



REGIONE PIEMONTE
A.S.L. NO – AZIENDA SANITARIA LOCALE DI NOVARA
A.O.U. “MAGGIORE DELLA CARITA” – NOVARA



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO





LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

INDICE

REFERENTE DOCUMENTO	3
GRUPPO DI LAVORO INTERAZIENDALE	3
VALIDAZIONE	3
DIFFUSIONE DEL DOCUMENTO	4
ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI	5
DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DEI LIVELLI DI PRESSIONE ARTERIOSA CLINICA (MMHG)	6
QUANDO INIZIARE LA TERAPIA ANTIPERTENSIVA	7
TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO	8
IPERTENSIONE DI GRADO I,II,III	9
MONOTERAPIA O TERAPIA DI ASSOCIAZIONE	100
ASSOCIAZIONI FARMACOLOGICHE	111
FARMACI DI SCELTA IN CONDIZIONI SPECIFICHE	133
<i>A) PAZIENTE IPERTESO NON COMPLICATO</i>	144
<i>B) PAZIENTE IPERTESO DIABETICO</i>	155
<i>C) PAZIENTE IPERTESO CARDIOPATICO</i>	16
<i>D) PAZIENTE CON IPERTENSIONE ARTERIOSA RESISTENTE</i>	18
<i>E) PAZIENTE IPERTESO CON MALATTIA RENALE CRONICA</i>	19
<i>F) L'ANZIANO IPERTESO</i>	21
TERAPIA FARMACOLOGICA	25
<i>ACE-INIBITORI</i>	26
<i>SARTANI</i>	31
<i>CALCIO-ANTAGONISTI</i>	35
<i>BETA-BLOCCANTI</i>	38
RACCOMANDAZIONI FINALI	41
INDICATORI DI VOLUME PROCESSO E/O ESITO	42
BIBLIOGRAFIA	43



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

REDAZIONE DEL DOCUMENTO

REFERENTE DOCUMENTO

Dott.ssa	Laura Poggi	Coordinatore Gruppo di Lavoro	<i>L. Poggi</i>
----------	-------------	-------------------------------	-----------------

GRUPPO DI LAVORO INTERAZIENDALE

Dott. S. Agliata	MEDICO SPECIALISTA S.C. NEFROLOGIA ASL NO	<i>S. Agliata</i>
Dott.ssa S. Aina	FARMACISTA OSPEDALIERO S.C. FARMACIA OSPEDALIERA AOU MAGGIORE CARITA'	<i>S. Aina</i>
Dott. C. Bonetti	MEDICO DI MEDICINA GENERALE	<i>C. Bonetti</i>
Dott. G. Carnevale	MEDICO SPECIALISTA S.C. CLINICA MEDICA AOU MAGGIORE CARITA'	<i>G. Carnevale</i>
Dott. M. Degrandi	MEDICO DI MEDICINA GENERALE	<i>M. Degrandi</i>
Dott. P. Della Vesa	MEDICO SPECIALISTA S.C. CARDIOLOGIA ASL NO	<i>P. Della Vesa</i>
Dott.ssa E. Fortina	FARMACISTA OSPEDALIERO S.C. FARMACIA OSPEDALIERA ASL NO	<i>E. Fortina</i>
Dott.ssa L. Poggi	DIRETTORE SC FARMACIA TERRITORIALE ASL NO	<i>L. Poggi</i>
Dott. C. E. Ruva	MEDICO SPECIALISTA S.C. NEFROLOGIA AOU MAGGIORE CARITA'	<i>C. E. Ruva</i>
Dott. P. Uglietti	MEDICO DI MEDICINA GENERALE	<i>P. Uglietti</i>

VALIDAZIONE

Dott.ssa	Arabella Fontana	Direttore Sanitario ASL NO	<i>A. Fontana</i>
Dott.	Roberto Sacco	Direttore Sanitario AOU Maggiore della Carità - Novara	<i>R. Sacco</i>



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

DIFFUSIONE DEL DOCUMENTO

Il documento è integralmente diffuso a tutti i Medici di Medicina Generale, nonché ai Direttori, Referenti Qualità e Medici Specialisti dell'AOU Maggiore della Carità di Novara e dell'ASL NO e CPSE delle SS.CC. interessate.

E' loro responsabilità garantire l'applicazione dei contenuti e sorvegliare la congruenza dei comportamenti clinici dei singoli operatori.

Copia ufficiale è pubblicata sui siti:

- AOU Novara: sito Extranet (www.maggioreosp.novara.it) e Intranet aziendale – (standard Aziendali)
- ASL NO Novara: sito Extranet (www.asl.novara.it), Intranet aziendale (area operatori) e ECWMED (area Medici di Medicina Generale)

Copia cartacea è archiviata presso:

- S.C. Farmacia Territoriale ASL NO - Novara
- S.C. VRQ – AOU “Maggiore della Carità” di Novara



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

ACRONIMI ED ABBREVIAZIONI

ACE enzima di conversione dell'angiotensina
 ARB antagonista recettoriale dell'angiotensina II
 AV atrioventricolare
 BMI indice di massa corporea
 BP pressione arteriosa
 BSA superficie corporea
 CHD coronaropatia
 CKD nefropatia cronica
 CV cardiovascolare
 CVD malattia cardiovascolare
 DBP pressione arteriosa diastolica
 ECG elettrocardiogramma
 EF frazione di eiezione
 eGFR filtrato glomerulare stimato
 ESC Società Europea di Cardiologia
 ESH Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa
 ESRD insufficienza renale terminale
 FDA Food and Drug Administration
 HbA1c emoglobina glicata
 HBPM monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa
 HOT Hypertension Optimal Treatment
 ISH ipertensione sistolica isolata
 JNC Joint National Committee
 LVH ipertrofia ventricolare sinistra
 LVM massa ventricolare sinistra
 MDRD Modification of Diet in Renal Disease
 MRI risonanza magnetica
 OC contraccettivi orali
 OD danno d'organo
 PAD arteriopatia periferica
 SBP pressione arteriosa sistolica
 SCORE Systematic COronary Risk Evaluation
 SHEP Systolic Hypertension in the Elderly Program
 TIA attacco ischemico transitorio
 WHO Organizzazione Mondiale della Sanità



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DEI LIVELLI DI PRESSIONE ARTERIOSA CLINICA

La relazione tra valori di BP, morbilità e mortalità sia CV che renale è stata valutata in un ampio numero di studi osservazionali³. I risultati, riportati nel dettaglio nelle linee guida ESH/ESC 2013¹, possono essere così riassunti:

1. La pressione clinica mostra una **relazione continua ed indipendente con l'incidenza di alcuni eventi CV** [ictus, infarto miocardico, morte improvvisa, scompenso cardiaco ed arteriopatia periferica (PAD)] così come l'insufficienza renale terminale (ESRD)³⁻⁵. Questo risulta essere vero per tutte le età e per tutti i gruppi etnici^{6,7}.
2. La relazione con la BP vale **sia per valori pressori elevati che per valori relativamente bassi** di 110-115 mmHg per la BP sistolica (SBP) e 70-75 mmHg per la BP diastolica (DBP). La SBP risulta essere un miglior predittore di eventi rispetto alla DBP anche dopo i 50 anni di età^{8,9} e negli anziani la pressione pulsatoria (differenza tra i valori di SBP e DBP) è risultata avere un possibile ruolo predittivo aggiuntivo¹⁰. Questo è inoltre confermato dal rischio cardiovascolare particolarmente alto mostrato dai pazienti con elevati valori di SBP e valori normali o bassi di DBP [ipertensione arteriosa sistolica isolata (ISH)]¹¹.
3. Una relazione continua con gli eventi è inoltre evidente per valori di BP ottenuti **al di fuori dell'ambiente medico (ambulatorio)**, quali quelli ottenuti mediante HBPM ed ABPM.
4. La relazione tra BP, morbilità e mortalità CV varia in relazione alla **concomitante presenza di altri fattori di rischio CV**. I fattori di rischio metabolici sono di più frequente riscontro quando la BP è elevata rispetto a quando essa è bassa^{12,13}.

TABELLA PER DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DEI LIVELLI DI PRESSIONE ARTERIOSA CLINICA (mmHg)

Categoria	Sistolica		Diastolica
Ottimale	<120	e	<80
Normale	120-129	e/o	80-84
Normale-alta	130-139	e/o	85-89
Iipertensione di grado 1	140-159	e/o	90-99
Iipertensione di grado 2	160-179	e/o	100-109
Iipertensione di grado 3	≥180	e/o	≥110
Iipertensione sistolica isolata	≥140	e	<90

Linee Guida ESH-ESC 2013



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

QUANDO INIZIARE LA TERAPIA ANTIPERTENSIVA

Le linee guida 2013 ESH/ESC indicano l'**inizio immediato di una terapia farmacologica** antipertensiva in tutti i pazienti con ipertensione di **grado II e III** (livello di evidenza IA).

QUANDO INIZIARE LA TERAPIA ANTIPERTENSIVA		
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'inizio rapido del trattamento farmacologico è raccomandato nei pazienti con ipertensione di grado 2 e 3 e con qualsiasi livello di rischio CV, da attuare poche settimane dopo o contemporaneamente ai cambiamenti dello stile di vita.	I	A
La riduzione della BP con farmaci è consigliata anche quando il rischio CV globale è elevato a causa della presenza di OD, diabete, CVD o CKD, anche quando l'ipertensione è di grado 1.	I	B
L'inizio del trattamento farmacologico antipertensivo dovrebbe essere preso in considerazione in pazienti ipertesi di grado 1 a rischio da basso a moderato, quando i livelli di BP rimangono costanti a diverse visite o quando si riscontrino elevati valori di BP ambulatoria, nonostante le modifiche dello stile di vita.	Ila	B
Negli anziani ipertesi il trattamento farmacologico è consigliato quando la SBP è ≥ 160 mmHg.	I	A
Il trattamento farmacologico antipertensivo può anche essere considerato negli anziani (almeno in quelli al di sotto degli 80 anni) quando la SBP è compresa tra 140 e 159 mmHg, a condizione che il trattamento antipertensivo sia ben tollerato.	Ilb	C
Non si raccomanda di iniziare la terapia farmacologica antipertensiva a BP normale-alta.	III	A
La mancanza di evidenze non permette di raccomandare di iniziare la terapia farmacologica antipertensiva in soggetti giovani con un aumento "isolato" della SBP brachiale, ma questi soggetti dovrebbero essere seguiti nel tempo con raccomandazioni sullo stile di vita.	III	A

BP, pressione arteriosa; CKD, nefropatia cronica; CV, cardiovascolare; CVD, malattia cardiovascolare; OD, danno d'organo; SBP, pressione arteriosa sistolica

^a Classe della raccomandazione.

^b Livello di evidenza.

Linee Guida ESH-ESC 2013

Per i pazienti con ipertensione di **grado I**, bisogna distinguere fra quelli **senza altri fattori di rischio**, dove il medico deve fare una valutazione soggettiva per decidere l'eventuale inizio della terapia farmacologica (livello di evidenza IIaB), rispetto a coloro che hanno **uno o più fattori di rischio** nei quali la terapia farmacologica è consigliata (livello di evidenza IB). Tabella 1

Per i pazienti con pressione normale tendente a elevata ("**high normal**") **non va attuata una terapia farmacologica** (livello di evidenza IIIA). Tabella 2



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

Tabella 1 BP, pressione arteriosa; CKD, nefropatia cronica; CV, cardiovascolare; CVD, malattia cardiovascolare; DBP, pressione arteriosa diastolica; HT, ipertensione; OD, danno d'organo; RF, fattore di rischio; SBP, pressione arteriosa sistolica.

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	• Nessun intervento antipertensivo	• Modifiche dello stile di vita per diversi mesi • Poi aggiungere farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90	• Modifiche dello stile di vita per diverse settimane • Poi aggiungere farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90	• Modifiche dello stile di vita • Iniziare immediatamente la terapia farmacologica per raggiungere il target <140/90
1-2 RF	• Modifiche dello stile di vita • Nessun intervento antipertensivo	• Modifiche dello stile di vita per diverse settimane • Poi aggiungere farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90	• Modifiche dello stile di vita per diverse settimane • Poi aggiungere farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90	• Modifiche dello stile di vita • Iniziare immediatamente la terapia farmacologica per raggiungere il target <140/90
≥3 RF	• Modifiche dello stile di vita • Nessun intervento antipertensivo	• Modifiche dello stile di vita per diverse settimane • Poi aggiungere farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90	• Modifiche dello stile di vita • Farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90	• Modifiche dello stile di vita • Iniziare immediatamente la terapia farmacologica per raggiungere il target <140/90
OD, CKD di stadio 3 o diabete	• Modifiche dello stile di vita • Nessun intervento antipertensivo	• Modifiche dello stile di vita • Farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90	• Modifiche dello stile di vita • Farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90	• Modifiche dello stile di vita • Iniziare immediatamente la terapia farmacologica per raggiungere il target <140/90
CVD sintomatica, CKD di stadio ≥4 o diabete con OD/RF	• Modifiche dello stile di vita • Nessun intervento antipertensivo	• Modifiche dello stile di vita • Farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90	• Modifiche dello stile di vita • Farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90	• Modifiche dello stile di vita • Iniziare immediatamente la terapia farmacologica per raggiungere il target <140/90

Linee Guida ESH-ESC 2013

MODIFICHE DELLO STILE DI VITA			
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^{b,d}	Livello ^{b,e}
È raccomandata la restrizione di sodio a 5-6 g/die.	I	A	B
Restrizione del consumo di alcool con un introito non superiore a 20-30 g/die nell'uomo e 10-20 g/die nella donna.	I	A	B
Aumentare il consumo di frutta e verdura e di cibi a basso contenuto di grassi.	I	A	B
È raccomandata una riduzione del peso a circa 25 kg/m ² e della circonferenza addominale <102 cm negli uomini e <88 cm nelle donne.	I	A	B
Esercizio fisico regolare, ad esempio almeno 30 min di esercizio dinamico moderato da 5 a 7 volte la settimana.	I	A	B
Si raccomanda di consigliare a tutti i fumatori di smettere di fumare.	I	A	B

Tabella 2 - **RACCOMANDAZIONI**

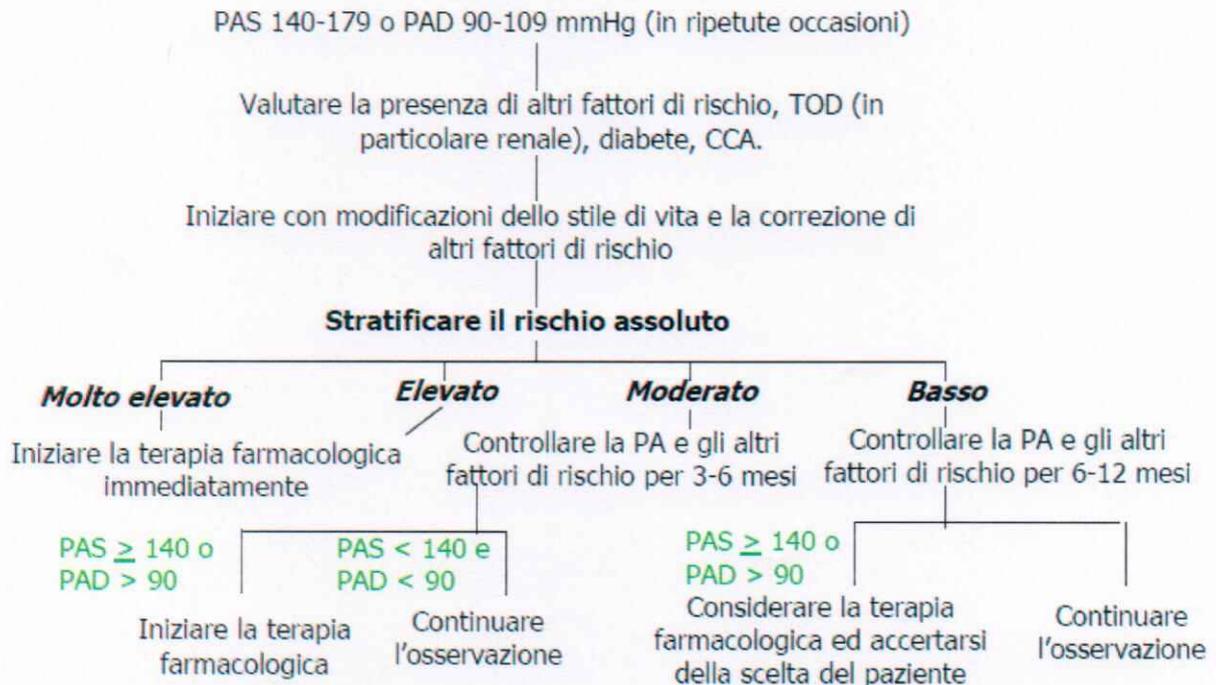
TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO

- Classe della raccomandazione
- Livello di evidenze
- Referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni
- Sulla base degli effetti sulla pressione arteriosa e/o profilo di rischio cardiovascolare
- Sulla base di studi di outcome



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

Ipertensione di GRADO I e II



PAS= press. art. sistolica, PAD= press. art. diastolica, TOD= danno d'organo bersaglio, CCA= condizioni cliniche associate

Ipertensione di GRADO III

PAS \geq 180 o PAD \geq 110 mmHg
(in ripetute occasioni nell'arco di pochi giorni)

Incominciare la terapia farmacologica immediatamente

Valutare la presenza di altri fattori di rischio, TOD (in particolare renale), diabete, CCA.

PAS= press. art. sistolica, PAD= press. art. diastolica, TOD= danno d'organo bersaglio, CCA= condizioni cliniche associate

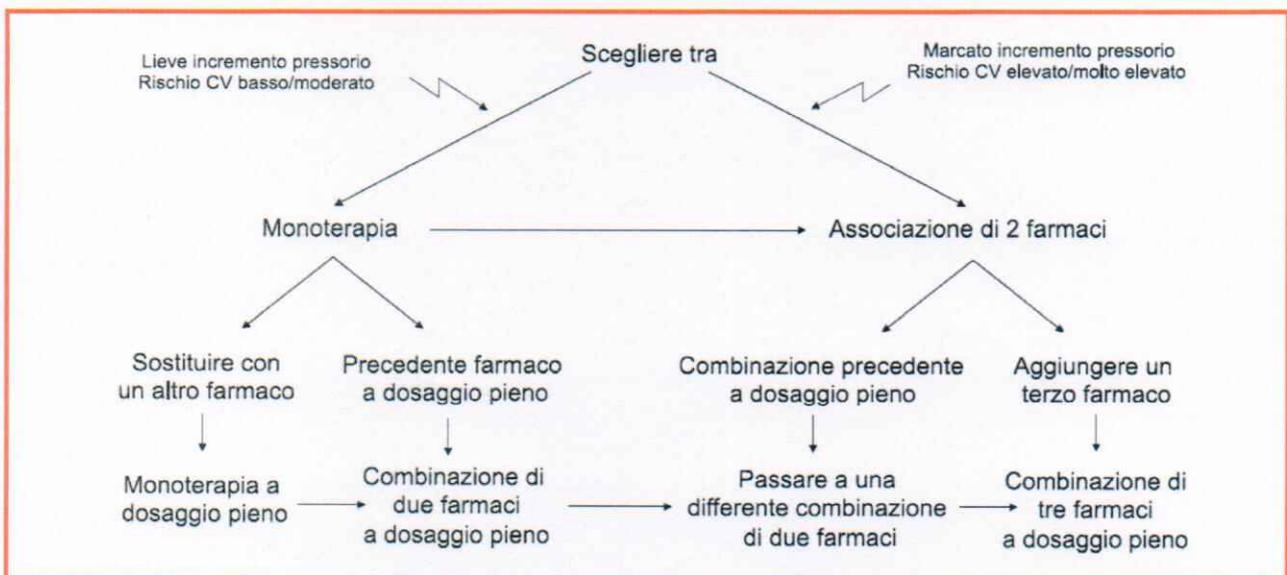
LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

MONOTERAPIA O TERAPIA DI ASSOCIAZIONE

La monoterapia è preferibile come trattamento iniziale in caso d'ipertensione arteriosa lieve con rischio cardiovascolare globale basso o moderato. Una combinazione di due farmaci a basse dosi dovrebbe essere preferita come primo step nell'ipertensione di grado 2 o 3 o quando il rischio cardiovascolare globale è elevato o molto elevato.

In molti pazienti il controllo pressorio non viene raggiunto neanche con due farmaci ed è richiesta l'associazione di tre o più molecole.

Indicazioni all'impiego della monoterapia e della terapia di associazione per ottenere i target pressori.



Il passaggio da una strategia terapeutica meno intensiva ad una più intensiva deve essere fatto quando non è stato raggiunto l'obiettivo pressorio.

Linee Guida ESH-ESC 2013

LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

ASSOCIAZIONI FARMACOLOGICHE

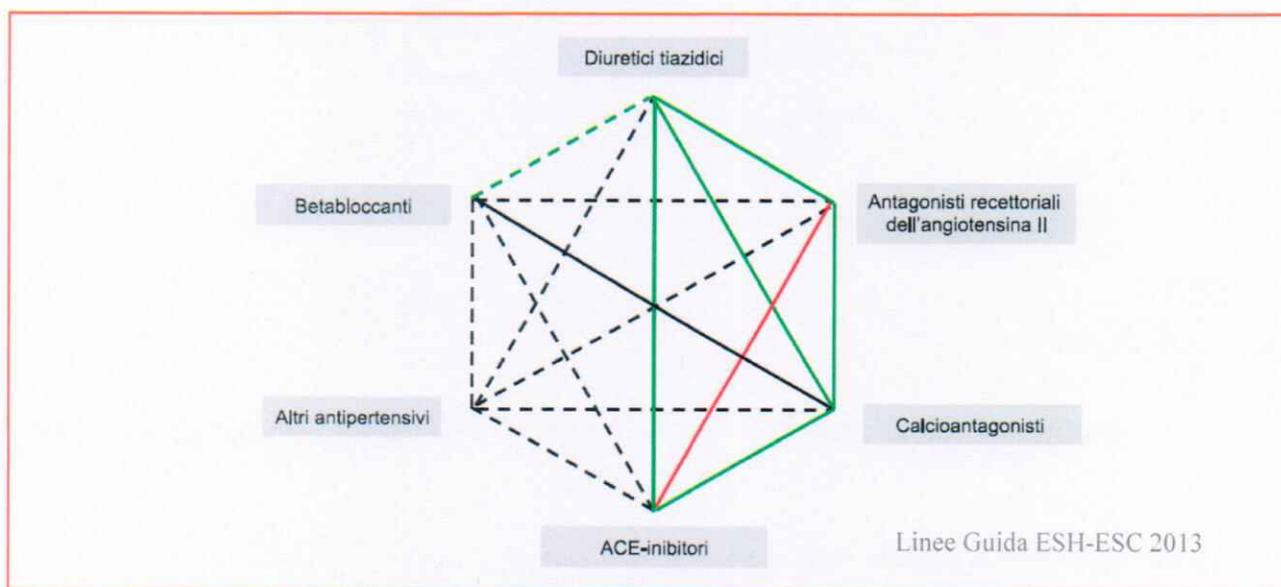
Tutte le cinque classi di farmaci di primo impiego possono essere impiegati in terapia di combinazione, se:

- presentano meccanismi d’azione diversi e complementari.
- l’efficacia dell’associazione è superiore a quella dei singoli composti.
- presentano un buon profilo di tollerabilità e meccanismi complementari d’azione in grado di ridurre al minimo gli effetti collaterali dei singoli farmaci.

Le associazioni che si sono rivelate di maggiore efficacia e tollerabilità negli studi controllati sono:

- ✚ DIURETICI TIAZIDICI E ACE-INIBITORI
- ✚ DIURETICI TIAZIDICI E SARTANI
- ✚ CALCIOANTAGONISTI E ACE-INIBITORI
- ✚ CALCIOANTAGONISTI E SARTANI
- ✚ CALCIOANTAGONISTI E DIURETICI TIAZIDICI
- ✚ CALCIOANTAGONISTI (DIIDROPIRIDINICI) E BETA BLOCCANTI

(possibili sfavorevoli effetti metabolici nell’associazione beta bloccante - diuretico, razionale dell’associazione diuretici tiazidici - risparmiatori di K).





LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

Possibili associazioni tra le diverse classi di farmaci antipertensivi. *Linee verdi continue*: associazioni da preferire; *linea verde tratteggiata*: associazioni utili (con alcuni limiti); *linee nere tratteggiate*: associazioni possibili ma con meno evidenze; *linea rossa continua*: associazione non raccomandata. Sebbene verapamil e diltiazem siano talvolta usati con i betabloccanti per migliorare il controllo della frequenza ventricolare nella fibrillazione atriale stabile, solo i calcioantagonisti diidropiridinici dovrebbero essere normalmente associati ai betabloccanti.

FOLLOW UP

- Necessità di controlli ravvicinati (2-4 settimane) durante la fase di titolazione della terapia.
- Possibilità di dilazionare la frequenza dei controlli dopo il raggiungimento del target pressorio (3 mesi). Utilità delle misurazioni domiciliari.
- Valutazione almeno a frequenza annuale del danno d'organo.
- Possibilità, in alcune condizioni particolari, di riduzione della posologia dei farmaci.

La Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA raccomanda:

- 1) Di ricorrere alle associazioni precostituite a base di bloccanti dei canali del calcio combinati con ACE-inibitori o antagonisti dei recettori dell'angiotensina solo dopo aver utilizzato in combinazione estemporanea i componenti della associazione prescelta a dosaggi opportuni, aggiustando la posologia dell'uno e dell'altro principio attivo in base alla risposta del paziente e successivamente scegliendo la confezione dell'associazione precostituita contenente i due principi attivi allo stesso rapporto di dosi.
- 2) Nel considerare la terapia di associazione dell'ipertensione arteriosa in pazienti in cui è indicata una terapia con farmaci che esercitino un blocco del sistema renina angiotensina aldosterone, gli ACE-inibitori sono da preferire.



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

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.



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

A) PAZIENTE IPERTESO NON COMPLICATO

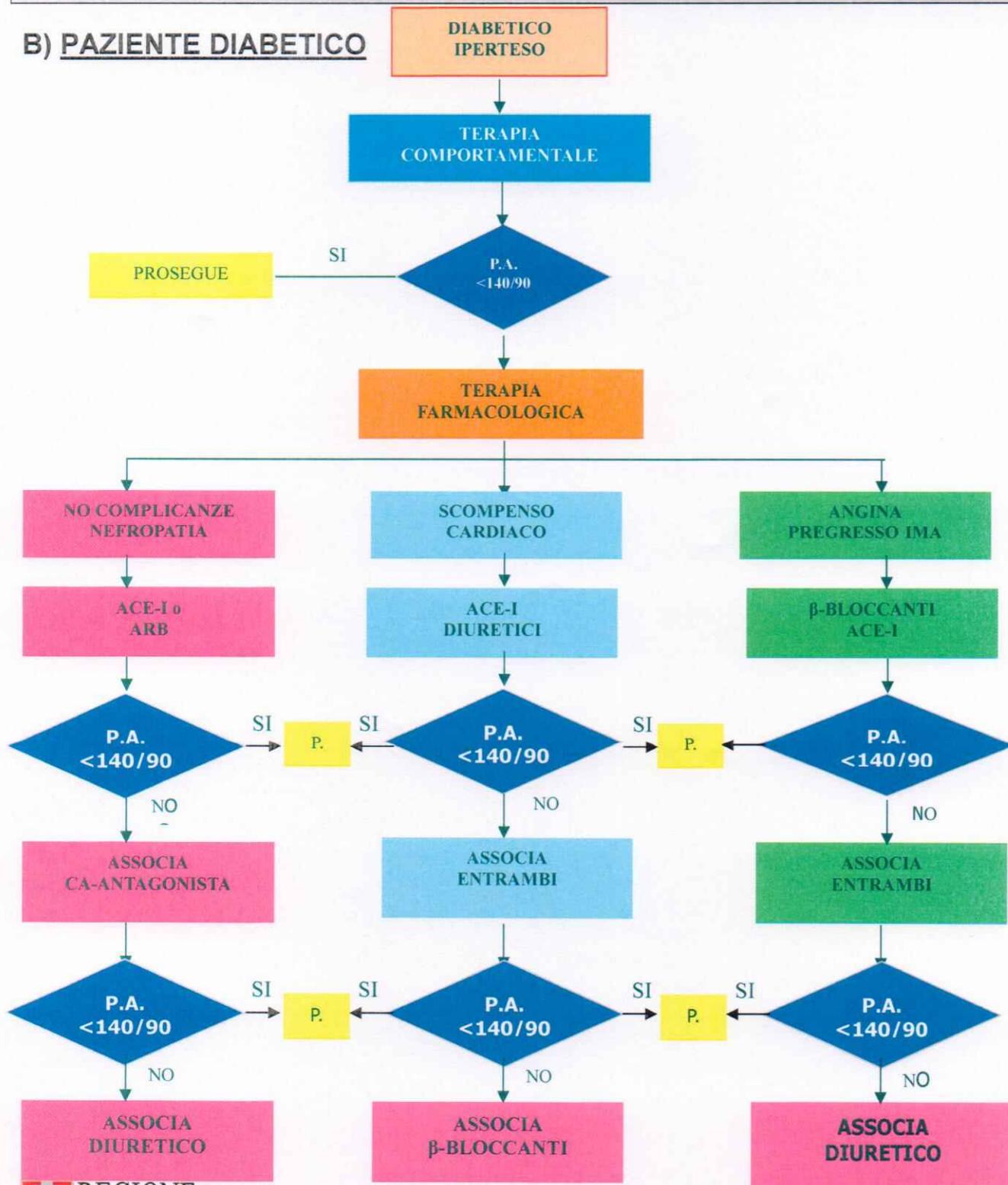
CONDIZIONI FAVORENTI L'IMPIEGO DI DETERMINATI FARMACI ANTIPERTENSIVI

- DIURETICI TIAZIDICI: ➤ ipertensione sistolica isolata,
➤ scompenso cardiaco,
➤ razza nera.
- BETABLOCCANTI: ➤ cardiopatia ischemica,
➤ scompenso cardiaco (carvedilolo e nebivololo),
➤ aritmie ipercinetiche.
- CALCIOANTAGONISTI DIIDROPIRIDINICI: ➤ ipertensione sistolica isolata,
➤ IVS,
➤ aterosclerosi carotidea e coronarica,
➤ gravidanza,
➤ razza nera.
- CALCIOANTAGONISTI NON DIIDROPIRIDINICI: ➤ angina pectoris,
➤ aritmie sopraventricolari,
➤ aterosclerosi carotidea.
- ACE-INIBITORI: ➤ scompenso cardiaco,
➤ disfunzione ventricolare sx,
➤ post-infarto,
➤ nefropatia (diabetica e non diabetica),
➤ aterosclerosi carotidea,
➤ proteinuria/microalbuminuria,
➤ sindrome metabolica
- SARTANI: ➤ scompenso cardiaco,
➤ post-infarto,
➤ nefropatia diabetica,
➤ proteinuria-microalbuminuria,
➤ IVS,
➤ sindrome metabolica,
➤ intolleranza ad ACE-inibitori
- DIURETICI ALDOSTERONICI: ➤ scompenso cardiaco,
➤ post-infarto
- DIURETICI DELL'ANSA: ➤ insufficienza renale cronica,
➤ scompenso cardiaco



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

B) PAZIENTE DIABETICO





LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

C) PAZIENTE IPERTESO CARDIOPATICO

Relazione tra valori di pressione arteriosa (BP) e danno cardiovascolare (CV)

1. La pressione clinica mostra una relazione continua ed indipendente con l'incidenza di eventi CV (ictus, IMA, morte improvvisa, scompenso cardiaco ed arteriopatia periferica); questo risulta essere vero per tutte le età e per tutti i gruppi etnici.
2. La relazione con la BP vale sia per valori pressori elevati che per valori relativamente bassi di 110-115 mmHg per BP sistolica (SBP) e 70-75 mmHg per BP diastolica (DBP). La SBP risulta essere un miglior predittore di eventi rispetto alla DBP anche dopo i 50 anni di età.
3. La relazione tra BP, morbilità e mortalità CV varia in relazione alla concomitante presenza di altri fattori di rischio CV. I fattori di rischio metabolici sono di più frequente riscontro quando la BP è elevata rispetto a quando essa è bassa.

Ricerca del danno d'organo (OD) asintomatico

Gran parte delle evidenze fin ora raccolte dimostra il ruolo cruciale del OD asintomatico nel determinare il rischio CV degli individui con e senza elevati valori di BP. L'osservazione che uno dei 4 marker di OD [microalbuminuria, aumento della velocità dell'onda di polso (PWV), LVH (ipertrofia del ventricolo sinistro) e placche carotidee] può predire la mortalità CV indipendentemente dalla stratificazione del rischio mediante le carte SCORE è un argomento rilevante in favore dell'esecuzione della ricerca di OD nella pratica clinica. Sono comunque auspicabili ulteriori evidenze derivanti da grandi studi in differenti popolazioni. Va inoltre sottolineato che il rischio aumenta al crescere del numero di organi colpiti.

I segni di interessamento d'organo dovrebbero essere ricercati attentamente, quando indicati, con le appropriate metodiche (vedi Tabella):

Test di routine

- Emoglobina e/o ematocrito
- Glicemia a digiuno
- Colesterolemia totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL
- Trigliceridemia a digiuno
- Potassiemia e sodiemia

Test aggiuntivi, basati su anamnesi, esame obiettivo

e riscontri dei test di routine

- HbA1c (se la glicemia a digiuno >5.6 mmol/L (102 mg/dL) o precedente diagnosi di diabete
- Proteinuria quantitativa (se stick urine positivo); sodiuria e potassiuria e loro rapporto

- Uricemia
- Creatininemia
- Esame urine: esame microscopico; stick urine per proteinuria, test per la microalbuminuria
- ECG a 12 derivazioni

- ABPM e HBPM
- Ecocardiogramma
- ECG Holter nel sospetto di aritmie
- Doppler carotideo
- Ecografia addominale/arterie periferiche
- Velocità onda pulsatoria
- Indice caviglia-braccio
- Fundus oculi



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

Valutazione estesa (maggior dominio dello specialista)

- Ulteriore ricerca per danno cerebrale, cardiaco, renale e vascolare, obbligatoria nell'ipertensione resistente e complicata
- Ricerca per ipertensione secondaria quando suggerito dall'anamnesi, dall'esame obiettivo e dal riscontro dei test di routine o aggiuntivi

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; ECG, elettrocardiogramma; HbA1c, emoglobina glicata; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa.

L'ECG dovrebbe essere eseguito almeno in tutti i pazienti d'età >55 anni. L'elettrocardiografia può inoltre essere usata per identificare quadri di sovraccarico ventricolare o di “stiramento”, indicativi di rischio più severo, ischemia, anomalie della conduzione, dilatazione atriale sinistra ed aritmie tra cui la fibrillazione atriale.

L'ECG Holter delle 24 ore è indicato quando sono sospettate aritmie o possibili episodi ischemici.

L'ecocardiografia, negli ipertesi a moderato rischio CV totale, può ridefinire la valutazione del rischio CV, permettendo di diagnosticare la presenza di LVH non identificata all'ECG. Nei pazienti ipertesi con evidenza ECG di LVH essa può essere più precisa quantificando l'ipertrofia, definendone la geometria e il rischio CV connesso.

FARMACI DI SCELTA SECONDO PATOLOGIE

Evento clinico CV

Progresso ictus	Tutti i farmaci che riducono efficacemente la BP (CA)
Progresso IMA	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 e ACE-I associati ad antiaritmici nel prevenire le recidive, BB per il controllo della fc
Arteriopatia periferica	ACE-inibitori, calcioantagonisti

Associazione farmacologiche sfavorevoli

BB e CA (tipo Verapamile e Diltiazem)

con controindicazione assoluta in caso di: Bradicardia, Blocco Atrio-Ventricolare.



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

D) PAZIENTE CON IPERTENSIONE ARTERIOSA RESISTENTE

IPERTENSIONE ARTERIOSA RESISTENTE: persistenza di valori pressori al di sopra del target prefissato ($\geq 140/90$ mmHg) nonostante l'impiego di 4 farmaci.

Per definire una vera ipertensione resistente:

- uno dei farmaci deve essere sempre un diuretico, i farmaci devono essere sinergici, utilizzati a dosi ottimali e con lunga durata d'azione;
- la terapia farmacologica deve essere associata a modifiche dello stile di vita come calo di peso, dieta povera in sale e abolizione dell'assunzione di alcoolici;
- vanno escluse le possibili cause di pseudo-resistenza come pure le forme secondarie.

OPZIONI DI TRATTAMENTO

A) FARMACOLOGICO

- verificare sempre se i farmaci siano sinergici, utilizzati a dosi ottimali e con lunga durata d'azione;
- adeguare la posologia del diuretico ed eventualmente utilizzare un diuretico dell'ansa in caso di ridotta funzione renale;
- introdurre bassi dosi di farmaco aldosteronico: spironolattone 25-50 mg/die;
- introdurre ALFA1 bloccante come la doxazosina;
- introdurre un betabloccante in caso di frequenza cardiaca elevata.

B) DENERVAZIONE DELL'ARTERIA RENALE MEDIANTE ABLAZIONE CON RADIOFREQUENZA

C) ANGIOPLASTICA CON STENTING PERCUTANEO ARTERIA RENALE

- **va riservata a soggetti giovani con iperplasia fibromuscolare, mentre al momento la forma aterosclerotica non sembra giovare del trattamento con angioplastica.**



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

E) PAZIENTE IPERTESO CON MALATTIA RENALE CRONICA

La pressione clinica presenta una **relazione continua ed indipendente con l'incidenza di eventi cardiovascolari** (ictus, infarto miocardico, morte improvvisa, scompenso cardiaco ed arteriopatia periferica) **così come con l'insufficienza renale terminale (ESRD)**. Questo risulta essere vero per tutte le età e per tutti i gruppi etnici.

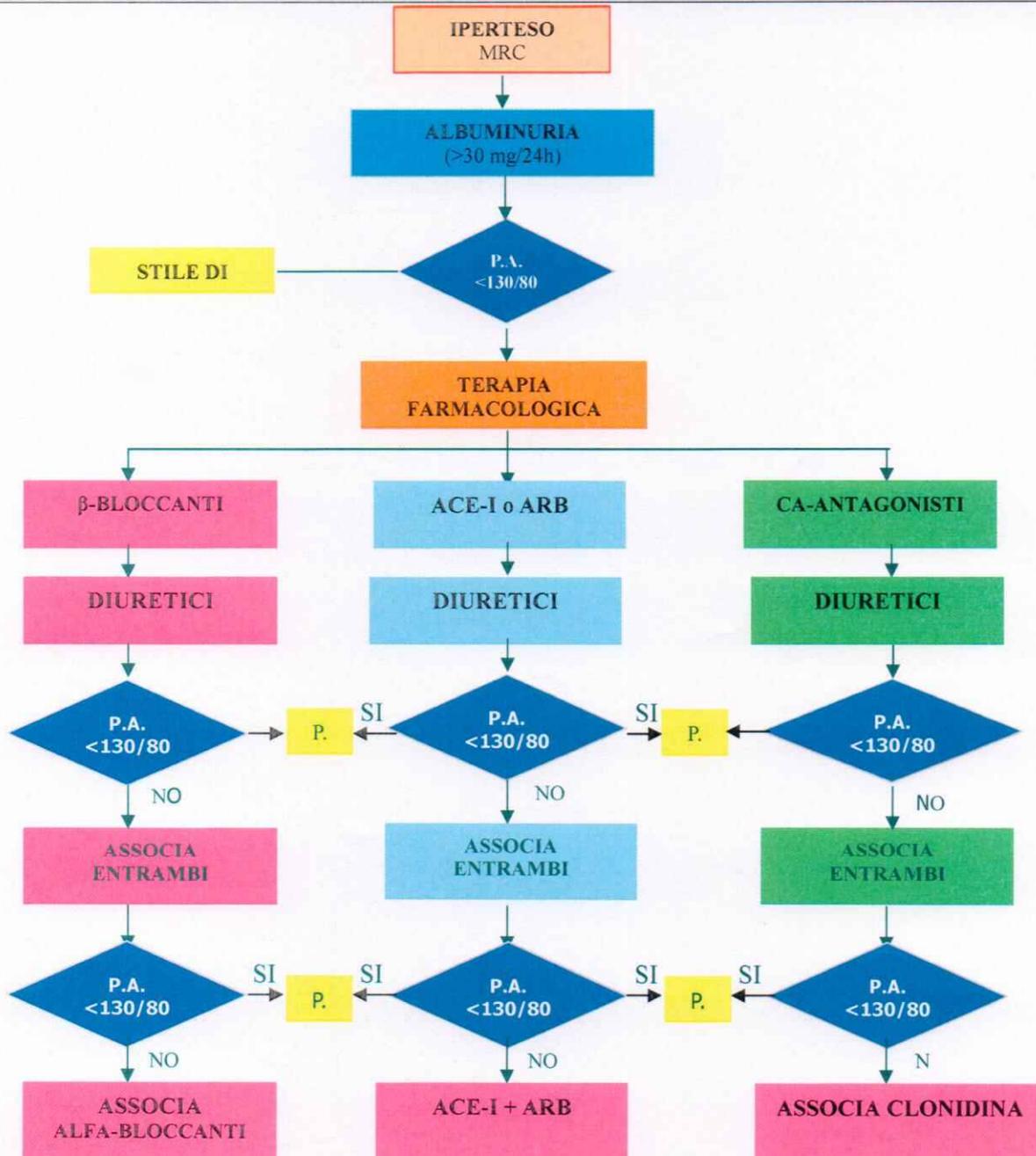
L'inquadramento diagnostico ed il follow up vengono per lo più effettuati nell'Ambulatorio dell'**Ipertensione Arteriosa** che prevede l'arruolamento di pazienti inviati dai Medici di Medicina Generale e da altri specialisti. Oltre alla valutazione dei dati anamnestici, vengono richiesti esami ematici, urinari e strumentali (Ecografia renale, Monitoraggio Dinamico della Pressione Arteriosa/24ore) per uno screening di base, allo scopo di valutare se si tratta di una ipertensione primitiva o secondaria, e proseguire l'iter diagnostico con eventuali esami di secondo livello.

EMATOCHIMICI DI BASE
Emocromo
Glicemia
Creatininemia
Potassiemia
Sodiemia
Calcemia
Colesterolo totale
Colesterolo HDL/LDL
Trigliceridi
Esame urine

Nella MRC due sono gli obiettivi della terapia antipertensiva:

- il rallentamento della progressione della malattia
 - la prevenzione delle complicanze cardiovascolari
- uno dei farmaci deve essere un diuretico, adeguando la posologia ed eventualmente utilizzando un diuretico dell'ansa in caso di ridotta funzione renale
 - bassi dosi di farmaco aldosteronico (spironolattone 25-50 mg/die)
 - beta-bloccante in caso di frequenza cardiaca elevata
 - calcioantagonista o alfa1-bloccante (doxazosina) o ipotensivo centrale (clonidina)

LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO



L'associazione di un ACE-I con un ARB sembra produrre un vantaggio (circa 20-30%) nella riduzione dell'albuminuria/proteinuria ed un migliore controllo dei valori di pressione arteriosa nei pazienti con MRC, se non altrimenti controindicata per una riduzione della tollerabilità al trattamento (livello di evidenza IIIA).



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

F) L'ANZIANO IPERTESO

I cambiamenti strutturali e funzionali delle arterie conseguenti all'invecchiamento determinano prevalenza dell'ipertensione nel paziente anziano.

La riduzione dei valori pressori grazie al trattamento farmacologico è associata a una riduzione degli eventi cardiovascolari anche nei pazienti con età superiore agli 80 anni. La corretta gestione del paziente anziano con conosciuta o sospetta ipertensione, prevede innanzitutto una determinazione accurata della pressione arteriosa. Le cause d'ipertensione secondaria più frequenti nell'anziano sono la stenosi dell'arteria renale, le apnee ostruttive nel sonno, l'iperaldosteronismo primitivo e l'ipertiroidismo. Inoltre è fondamentale ricercare i danni d'organo associati, valutare se coesistano fattori di rischio cardiovascolare o altre comorbidità che possono influenzare la prognosi, e infine individuare i fattori ostacolanti l'aderenza al trattamento da parte del paziente.

Le più recenti classificazioni sia del WHO-ISH (WHO-ISH (WHO. *International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension.*) - *Guidelines Subcommittee* - J Hypertens 1999; 17:151-183.) che del JNC-VI (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure. - *The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure.*- Arch Intern Med 1997; 157:1755-1762.) non prevedono, per la prima volta, nessun criterio di differenziazione per l'età. Anche in età avanzata il cut-off per la diagnosi di ipertensione è 140/90 mmHg.

Recentemente le linee guida NICE (NICE. *Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults* <http://eew.nice.org.uk/nice-media/live/10986/30114/30114.pdf>. 2011 Aug) hanno definito il ruolo del trattamento antipertensivo nell'anziano. Definendo sia la natura del trattamento preferenziale sia i livelli da raggiungere, che per il paziente anziano si collocano < 150 mmHg.

1. Particolarmente frequente nell'anziano l'ipertensione arteriosa sistolica isolata (*SBP > 159 mmHg con diastolica < 90 mmHg*). E' stato evidenziato come la pressione sistolica, ma non la diastolica, sia un importante indicatore di mortalità totale e cardiovascolare nell'anziano. Si è notata, inoltre, una correlazione inversa tra l'aumento dei valori di diastolica e gli eventi coronarici, per cui sta crescendo l'interesse riguardo al possibile significato prognostico dell'incremento della pressione differenziale (*pressione pulsatoria*) [PP]



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

Principi pratici per il corretto approccio all’anziano iperteso

- Eseguire sempre la misura della pressione arteriosa anche in ortostatismo e dopo un pasto
- Valutare sempre la funzione renale tramite le formule per la stima del filtrato glomerulare (Cockcroft-Gault, MDRD, EPI-CKD): nella maggior parte degli anziani è ridotto di almeno il 50%. (A 80 anni un VFG di 60 ml/min/1,73 m²) corrisponde a una creatininemia di 1,15 mg/dl nell’uomo e di 0,9 mg/dl nella donna)
- Valutare sempre la presenza di comorbidità
- Fare molta attenzione alla terapia nel paziente anziano fragile o disabile, valutando anche la reale possibilità di assunzione della terapia nei tempi e nei modi stabiliti
- Iniziare il trattamento antipertensivo precocemente
- Impiego del monitoraggio pressorio nelle 24 ore in caso di sospetta ipertensione clinostatica notturna o episodi di ipotensione ortostatica o post prandiale
- Iniziare con un solo farmaco e a basso dosaggio
- Aumentare progressivamente e lentamente la dose
- Non cambiare troppo spesso la terapia.
- Ridurre al minimo il numero di compresse da assumere al giorno usando associazioni precostituite e farmaci long-acting
- Evitare di utilizzare farmaci alfa-bloccanti se non indispensabili (come quarta scelta, in caso di ipertensione resistente) poiché producono spesso ipotensione ortostatica.
- Far assumere la terapia prevalentemente durante il giorno e non la sera
- Adeguare la terapia, soprattutto quella diuretica, in concomitanza di eventi clinici intercorrenti (febbre, disidratazione, diarrea, vomito, squilibri idroelettrolitici, emorragia, ecc.) o di assunzione di altri farmaci con effetto ipotensivante



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

Terapia antipertensiva nell’anziano: principi di comportamento

La terapia farmacologica può essere iniziata, purché sia ben tollerata, nei soggetti tra 65 e 80 aa. Con pressioni sistoliche tra 140 e 159 mmHg, soprattutto se sono presenti:

- ❖ Almeno un fattore di rischio
- ❖ Danni d’organo correlati all’ipertensione
- ❖ Diabete mellito
- ❖ Nefropatia cronica
- ❖ Malattie cardiovascolari conclamate.

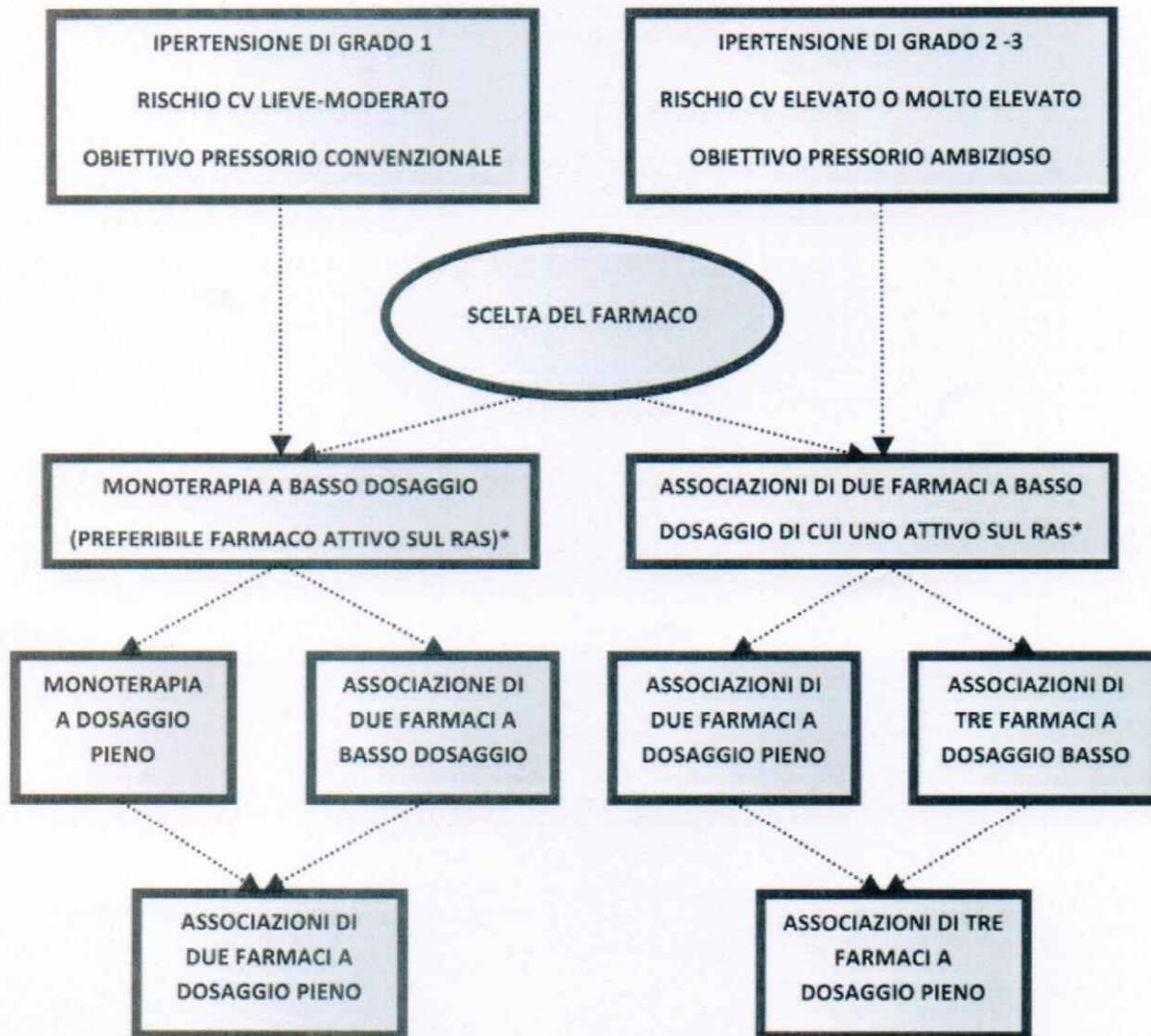
Negli ipertesi anziani > 80 anni è opportuno iniziare subito la terapia farmacologica quando la pressione arteriosa sistolica è ≥ 160 mmHg. Infatti tutti gli studi controllati che dimostrano benefici nel trattamento dell’ipertensione nell’anziano sono stati condotti in pazienti con pressione sistolica > 160 mmHg, con l’obiettivo di ridurre la pressione sistolica tra 140 e 150 mmHg, a patto che siano in buone condizioni fisiche e mentali.

Pertanto la scelta dei farmaci **non** deve essere guidata dall’età o dal sesso del paziente: agli anziani > 80 anni si deve proporre lo stesso tipo di farmaci che nei soggetti d’età compresa tra 55 e 80 anni.



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

Da Aisa et al., 2009⁵, mod.



*Sartani: in assenza di danno d'organo, ACE-I o sartani: in presenza di danno d'organo



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

TERAPIA FARMACOLOGICA

L'analisi critica delle evidenze disponibili e la valutazione del rapporto benefici/rischi sono stati i principali criteri utilizzati nella formulazione delle considerazioni finali. A parità di efficacia documentata e di indicazioni registrate, è parso etico e parte integrante della deontologia professionale preferire il farmaco di minore costo, anche al fine di un uso appropriato delle risorse all'interno del SSN.

Il gruppo di lavoro ha concluso con robusta unanimità che:

- in tutti gli scenari clinici in cui è richiesta una inibizione del SRA gli **ACE-Inibitori sono i farmaci da preferire** come trattamento iniziale;
- non esistono studi di confronto diretto intraclasse fra i singoli ACE-Inibitori e fra i singoli sartani, su esiti clinicamente rilevanti, che consentano di stabilire la maggiore efficacia di un farmaco rispetto a un altro;
- a parità di efficacia clinica e tollerabilità individuale un bilancio fra i costi e i benefici deve far parte integrante della decisione terapeutica. A tale scopo **i farmaci a brevetto scaduto sono da privilegiare**.

Per una valutazione del costo dei medicinali con ACE-inibitore solo o in associazione si rimanda alle tabelle seguenti da cui si evince che

- ACE-INIBITORI può avere un costo annuale che varia da € 30,50 di quinapril 5mg a € 288,35 per i medicinali il cui brevetto non è ancora scaduto come cilazapril 5mg
- ACE- INIBITORI IN ASSOCIAZIONE CON DIURETICO può avere un costo annuale che varia da € 45,36 di ramipril 2,5mg+idroclorotiazide 12,5mg a € 266,71 di ramipril in associazione con piretanide, associazione non a brevetto scaduto
- ACE- INIBITORI IN ASSOCIAZIONE CON CALCIO-ANTAGONISTA può avere un costo annuale che varia da € 74,46 di ramipril 5mg+amlodipina 5mg a € 208,70 per le associazioni il cui brevetto non è ancora scaduto quali delapril30mg+manidipina 10mg
- ACE- INIBITORI IN TRIPLICE ASSOCIAZIONE ovvero perindopril 10mg +indapamide 2,5mg +amlodipina 5mg con un costo annuale che varia da € 206,23 a € 288,13.



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

ACE-INIBITORI

Principio attivo	dosaggio	costo	cpr/ conf	euro/ giorno	euro/ anno	NON GENERICO
quinapril	5 MG	€ 2,34	28	€ 0,08	€ 30,50	
captopril	25 MG	€ 4,23	50	€ 0,08	€ 30,88	
ramipril	2,5 MG	€ 2,74	28	€ 0,10	€ 35,72	
enalapril	5 MG	€ 3,09	28	€ 0,11	€ 40,28	
benazepril	5 MG	€ 3,11	28	€ 0,11	€ 40,54	
lisinopril	5 MG	€ 2,10	14	€ 0,15	€ 54,75	
ramipril	5 MG	€ 2,20	14	€ 0,16	€ 57,36	
quinapril	20 MG	€ 2,21	14	€ 0,16	€ 57,62	
captopril	50 MG	€ 3,95	24	€ 0,16	€ 60,07	
trandolapril	0,5 MG	€ 5,42	28	€ 0,19	€ 70,65	*gopten
ramipril	10 MG	€ 5,79	28	€ 0,21	€ 75,48	
benazepril	10 MG	€ 2,93	14	€ 0,21	€ 76,39	
enalapril	20 MG	€ 2,94	14	€ 0,21	€ 76,65	
delapril	15 MG	€ 6,07	28	€ 0,22	€ 79,13	*delaket
lisinopril	20 MG	€ 3,30	14	€ 0,24	€ 86,04	
perindopril	4 MG	€ 7,14	30	€ 0,24	€ 86,87	
perindopril	10 MG	€ 7,14	30	€ 0,24	€ 86,87	
perindopril	5 MG	€ 7,14	30	€ 0,24	€ 86,87	
perindopril	8 MG	€ 7,14	30	€ 0,24	€ 86,87	
trandolapril	2 MG	€ 3,72	14	€ 0,27	€ 96,99	
fosinopril	20 MG	€ 3,73	14	€ 0,27	€ 97,25	
zofenopril	30 MG	€ 8,89	28	€ 0,32	€ 115,89	
zofenopril	7,5 MG	€ 4,29	12	€ 0,36	€ 130,49	*bifril
fosinopril	10 MG	€ 10,52	28	€ 0,38	€ 137,14	*fosipres
cilazapril	5 MG	€ 11,06	14	€ 0,79	€ 288,35	*inibace



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

ACE-INIBITORI in associazione con DIURETICO

Principio attivo	dosaggio	costo	cpr/ conf	euro/ giorno	euro/ anno	NON GENERICO
ramipril + idroclorotiazide	2,5+12,5 MG	€ 1,74	14	€ 0,12	€ 45,36	
captopril + idroclorotiazide	50+25 MG	€ 1,88	12	€ 0,16	€ 57,18	
quinapril + idroclorotiazide	20+12,5 MG	€ 2,22	14	€ 0,16	€ 57,88	
ramipril + idroclorotiazide	5+25 MG	€ 2,38	14	€ 0,17	€ 62,05	
lisinopril + idroclorotiazide	20+12,5 MG	€ 2,80	14	€ 0,20	€ 73,00	
fosinopril + idroclorotiazide	20+12,5 MG	€ 3,75	14	€ 0,27	€ 97,77	
benazepril + idroclorotiazide	10+12,5 MG	€ 4,08	14	€ 0,29	€ 106,37	
enalapril + idroclorotiazide	20+12,5 MG	€ 4,40	14	€ 0,31	€ 114,71	
perindopril + indapamide	2+0,625 MG	€ 10,40	30	€ 0,35	€ 126,53	
perindopril + indapamide	2,5+0,625 MG	€ 14,90	30	€ 0,50	€ 181,28	*preterax
perindopril + indapamide	4+1,25 MG	€ 10,40	30	€ 0,35	€ 126,53	
perindopril + indapamide	5+1,25 MG	€ 10,40	30	€ 0,35	€ 126,53	
zofenopril + idroclorotiazide	30+12,5 MG	€ 10,41	28	€ 0,37	€ 135,70	
perindopril + indapamide	8+2,5 MG	€ 12,07	30	€ 0,40	€ 146,85	
enalapril + idroclorotiazide	20+6 MG	€ 5,81	14	€ 0,42	€ 151,48	
delapril + indapamide	30+2,5 MG	€ 14,28	28	€ 0,51	€ 186,15	*delapride
perindopril + indapamide	10+2,5 MG	€ 17,24	30	€ 0,57	€ 209,75	*noliterax
cilazapril + idroclorotiazide	5+12,5 MG	€ 8,63	14	€ 0,62	€ 225,00	*inibace
moexipril + idroclorotiazide	15+25 MG	€ 8,84	14	€ 0,63	€ 230,47	*femipres plus
captopril + idroclorotiazide	50+15 MG	€ 7,76	12	€ 0,65	€ 236,03	*acediur
ramipril + piretanide	5+6 MG	€ 10,23	14	€ 0,73	€ 266,71	*prilace



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

ACE-INIBITORI in associazione con CALCIO-ANTAGONISTA

Principio attivo	dosaggio	costo	cpr/ conf	euro/ giorno	euro/ anno	NON GENERICO
ramipril + amlodipina	5+5 MG	€ 6,12	30	€ 0,20	€ 74,46	
ramipril + felodipina	5+5 MG RP	€ 6,39	28	€ 0,23	€ 83,30	*triapin
ramipril + amlodipina	10+5 MG	€ 7,22	30	€ 0,24	€ 87,84	
ramipril + amlodipina	5+10 MG	€ 8,04	30	€ 0,27	€ 97,82	
perindopril + amlodipina	4+10 MG	€ 8,94	30	€ 0,30	€ 108,77	
perindopril + amlodipina	4+5 MG	€ 8,94	30	€ 0,30	€ 108,77	
ramipril + amlodipina	10+10 MG	€ 9,14	30	€ 0,30	€ 111,20	
perindopril + amlodipina	8+5 MG	€ 9,33	30	€ 0,31	€ 113,52	
perindopril + amlodipina	8+10 MG	€ 10,56	30	€ 0,35	€ 128,48	
perindopril + amlodipina	5+10 MG	€ 13,67	30	€ 0,46	€ 166,32	*coverlam
perindopril + amlodipina	5+5 MG	€ 13,67	30	€ 0,46	€ 166,32	*coverlam
perindopril + amlodipina	10+5 MG	€ 14,17	30	€ 0,47	€ 172,40	*coverlam
enalapril + lercanidipina	20+20 MG	€ 14,42	28	€ 0,52	€ 187,98	*zanipril
perindopril + amlodipina	10+10 MG	€ 15,71	30	€ 0,52	€ 191,14	*coverlam
enalapril + lercanidipina	20+10 MG	€ 15,04	28	€ 0,54	€ 196,06	*zanipril
delapril + manidipina	30+10 MG	€ 16,01	28	€ 0,57	€ 208,70	*fragor

ACE-INIBITORI in TRIPLICE ASSOCIAZIONE

Principio attivo	dosaggio	costo	cpr/ conf	euro/ giorno	euro/ anno	NON GENERICO
perindopril + indapamide + amlodipina	10+2,5+5 MG	€ 16,95	30	€ 0,57	€ 206,23	*tripliam
perindopril + indapamide + amlodipina	5+1,25+10 MG	€ 17,69	30	€ 0,59	€ 215,23	*tripliam
perindopril + indapamide + amlodipina	5+1,25+5 MG	€ 17,69	30	€ 0,59	€ 215,23	*tripliam
perindopril + indapamide + amlodipina	10+2,5+10 MG	€ 18,75	30	€ 0,63	€ 228,13	*tripliam



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

INDICAZIONI TERAPEUTICHE DEGLI ACE-INIBITORI

Principio attivo	ipertensione arteriosa	insuff cardiaca congestizia /scompenso cardiaco	ritardo nello sviluppo dell'insuff cardiaca sintomatica	infarto miocardio acuto	riduzione incidenza eventi ischemici coronarici	ipertensione reno-vascolare	nefropatia diabetica	riduzione mortalità e morbilità cardiovascolare
benazepril	X	X						
captopril	X	X		X			X	
cilazapril	X	X						
delapril	X	X						
enalapril	X tutti i gradi	tutti i gradi in associazione alla terapia conv con digitale e diuretici	in pz con disfunzione ventricolare sinistra			X		X
fosinopril	X	X						
lisinopril	X	X		da iniziare entro 24h in pz emodinamicamente stabili			X anche in pz con complicanze retiniche e renali da diabete mellito	X
perindopril	X	X						
quinapril	X	X						
ramipril	anche in comb con altri antiipertensivi	in aggiunta a diuretici con o senza glucosidi cardiaci		in pz con segni e sintomi di insuff cardiaca congestizia			X	X
trandolapril	X			prevenz secondaria dopo IMA in pz con disfunz ventricolare con o senza segni di insuff cardiaca				
zofenopril	X			entro 24h in pz emodinam stabile	X			

controindicazioni ace inibitori dimostrate	tosse	angiodedema	iperkaliemia
	stenosi bilaterale ai reni		



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

VALUTAZIONE COMPARATIVA DEGLI ACE-INIBITORI

ACE INIBITORI - Valutazione comparata della cinetica

	Lisinopril	Enalapril	Ramipril	Quinapril	Perindopril	Trandolapril	Zofenopril	Fosinopril
CINETICA	Biodisp. 25% Inizio azione: 1h	Biodisp. 60% Inizio azione: 15 min	Biodisp. 50-60% Inizio azione: 1-2 h	Biodisp. 60% (per os) Inizio azione: 1-2 h	Biodisp. 65-70% Inizio azione: 1-2 h	Biodisp. 70% Inizio azione: 1-2 h	Biodisp. 78% Inizio azione: 1h	Biodisp. 36% Inizio azione: 1h
	Cibo: non influenza l'assorbimento	Cibo: non influenza l'assorbimento	Cibo: rallenta in modo non significativo l'assorbimento	Cibo: moderata riduzione dell'assorbimento (25-30%)	Cibo: moderata riduzione dell'assorbimento	Cibo: rallenta in modo non significativo l'assorbimento	Cibo: non influenza l'assorbimento	Cibo: rallenta in modo non significativo l'assorbimento
	Emivita di accumulo*: 12h	Emivita di accumulo* (enalaprilato): 11h	Emivita di accumulo* (ramiprilato): 13-17h	Emivita di accumulo* (quinaprilato): 2-3 h	Emivita di accumulo* (perindoprilato): 24 h	Emivita di accumulo* (trandolaprilato): 16-24 h	Emivita di eliminazione*: 5,5 h	Emivita di eliminazione*: 11-12 h
	Metabolismo: non è metabolizzato ma escreto immodificato	Metabolismo epatico: idrolizzato ad enalaprilato, metabolita attivo	Metabolismo epatico: in parte idrolizzato a ramiprilato; sia ramiprilato che ramipril vengono poi glucuronizzati	Metabolismo epatico: deesterificazione a quinaprilato, metabolita attivo con più lunga emivita	Metabolismo epatico: idrolizzato a perindoprilato, metabolita attivo	Metabolismo epatico: idrolizzato a trandolaprilato, metabolita attivo	Metabolismo epatico: idrolizzato a zofenoprilato, metabolita attivo	Metabolismo epatico e a livello della mucosa gastrointestinale: idrolizzato a fosinoprilato, metabolita attivo
	Legame proteico non si lega alle proteine plasmatiche	Legame proteico circa 50-60%	Legame proteico 73% ramipril e 36% ramiprilato	Legame proteico 97%	Legame proteico meno del 30% (conc. dipendente)	Legame proteico circa 80%	Legame proteico 88%	Legame proteico > 95%
	Eliminazione immodificata per via renale	Eliminazione prevalentemente renale	Eliminazione renale (60%) e fecale (40%)	Eliminazione prevalentemente renale	Eliminazione renale	Eliminazione renale (33%) e fecale (66%)	Eliminazione renale (70%) e fecale (18%)	Eliminazione renale (50%) e fecale (50%)

* l'eliminazione dei metaboliti attivi degli ACE inibitori è, in genere, bifasica, con una fase terminale prolungata, probabilmente per il legame del farmaco ad un sito saturabile sull'enzima di conversione dell'angiotensina. La frazione legata non contribuisce all'accumulo del farmaco in seguito alla somministrazione di dosi ripetute. L'emivita di eliminazione non è, di conseguenza, predittiva della cinetica osservata a dosaggi ripetuti e si riporta, quindi, l'emivita di accumulo.
§ = zofenopril e fosinopril non sono soggetti ad accumulo.

ACE INIBITORI - Valutazione comparata della sicurezza, interazioni e controindicazioni

	Lisinopril	Enalapril	Ramipril	Quinapril	Perindopril	Trandolapril	Zofenopril	Fosinopril
Sicurezza/effetti indesiderati	Il profilo di tossicità degli ACE-inibitori è simile per i vari principi attivi. In particolare si segnalano quegli effetti indesiderati, caratteristici per l'intera classe, che possono richiedere la sospensione del trattamento: <ul style="list-style-type: none"> • tosse persistente, non produttiva • ipersensibilità ed edema angioneurotico • ipotensione e sincope • alterazione di parametri di laboratorio come iponatremia e iperpotassiemia (in particolare in pazienti con funzione renale compromessa), aumento della creatinemia e azotemia (più frequente in pazienti con stenosi dell'arteria renale e/o in concomitante terapia con diuretici) Dagli effetti indesiderati riportati in scheda tecnica per i vari principi attivi derivano simili controindicazioni e precauzioni d'uso.							
Interazioni clinicamente rilevanti e controindicazioni	Le interazioni clinicamente rilevanti comuni a tutti i principi attivi riguardano: <ul style="list-style-type: none"> • associazione con diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio o sostituti dietetici del sale contenenti potassio → iperkaliemia • associazione con sali di litio → ridotta escrezione renale di litio, aumento della litemia e comparsa di sintomi da sovradosaggio • associazione con diuretici, farmaci quali anestetici, narcotici, antipsicotici che possono potenziare gli effetti ipotensivi → rischio di ipotensione e ipotensione ortostatica • associazione con farmaci antidiabetici → aumento dell'effetto ipoglicemizzante • associazione con FANS → possibile riduzione dell'effetto vasodilatatore dell'ACE-inibitore In merito a quest'ultimo punto alcuni recenti studi hanno indagato la possibile interazione tra ACE-inibitori e aspirina, in pazienti con patologie cardiache. L'ipotesi di un possibile antagonismo dell'ASA con l'ACE-inibitore, con conseguente riduzione dell'efficacia di quest'ultimo, non è stata confermata. Tutti gli ACE-inibitori sono controindicati in caso di stenosi bilaterale dell'arteria renale.							

ACE INIBITORI - DOSAGGI consigliati nella SCHEDA TECNICA o utilizzati negli STUDI

	Lisinopril	Enalapril	Ramipril	Quinapril	Perindopril	Trandolapril	Zofenopril	Fosinopril
Iperensione arteriosa (dosi di mantenimento)	20 mg /die in singola dose (max 80 mg)	10-40 mg/die in 1 o 2 sommin. (max 40 mg)	5-10 mg/die (max 10 mg)	20-40 mg/die in singola dose o in 2 dosi/die (max 80 mg)	4 mg/die in singola dose (max 8 mg)	2-4 mg/die (max 4 mg)	30 mg/die in singola dose o in 2 dosi /die (max 60 mg)	20 mg/die in singola dose o in 2 dosi /die (max 40 mg)
Scompenso cardiaco	2,5- fino a 35 mg/die in singola dose	2,5 - 20 mg/die in singola dose o in 2 dosi /die	1,25- 5 mg (max 10 mg/die) in singola dose o in 2 dosi /die	5-40 mg/die in 2 dosi	2-4 mg /die in singola dose			10-40 mg/die in singola dose
Infarto Miocardico Acuto	5 mg/die (dose iniziale) poi 10 mg/die in singola dose	20 mg/die Dose target (CONSENSUS II)	5 mg/die (max 10 mg/die) in 2 dosi			0,5 fino a 4 mg/die in singola dose	7,5 mg (fino a 30 mg) ogni 12 ore	
Prevenzione di eventi cerebrovascolari					2-4 mg/die in singola dose			
Riduzione mortalità e morbilità cardiovascolare			10 mg/die in singola dose					
Nefropatia diabetica	10 mg/die in singola dose fino a 20 mg/die		1,25-5 mg/die					
Nefropatia non diabetica			1,25-5 mg/die					
Retinopatia diabetica	10-20 mg/die in singola dose fino a 20 mg/die							



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

SARTANI

Non esistono studi di confronto diretto intraclasse fra i singoli sartani, su esiti clinicamente rilevanti, che consentano di stabilire la maggiore efficacia di un farmaco rispetto a un altro, a parità di efficacia clinica e tollerabilità individuale un bilancio fra i costi e i benefici deve far parte integrante della decisione terapeutica.

A tale scopo **i farmaci che determinano un costo/terapia inferiore sono da preferire**

Per una valutazione del costo dei medicinali con Sartani solo o in associazione si rimanda alle tabelle seguenti da cui si evince che

- SARTANI possono avere un costo annuale che varia da € 49,54 per telmisartan 20mg a € 365,00 per irbesartan 75mg.
- SARTANI IN ASSOCIAZIONE CON DIURETICO possono avere un costo annuale che varia da € 64,53 di valsartan 80mg+idroclorotiazide 12,5mg a € 312,08 di eprosartan 600mg+idroclorotiazide 12,5mg
- SARTANI IN ASSOCIAZIONE CON CALCIO-ANTAGONISTA possono avere un costo annuale di olmesartan modexomil + amlodipina che varia da € 327,46,46 a € 358,74

1. i sartani sono da considerarsi **farmaci di seconda scelta rispetto agli ACE-inibitori per tutte le indicazioni cliniche autorizzate e da utilizzarsi qualora questi ultimi non siano tollerati;**
2. in specifiche e limitate situazioni cliniche e solo per alcuni principi attivi, l'associazione sartano - ACE-inibitore ha dimostrato di apportare benefici su end-point rilevanti (mortalità/morbilità), con una riduzione però della tollerabilità al trattamento.



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

SARTANI: Valutazione dei costi della terapia

Principio attivo	dosaggio	costo	cpr/ conf	euro/ giorno	euro/ anno	NON GENERICO
telmisartan	20 MG	3,8	28	€ 0,14	€ 49,54	
telmisartan	40 MG	4	28	€ 0,14	€ 52,14	
valsartan	40 MG	2,4	14	€ 0,17	€ 62,57	
telmisartan	80 MG	5,5	28	€ 0,20	€ 71,70	
valsartan	80 MG	5,6	28	€ 0,20	€ 73,00	
candesartan cilexetil	8 MG	5,83	28	€ 0,21	€ 76,00	
olmesartan medoxomil	10 MG	5,83	28	€ 0,21	€ 76,00	
losartan	12,5 MG	4,7	21	€ 0,22	€ 81,69	
irbesartan	150 MG	6,44	28	€ 0,23	€ 83,95	
valsartan	160 MG	7,2	28	€ 0,26	€ 93,86	
candesartan cilexetil	16 MG	7,55	28	€ 0,27	€ 98,42	
olmesartan medoxomil	20 MG	8,17	28	€ 0,29	€ 106,50	
olmesartan medoxomil	40 MG	8,17	28	€ 0,29	€ 106,50	
losartan	50 MG	8,25	28	€ 0,29	€ 107,54	
irbesartan	300 MG	8,65	28	€ 0,31	€ 112,76	
candesartan cilexetil	32 MG	9,29	28	€ 0,33	€ 121,10	
valsartan	320 MG	10	28	€ 0,36	€ 130,36	
losartan	100 MG	10,5	28	€ 0,38	€ 136,88	
eprosartan	600 MG	19,47	28	€ 0,70	€ 253,81	*tevetenz
irbesartan	75 MG	28	28	€ 1,00	€ 365,00	*aprovel

Principio attivo	dosaggio	costo	cpr/ conf	euro/ giorno	euro/ anno	NON GENERICO
valsartan + idroclorotiazide	80+12,5 MG	€ 4,95	28	€ 0,18	€ 64,53	
irbesartan + idroclorotiazide	150+12,5 MG	€ 5,77	28	€ 0,21	€ 75,22	
valsartan + idroclorotiazide	160+12,5 MG	€ 6,15	28	€ 0,22	€ 80,17	
valsartan + idroclorotiazide	160+25 MG	€ 6,15	28	€ 0,22	€ 80,17	
telmisartan + idroclorotiazide	40+12,5 MG	€ 6,50	28	€ 0,23	€ 84,73	
losartan + idroclorotiazide	100+25 MG	€ 6,90	28	€ 0,25	€ 89,95	
losartan + idroclorotiazide	50+12,5 MG	€ 6,90	28	€ 0,25	€ 89,95	



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

candesartan cilexetil + idroclorotiazide	16+12,5 MG	€ 7,28	28	€ 0,26	€ 94,90	
olmesartan medoxomil + idroclorotiazide	20+12,5 MG	€ 7,33	28	€ 0,26	€ 95,55	
olmesartan medoxomil + idroclorotiazide	20+25 MG	€ 7,33	28	€ 0,26	€ 95,55	
olmesartan medoxomil + idroclorotiazide	40+12,5 MG	€ 7,33	28	€ 0,26	€ 95,55	
olmesartan medoxomil + idroclorotiazide	40+25 MG	€ 7,33	28	€ 0,26	€ 95,55	
telmisartan + idroclorotiazide	80+12,5 MG	€ 7,35	28	€ 0,26	€ 95,81	
telmisartan + idroclorotiazide	80+25 MG	€ 7,35	28	€ 0,26	€ 95,81	
irbesartan + idroclorotiazide	300+12,5 MG	€ 7,79	28	€ 0,28	€ 101,55	
irbesartan + idroclorotiazide	300+25 MG	€ 7,79	28	€ 0,28	€ 101,55	
valsartan + idroclorotiazide	320+12,5 MG	€ 9,00	28	€ 0,32	€ 117,32	
valsartan + idroclorotiazide	320+25 MG	€ 9,00	28	€ 0,32	€ 117,32	
candesartan cilexetil + idroclorotiazide	32+12,5 MG	€ 9,13	28	€ 0,33	€ 119,02	
candesartan cilexetil + idroclorotiazide	32+25 MG	€ 9,13	28	€ 0,33	€ 119,02	
eprosartan + idroclorotiazide	600+12,5 MG	€ 23,94	28	€ 0,86	€ 312,08	*tiartan
olmesartan medoxomil + amlodipina	20+5 MG	€ 25,12	28	€ 0,90	€ 327,46	*bivis
olmesartan medoxomil + amlodipina	40+5 MG	€ 25,12	28	€ 0,90	€ 327,46	*bivis
olmesartan medoxomil + amlodipina	40+10 MG	€ 27,52	28	€ 0,98	€ 358,74	*bivis

CONFRONTO INDICAZIONI TERAPEUTICHE DEI SARTANI

Principio attivo	ipertensione arteriosa	insuff cardiaca se ace inib non tollerato	insuff cardiaca sintomatica o disfunz sistolica ventricolare sx asintomatica secondaria a infarto miocardio	pz iperteso con ipertrofia ventricolare sx - rischio ictus	pz iperteso con diabete mellito tipo II
telmisartan	x				
valsartan	x	X anche in aggiunta ad ace inibitori	x		
candesartan cilexetil	x	X anche in aggiunta ad ace inibitori			
olmesartan medoxomil	x				
irbesartan	x				x
losartan	x	x		x	
eprosartan	x				



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

Farmacocinetica	Losartan	Eprosartan	Valsartan	Irbesartan	Candesartan	Telmisartan	Olmesartan
Bio-disponibilità	circa 33%	circa 13%	circa 23%	circa 60 - 80%	circa 14 %	circa 42 - 58%	25,6%
Cibo	nessun effetto su AUC / Cmax	riduzione di circa il 25% della Cmax e dell'AUC	riduzione della Cmax di circa il 50% e dell'AUC del 40%	non influenza la biodisponibilità	non influenza la biodisponibilità	riduzione della AUC dal 6% al 20% in base al dosaggio	effetti minimi sulla biodisponibilità
Metabolismo	epatico di 1° passaggio con formazione di un metabolita attivo (14% della quota di farmaco) e altri inattivi, tramite il citocromo P4502C9 e gli isoenzimi 3A4	epatico per una ridotta quota di farmaco, mediante coniugazione a glucuronide	epatico per circa il 20% della quota di farmaco (con probabile coinvolgimento di isoenzimi del citocromo P450)	epatico per una quota di farmaco < 20%, mediante ossidazione con isoenzimi del citocromo P450 (in particolare 2C9)	epatico per una ridotta quota di farmaco con formazione di un metabolita inattivo	epatico mediante coniugazione a glucuronide, metabolita inattivo (circa 11% della quota di farmaco)	olmesartan medoxomil è un pro-farmaco che viene attivato dalle esterasi presenti sulla mucosa intestinale e nella circolazione portale;
Emivita	circa 2 h (6 -9 h per il metabolita attivo)	circa 5 - 9 h	circa 6 h	circa 11- 15 h	circa 9 h	circa 20 h	10-15 ore
Legame proteico	≥ 99%	98%	94 - 97%	96%	> 99%	> 99,5%	99,7%
Eliminazione	per via biliare (60%) e per via urinaria (35%). Ne' losartan ne' il suo metabolita attivo vengono rimossi con e-modialisi	principalmente per via biliare (90%); il 7% per via urinaria	principalmente per via biliare (83%) ; il 13% per via urinaria	principalmente per via biliare (80%) ; il 20% per via urinaria	per via biliare (67%) e per via urinaria (33%).	quasi completamente per via biliare (97%).	per via biliare (60%) e per via urinaria (40%).

controindicazioni antagonisti recettoriali angiotensina II dimostrate

gravidanze

iperkaliemia

stenosi bilaterale ai reni

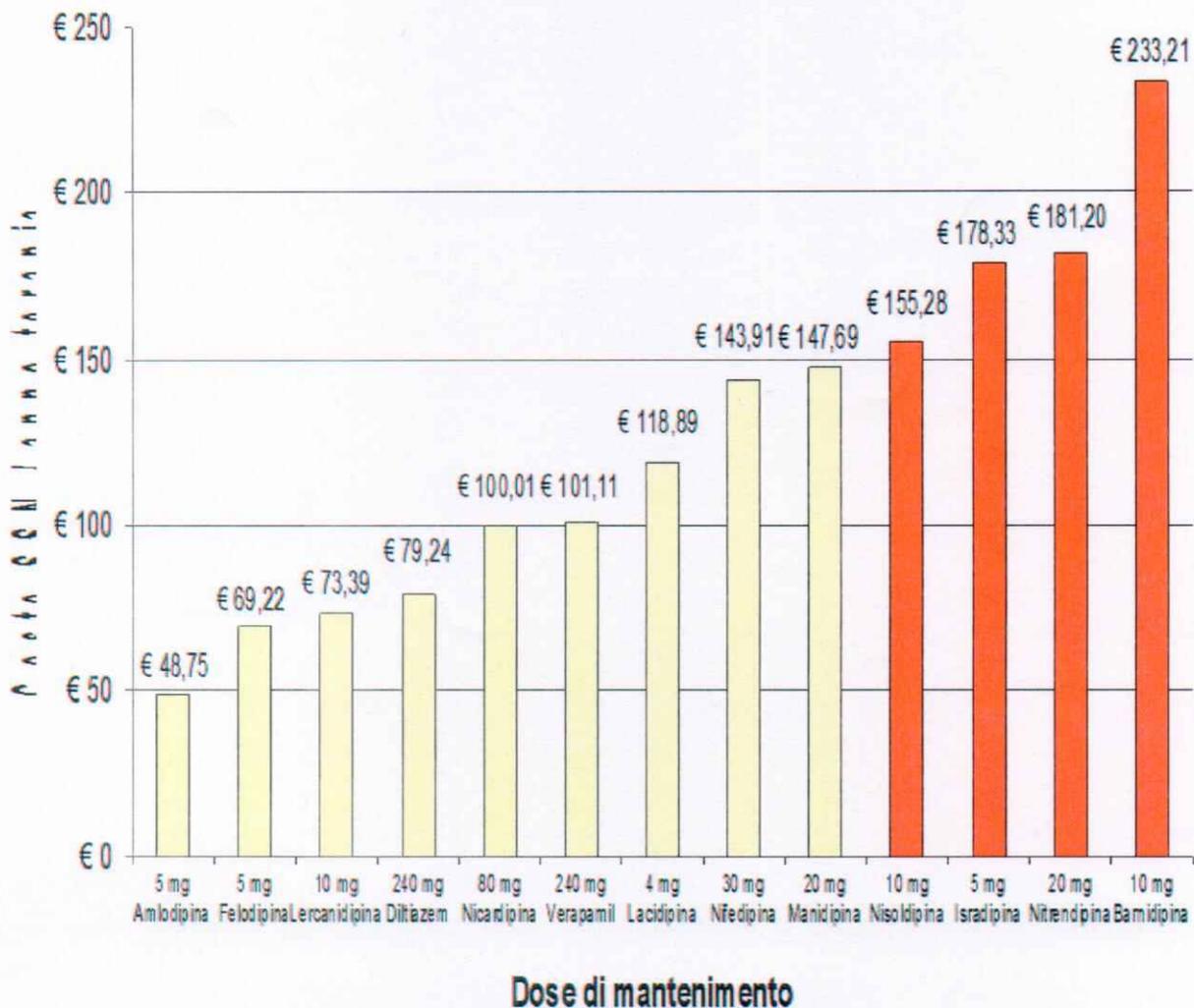


LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

CALCIO-ANTAGONISTI

Come si evince dal grafico il costo/terapia dei medicinali presenta un'ampia variabilità da € 48,75 per Amlodipina 5mg a € 233,21 per Barnidipina 10mg.

Confronto costo terapia dei CALCIO ANTAGONISTI





LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

Principio attivo	dosaggio	costo	cpr/ conf	euro/ giorno	euro/ anno	NON GENERICO
amlodipina	10 MG	€ 3,26	14	€ 0,23	€ 84,99	
amlodipina	5 MG	€ 3,74	28	€ 0,13	€ 48,75	
barnidipina	10 MG ril mod	€ 17,89	28	€ 0,64	€ 233,21	*libradin
barnidipina	20 MG ril mod	€ 17,89	28	€ 0,64	€ 233,21	*libradin
diltiazem	300 MG RP	€ 6,64	14	€ 0,47	€ 173,11	
diltiazem	120 MG RP	€ 5,21	24	€ 0,22	€ 79,24	
diltiazem	120 MG RP	€ 6,27	28	€ 0,22	€ 81,73	
diltiazem	180 MG RP	€ 12,52	28	€ 0,45	€ 163,21	
diltiazem	200 MG RP	€ 13,33	36	€ 0,37	€ 135,15	
diltiazem	60 MG RP	€ 4,67	50	€ 0,09	€ 34,09	
felodipina	10 MG RP	€ 5,31	14	€ 0,38	€ 138,44	
felodipina	5 MG RP	€ 5,31	28	€ 0,19	€ 69,22	
isradipina	5 MG RP	€ 6,84	14	€ 0,49	€ 178,33	*clivoten
lacidipina	6 MG	€ 6,79	14	€ 0,49	€ 177,03	
lacidipina	4 MG	€ 9,12	28	€ 0,33	€ 118,89	
lercanidipina	10 MG	€ 5,63	28	€ 0,20	€ 73,39	
lercanidipina	20 MG	€ 9,12	28	€ 0,33	€ 118,89	
manidipina	20 MG	€ 11,33	28	€ 0,40	€ 147,69	
nicardipina	40 MG ril modif	€ 4,11	30	€ 0,14	€ 50,01	
nicardipina	20 MG	€ 7,59	50	€ 0,15	€ 55,41	*bionicard
nifedipina	30 MG crono	€ 5,52	14	€ 0,39	€ 143,91	
nifedipina	60 MG crono	€ 8,21	14	€ 0,59	€ 214,05	
nifedipina	20 MG ril modif	€ 5,63	50	€ 0,11	€ 41,10	
nifedipina	20 MG crono	€ 4,84	14	€ 0,35	€ 126,19	*adalat crono
nifedipina	10 MG	€ 12,50	50	€ 0,25	€ 91,25	*adalat
nisoldipina	10 MG	€ 10,21	24	€ 0,43	€ 155,28	*syscor
nitrendipina	20 MG	€ 13,90	28	€ 0,50	€ 181,20	*baypress
verapamil	120 MG RP	€ 4,09	30	€ 0,14	€ 49,76	
verapamil	240 MG RP	€ 8,31	30	€ 0,28	€ 101,11	
verapamil	40 MG	€ 1,49	30	€ 0,05	€ 18,13	*isoptin
verapamil	80 MG	€ 2,04	30	€ 0,07	€ 24,82	
verapamil	180 MG RP	€ 8,30	30	€ 0,28	€ 100,98	*isoptin



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

Si raccomanda che all'atto della prescrizione il medico consideri, a parità di indicazioni, il diverso impatto di spesa a carico del SSN preferendo, possibilmente, le molecole a più basso costo (es. lercanidipina, felodipina, e amlodipina).

Indicazioni Registrare	Ipertensione	Patologie cardiache	Infarto del miocardio Angina pectoris
amlodipina	X		angina pectoris cronica-stabile e vasospastica
verapamil	X	insufficienza coronarica acuta e cronica. Aritmie ipercinetiche sopraventricolari come tachicardia parossistica sopraventricolare, fibrillazione e flutter atriali e risposta ventricolare rapida extrasistolie.	trattamento dei postumi dell'infarto miocardico
diltiazem		terapia e profilassi dell'insufficienza coronarica	angor da sforzo e a riposo, angina di Prinzmetal, angina post-infartuale
nifedipina	X		trattamento della cardiopatia ischemica : angina pectoris cronica stabile (angina da sforzo)
nicardipina	X	trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia cronica.	prevenzione e trattamento dell'insufficienza coronarica: angina pectoris;
lacidipina	X		
manidipina	X		
lercanidipina	X		
isradipina	X		
felodipina	X		
nitrendipina	X		
barnidipina	X		

controindicazioni calcioantagonisti	tachiaritmia
	scompenso cardiaco



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

BETA-BLOCCANTI

Come si evince dal grafico il costo/terapia dei medicinali presenta un'ampia variabilità da € 41,83 per metoprolol 150mg a € 147,46 per Carvedilolo 50mg.

Confronto costo terapia dei BETA-BLOCCANTI



I costi, relativamente al prezzo di riferimento per le molecole a brevetto scaduto, sono stati presi dall'elenco regionale aggiornato al 18 ottobre 2017; per le molecole brand il prezzo è stato preso da Codifa.



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

Principio attivo	dosaggio	costo	cpr/ conf	euro/ giorno	euro/ anno	NON GENERICO
acebutolo	400 MG	€ 10,71	30	€ 0,36	€ 130,31	*sectral
atenololo	100 MG	€ 2,54	14	€ 0,18	€ 66,22	
atenololo	100 MG	€ 5,53	42	€ 0,13	€ 48,06	
atenololo	100 MG	€ 6,02	50	€ 0,12	€ 43,95	
atenololo	50 MG	€ 4,92	50	€ 0,10	€ 35,92	
betaxololo	20 MG	€ 10,50	28	€ 0,38	€ 136,88	*kerlon
bisoprololo	1,25 MG	€ 2,41	28	€ 0,09	€ 31,42	
bisoprololo	10 MG	€ 4,91	28	€ 0,18	€ 64,01	
bisoprololo	2,5 MG	€ 2,62	28	€ 0,09	€ 34,15	
bisoprololo	3,75 MG	€ 2,84	28	€ 0,10	€ 37,02	
bisoprololo	5 MG	€ 4,48	28	€ 0,16	€ 58,40	
bisoprololo	7,5 MG	€ 3,37	28	€ 0,12	€ 43,93	
carvedilolo	6,25 MG	€ 3,62	28	€ 0,13	€ 47,19	
carvedilolo	25 MG	€ 6,06	30	€ 0,20	€ 73,73	
carvedilolo	12,5 MG	€ 7,96	28	€ 0,28	€ 103,76	*acarden
celiprololo	200 MG	€ 9,98	28	€ 0,36	€ 130,10	*cordiax
labetalolo	100 MG	€ 3,20	30	€ 0,11	€ 38,93	
labetalolo	200 MG	€ 5,07	30	€ 0,17	€ 61,69	
metoprololo	100 MG	€ 9,00	100	€ 0,09	€ 32,85	
metoprololo	200 MG RP	€ 5,63	28	€ 0,20	€ 73,39	
metoprololo	100 MG	€ 2,95	30	€ 0,10	€ 35,89	
metoprololo	100 MG	€ 3,82	50	€ 0,08	€ 27,89	
metoprololo	200 MG RP	€ 8,81	50	€ 0,18	€ 64,31	
nebivololo	5 MG	€ 6,10	28	€ 0,22	€ 79,52	
pindololo	5 MG	€ 3,36	30	€ 0,11	€ 40,88	*visken
propranololo	40 MG	€ 1,86	30	€ 0,06	€ 22,63	*inderal



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

Principio attivo	dosaggio	costo	cpr/ conf	euro/ giorno	euro/ anno	NON GENERICO
atenololo + clortalidone	100+25 MG	€ 4,33	28	€ 0,15	€ 56,44	
atenololo + clortalidone	50+12,5 MG	€ 2,78	28	€ 0,10	€ 36,24	
atenololo + clortalidone	50+25 MG	€ 4,90	21	€ 0,23	€ 85,17	*eupres mite
atenololo + indapamide	100 + 2,5 MG	€ 9,02	30	€ 0,30	€ 109,74	*normopress
bisoprololo + idroclorotiazide	10+6,25 MG	€ 4,23	30	€ 0,14	€ 51,47	
bisoprololo + idroclorotiazide	2,5+6,25 MG	€ 4,23	30	€ 0,14	€ 51,47	
bisoprololo + idroclorotiazide	5+6,25 MG	€ 4,23	30	€ 0,14	€ 51,47	
labetalolo + clortalidone	200 + 20 MG	€ 11,47	30	€ 0,38	€ 139,55	*trandur
nebivololo + idroclorotiazide	5+12,5 MG	€ 6,18	28	€ 0,22	€ 80,56	
nebivololo + idroclorotiazide	5+25 MG	€ 6,18	28	€ 0,22	€ 80,56	
oxprenololo + clortalidone	160 + 20 MG RP	€ 6,90	28	€ 0,25	€ 89,95	*trasitensin

Indicazioni Registrare	ipertensione	Patologie cardiache	Infarto del miocardio Angina pectoris
propranololo	X	controllo della maggior parte delle forme di aritmia cardiaca e della tachicardia su base ansiosa	trattamento dell'angina pectoris, profilassi post-infartuale
pindololo		disturbi del ritmo cardiaco	angina pectoris
labetalolo	X		
metoprololo	X	disturbi funzionali cardiovascolari (sindromi cardiache ipercinetiche); forme rapide di aritmie cardiache (aritmie tachicardiche)	cardiopatia coronarica (angina pectoris); trattamento acuto e di lunga durata durante e dopo l'infarto cardiaco
atenololo	ipertensione arteriosa compresa quella di origine renale	aritmie	angina pectoris. Intervento precoce nell'infarto miocardico acuto.
acebutololo	X	disturbi del ritmo cardiaco: tachicardia, extrasistoli ventricolari e sopraventricolari, fibrillazione atriale, flutter atriale	coronaropatie: angina pectoris dovuta a insufficienza coronarica cronica o postinfartuale
bisoprololo	X		X
nebivololo	X	scompenso cardiaco cronico; trattamento dello scompenso cardiaco cronico stabile di grado lieve e moderato in aggiunta alle terapie standard nei pazienti anziani di eta' >= 70 anni	

controindicazioni betabloccanti dimostrate	asma
	blocco AV (II o III grado)

controindicazioni betabloccanti possibili	sindrome metabolica
	atleti e pazienti fisicamente attivi
	broncopneumopatia cronica ostruttiva



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

RACCOMANDAZIONI FINALI

L'analisi critica delle evidenze disponibili e la valutazione del rapporto benefici/rischi sono stati i principali criteri utilizzati nella formulazione delle considerazioni finali. A parità di efficacia documentata e di indicazioni registrate, è parso etico e parte integrante della deontologia professionale preferire il farmaco di minore costo, anche al fine di un uso appropriato delle risorse all'interno del SSN.

Il gruppo di lavoro ha concluso con robusta unanimità che:

- in tutti gli scenari clinici in cui è richiesta una inibizione del SRA gli **ACE-Inibitori sono i farmaci da preferire** come trattamento iniziale;
- non esistono studi di confronto diretto intraclasse fra i singoli ACE-Inibitori e fra i singoli sartani, su esiti clinicamente rilevanti, che consentano di stabilire la maggiore efficacia di un farmaco rispetto a un altro;
- a parità di efficacia clinica e tollerabilità individuale un bilancio fra i costi e i benefici deve far parte integrante della decisione terapeutica. A tale scopo **i farmaci a brevetto scaduto sono da privilegiare**.

e la Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA raccomanda:

- **Di ricorrere alle associazioni precostituite** a base di bloccanti dei canali del calcio combinati con ACE-inibitori o antagonisti dei recettori dell'angiotensina **solo dopo aver utilizzato in combinazione estemporanea i componenti della associazione prescelta a dosaggi opportuni, aggiustando la posologia dell'uno e dell'altro principio attivo in base alla risposta del paziente e successivamente scegliendo la confezione dell'associazione precostituita contenente i due principi attivi allo stesso rapporto di dosi.**
- **Nel considerare la terapia di associazione dell'ipertensione arteriosa in pazienti in cui è indicata una terapia con farmaci che esercitino un blocco del sistema renina angiotensina aldosterone, gli ACE-inibitori sono da preferire.**



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

INDICATORI DI VOLUME PROCESSO E/O ESITO

IN CONCLUSIONE

Al fine di migliorare l'appropriatezza prescrittiva ed ottimizzare il consumo di risorse sanitarie, negli obiettivi approvati in Comitato Aziendale della Medicina generale gli Accordi aziendali anno 2017 di MMG ASLNO, è stata richiesta l'adesione dei Medici alle linee guida di indirizzo sul trattamento dell'ipertensione arteriosa

INDICATORE: DDD molecole a brevetto scaduto \geq 95% DDD molecole totali gruppi C07-C08-C09

CHI	DOVE	COSA	PERIODO	ENTRO	VARIAZIONE ATTESA
Farmacia Territoriale	Prescrizioni SSR	Farmaci a base di molecole C07-C08-C09	Anno 2017	Dicembre 2017	↑



LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL PAZIENTE IPERTESO

BIBLIOGRAFIA

- Linee guida 2013 ESH/ESC per la diagnosi ed il trattamento dell'ipertensione arteriosa (supplemento ipertensione e prevenzione cardiovascolare aprile-settembre 2013, vol.20, n.2-3)
- Ipertensione Arteriosa in CKD: suggerimenti di pratica clinica e di applicazione delle Linee Guida- G Ital Nefrol 2013; 30 (S59)
- Banca dati CODIFA
- <http://www.regione.piemonte.it/sanita/cms2/farmaceutica/farmaci-generici>
Prezzi di riferimento aggiornati al 18 OTTOBRE 2017
- <https://www.ulss20.verona.it/infofarma.html>
- Marata A.M., Viani N. “Le uguaglianze che dividono...le ditte” pag 166-172; INFORMAZIONI SUI FARMACI 2004; 28, n.6.
- M.Verza et all. “I calcio antagonisti nel trattamento del paziente iperteso”.Cardiologia ambulatoriale 2007;2-3:42-56.
- Documento regionale di indirizzo per gli usi appropriati di *ACE-Inibitori e sartani* _A cura di un gruppo di lavoro multidisciplinare Regione Emilia-Romagna
- Inibitori del recettore dell'angiotensina II (sartani) Scheda di valutazione _ *Individuazione della sovrapponibilità clinica negli usi prevalenti e delle eventuali indicazioni esclusive* _ Rapporto tecnico a cura del gruppo di lavoro multidisciplinare Aven.
- Treatment of high blood pressure in elderly and octogenarians: European Society of Hypertension statement on blood pressure targets. Blood Press. 2016 Dec;25(6):333-336. Epub 2016 Sep 23.
- An Expert Opinion From the European Society of Hypertension–European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the Management of Hypertension in Very Old, Frail Subjects. *Hypertension*. 2016;67:820-825.
- Visit-to-visit variability and seasonal variation in blood pressure: Combination of Antihypertensive Therapy in the Elderly, Multicenter Investigation (CAMUI) Trial subanalysis. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(5):411-9
- Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs - JAMA Intern Med. 2015 Apr;175(4):578-85
- An Expert Opinion From the European Society of Hypertension–European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the Management of Hypertension in Very Old, Frail Subjects. *Hypertension*. 2016;67:820-825.