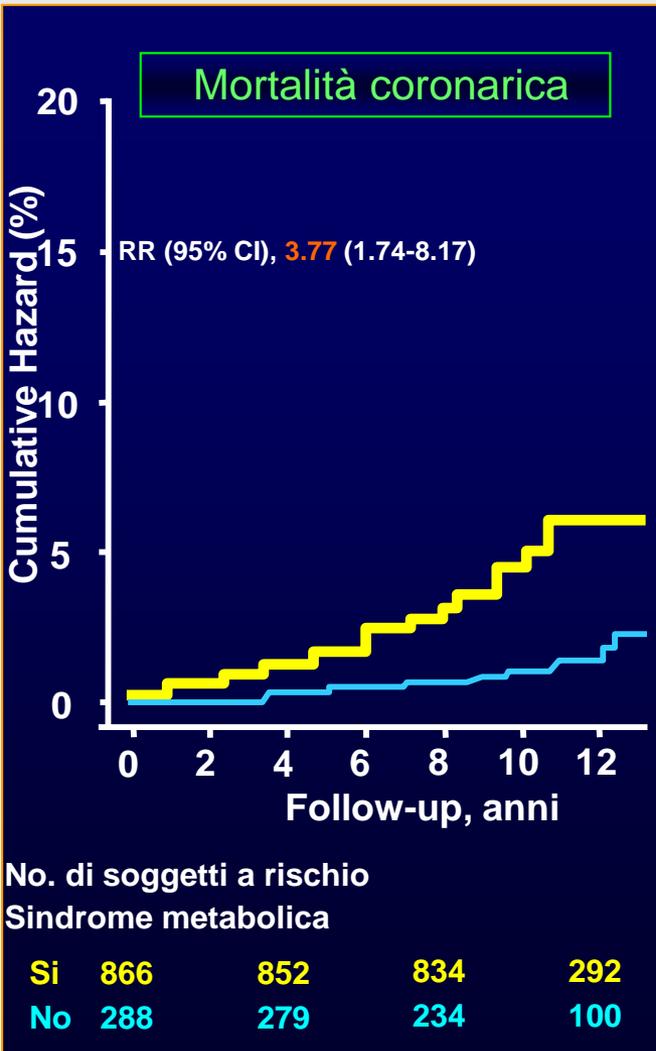


Gli obiettivi pressori nell'iperteso con comorbidità

Il ruolo dei fattori di rischio co-esistenti



Mortalità coronarica, da cause cardiovascolari e totale in 1.209 uomini con sindrome metabolica, ma senza diabete mellito, malattie cardiovascolari o neoplasie all'inizio del follow-up



Sindrome metabolica

Si

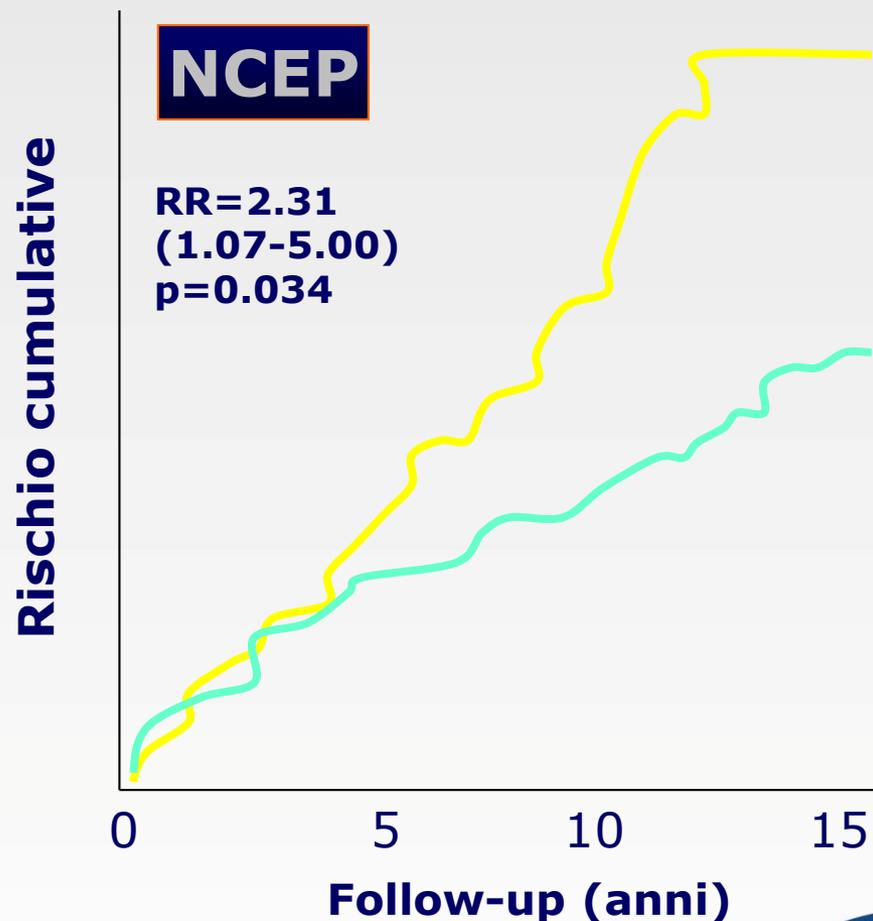
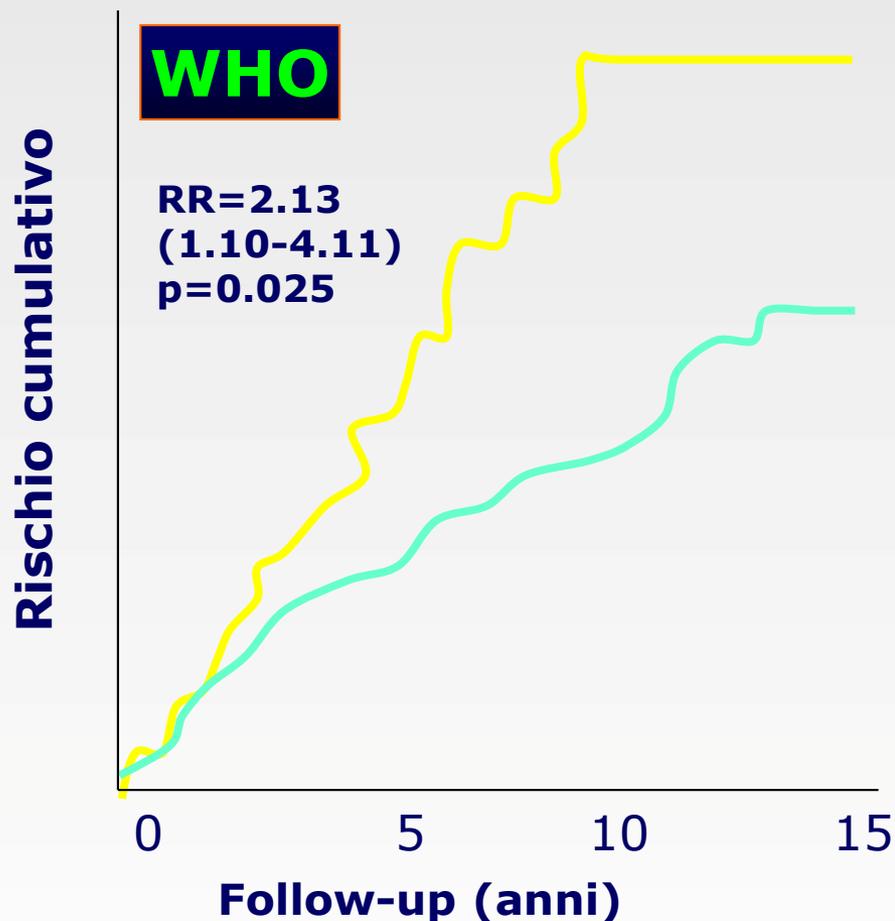
No

Lakka H-M, et al. JAMA. 2002;288:2709-2716.



Rischio cumulativo per ictus ischemico in uomini con sindrome metabolica. Definizione WHO e NCEP. Follow-up medio = 14.3 anni

N = 1.131 uomini senza storia di malattia cardiovascolare e diabete all'inizio del follow up



Sindrome metabolica

Si

No

Kurl S et al Stroke 2006;37:806-811



IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE

Il ruolo delle co-morbidità



Danno d'organo subclinico



Malattia conclamata

- Ipertrofia ventricolare sinistra
 - ECG (Sokolow-Lyon >38 mm; Cornell >2440 mm*sec)
 - Ecocardiogramma (IMVS: $M \geq 125$ g/m²; $F \geq 110$ g/m²)
- Ispessimento miointimale (>0.9 mm) o placca della carotide
- Velocità dell'onda pulsatoria carotidea-femorale >12 m/sec
- Indice pressorio gamba/braccio < 0.9
- Lieve aumento della creatininemia: 1.3-1.5 mg/dl (uomo) oppure 1.2-1.4 mg/dl (donna)
- Riduzione del filtrato glomerulare <60 ml/min/1.73 m² (formula MDRD) o della clearance della creatinina <60 ml/min (formula di Cockcroft-Gault)
- Microalbuminuria 30-300 mg/24 ore o rapporto albumina/creatinina ≥ 22 mg/g creatinina (M) o ≥ 31 mg/g creatinina (F)
- Patologie cardiache: infarto del miocardio; angina; rivascolarizzazione coronarica; scompenso cardiaco
- Patologie cerebrovascolari: ictus ischemico; emorragia cerebrale; attacco ischemico transitorio (TIA)
- Retinopatia avanzata: emorragie o essudati, papilledema
- Arteriopatia periferica
- Patologie renali: nefropatia diabetica; insufficienza renale (creatininemia > 1.5 mg/dl negli uomini e >1.4 mg/dl nelle donne); proteinuria (>300 mg/24 ore)



IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE

Livello di Pressione Arteriosa (mmHg)

	Normale	Normale elevata	IA Grado 1	IA Grado 2	IA Grado 3
	PAS 120-139 o PAD 80-84	PAS 130-139 o PAD 85-89	PAS 140-159 o PAD 90-99	PAS 160-179 o PAD 100-109	PAS \geq 180 o PAD \geq 110
Nessun altro FR	Rischio Medio	Rischio Medio	Basso rischio aggiuntivo	Moderato rischio aggiuntivo	Elevato rischio aggiuntivo
1-2 FR	Basso rischio aggiuntivo	Basso rischio aggiuntivo	Moderato rischio aggiuntivo	Moderato rischio aggiuntivo	Rischio aggiuntivo molto elevato
\geq3 FR, SM, Danno d'organo o DM	Moderato rischio aggiuntivo	Elevato rischio aggiuntivo	Elevato rischio aggiuntivo	Elevato rischio aggiuntivo	Rischio aggiuntivo molto elevato
Malattia cardiovascolare o renale *	Rischio aggiuntivo molto elevato				

* Oppure qualunque altra concomitante patologia conclamata in grado di aumentare il rischio cardiovascolare

Modificato da: Linee Guida ESH ESC 2007

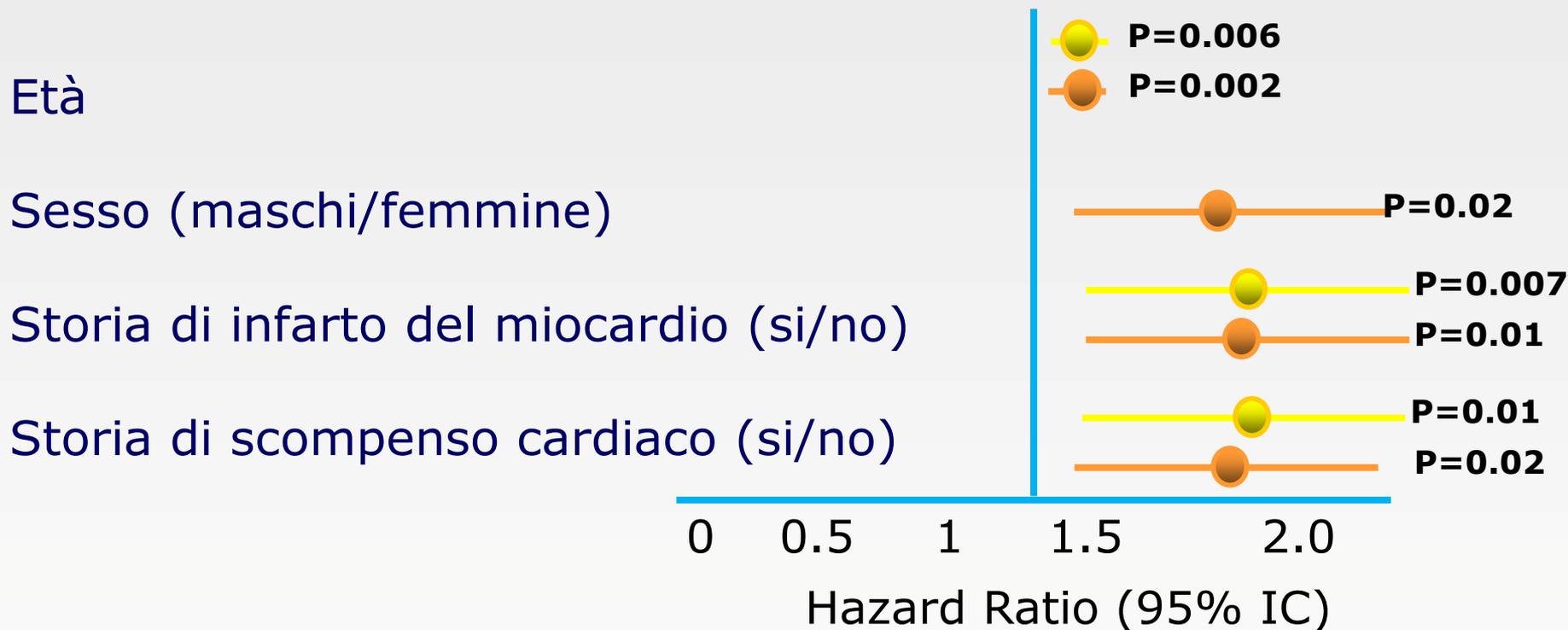
HyperMap



Studio DEBATE (Drugs and Evidence-Based Medicine in the Elderly): Hazard Ratio per insorgenza dell'endpoint primario composito (giallo) e endpoint primario composito o morte (arancione) in tutti i partecipanti sottoposti a trattamento globale dei fattori di rischio cardiovascolare.

Una volta che il danno si è verificato (infarto miocardico oppure scompenso cardiaco), la prognosi è comunque deteriorata

400 pazienti vasculopatici con età media pari a 80 anni



Endpoint primario composito = infarto del miocardio non fatale, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, eventi cerebrovascolari fatali e non fatali o mortalità cardiovascolare

Modificato. Timo E et al Am Heart J 2006;152:585-592



IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE

Obiettivi pressori



La corretta stratificazione del rischio cardiovascolare è indispensabile ai fini del corretto approccio terapeutico e dell'individuazione dell'obiettivo pressorio individuale

**Popolazione generale
ipertesa**

Soglia $\geq 140/90$

Obiettivo $< 140/90$



La corretta stratificazione del rischio cardiovascolare è indispensabile ai fini del corretto approccio terapeutico e dell'individuazione dell'obiettivo pressorio individuale

**Popolazione generale
ipertesa**

*** Pazienti a rischio
elevato/molto elevato**

Soglia $\geq 140/90$

$\geq 130/85$

Obiettivo $< 140/90$

$< 130/80$



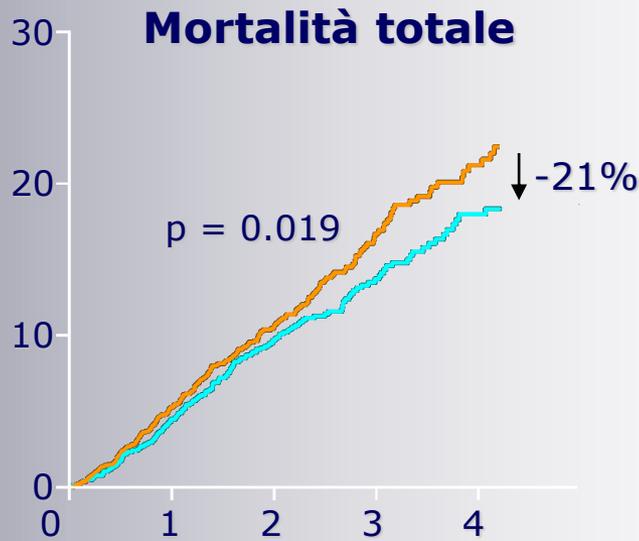
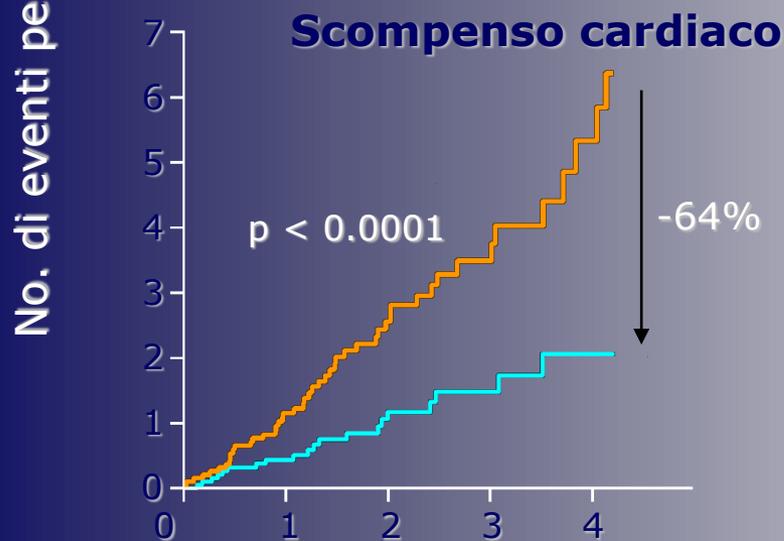
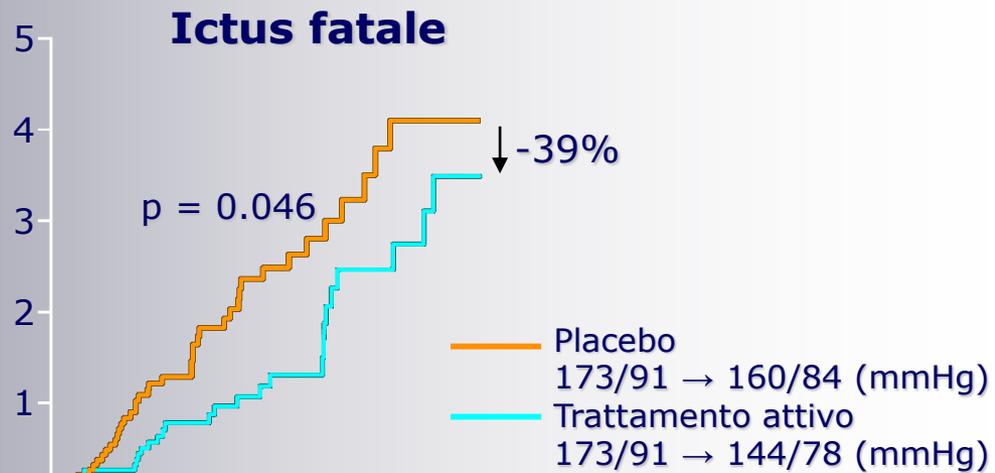
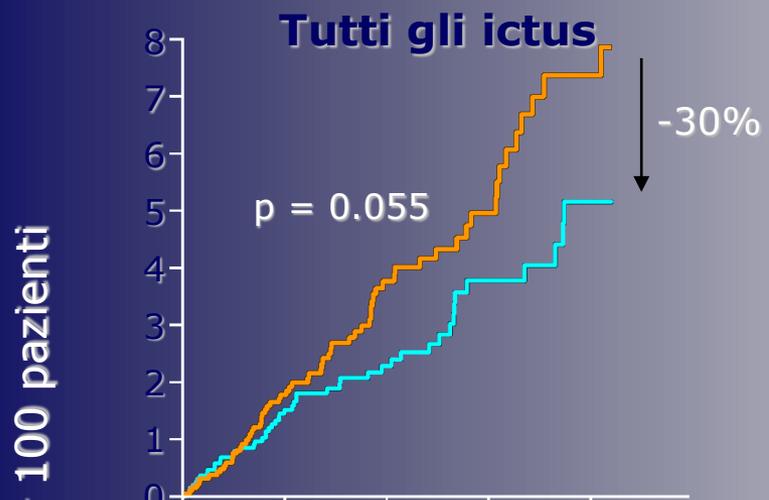
***Concetto di soglia/obiettivo flessibile
in relazione al rischio cardiovascolare totale***

*** Pazienti a rischio elevato/ molto elevato**

- PAS ≥ 180 mmHg e/o PAD ≥ 110 mmHg - PAS > 160 mmHg con bassa PAD (< 70 mmHg)
- Diabete mellito - *Sindrome metabolica* - ≥ 3 fattori di rischio cardiovascolare
- Uno o più dei seguenti danni d'organo subclinici:
 - IVS elettrocardiografica o ecocardiografica
 - evidenza ecografica di ispessimento o placca carotidea
 - aumento della rigidità (stiffness) arteriosa
 - moderata ipercreatininemia
 - ridotti filtrato glomerulare stimato o clearance della creatinina
 - microalbuminuria o proteinuria
- Patologie cardiovascolari o renali accertate



Studio HYVET: Curve di Kaplan-Meier relative agli end-point maggiori



Follow-up (anni)

Follow-up (anni)

Beckett NS et al,
N Engl J Med 2008

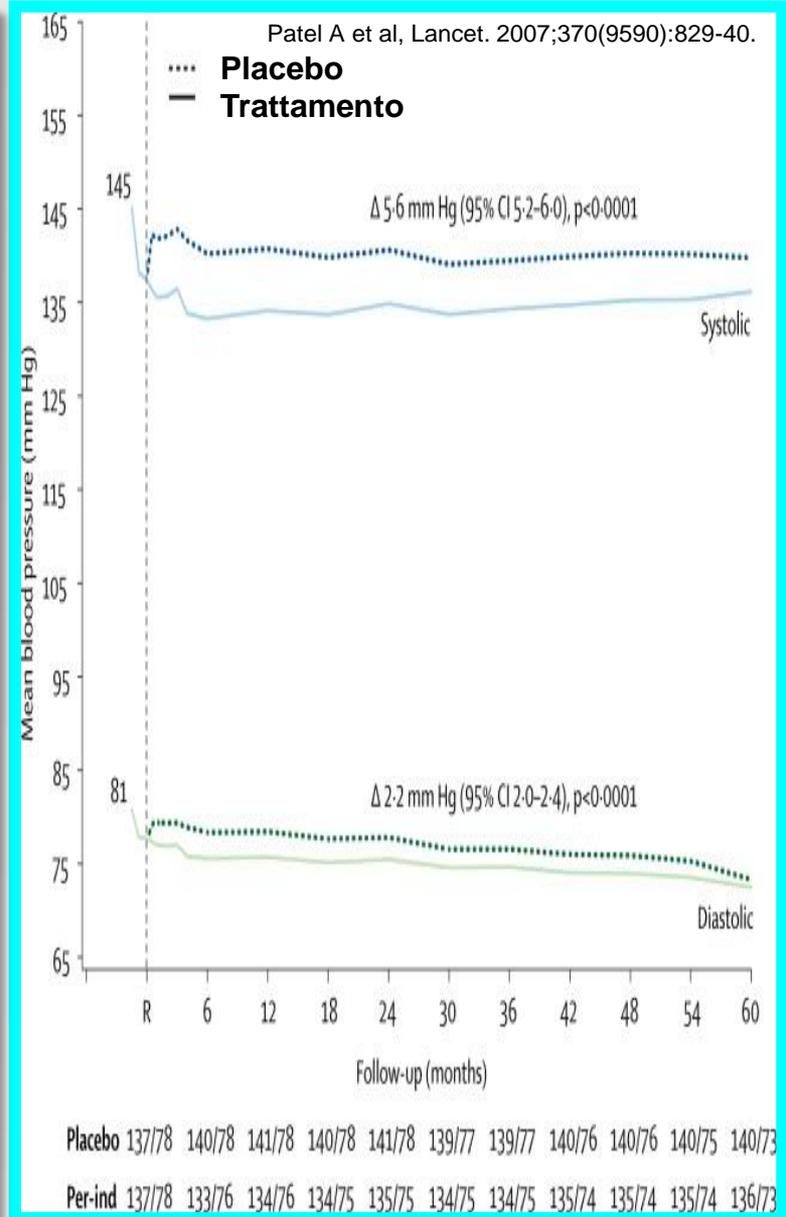
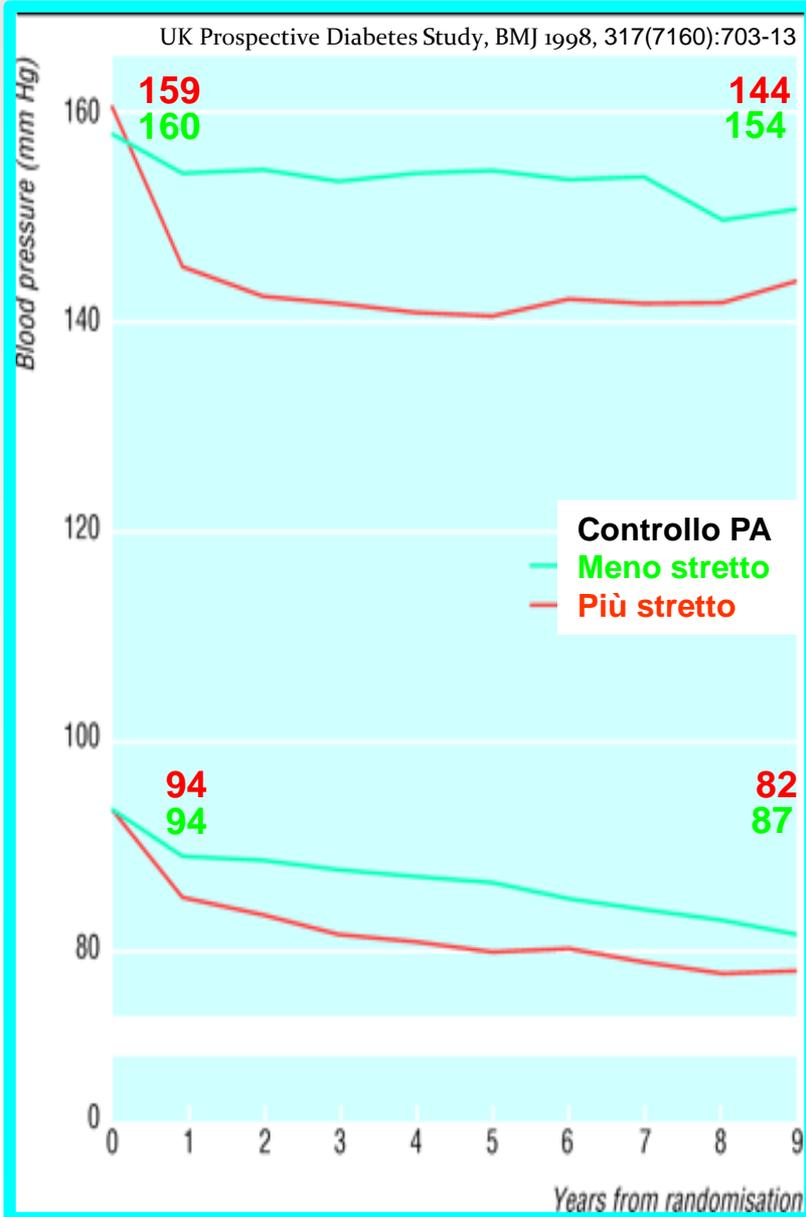


IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE

Obiettivi pressori molto ambiziosi?



ADVANCE versus UKPDS: dieci anni dopo....una ulteriore riduzione pressoria

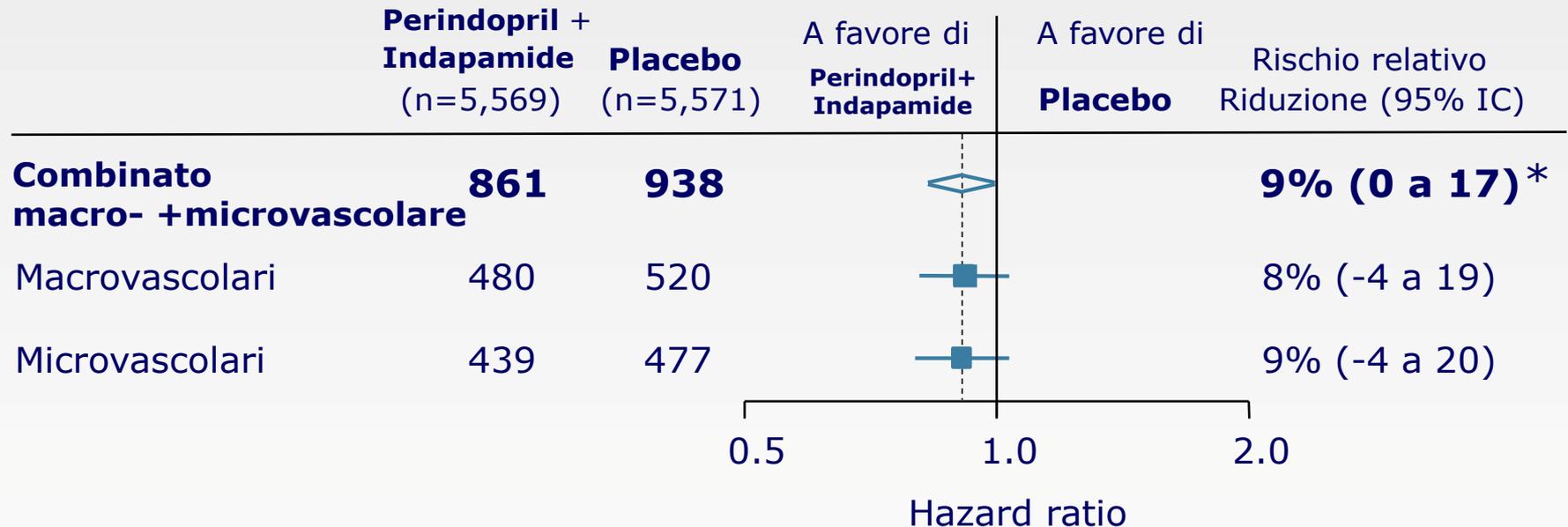


Vantaggi della ulteriore riduzione

pressoria: Outcome primario dello studio ADVANCE - eventi macrovascolari e microvascolari maggiori

Patel A et al, Lancet. 2007;370(9590):829-40.

Numero di eventi



***2P=0.04**



Gli obiettivi pressori nell'iperteso con comorbidità

Quale è l'obiettivo ideale?

Prevenzione Primaria

Prevenzione Secondaria

Intervenire sui meccanismi che determinano la comparsa dei fattori di rischio e la comparsa/peggioremento di danno d'organo e/o malattia conclamata

=

Modificazioni dello stile di vita

Disease-modifying drugs

1) Fenotipi (ridurre
PA, IMC, Glicemia, LDL)

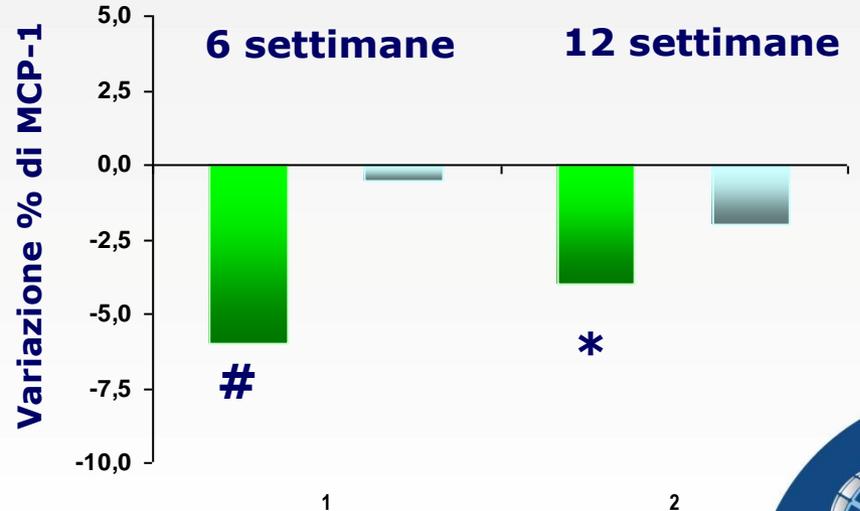
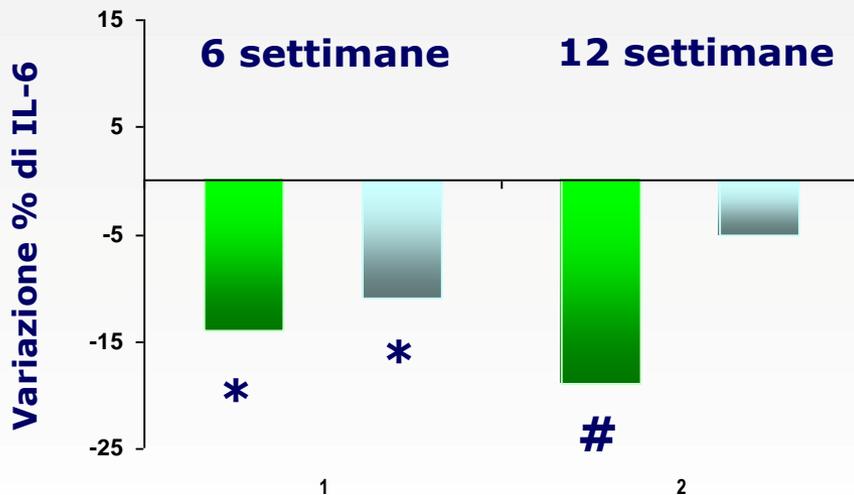
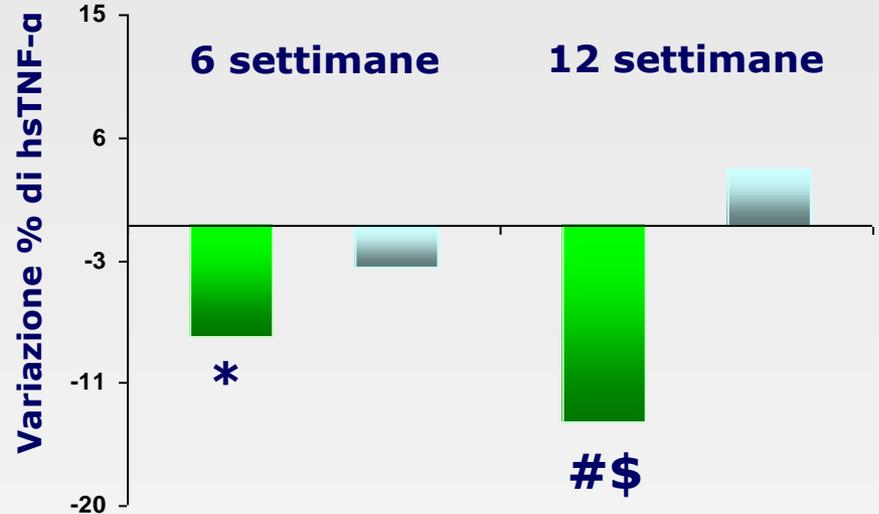
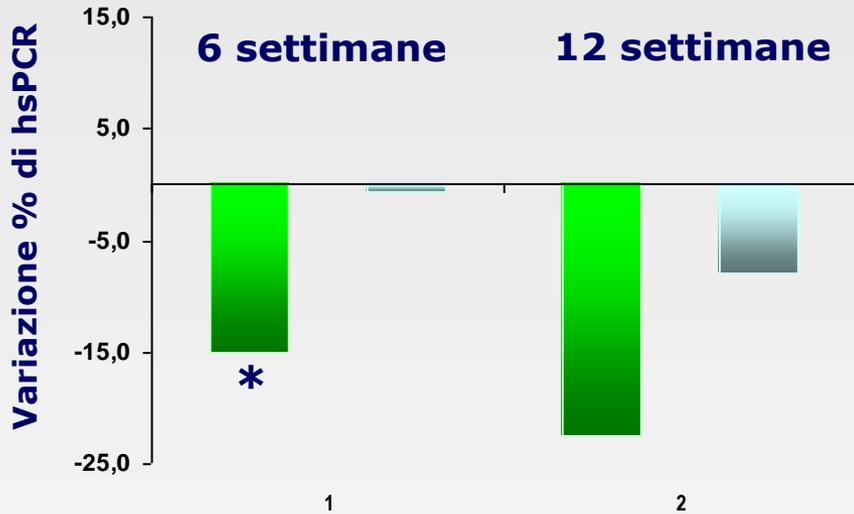
2) Procedure invasive

Danno d'organo subclinico
Malattia conclamata



Variazione delle concentrazioni plasmatiche di marker infiammatori in pazienti con ipertensione essenziale, dopo 6 e 12 settimane di terapia con olmesartan 20 mg/die (n=100) o placebo (n=99).

Pravastatina e' stata aggiunta ad entrambi i trattamenti dalla 6° sett.

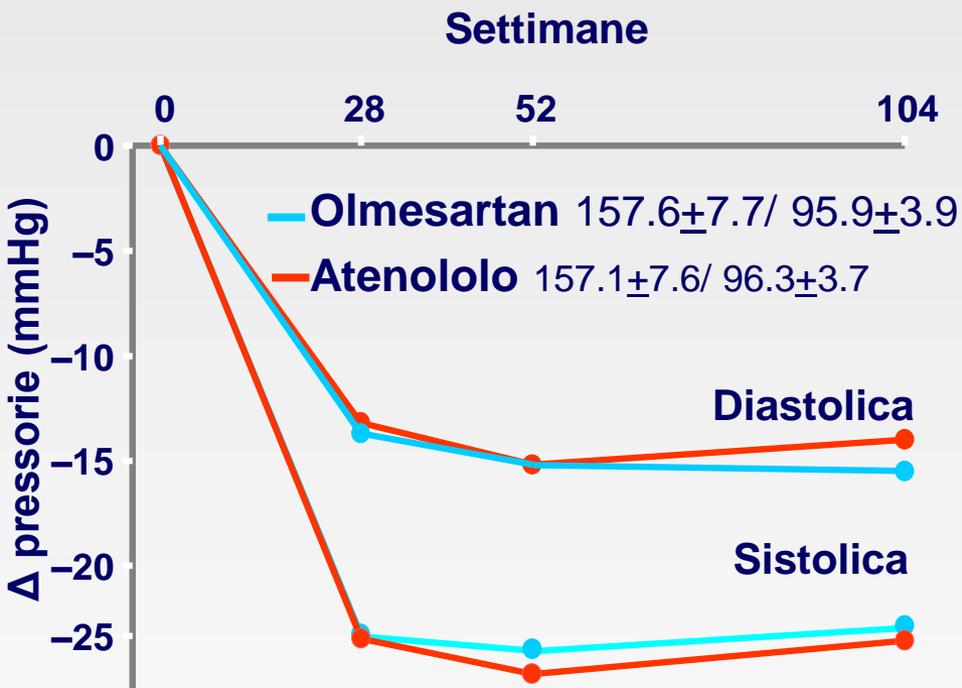


Fiser D et al Circulation 2004;110:1103-7

*p<0.05; **p<0.02; #p<0.01 vs basale, \$ p<0.05 per olmesartan rispetto a placebo

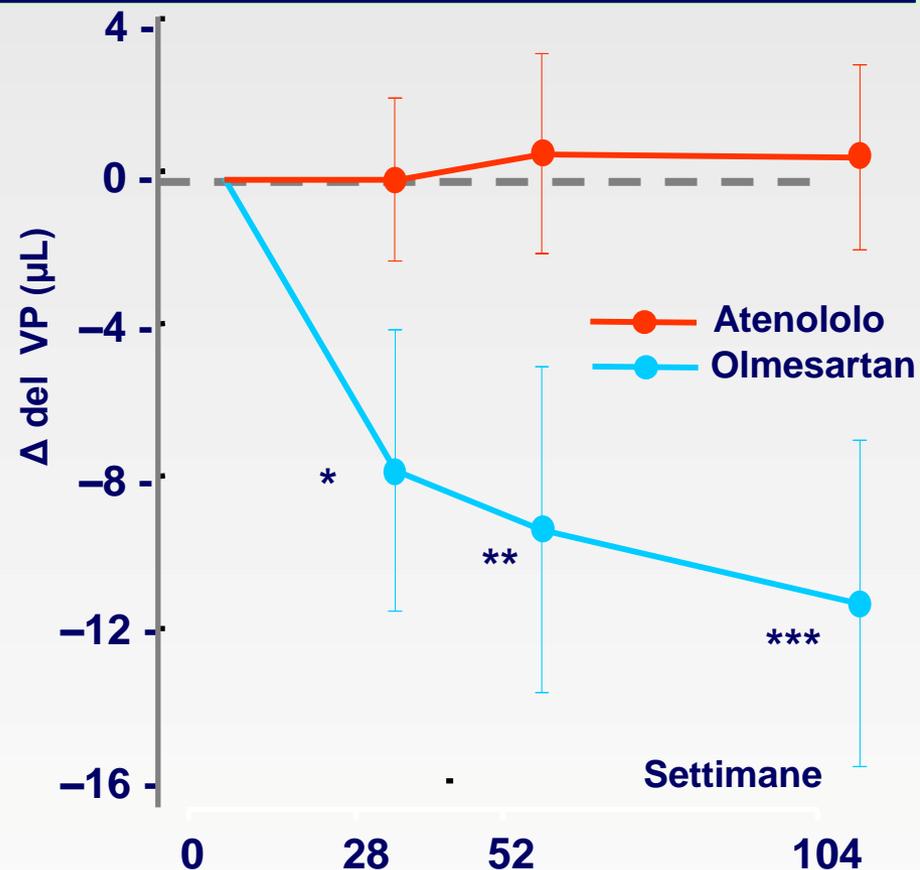


Variazione dei valori pressori di PAS e PAD nei pazienti con volume della placca carotidea (VP) al basale maggiore della mediana



Olmesartan PAD (mmHg)	-13.7	-15.2	-15.5
Atenololo PAD (mmHg)	-13.2	-15.2	-14.0
Olmesartan PAS (mmHg)	-23.3	-24.0	-22.9
Atenololo PAS (mmHg)	-23.5	-25.2	-23.6

Variazione nel tempo del volume della placca (VP) nei pazienti il cui VP al basale era maggiore della mediana



* $p=0.044$ vs basale, 0.083 vs atenololo

** $p=0.036$ vs basale, 0.032 vs atenololo

*** $p=0.014$ vs basale, 0.023 vs atenololo

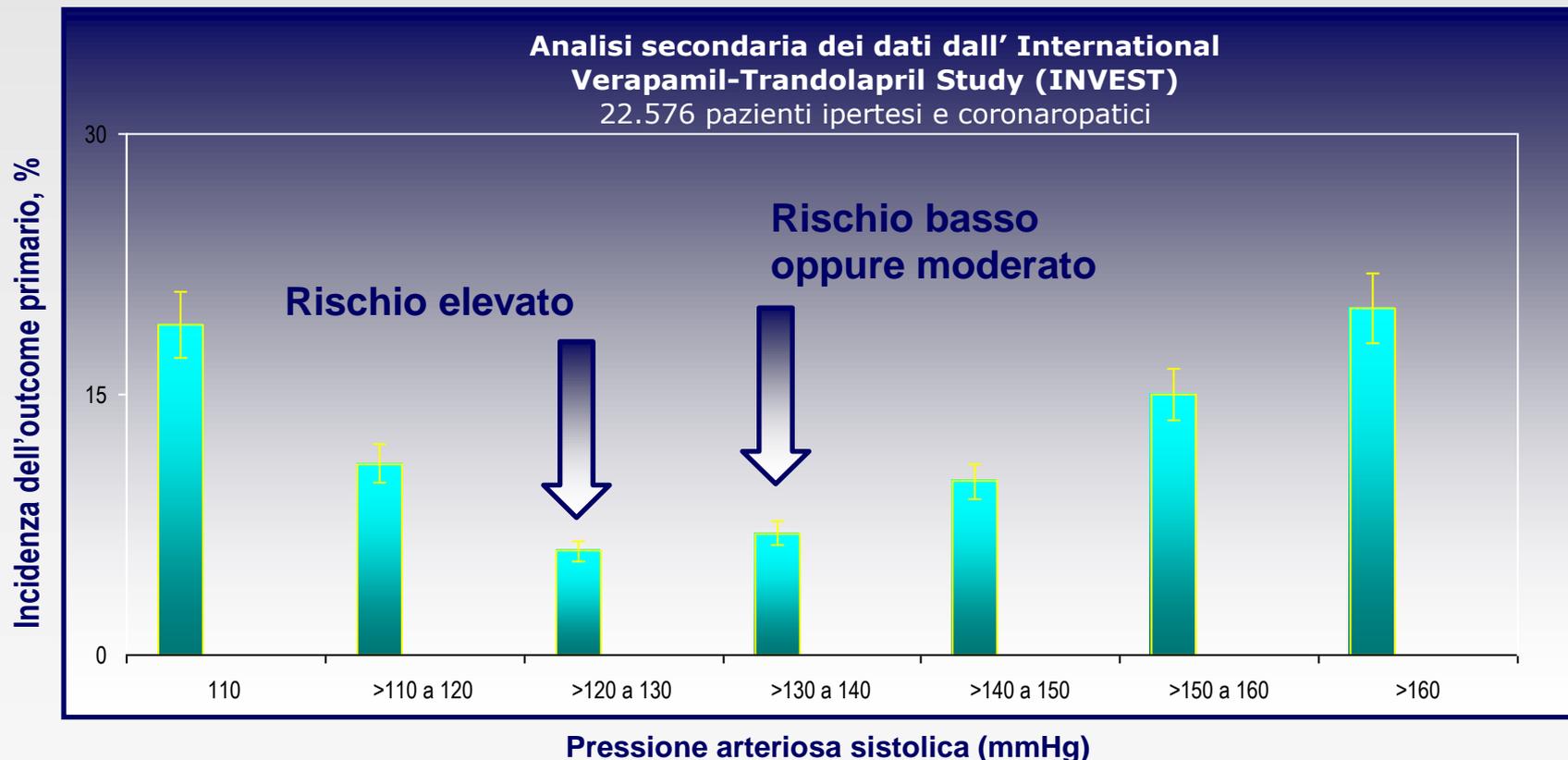


IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE

Obiettivi pressori troppo ambiziosi?



Incidenza dell'outcome primario (mortalità per tutte le cause, prima insorgenza di infarto miocardico non fatale o ictus non fatale) in base ai livelli di pressione arteriosa sistolica



Pz. con l'outcome primario, n	45	196	493	596	437	253	248
Pz. totali, n	234	1709	6859	721	3737	1663	1157
PAD media, mmHg							
Pz con l'outcome primario	65.7	70.8	74.4	76.8	79.6	81.7	89.1
Pz senza l'outcome primario	67.9	73.5	78.9	78.9	81.3	84.	90.4



La corretta stratificazione del rischio cardiovascolare è indispensabile ai fini del corretto approccio terapeutico e dell'individuazione dell'obiettivo pressorio individuale
Qualche dubbio su quale sia la soglia e quale sia l'obiettivo esiste, ma.....

**Popolazione generale
ipertesa**

*** Pazienti a rischio
elevato/molto elevato**

Soglia	≥ 140/90	?	≥ 130/85
Obiettivo	< 140/90		< 130/80

**<140/90 mmHg
prossimo a 130/80 mmHg**

***Concetto di soglia/obiettivo flessibile
in relazione al rischio cardiovascolare totale***

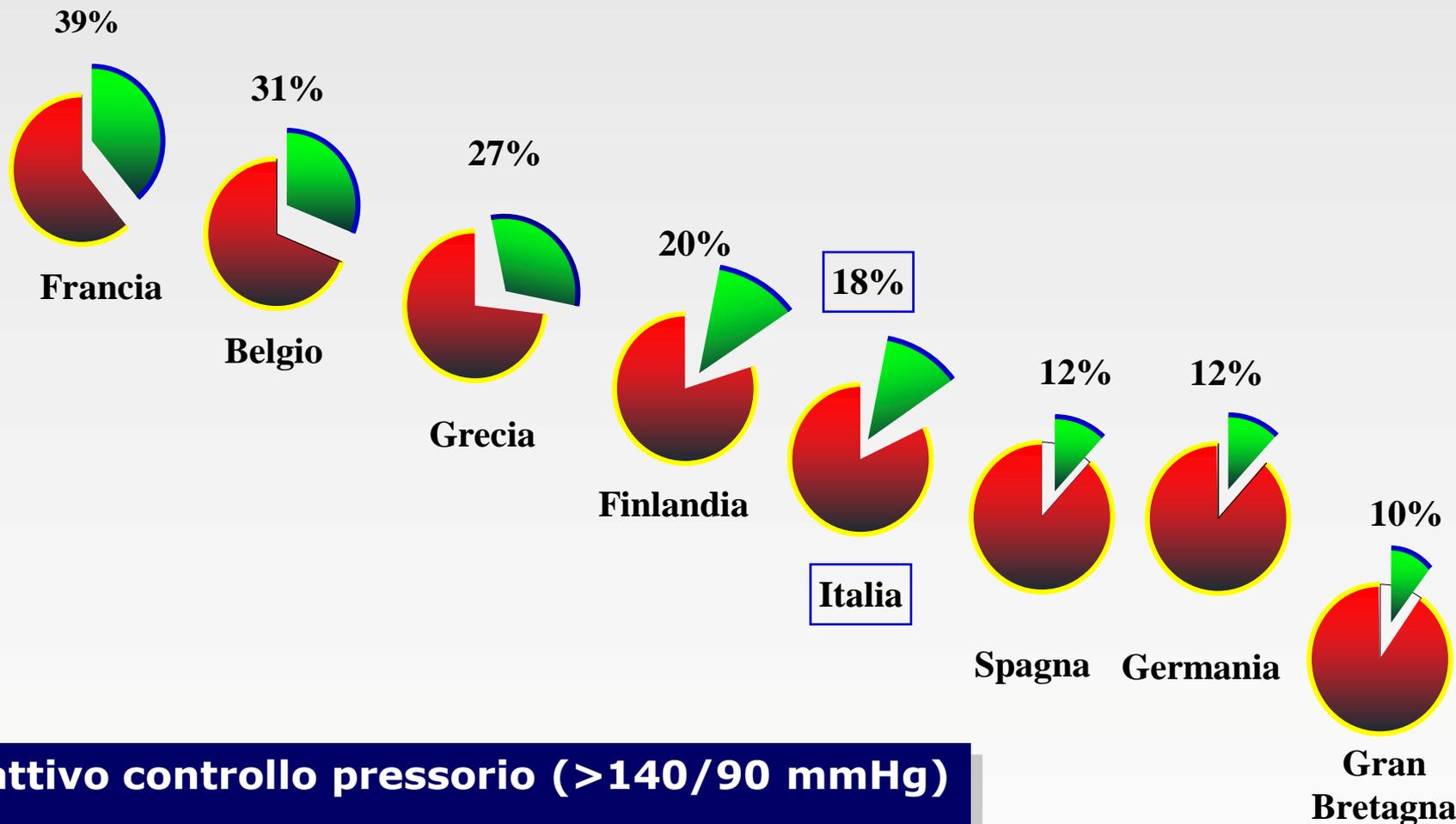
Pazienti a rischio elevato/ molto elevato

- PAS ≥180 mmHg e/o PAD ≥110 mmHg - PAS >160 mmHg con bassa PAD (<70 mmHg)
- Diabete mellito - *Sindrome metabolica* - ≥3 fattori di rischio cardiovascolare
- Uno o più dei seguenti danni d'organo subclinici:
 - IVS elettrocardiografica o ecocardiografica
 - evidenza ecografica di ispessimento o placca carotidea
 - aumento della rigidità (stiffness) arteriosa
 - moderata ipercreatininemia
 - ridotti filtrato glomerulare stimato o clearance della creatinina
 - microalbuminuria o proteinuria
- Patologie cardiovascolari o renali accertate



Controllo pressorio in Europa

Il vero problema è il mancato raggiungimento del buon controllo



Cattivo controllo pressorio (>140/90 mmHg)

Buon controllo pressorio (<140/90 mmHg)

