

Linee guida 2013 ESH/ESC per la diagnosi ed il trattamento dell'ipertensione arteriosa

Task Force per la Diagnosi ed il Trattamento dell'Ipertensione Arteriosa della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa (ESH) e della Società Europea di Cardiologia (ESC)

AUTORI/MEMBRI DELLA TASK FORCE

Giuseppe Mancía (PRESIDENTE) (Italia), Robert Fagard (PRESIDENTE) (Belgio), Krzysztof Narkiewicz (COORDINATORE) (Polonia), Josep Redon (COORDINATORE) (Spagna), Alberto Zanchetti (COORDINATORE) (Italia), Michael Böhm (Germania), Thierry Christiaens (Belgio), Renata Cifkova (Repubblica Ceca), Guy De Backer (Belgio), Anna Dominiczak (UK), Maurizio Galderisi (Italia), Diederick E. Grobbee (Paesi Bassi), Tiny Jaarsma (Svezia), Paulus Kirchhof (Germania/UK), Sverre E. Kjeldsen (Norvegia), Stéphane Laurent (Francia), Athanasios J. Manolis (Grecia), Peter M. Nilsson (Svezia), Luis Miguel Ruilope (Spagna), Roland E. Schmieder (Germania), Per Anton Sirnes (Norvegia), Peter Sleight (UK), Margus Viigimaa (Estonia), Bernard Waeber (Svizzera), Faiez Zannad (Francia)

COMITATO SCIENTIFICO ESH

Josep Redon (PRESIDENTE) (Spagna), Anna Dominiczak (UK), Krzysztof Narkiewicz (Polonia), Peter M. Nilsson (Svezia), Michel Burnier (Svizzera), Margus Viigimaa (Estonia), Ettore Ambrosioni (Italia), Mark Caulfield (Regno Unito), Antonio Coca (Spagna), Michael Hecht Olsen (Danimarca), Roland E. Schmieder (Germania), Costas Tsioufis (Grecia), Philippe van de Borne (Belgio)

COMITATO ESC PER LE LINEE GUIDA PRATICHE (CPG)

Jose Luis Zamorano (PRESIDENTE) (Spagna), Stephan Achenbach (Germania), Helmut Baumgartner (Germania), Jeroen J. Bax (Paesi Bassi), Héctor Bueno (Spagna), Veronica Dean (Francia), Christi Deaton (UK), Cetin Erol (Turchia), Robert Fagard (Belgio), Roberto Ferrari (Italia), David Hasdai (Israele), Arno W. Hoes (Paesi Bassi), Paulus Kirchhof (Germania/UK), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Belgio), Patrizio Lancellotti (Belgio), Ales Linhart (Repubblica Ceca), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Per Anton Sirnes (Norvegia), Juan Luis Tamargo (Spagna), Michal Tendera (Polonia), Adam Torbicki (Polonia), William Wijns (Belgio), Stephan Windecker (Svizzera)

REVISORI DEL DOCUMENTO

Denis L. Clement (Coordinatore Revisori ESH) (Belgio), Antonio Coca (Coordinatore Revisori ESH) (Spagna), Thierry C. Gillebert (Coordinatore Revisori ESC) (Belgio), Michal Tendera (Coordinatore Revisori ESC) (Polonia), Enrico Agabiti Rosei (Italia), Ettore Ambrosioni (Italia), Stefan D. Anker (Germania), Johann Bauersachs (Germania), Jana Brguljan Hitij (Slovenia), Mark Caulfield (UK), Marc De Buyzere (Belgio), Sabina De Geest (Svizzera), Geneviève Anne Derumeaux (Francia), Serap Erdine (Turchia), Csaba Farsang (Ungheria), Christian Funck-Brentano (Francia), Vjekoslav Gerc (Bosnia Erzegovina), Giuseppe Germano (Italia), Stephan Gielen (Germania), Herman Haller (Germania), Arno W. Hoes (Paesi Bassi), Jens Jordan (Germania), Thomas Kahan (Svezia), Michel Komajda (Francia), Dragan Lovic (Serbia), Heiko Mahrholdt (Germania), Michael Hecht Olsen (Denmark), Jan Ostergren (Svezia), Gianfranco Parati (Italia), Joep Perk (Svezia), Jorge Polonia (Portogallo), Bogdan A. Popescu (Romania), Zeljko Reiner (Croazia), Lars Rydén (Svezia), Yuriy Sirenko (Ucraina), Alice Stanton (Irlanda), Harry Struijker-Boudier (Paesi Bassi), Costas Tsioufis (Grecia), Philippe van de Borne (Belgio), Charalambos Vlachopoulos (Grecia), Massimo Volpe (Italia), David A. Wood (UK)

Le affiliazioni dei membri della Task Force sono elencate in Appendice. La nota informativa degli autori e dei revisori è disponibile sul sito delle rispettive società <http://www.eshonline.org> e www.escardio.org/guidelines

Parole chiave. Ipertensione; Linee guida; Trattamento antipertensivo; Pressione arteriosa; Misurazione della pressione arteriosa; Rischio cardiovascolare; Complicanze cardiovascolari; Intervento terapeutico basato su dispositivi invasivi; Follow-up; Stile di vita; Danno d'organo.

Riprodotta da Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.

Traduzione a cura del prof. Guido Grassi e del dr. Gianmaria Brambilla, Clinica Medica, Università Milano-Bicocca.

Indice

Abbreviazioni ed acronimi

1. Introduzione

- 1.1 Principi generali
- 1.2 Nuovi aspetti

2. Aspetti epidemiologici

- 2.1 Relazione tra valori di pressione arteriosa e danno cardiovascolare e renale
- 2.2 Definizione e classificazione dell'ipertensione arteriosa
- 2.3 Prevalenza dell'ipertensione arteriosa
- 2.4 Ipertensione e rischio cardiovascolare globale
 - 2.4.1 Valutazione del rischio cardiovascolare globale
 - 2.4.2 Limiti dell'approccio
 - 2.4.3 Riassunto delle raccomandazioni per la valutazione del rischio cardiovascolare globale

3. Valutazione diagnostica

- 3.1 Misurazione della pressione arteriosa
 - 3.1.1 Pressione arteriosa clinica
 - 3.1.2 Pressione arteriosa al di fuori dell'ambulatorio medico
 - 3.1.3 Ipertensione da camice bianco (o clinica isolata) e ipertensione mascherata (o ambulatoria isolata)
 - 3.1.4 Indicazioni cliniche per la misurazione della pressione arteriosa al di fuori dell'ambulatorio medico
 - 3.1.5 Pressione arteriosa durante esercizio e stress di laboratorio
 - 3.1.6 Pressione arteriosa centrale
- 3.2 Anamnesi
- 3.3 Esame obiettivo
- 3.4 Riassunto delle raccomandazioni su misurazione della pressione arteriosa, anamnesi ed esame obiettivo
- 3.5 Indagini di laboratorio
- 3.6 Genetica
- 3.7 Ricerca del danno d'organo asintomatico
 - 3.7.1 Cuore
 - 3.7.2 Vasi
 - 3.7.3 Rene
 - 3.7.4 Fundus oculi
 - 3.7.5 Cervello
 - 3.7.6 Valore clinico e limiti
 - 3.7.7 Riassunto delle raccomandazioni per la ricerca di danno d'organo asintomatico, patologia cardiovascolare e nefropatia cronica
- 3.8 Ricerca delle forme secondarie di ipertensione

4. Approccio terapeutico

- 4.1 Evidenza a favore della riduzione della pressione arteriosa
- 4.2 Quando iniziare il trattamento antipertensivo
 - 4.2.1 Raccomandazioni delle precedenti linee guida
 - 4.2.2 Ipertensione di grado 2 e 3 ed ipertensione di grado 1 in pazienti ad alto rischio
 - 4.2.3 Ipertensione di grado 1 con rischio basso-moderato
 - 4.2.4 Ipertensione sistolica isolata nel giovane
 - 4.2.5 Ipertensione di grado 1 nell'anziano
 - 4.2.6 Pressione arteriosa normale-alta
 - 4.2.7 Riassunto delle raccomandazioni su quando iniziare la terapia antipertensiva
- 4.3 Target pressori del trattamento
 - 4.3.1 Raccomandazioni delle precedenti linee guida
 - 4.3.2 Ipertesi a rischio basso-moderato
 - 4.3.3 Ipertensione nell'anziano
 - 4.3.4 Pazienti ad alto rischio
 - 4.3.5 Opinioni a confronto: "più ridotta è la pressione in terapia meglio è" versus l'ipotesi della curva J
 - 4.3.6 Evidenze sui target pressori in terapia utilizzando i dati degli studi sul danno d'organo
 - 4.3.7 Target di pressione arteriosa clinica versus domiciliare ed ambulatoria
 - 4.3.8 Riassunto delle raccomandazioni sui target pressori nei pazienti ipertesi

5. Strategie di trattamento

- 5.1 Modifiche dello stile di vita
 - 5.1.1 Restrizione sodica
 - 5.1.2 Riduzione del consumo di alcool
 - 5.1.3 Altre modifiche dietetiche
 - 5.1.4 Calo ponderale
 - 5.1.5 Esercizio fisico regolare
 - 5.1.6 Cessazione del fumo
 - 5.1.7 Riassunto delle raccomandazioni sulle modifiche dello stile di vita
- 5.2 Terapia farmacologica
 - 5.2.1 Scelta della terapia antipertensiva
 - 5.2.2 Monoterapia e terapia di associazione
 - 5.2.3 Riassunto delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento e scelta dei farmaci

6. Strategie di trattamento in condizioni particolari

- 6.1 Ipertensione da camice bianco
- 6.2 Ipertensione mascherata
 - 6.2.1 Riassunto delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento nell'ipertensione da camice bianco e mascherata

6.3	Anziano	47	6.13	Disfunzione sessuale	60
6.3.1	<i>Riassunto delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento antipertensivo nell'anziano</i>	48	6.14	Ipertensione resistente	60
6.4	Giovani adulti	48	6.14.1	<i>Stimolazione barocettiva carotidea</i>	61
6.5	Donne	48	6.14.2	<i>Denervazione renale</i>	61
6.5.1	<i>Contraccettivi orali</i>	48	6.14.3	<i>Altri approcci invasivi</i>	62
6.5.2	<i>Terapia ormonale sostitutiva</i>	49	6.14.4	<i>Follow-up nei pazienti con ipertensione resistente</i>	62
6.5.3	<i>Gravidanza</i>	49	6.14.5	<i>Riassunto delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento in pazienti con ipertensione resistente</i>	62
6.5.4	<i>Conseguenze a lungo termine dell'ipertensione gestazionale</i>	50	6.15	Ipertensione maligna	63
6.5.5	<i>Riassunto delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento dell'ipertensione nella donna</i>	51	6.16	Emergenze ed urgenze ipertensive	63
6.6	Diabete mellito	51	6.17	Gestione perioperatoria dell'ipertensione	63
6.6.1	<i>Riassunto delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento in pazienti diabetici</i>	52	6.18	Ipertensione renovascolare	64
6.7	Sindrome metabolica	52	6.19	Iperaldosteronismo primario	64
6.7.1	<i>Riassunto delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento in pazienti con sindrome metabolica</i>	53	7. Trattamento dei fattori di rischio associati		65
6.8	Sindrome delle apnee ostruttive	53	7.1	Farmaci ipolipemizzanti	65
6.9	Nefropatia diabetica e non diabetica	53	7.2	Terapia antiaggregante piastrinica	65
6.9.1	<i>Riassunto delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento negli ipertesi nefropatici</i>	54	7.3	Trattamento dell'iperglicemia	66
6.9.2	<i>Insufficienza renale cronica allo stadio 5D</i>	55	7.4	<i>Riassunto delle raccomandazioni sul trattamento dei fattori di rischio associati all'ipertensione</i>	66
6.10	Cerebrovasculopatia	55	8. Follow-up		66
6.10.1	<i>Ictus acuto</i>	55	8.1	Follow-up dei pazienti ipertesi	66
6.10.2	<i>Pregresso ictus o attacco ischemico transitorio</i>	55	8.2	Follow-up dei pazienti con pressione normale-alta o ipertensione da camice bianco	67
6.10.3	<i>Disfunzione cognitiva e lesioni della materia bianca</i>	55	8.3	Valori di pressione arteriosa elevati alle visite di controllo	67
6.10.4	<i>Riassunto delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento in pazienti con patologia cerebrovascolare</i>	56	8.4	Ricerca del danno d'organo asintomatico	67
6.11	Cardiopatía	56	8.5	Possono i farmaci antipertensivi essere ridotti nella posologia o sospesi?	68
6.11.1	<i>Coronaropatia</i>	56	9. Miglioramento del controllo della pressione arteriosa nell'ipertensione		68
6.11.2	<i>Scompenso cardiaco</i>	56	10. Gestione della patologia ipertensiva		70
6.11.3	<i>Fibrillazione atriale</i>	57	10.1	Approccio di squadra nella gestione della patologia	70
6.11.4	<i>Ipertrofia ventricolare sinistra</i>	58	10.2	Modalità di cura	71
6.11.5	<i>Riassunto delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento in pazienti ipertesi con cardiopatia</i>	58	10.3	Il ruolo dell'informazione e delle tecnologie della comunicazione	71
6.12	Aterosclerosi, arteriosclerosi ed arteriopatía periferica	58	11. Mancanza di evidenza e necessità di futuri trial		71
6.12.1	<i>Aterosclerosi carotidea</i>	58	Appendice		72
6.12.2	<i>Aumento della rigidità arteriosa</i>	59	Bibliografia		73
6.12.3	<i>Arteriopatía periferica</i>	59			
6.12.4	<i>Riassunto delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento in pazienti ipertesi con aterosclerosi, arteriosclerosi e arteriopatía periferica</i>	59			

Abbreviazioni ed acronimi

ABCD	Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes	BMI	indice di massa corporea
ABI	indice caviglia-braccio	BP	pressione arteriosa
ABPM	monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa	BSA	superficie corporea
ACCESS	Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survival	CAPP	CAPtopril Prevention Project
ACCOMPLISH	Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension	CAPRAF	CANdesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes	CHD	coronaropatia
ACE	enzima di conversione dell'angiotensina	CHHIPS	Controlling Hypertension and Hypertension Immediately Post-Stroke
ACTIVE I	Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events	CKD	nefropatia cronica
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation	CKD-EPI	Chronic Kidney Disease EPIDemiology collaboration
AHEAD	Action for HEalth in Diabetes	CONVINCE	Controlled ONset Verapamil INvestigation of CV Endpoints
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart ATtack	CT	tomografia computerizzata
ALTITUDE	ALiskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-renal End-points	CV	cardiovascolare
ANTIPAF	ANgioTensin II Antagonist In Paroxysmal Atrial Fibrillation	CVD	malattia cardiovascolare
APOLLO	A Randomized Controlled Trial of Aliskiren in the Prevention of Major Cardiovascular Events in Elderly People	DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
ARB	antagonista recettoriale dell'angiotensina II	DBP	pressione arteriosa diastolica
ARIC	Atherosclerosis Risk In Communities	DCCT	Diabetes Control and Complications Study
ARR	rapporto aldosterone/renina	DIRECT	DIabetic RETinopathy Candesartan Trials
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial	DPP-4	dipeptidil peptidasi 4
ASCOT-LLA	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm	EAS	Società Europea dell'Aterosclerosi
ASTRAL	Angioplasty and STenting for Renal Artery Lesions	EASD	European Association for the Study of Diabetes
AV	atrioventricolare	ECG	elettrocardiogramma
		EF	frazione di eiezione
		eGFR	filtrato glomerulare stimato
		ELSA	European Lacidipine Study on Atherosclerosis
		ESC	Società Europea di Cardiologia
		ESH	Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa
		ESRD	insufficienza renale terminale
		EXPLOR	Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure more Effectively than the Amlodipine-Atenolol Combination
		FDA	Food and Drug Administration
		FEVER	Felodipine EVent Reduction

GISSI-AF	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation	PPAR	recettore attivato dai proliferatori dei perossisomi
HbA _{1c}	emoglobina glicata	PREVEND	Prevention of RENal and Vascular ENdstage Disease
HBPM	monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa	PROFESS	Prevention Regimen for Effectively Avoiding Secondary Strokes
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation	PROGRESS	Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study
HOT	Hypertension Optimal Treatment	PWV	velocità dell'onda di polso
HYVET	HYPertension in the Very Elderly Trial	RAS	sistema renina-angiotensina
IMT	ispessimento mio-intimale	RCT	trial randomizzato controllato
I-PRESERVE	Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function	ROADMAP	Randomized Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention
INTERHEART	Effect of Potentially Modifiable Risk Factors associated with Myocardial Infarction in 52 Countries	SBP	pressione arteriosa sistolica
INVEST	INternational VErapamil SR/T Trandolapril	SCAST	Angiotensin-Receptor Blocker Candesartan for Treatment of Acute STroke
ISH	ipertensione sistolica isolata	SCOPE	Study on COgnition and Prognosis in the Elderly
JNC	Joint National Committee	SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation
JUPITER	Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin	SHEP	Systolic Hypertension in the Elderly Program
LAVi	volume atriale sinistro indicizzato	STOP	Swedish Trials in Old Patients with Hypertension
LIFE	Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertensives	STOP-2	The Second Swedish Trial in Old Patients with Hypertension
LVH	ipertrofia ventricolare sinistra	SystChina	Systolic Hypertension in the Elderly: Chinese trial
LVM	massa ventricolare sinistra	SystEur	Systolic Hypertension in Europe
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	TIA	attacco ischemico transitorio
MRFIT	Multiple Risk Factor Intervention Trial	TOHP	Trials of Hypertension Prevention
MRI	risonanza magnetica	TRANSCEND	Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease
NORDIL	The Nordic Diltazem Intervention Study	UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
OC	contraccettivi orali	VADT	Veterans' Affairs Diabetes Trial
OD	danno d'organo	VALUE	Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation
ONTARGET	ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial	WHO	Organizzazione Mondiale della Sanità
PAD	arteriopatia periferica		
PATHS	Prevention And Treatment of Hypertension Study		

1. Introduzione

1.1 Principi generali

Le linee guida 2013 sulla diagnosi e trattamento dell'ipertensione arteriosa, redatte dalla Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa (ESH) e dalla Società Europea di Cardiologia (ESC), seguono le linee guida emanate congiuntamente dalle due Società nel 2003 e 2007^{1,2}. La necessità della pubblicazione di un nuovo documento 6 anni dopo il precedente era avvertita perché in questo periodo sono stati condotti una serie di importanti studi clinici e sono stati pubblicati molti nuovi risultati sia sulla diagnosi che sul trattamento dei pazienti che presentano elevati valori di pressione arteriosa (BP), rendendo necessario delle integrazioni e delle modifiche alle raccomandazioni precedenti.

Le linee guida ESH/ESC 2013 continuano ad aderire ad alcuni principi fondamentali che hanno ispirato le linee guida del 2003 e del 2007, vale a dire (a) fornire raccomandazioni sulla base di studi condotti in modo rigoroso ed identificati mediante un'accurata revisione della letteratura, (b) prendere in considerazione, come maggiormente prioritari, i dati provenienti da trial randomizzati controllati (RCT) e da loro meta-analisi, senza trascurare – soprattutto quando si tratta di aspetti diagnostici – i risultati di studi osservazionali e di altri studi di adeguato calibro scientifico, e (c) graduare il livello delle evidenze scientifiche e la forza delle raccomandazioni sui principali temi inerenti la diagnosi e il trattamento seguendo le raccomandazioni dell'ESC, come fatto nelle linee guida europee redatte per altre patologie (Tabelle 1 e 2). Sebbene non sia stato fatto nelle linee guida 2003 e 2007, fornire la classe di raccomandazione e il livello di evidenza è oggi considerato importante al fine di garantire un loro impiego nella pratica clinica ed offrire un approccio standard con cui confrontare lo stato delle conoscenze in diversi campi della medicina. Si è anche ritenuto che questo approccio possa informare più precisamente i medici su quali raccomandazioni si basino sull'opinione degli esperti, piuttosto che su evidenze scientifiche documentate. Questo non è raro in medicina, in quanto gran parte della pratica medica quotidiana non è supportata da evidenze scientifiche e le raccomandazioni devono quindi derivare dal senso comune e dall'esperienza clinica personale, fattori questi ultimi che possono essere fallibili. Riconoscere questo limite può evitare che le linee guida vengano percepite come prescrittive, favorendo la realizzazione

di studi clinici in campi in cui prevale il parere clinico rispetto all'evidenza scientifica. Un quarto principio, in linea con lo scopo educativo delle linee guida, è quello di fornire un gran numero di tabelle e una serie di raccomandazioni concise che possano essere facilmente e rapidamente consultabili dai medici nella loro pratica quotidiana.

I membri europei della Task Force incaricata di redigere le linee guida 2013 sull'ipertensione sono stati nominati dall'ESH e dall'ESC in base alla loro riconosciuta competenza e l'assenza di maggiori conflitti di interesse [le schede delle dichiarazioni di conflitto di interesse sono disponibili sul sito ESC (www.escardio.org/guidelines) e sul sito ESH (www.eshonline.org)]. Ad ogni membro è stato assegnato uno specifico compito di scrittura, che è stato esaminato da tre coordinatori e poi dai due presidenti, uno nominato dall'ESH e l'altro dall'ESC. Il testo è stato perfezionato nel corso di circa 18 mesi, durante i quali i membri della Task Force si sono incontrati più volte, effettuando inoltre un'intensa corrispondenza di documenti e testi. Prima della pubblicazione, il documento è stato anche valutato due volte da 42 revisori europei, per metà selezionati dall'ESH e per metà dall'ESC. Si può quindi affermare che le raccomandazioni redatte dalle linee guida ESH/ESC 2013 sull'ipertensione arteriosa riflettono in gran parte lo stato attuale dell'arte, come concepito da scienziati e medici in Europa. Le spese per le riunioni e il lavoro generale sono state condivise dall'ESH ed ESC.

1.2 Nuovi aspetti

In considerazione delle nuove evidenze raccolte in campo diagnostico e terapeutico dell'ipertensione, le presenti linee guida differiscono per molteplici aspetti dalle precedenti². Gli elementi più importanti di novità sono riportati di seguito:

1. Dati epidemiologici sull'ipertensione e sul controllo della BP in Europa.
2. Valore prognostico del monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa (HBPM) e ruolo del monitoraggio domiciliare ed ambulatorio (ABPM) nella diagnosi e nel trattamento dell'ipertensione.
3. Aggiornamento sul significato prognostico della pressione notturna, dell'ipertensione da camice bianco e mascherata.
4. Importanza di una corretta valutazione del rischio cardiovascolare (CV) mediante l'integrazione dei valori di BP con i fattori di rischio CV, la presenza

Tabella 1. Classe delle raccomandazioni

Classe della raccomandazione	Definizione	Espressione consigliata
Classe I	Dimostrazione e/o generale accordo che un determinato trattamento o intervento è benefico, utile, efficace.	È raccomandato/indicato
Classe II	Evidenze contrastanti e/o divergenza di opinioni circa l'utilità/efficacia del trattamento.	
Classe IIa	<i>L'evidenza e il parere degli esperti è a favore dell'utilità/efficacia.</i>	Dovrebbe essere preso in considerazione
Classe IIb	<i>L'utilità/efficacia sono poco supportate da evidenze o pareri di esperti.</i>	Può essere preso in considerazione
Classe III	Evidenze o accordo generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in alcuni casi possa essere dannosa.	Non è raccomandato

di danno d'organo (OD) asintomatico e di complicazioni cliniche.

5. Aggiornamento sul significato prognostico del OD asintomatico includendo cuore, vasi, rene, retina ed encefalo.
6. Rischio del sovrappeso e target d'indice di massa corporea (BMI) nell'ipertensione.
7. L'ipertensione nell'adolescenza.
8. Inizio della terapia antipertensiva. Trattamento non farmacologico dei valori normali-alti di BP e maggior impiego di criteri basati sulle evidenze dei trial clinici.
9. Obiettivi del trattamento. Criteri maggiormente basati sulle evidenze dei trial e target pressorio sistolico unificato (<140 mmHg) sia nei pazienti a basso che ad alto rischio CV.
10. Possibilità di iniziare il trattamento con impiego della monoterapia, lasciando libera la scelta del medico su quale farmaco utilizzare.
11. Revisione della schema per le associazioni prioritarie di due farmaci antipertensivi.
12. Nuovo algoritmo per il raggiungimento degli obiettivi pressori.
13. Estesa sezione sulle strategie terapeutiche in condizioni cliniche particolari.
14. Revisione delle raccomandazioni sul trattamento dell'ipertensione nell'anziano.
15. Trattamento farmacologico dell'ottuagenario.
16. L'ipertensione arteriosa resistente ed i nuovi approcci terapeutici.
17. Maggior attenzione all'impostazione della terapia in relazione al presenza e al tipo di OD.
18. Nuovi approcci al trattamento cronico dell'ipertensione arteriosa.

Tabella 2. Livelli di evidenza

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi.
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o ampi studi non randomizzati.
Livello di evidenza C	Consenso di opinioni di esperti e/o piccoli studi, studi retrospettivi, registri.

2. Aspetti epidemiologici

2.1 Relazione tra valori di pressione arteriosa e danno cardiovascolare e renale

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 2003 e 2007^{1,2}, 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.

- 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 (vedi paragrafo 3.1.2).
- 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}.

2.2 Definizione e classificazione dell'ipertensione arteriosa

La relazione continua tra valori di BP ed eventi CV e renali rende difficile la distinzione tra normotensione e ipertensione basata su valori soglia di BP. Questo fenomeno dipende anche dal fatto che la distribuzione dei valori di SBP e DBP è di tipo unimodale¹⁴. Nella pratica clinica, comunque, sono di frequente impiego valori pressori soglia, sia per semplificare l'approccio diagnostico sia per facilitare le decisioni in merito al trattamento. La classificazione raccomandata è risultata immutata rispetto alle linee guida ESH/ESC 2003 e 2007 (Tabella 3). L'ipertensione arteriosa è definita da valori di SBP ≥ 140 mmHg e/o DBP ≥ 90 mmHg, basati sul risultato di RCT in cui i pazienti che presentavano tali valori di BP aveva-

Tabella 3. Definizione e classificazione della pressione arteriosa clinica (mmHg)^a

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

^a La categoria di pressione arteriosa (BP) è definita dal massimo livello di BP, sia sistolica che diastolica. L'ipertensione sistolica isolata deve essere classificata nello stadio 1, 2 o 3 in base ai valori di BP sistolica nei range indicati.

no un beneficio dalla riduzione pressoria indotta dal trattamento (vedi paragrafi 4.1 e 4.2). La medesima classificazione è impiegata in soggetti giovani, adulti ed anziani, mentre criteri diversi basati sui percentili sono adottati nei bambini ed adolescenti. Ciò perché in questa fascia di età non sono disponibili risultati di studi di intervento. Maggiori informazioni sulla classificazione pressoria in relazione al sesso, età ed altezza sono disponibili nel documento dell'ESH sulla diagnosi, valutazione e trattamento di elevati valori pressori nei bambini ed adolescenti¹⁵.

2.3 Prevalenza dell'ipertensione arteriosa

Scarsi e poco paragonabili tra loro sono i dati disponibili sulla prevalenza dell'ipertensione arteriosa e l'andamento temporale dei valori di BP in differenti paesi europei¹⁶. La prevalenza complessiva dell'ipertensione risulta compresa tra il 30% e 45% nella popolazione generale, con un netto incremento con il crescere dell'età. Sembra inoltre esserci una marcata differenza dei valori medi di BP tra i diversi paesi, senza sistematici trend nelle variazioni della BP nel corso della precedente decade¹⁷⁻³⁷.

Considerando la difficoltà di ottenere risultati paragonabili tra i diversi paesi e valutabili nel loro trend temporale, è stato suggerito l'impiego di endpoint surrogati dello stato ipertensivo³⁸. La mortalità per ictus è risultata essere un valido endpoint in quanto l'ipertensione è la principale causa di questa complicanza. È stata osservata una consistente relazione tra la prevalenza di ipertensione e la mortalità per ictus³⁹. L'incidenza e l'andamento della mortalità per ictus in Europa sono stati analizzati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO). Gli stati dell'Europa occidentale mostrano un trend in calo, in contrasto con gli stati dell'Europa orientale, i quali mostrano un netto incremento della percentuale di decessi per ictus⁴⁰.

2.4 Iipertensione e rischio cardiovascolare globale

Per un lungo periodo, le linee guida sull'ipertensione si sono focalizzate sui valori di BP come l'unica o la principale variabile determinante la necessità e la tipologia del trattamento. Nel 1994 ESC, ESH e la Società Europea dell'Aterosclerosi (EAS) hanno redatto congiuntamente le raccomandazioni sulla coronaropatia (CHD) nella pratica clinica⁴¹, sottolineando la necessità della prevenzione della CHD mediante la quantificazione del rischio

CV totale (o globale). Tale approccio appare oggi ampiamente condiviso ed è stato integrato nelle linee guida ESH/ESC 2003 e 2007 per il trattamento dell'ipertensione^{1,2}. Questo concetto è basato sull'evidenza che solo una piccola frazione di ipertesi presenta un incremento isolato dei valori di BP, mentre la stragrande maggioranza mostra anche altri fattori di rischio CV. Inoltre, quando presenti contemporaneamente, l'ipertensione ed altri fattori di rischio CV possono potenziarsi a vicenda, risultando in un maggior rischio CV rispetto alla somma dei singoli componenti. Infine nei soggetti ad alto rischio, la terapia antipertensiva (inizio e trattamento intensivo, impiego di terapia di combinazione, ecc.; vedi paragrafi 4, 5, 6 e 7), così come altri trattamenti, può essere differente da quella attuata nei soggetti a basso rischio. Esiste l'evidenza che nei soggetti ad alto rischio CV il controllo pressorio risulti più difficile e richieda più frequentemente l'associazione di farmaci antipertensivi con altre terapie, come un trattamento ipolipemizzante aggressivo. L'approccio terapeutico dovrebbe considerare il rischio CV totale in aggiunta ai livelli di BP al fine di poter sfruttare appieno il rapporto costo/beneficio della gestione dell'ipertensione.

2.4.1 Valutazione del rischio cardiovascolare globale

La valutazione del rischio CV totale è semplice in particolari sottogruppi di pazienti, quali quelli che presentano precedenti eventi CV, diabete, CHD o con singoli fattori di rischio particolarmente severi. In tutte queste condizioni, il rischio CV totale risulta essere elevato o molto elevato, richiedendo l'impostazione di interventi finalizzati alla riduzione del rischio. Comunque, un ampio numero di pazienti con ipertensione non appartengono a nessuna delle condizioni citate e l'identificazione dei soggetti a rischio basso, moderato, alto o molto alto richiede l'impiego di modelli per stimare il rischio CV totale, così da poter scegliere l'approccio terapeutico più adeguato.

Sono stati sviluppati alcuni modelli computerizzati per la stima del rischio CV totale⁴¹⁻⁴⁸. I limiti e i pregi di tale approccio sono stati oggetto di una recente revisione critica⁴⁹. Il modello Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) è stato sviluppato basandosi su ampi studi di coorte europei. Il modello stima il rischio di mortalità CV (e non solamente coronarica) a 10 anni basandosi su età, sesso, abitudine al fumo, colesterolo totale e SBP⁴³. Il modello SCORE permette di calibrare le carte del rischio per i singoli paesi, come è stato fatto

per numerosi stati europei. A livello internazionale sono stati prodotti due set di carte del rischio, uno per le popolazioni ad alto e uno per quelle a basso rischio CV. La versione elettronica ed interattiva dello SCORE, conosciuta come Heart-Score (disponibile sul sito www.heartscore.org), è stata adattata per valutare l'impatto del colesterolo HDL sul rischio CV.

Le carte del rischio ed il loro corrispettivo elettronico possono aiutare il medico nella stratificazione del rischio e nella gestione del paziente anche se devono essere interpretate alla luce delle conoscenze e dell'esperienza del medico, in particolare devono essere tenute presenti le condizioni socio-sanitarie di ciascun paese. Inoltre, non è a tutt'oggi verificato l'assunto che la valutazione del rischio CV totale si traduca in un outcome clinico migliore rispetto ad altre strategie.

Il rischio può essere più elevato rispetto a quanto indicato nelle carte in:

- Soggetti sedentari ed in quelli con obesità centrale nei quali l'incremento del rischio relativo associato al sovrappeso è maggiore nei soggetti giovani rispetto a quelli anziani.
- Ceti sociali inferiori e minoranze etniche.
- Soggetti con elevate glicemie a digiuno e/o con test di tolleranza al glucosio alterato, anche se non rientrano nei criteri per la diagnosi di diabete mellito.
- Individui con elevati valori di trigliceridi, fibrinogeno, apolipoproteina B, lipoproteina(a) e proteina C ad alta sensibilità.
- Soggetti con familiarità per malattia cardiovascolare (CVD) prematura (prima dei 55 anni per gli uomini e 65 per le donne).

Nella valutazione lo SCORE fornisce il rischio assoluto di mortalità CV a 10 anni. Essendo legato all'età, nei pazienti giovani il rischio CV totale assoluto in presenza di elevati valori di BP con fattori di rischio CV associati può essere basso. Comunque, questa condizione, se non adeguatamente trattata, può portare a condizioni ad alto rischio CV parzialmente irreversibili nel giro di qualche anno. Nei soggetti giovani la scelta terapeutica dovrebbe essere guidata dalla quantificazione del rischio relativo o dalla stima dell'età CV. Le carte del rischio relativo sono disponibili nelle linee guida sulla prevenzione delle CVD nella pratica clinica delle Società Europee⁵⁰, che possono rivelarsi utili nella valutazione di pazienti giovani.

Particolare enfasi è stata data all'identificazione del OD asintomatico, infatti le modificazioni asintomatiche della struttura e/o della funzione di alcuni organi legate all'ipertensione sono espressione della progressione

della patologia nel *continuum* CV conducendo ad un maggior incremento del rischio CV rispetto a quello semplicemente legato alla presenza dei fattori di rischio. Una sezione separata (paragrafo 3.7) è dedicata alla ricerca del OD asintomatico⁵¹⁻⁵³. In questa sezione sono discusse le evidenze relative all'incremento del rischio per ogni alterazione subclinica.

Per oltre un decennio, le linee guida internazionali per il trattamento dell'ipertensione (le linee guida 1999 e 2003 della WHO/Società Internazionale dell'Ipertensione Arteriosa e le linee guida ESH/ESC 2003 e 2007)^{1,2,54,55} hanno stratificato il rischio CV in diverse categorie in base ai livelli di BP, fattori di rischio CV, OD asintomatico e presenza di diabete, o CVD sintomatica o nefropatia cronica (CKD). Un simile approccio è stato impiegato nelle linee guida ESC 2012 sulla prevenzione⁵⁰. La classificazione in rischio basso, moderato, alto e molto alto è riportata nelle presenti linee guida e si riferisce al rischio a 10 anni di mortalità CV, come definita dalle linee guida ESC 2012 (Figura 1)⁵⁰. I fattori su cui è basata la stratificazione del rischio sono schematizzati nella Tabella 4.

2.4.2 Limiti dell'approccio

Tutti i modelli attualmente disponibili per la stratificazione del rischio CV hanno dei limiti. Il significato del OD come determinante del rischio globale è dipendente da come esso è stato attentamente valutato, basandosi sulle

indagini disponibili. Vi sono inoltre limiti concettuali. Non si deve dimenticare che il razionale della stima del rischio CV totale è quello di impiegare nel modo migliore le limitate risorse economiche per prevenire le CVD. Inoltre la stratificazione del rischio globale è spesso usata da servizi sanitari pubblici o privati per stabilire soglie di trattamento. Deve essere ricordato che tutti i cut-off impiegati per definire il rischio CV sono arbitrari. Ciò vale anche per l'impiego di valori soglia, che quando superati portano all'attuazione di interventi intensivi contrariamente alla mancanza di intervento quando i valori si mantengono nella norma. Infine, l'età esercita un effetto importante sui modelli di rischio CV totale. Tale effetto è così spiccato che un giovane adulto (particolarmente se di sesso femminile) difficilmente raggiungerà un elevato rischio anche in presenza di un fattore di rischio maggiore ed un evidente aumento del rischio relativo. Al contrario, molti anziani (ad esempio gli ultrasettantenni) raggiungono un rischio elevato a fronte un lieve incremento del rischio relativo rispetto ad un loro pari. La conseguenza è che la maggior parte delle risorse sono concentrate nei soggetti anziani, le cui aspettative di vita sono ridotte nonostante l'intervento terapeutico. Al contrario, poche risorse sono destinate ai soggetti giovani con un rischio relativo elevato nonostante il fatto che, in assenza di trattamento, l'esposizione a lungo termine ad un rischio elevato può portare nell'arco di alcuni anni a situazioni parzialmente irreversibili ad alto rischio, con una potenziale riduzione delle aspettative di vita.

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

Figura 1. Stratificazione del rischio CV globale basso, moderato, alto e molto alto in relazione ai valori di SBP e DBP e alla prevalenza di RF, OD asintomatico, diabete, stadio di CKD o CVD sintomatica. I soggetti con BP clinica normale, ma elevati valori di BP al di fuori dell'ambiente medico (ipertensione mascherata) hanno un rischio CV simile a quello riscontrato nell'iperteso. I soggetti con valori di BP clinica elevati ma normale BP al di fuori dell'ambiente medico (ipertensione da camice bianco), anche se vi è associato diabete, OD, CVD o CKD, presentano un minor rischio rispetto all'iperteso stabile per gli stessi valori di BP.

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.

Tabella 4. Fattori, diversi dalla pressione arteriosa clinica, che influenzano la prognosi ed usati per la stratificazione del rischio cardiovascolare totale nella Figura 1

Fattori di rischio
Sesso maschile
Età (uomini ≥55 anni; donne ≥65 anni)
Fumo
Dislipidemia
Colesterolo totale >4.9 mmol/L (190 mg/dL), e/o
Colesterolo LDL >3.0 mmol/L (115 mg/dL), e/o
Colesterolo HDL: uomini <1.0 mmol/L (40 mg/dL), donne <1.2 mmol/L (46 mg/dL), e/o
Trigliceridi >1.7 mmol/L (150 mg/dL)
Glicemia a digiuno 5.6-6.9 mmol/L (102-125 mg/dL)
Test da carico al glucosio alterato
Obesità [BMI ≥30 kg/m ² (altezza ²)]
Obesità addominale (circonferenza addominale: uomini ≥102 cm; donne ≥88 cm) (in caucasici)
Anamnesi familiare di CVD prematura (uomini età <55 anni; donne età <65 anni)
Danno d'organo asintomatico
Pressione pulsatoria (nell'anziano) ≥60 mmHg
L'VH elettrocardiografica (indice Sokolow-Lyon >3.8 mV; RaVL >1.1 mV; prodotto del voltaggio di Cornell e durata del QRS >244 mV*ms), o
L'VH ecocardiografica [LVM indicizzata: uomini >115 g/m ² ; donne >95 g/m ² (BSA)] ^a
Ispessimento carotideo (IMT >0.9 mm) o placca
PWV carotido-femorale >10 m/s
Indice caviglia-braccio <0.9
CKD con eGFR 30-60 mL/min/1.73 m ²
Microalbuminuria (30-300 mg/24 h), o rapporto albuminuria/creatinuria (30-300 mg/g; 3.4-34 mg/mmol) (preferibilmente sull'esame spot delle urine)
Diabete mellito
Glicemia a digiuno ≥7.0 mmol/L (126 mg/dL) a due misurazioni ripetute, e/o
HbA _{1c} >7% (53 mmol/mol), e/o
Glicemia postcarico >11.0 mmol/L (198 mg/dL)
Malattia CV o renale accertata
Cerebrovasculopatia: ictus ischemico; emorragia cerebrale, TIA
CHD: infarto miocardico, angina, rivascolarizzazione miocardica con PCI o CABG
Scompenso cardiaco, incluso lo scompenso cardiaco con EF conservata
Arteriopatia periferica degli arti inferiori sintomatica
CKD con eGFR <30 mL/min/1.73 m ² (BSA); proteinuria (>300 mg/24h)
Retinopatia avanzata: emorragie o essudati, papilledema

BMI, indice di massa corporea; BP, pressione arteriosa; BSA, superficie corporea; CABG, bypass aortocoronarico; CHD, coronaropatia; CKD, nefropatia cronica; CV, cardiovascolare; CVD, malattia cardiovascolare; EF, frazione di eiezione; eGFR, filtrato glomerulare stimato; HbA_{1c}, emoglobina glicata; IMT, ispessimento mio-intimale; L'VH, ipertrofia ventricolare sinistra; LVM, massa ventricolare sinistra; PCI, procedura coronarica percutanea; PWV, velocità onda di polso; TIA, attacco ischemico transitorio.

^aRischio massimo per L'VH concentrica: aumento della LVM con un rapporto spessore/raggio >0.42.

2.4.3 Riassunto delle raccomandazioni per la valutazione del rischio cardiovascolare globale

VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b	Ref ^c
In soggetti asintomatici con ipertensione ma senza CVD, CKD e diabete è raccomandata come requisito minimo la stratificazione del rischio usando il modello SCORE.	I	B	43
Essendo presente l'evidenza che il OD predice la mortalità CV indipendentemente dallo SCORE, si dovrebbe considerare la ricerca del OD, specie in individui a rischio moderato.	Ila	B	51,53
È raccomandato che le decisioni terapeutiche si basino sui livelli iniziali di rischio CV globale.	I	B	41,42, 50

^a Classe della raccomandazione.

^b Livello di evidenza.

^c Referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

3. Valutazione diagnostica

La valutazione iniziale dei pazienti con ipertensione dovrebbe (a) confermare la diagnosi di ipertensione, (b) identificare le cause di ipertensione secondaria e (c) valutare il rischio CV, il OD e le condizioni cliniche associate. Ciò richiede la rilevazione della BP, la raccolta dell'anamnesi familiare, l'esame obiettivo, gli esami di laboratorio ed ulteriori test diagnostici. Alcuni esami sono indicati in tutti i pazienti, altri solo in alcuni gruppi specifici.

3.1 Misurazione della pressione arteriosa

3.1.1 Pressione arteriosa clinica

Attualmente la BP non può essere più misurata in molti, se non in tutti, i paesi europei impiegando uno sfigmomanometro a mercurio. Al suo posto vengono utilizzati sfigmomanometri semiautomatici auscultatori od oscillometrici. Questi apparecchi dovrebbero essere validati seguendo protocolli standardizzati e la loro accuratezza dovrebbe essere verificata periodicamente da un laboratorio tecnico⁵⁶. La misurazione al braccio è da preferire, ed il bracciale e la camera d'aria devono essere adatti alla circonferenza dell'arto. In caso di presenza di elevata e costante differenza di SBP (>10 mmHg) tra i due arti, asso-

ciata ad un aumento del rischio CV⁵⁷, deve essere considerata la pressione più elevata. La differenza dovrebbe essere dimostrata mediante la misurazione simultanea tra gli arti, se la rilevazione viene ottenuta mediante misurazioni sequenziali la differenza potrebbe essere dovuta alla variabilità della BP. Nei soggetti anziani, nei pazienti diabetici ed in altre condizioni in cui l'ipotensione ortostatica può essere frequente o sospettata è raccomandato misurare la BP 1 e 3 min dopo l'assunzione della postura eretta. L'ipotensione ortostatica, che è definita come una caduta della SBP ≥ 20 mmHg o della DBP ≥ 10 mmHg entro 3 min dall'assunzione dell'ortostatismo, è caratterizzata da una peggior prognosi per mortalità ed eventi CV^{58,59}. Se disponibile, la registrazione automatica di multipli valori della BP in ambulatorio ottenuti ponendo il paziente seduto in una stanza isolata può essere considerata un approccio utile per migliorare la riproducibilità e rendere i valori di BP clinici più vicini a quelli della pressione diurna dell'ABPM o dell'HBPM^{60,61}. La misurazione della BP deve sempre essere associata alla misurazione della frequenza cardiaca, perché la frequenza cardiaca a riposo rappresenta un fattore predittivo indipendente di morbilità e mortalità CV in alcune condizioni patologiche, tra cui l'ipertensione^{62,63}. Le istruzioni per una corretta valutazione della BP clinica sono riassunte nella Tabella 5.

3.1.2 Pressione arteriosa al di fuori dell'ambulatorio medico

Il principale vantaggio del monitoraggio dei valori di BP non in ambiente ambulatoriale è rappresentato dall'aver un elevato numero di registrazioni della BP al di fuori dell'ambiente medico. Esse riflettono meglio i valori di BP reali del soggetto. La pressione rilevata al di fuori dell'ambiente medico è generalmente valutata mediante ABPM o HBPM, quest'ultima automisurata. Si devono ricordare alcuni (pochi) principi generali per questi due tipi di misurazione, oltre a quanto già detto per la BP clinica⁶⁴⁻⁶⁷:

- La procedura dovrebbe essere adeguatamente spiegata al paziente, con istruzioni sia verbali che scritte; in aggiunta, l'automisurazione richiede un training appropriato da effettuarsi sotto supervisione medica.
- L'interpretazione dei risultati deve prendere in considerazione che la riproducibilità delle misurazioni pressorie domiciliari ed ambulatorie è ragionevolmente buona per la media delle 24 ore, diurna e notturna ma risulta inferiore per periodi più brevi all'interno delle 24 ore e per gli indici derivati e più complessi⁶⁸.

Tabella 5. Misurazione della pressione arteriosa clinica

Quando si misura la BP in ambulatorio, si dovrebbe prestare attenzione a:

- Consentire ai pazienti di sedersi per 3-5 min prima di iniziare le misurazioni.
- Rilevare almeno due misurazioni della BP, in posizione seduta, distanziate tra loro da 1-2 min. Effettuare ulteriori rilevazioni se le prime due sono molto diverse. Si consideri la BP media, se ritenuto opportuno.
- Effettuare rilevazioni ripetute di BP per migliorare l'accuratezza in pazienti con aritmie, come la fibrillazione atriale.
- Usare un bracciale di dimensioni standard (12-13 cm di altezza e 35 cm di lunghezza), ma disporre di bracciali più grandi o più piccoli nel caso rispettivamente di soggetti obesi o magri.
- Avere il bracciale a livello del cuore, qualunque sia la posizione del paziente.
- Nell'adottare il metodo auscultatorio, utilizzare il I e V (scomparsa) tono di Korotkoff per identificare rispettivamente la BP sistolica e diastolica.
- Misurare alla prima visita la BP ad entrambe le braccia per rilevare eventuali differenze pressorie. In questo caso, considerare il valore più alto come riferimento.
- Misurare alla prima visita la BP 1 e 3 min dopo l'assunzione della posizione eretta in soggetti anziani, pazienti diabetici, e in altre condizioni in cui l'ipotensione ortostatica può essere frequente o sospetta.
- Rilevare, nel caso di misurazione della BP convenzionale, la frequenza cardiaca al polso con metodica palpatoria (almeno 30 s) dopo la seconda misurazione in posizione seduta.

BP, pressione arteriosa.

- ABPM e HBPM offrono informazioni in qualche modo differenti sull'andamento dei valori di BP e del rischio del soggetto. Le due metodiche dovrebbero essere considerate come complementari, piuttosto che alternative. La corrispondenza tra le misure ottenute con ABPM e HBPM è parziale ed in alcuni casi totale.
- La misurazione ottenuta della pressione clinica è solitamente maggiore rispetto alla pressione ambulatoria o domiciliare e la differenza aumenta all'aumentare della pressione clinica. I valori di cut-off per la definizione di ipertensione per la pressione ambulatoria e domiciliare, in accordo con il Gruppo di Lavoro dell'ESH sul Monitoraggio della BP, sono riportati nella Tabella 6⁶⁴⁻⁶⁷.
- Gli strumenti dovrebbero essere valutati e validati secondo standard internazionali e dovrebbero essere mantenuti in modo corretto con periodiche calibrizioni; al massimo ogni 6 mesi. Le indicazioni in merito alle validazioni possono essere ottenute da siti web dedicati.

Tabella 6. Definizione di ipertensione con i livelli di pressione arteriosa (BP) clinica e al di fuori dell'ambiente medico

Categoria	BP sistolica (mmHg)		BP diastolica (mmHg)
BP clinica	≥140	e/o	≥90
BP ambulatoria			
Diurna (o veglia)	≥135	e/o	≥85
Notturna (o sonno)	≥120	e/o	≥70
24 ore	≥130	e/o	≥80
BP domiciliare	≥135	e/o	≥85

3.1.2.1 Pressione arteriosa ambulatoria

3.1.2.1.1 Aspetti metodologici. Un ampio numero di aspetti metodologici sono stati presi in considerazione dal Gruppo di Lavoro sul Monitoraggio della BP dell'ESH^{64,65}. Nel corso dell'ABPM il paziente indossa per un periodo di 24-25 ore, solitamente sul braccio non dominante, un apparecchio portatile per la misurazione della BP così da avere informazioni sul profilo pressorio durante le attività diurne e durante il riposo notturno. Al momento dell'applicazione dell'apparecchio, la differenza tra la registrazione effettuata dall'apparecchio e quella dell'operatore non dovrebbe superare i 5 mmHg. Nel caso la differenza fosse maggiore, si dovrebbe rimuovere lo strumento e riposizionarlo. Il paziente deve essere istruito a eseguire le normali attività quotidiane ma senza compiere esercizi troppo intensi e, nel momento del gonfiaggio, a non effettuare movimenti e a mantenere il braccio a livello del cuore. Al paziente deve essere chiesto di riportare informazioni sui disturbi o gli eventi che possono influenzare la BP su un diario dedicato. Su di esso verrà inoltre indicato l'orario dell'assunzione dei farmaci, dei pasti e l'orario del periodo di sonno. Nella pratica clinica, le misurazioni sono solitamente programmate ogni 15 min durante il periodo diurno e 30 min durante la notte; intervalli di registrazione maggiori andrebbero evitati perché possono ridurre l'accuratezza della stima della BP delle 24 ore⁶⁹. Sarebbe raccomandabile che le misure venissero effettuate con la stessa frequenza durante il giorno e la notte, per esempio ogni 20 min. Le misurazioni ottenute vengono quindi scaricate dall'apparecchio al computer e viene effettuata l'analisi dei dati. Per essere considerato valido, almeno il 70% delle misurazioni devono essere presenti sia per il periodo diurno che notturno; se la percentuale è inferiore il monitoraggio deve essere ripetuto. Il riconoscimento di artefatti di lettura e di false letture è stato oggetto di discussione tra

esperti. Se sono presenti sufficienti misurazioni valide l'editing può non essere considerato necessario e solo le misure chiaramente erranee devono essere escluse dall'analisi. Si deve notare che le registrazioni possono non essere accurate quando il ritmo cardiaco è irregolare⁷⁰.

3.1.2.1.2 Pressione diurna, notturna e delle 24 ore. In aggiunta al grafico, la media diurna, notturna e delle 24 ore rappresentano le variabili più comunemente impiegate nella pratica clinica. Le medie diurna e notturna possono essere calcolate dal diario sulla base degli orari di addormentamento e risveglio. Un'alternativa è rappresentata dall'impiego di brevi periodi prefissati per l'addormentamento ed il risveglio – che differiscono da paziente a paziente – che vengono eliminati. Per esempio è stato dimostrato che i valori medi di BP diurna dalle 10 di mattina alle 8 di sera e di BP notturna da mezzanotte alle 6 di mattina corrispondono sostanzialmente ai reali valori pressori in condizioni di veglia-sonno⁷¹. Sono stati proposti intervalli diversi da questo, ad esempio dalle 9 di mattina alle 9 di sera e dall'una alle 6 di mattina rispettivamente. Nel caso di impiego di differenti intervalli di misurazione viene raccomandato che la media delle 24 ore venga calibrata per l'intervallo tra le misurazioni o che venga calcolata la media delle medie orarie. Ciò consente di evitare la sovrastima della media delle 24 ore⁷².

Il rapporto notte/giorno rappresenta il rapporto tra BP media notturna e diurna. La pressione si riduce fisiologicamente durante la notte – tale fenomeno è definito “dipping”. Sebbene il grado del decremento pressorio notturno abbia una distribuzione normale nella popolazione, vi è accordo generale che il fisiologico calo notturno sia >10% rispetto alla pressione diurna (rapporto pressione notte/giorno <0.9). Tale valore viene accettato come limite arbitrario per definire un soggetto come “dipper”. Recentemente sono state proposte diverse categorie: 1) assenza del fenomeno “dipping”, cioè l'aumento della BP notturna (rapporto >1.0), 2) “dipping” lieve (0.9 < rapporto ≤1.0); “dipping” (0.8 < rapporto ≤0.9) e 3) “dipping” estremo (0.9 < rapporto ≤1.0). Bisogna tuttavia ricordare che la riproducibilità di tale indice è limitata^{73,74}. Possibili ragioni per l'assenza del “dipping” sono i disturbi nel sonno, la sindrome delle apnee notturne, l'obesità, l'elevata assunzione di sale in soggetti sensibili al sodio, l'ipertensione ortostatica, la disfunzione autonoma, la CKD, la neuropatia diabetica e l'età avanzata.

3.1.2.1.3 Analisi addizionali. Molteplici sono gli indici che possono essere calcolati dalle registrazioni ABPM⁷⁵⁻⁸¹, fra cui la variabilità della BP⁷⁵, il “morning surge”^{76,77,81}, il ca-

rico pressorio⁷⁸ e l'indice di rigidità arteriosa ambulatoria^{79,80}. Tuttavia, il valore predittivo addizionale fornito da tali indici non è ancora chiaro e devono pertanto essere considerati come indici sperimentali senza impiego nella routine clinica. Alcuni di questi indici sono spiegati in dettaglio nelle linee guida e nel documento specifico dell'ESH^{64,65}. In tale documento è inoltre possibile trovare informazioni sui servizi per i software ABPM raccomandati nella pratica clinica, che includono la necessità di un referto clinico standardizzato, un referto interpretativo ed uno che ne permetta il paragone rispetto a precedenti esami ed infine uno di ricerca che offra una serie di parametri aggiuntivi come quelli identificati precedentemente.

3.1.2.1.4 Significato prognostico della pressione ambulatoria. Diversi studi hanno dimostrato che nei pazienti ipertesi l'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH), l'ispessimento mio-intimale (IMT) carotideo e altri marker di OD correlino meglio con la BP ambulatoria rispetto quella clinica^{82,83}. Inoltre, esiste una chiara evidenza che la media della BP delle 24 ore abbia una maggior relazione con gli eventi e la mortalità rispetto alla BP clinica⁸⁴⁻⁸⁷. In alcuni studi la BP clinica accuratamente misurata è dotata di un valore predittivo simile a quello della BP ambulatoria⁸⁷. Dati ottenuti da metanalisi di studi osservazionali pubblicati e di dati individuali⁸⁸⁻⁹⁰ comunque dimostrano che la BP ambulatoria in generale rappresenta un predittore di rischio CV, quali eventi coronarici morbosi o mortali ed ictus, più sensibile rispetto alla BP clinica. La superiorità della BP ambulatoria è stata dimostrata nella popolazione generale, nei giovani ed anziani, in uomini e donne, in ipertesi trattati e non, in pazienti ad alto rischio e con patologia CV o renale⁸⁹⁻⁹³. Gli studi che hanno considerato nel modello statistico sia la pressione diurna che quella notturna hanno evidenziato come la pressione notturna sia un predittore più forte rispetto a quella diurna^{90,94}. Il rapporto notte/giorno è un predittore significativo di outcome CV clinico ma possiede uno scarso valore prognostico aggiuntivo rispetto alla BP delle 24 ore^{94,95}. In merito al pattern pressorio delle 24 ore, l'evidenza più costante è che l'incidenza degli eventi CV sia maggiore nei pazienti con una minor caduta pressoria notturna rispetto a quelli con maggior calo^{89,91,92,95,96}. È tuttavia da tenere presente che la ridotta riproducibilità di questo fenomeno limita l'affidabilità dei risultati tra i gruppi con piccole differenze nel grado di ipotensione notturna^{89,91,92,95}. I soggetti con "dipping" marcato possono avere un aumentato rischio di ictus⁹⁷. Comunque, i dati sull'aumentato rischio CV nei "dipper" estremi non sono univoci e quindi il significato clinico di questo fenomeno rimane per ora incerto^{89,95}.

3.1.2.2 Monitoraggio pressione domiciliare

3.1.2.2.1 Aspetti metodologici. Il Gruppo di Lavoro ESH sul Monitoraggio della BP ha proposto una serie di raccomandazioni per l'HBPM^{66,67}. La tecnica solitamente richiede un misuratore semi-automatico della BP, ma in alcuni pazienti può essere utile l'aiuto di un sanitario o di un membro della famiglia addestrato alla procedura. Gli strumenti che vengono applicati al polso non sono al momento raccomandati, ma il loro impiego può essere giustificato in un soggetto obeso con una circonferenza estremamente ampia del braccio. Per la valutazione diagnostica la BP dovrebbe essere misurata quotidianamente per almeno 3-4 giorni e preferibilmente per 7 giorni consecutivi; al mattino così come alla sera. La BP dovrebbe essere misurata in una stanza tranquilla, a paziente seduto con schiena e braccio supportati, dopo 5 min di riposo registrando la media di due misurazioni, intervallate da 1-2 min; i risultati devono essere riportati su un diario standardizzato immediatamente dopo ogni misurazione. Tuttavia, i valori di BP riportati dai pazienti possono non essere sempre affidabili, ma tale limite può essere superato interrogando la memoria di un apparecchio predisposto. La pressione domiciliare è la media di queste misurazioni con l'esclusione dei valori del primo giorno. L'impiego di telemonitor e di applicazioni per smartphone per l'HBPM può essere di ulteriore aiuto^{98,99}. L'interpretazione dei risultati dovrebbe essere sempre sotto la stretta guida del medico. Quando confrontata con la BP clinica, l'HBPM offre la valutazione di multiple misurazioni distribuite su più giorni, o periodi ancora più lunghi, misurati nell'ambiente del paziente. Confrontata con l'ABPM, essa offre misurazioni su un periodo esteso e la variabilità della BP giorno per giorno risulta poco costosa¹⁰⁰, maggiormente disponibile e più facilmente ripetibile. Comunque, a differenza dell'ABPM, essa non offre informazioni sulla BP durante la routine quotidiana, le attività diurne e durante il sonno o la quantificazione della variabilità a breve termine¹⁰¹.

3.1.2.2.2 Significato prognostico della BP domiciliare. La BP domiciliare è più strettamente correlata al OD indotto dall'ipertensione arteriosa rispetto alla BP clinica, particolarmente per la LVH^{82,83}. Recenti metanalisi condotte sui pochi studi prospettici nella popolazione generale, nei servizi sanitari di primo livello e negli ipertesi, il livello predittivo di mortalità e morbilità CV della BP domiciliare è risultato superiore alla BP clinica^{102,103}. Studi in cui sono stati effettuati sia l'ABPM che l'HBPM dimostrano che la BP domiciliare correla allo stesso mo-

do di quella ambulatoria con il OD^{82,83} e che il significato prognostico, dopo correzione per età e sesso, della BP domiciliare è simile a quello della BP ambulatoria^{104,105}.

3.1.3 *Ipertensione da camice bianco* (o clinica isolata) e ipertensione mascherata (o ambulatoria isolata)

La pressione clinica è normalmente più elevata rispetto alla pressione misurata al di fuori dello studio medico. Questo fenomeno viene imputato ad una risposta di allarme, all'ansia e/o ad una risposta condizionata a una situazione inusuale¹⁰⁶. Anche il fenomeno noto come regressione dei valori verso la media può giocare un ruolo. Sebbene possano essere interessati alcuni fattori coinvolti nella modulazione della BP, sia nello studio medico che al di fuori¹⁰⁷, la differenza tra le due è solitamente denominata – sebbene qualche volta impropriamente – come “effetto camice bianco”^{107,108}, dove sia “camice bianco” o “isolata nello studio medico” o “ipertensione clinica isolata” fanno riferimento alla condizione in cui la BP è elevata nello studio medico a ripetute visite mentre una pressione tra quella ABPM o quella HBPM è nella norma. Viceversa, la pressione può essere normale nello studio medico ed anormalmente elevata al di fuori dell'ambiente medico, e in questo caso viene definita “mascherata” o “ipertensione ambulatoria isolata”. I termini di “vera normotensione” o “costante normotensione” e di “ipertensione sostenuta” sono usati quando entrambi i tipi di BP misurati sono rispettivamente normali o anormali. I valori limite della pressione clinica sono convenzionalmente di 140/90 mmHg, la maggior parte degli studi in merito all'ipertensione da camice bianco o mascherata impiegano valori limite di 135/85 mmHg per la pressione fuori dall'ambulatorio medico durante il giorno o per la pressione domiciliare e 130/80 mmHg per la pressione delle 24 ore. Si deve notare che non vi è pieno accordo nel definire le condizioni di ipertensione da camice bianco e mascherata quando diagnosticate o con HBPM o ABPM¹⁰¹. Si raccomanda l'impiego del termine “ipertensione da camice bianco” e “ipertensione mascherata” solo per definire soggetti non trattati.

3.1.3.1 *Ipertensione da camice bianco*

Sulla base di 4 studi di popolazione, la prevalenza media complessiva dell'ipertensione da camice bianco è del 13% (range 9-16%) ed ammonta a circa il 32% (range 25-46%) degli ipertesi in questi studi¹⁰⁹. Le variabili correlate all'aumento della prevalenza dell'ipertensione da camice bianco sono: età, sesso femminile e assenza di abitudine al fumo. La prevalenza è minore in caso di presenza di

OD, o quando la BP clinica è basata su ripetute valutazioni, o quando misurata da un infermiere o da altro personale sanitario^{110,111}. La prevalenza è inoltre correlata ai livelli di pressione clinica: per esempio, la percentuale di ipertesi da camice bianco è di circa il 55% nell'ipertensione di grado 1 e solamente del 10% tra gli ipertesi di grado 3¹¹⁰. Il OD è meno frequente nei soggetti con ipertensione da camice bianco rispetto a quelli con ipertensione sostenuta, e studi prospettici hanno costantemente dimostrato che ciò vale anche per gli eventi CV^{105,109,112,113}. Non è ancora chiaro se i soggetti con ipertensione da camice bianco possano essere considerati simili ai normotesi, perché in alcuni studi il rischio CV a lungo termine di questa condizione è risultato essere intermedio rispetto all'ipertensione sostenuta e la vera normotensione¹⁰⁵. Nelle metanalisi il rischio non differisce in modo significativo dalla vera normotensione dopo aggiustamento per età, sesso e altre covariate^{109,112,113}. Esiste la possibilità che, essendo l'ipertensione da camice bianco spesso trattata, la riduzione della BP clinica induca una riduzione degli eventi CV¹¹². Altri fattori da considerare sono che, confrontati ai veri normotesi, gli ipertesi da camice bianco presentano (a) una pressione al di fuori dello studio medico più alta^{105,109}, (b) una maggiore incidenza di OD asintomatico, come LVH¹¹⁴ e (c) un rischio metabolico, con sviluppo a lungo termine di diabete e progressione della condizione verso l'ipertensione stabile più elevato^{115,116}. È raccomandato che la diagnosi di ipertensione da camice bianco venga confermata entro 3-6 mesi, e che questi pazienti vengano controllati e seguiti con attenzione, includendo ripetute misurazioni pressorie extra-ambulatoriali (vedi paragrafo 6.1).

3.1.3.2 *Ipertensione mascherata*

La prevalenza media di ipertensione mascherata (caratterizzata da una pressione clinica normale ma da una ABPM e/o HBPM elevata) negli studi di popolazione è del 13% (range 10-17%)¹⁰⁹. Alcuni fattori possono indurre questa condizione, quali la giovane età, il sesso maschile, il fumo, il consumo di alcool, l'attività fisica, l'ipertensione indotta dall'esercizio, l'ansia, lo stress lavorativo, l'obesità, il diabete, la CKD e la storia familiare di ipertensione e la prevalenza è maggiore quando la BP clinica è nel range normale-alto¹¹⁷. L'ipertensione mascherata è frequentemente associata ad altri fattori di rischio tra cui il OD asintomatico e l'aumentato rischio di diabete e di ipertensione sostenuta¹¹⁴⁻¹¹⁹. Metanalisi di studi prospettici indicano che l'incidenza di eventi CV è circa 2 volte maggiore rispetto a quanto osservato nella vera normotensione e che è simile all'incidenza dell'iperten-

sione sostenuta^{109,112,117}. Il fatto che l'ipertensione mascherata sia largamente non diagnosticata e non trattata può contribuire a questo risultato. Nei pazienti diabetici l'ipertensione mascherata è associata ad un aumentato rischio di nefropatia, specialmente quando l'aumento della BP è prevalente nelle ore notturne^{120,121}.

3.1.4 Indicazioni cliniche per la misurazione della pressione arteriosa al di fuori dell'ambulatorio medico

È universalmente accettato che la BP rilevata al di fuori dello studio medico sia un importante parametro, addizionale alla BP convenzionale, che rimane tuttavia il "gold standard" per lo screening, la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione. L'importanza dei valori di BP clinica, comunque, deve essere valutata considerando anche i suoi limiti. Sebbene vi siano importanti differenze tra ABPM e HBPM, la scelta tra le due metodiche può, al principio, dipendere dalla disponibilità, facilità, costo ed appropriatezza in base alla preferenza del paziente. Come valutazione iniziale, l'impiego dell'HBPM può essere più adatto nella medicina di base mentre l'ABPM per la valutazione specialistica. Comunque, sarebbe preferibile confermare i valore borderline o anormali ottenuti con HBPM mediante ABPM¹²². Quest'ultimo esame attualmente è considerato il riferimento per le pressioni rilevate al di fuori dell'ambiente medico, con il vantaggio aggiuntivo di fornire valori di BP notturni. Inoltre la maggior parte, se non tutti, i pazienti dovrebbero familiarizzare con l'automonitoraggio della BP al fine di ottimizzare il follow-up. In questo caso l'HBPM è più utile dell'ABPM. Comunque l'impiego dell'HBPM (automisurato) può non essere applicabile per decadimento cognitivo o limitazioni fisiche o può essere controindicato per uno stato ansioso o per un comportamento ossessivo. In questi casi può essere più utile l'ABPM. Le indicazioni cliniche per la misurazioni della BP fuori dall'ambulatorio a scopo diagnostico sono elencate nella Tabella 7.

3.1.5 Pressione arteriosa durante esercizio e stress di laboratorio

La BP aumenta durante l'esercizio dinamico e statico, con un aumento più pronunciato per la pressione sistolica che diastolica¹²³. Il test da sforzo coinvolge prevalentemente l'esercizio dinamico, sia quando viene impiegato il cicloergometro che il tappeto rotante. Da osservare che solo la SBP può essere misurata accuratamente con metodica non invasiva. Attualmente non vi è consenso sui valori di BP

Tabella 7. Indicazioni cliniche per la misurazione della pressione arteriosa a scopo diagnostico al di fuori dell'ambulatorio medico

Indicazioni cliniche per HBPM o ABPM

Sospetto di ipertensione da camice bianco

- Ipertensione di grado 1 alla BP clinica
- Elevati valori pressori in soggetti senza OD e con basso rischio CV

Sospetto di ipertensione mascherata

- Pressione clinica nel range normale-alto
- Normale pressione clinica in individui con OD o ad elevato rischio CV

Identificazione dell'effetto da camice bianco negli ipertesi

Marcata variabilità della BP clinica tra visite o nella stessa visita

Ipotensione autonoma, posturale, post-prandiale, indotta da farmaci o dal riposo

Elevata BP clinica o sospetta preeclampsia in donne gravide

Identificazione dei veri e falsi ipertesi resistenti

Indicazioni specifiche per ABPM

Marcata discordanza tra BP clinica e domiciliare

Valutazione del profilo "dipping"

Sospetto di ipertensione notturna o assenza del "dipping", come nei pazienti con apnee notturne, CKD o diabete

Valutazione della variabilità della BP

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; BP, pressione arteriosa; CKD, nefropatia cronica; CV, cardiovascolare; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; OD, danno d'organo.

normali in corso di esercizio fisico. In un ampio numero di studi l'ipertensione da esercizio era definita da una pressione ≥ 210 mmHg nell'uomo e ≥ 190 mmHg nella donna, ma sono state usate anche altre definizioni per classificare un'abnorme risposta pressoria all'esercizio^{124,125}. Inoltre, l'aumento della SBP in corso di un esercizio submassimale fisso è correlato alla BP pre-esercizio, all'età, alla rigidità arteriosa, all'obesità addominale ed in qualche modo è maggiore nelle donne rispetto agli uomini e minore nei soggetti allenati rispetto a quelli non¹²³⁻¹²⁷. La maggior parte – ma non tutti – gli studi hanno dimostrato che un eccessivo incremento della BP durante esercizio predice lo sviluppo di ipertensione nei soggetti normotesi indipendentemente dai valori di BP a riposo^{123,124,128}. Tuttavia, l'impiego del test da sforzo per predire lo sviluppo di ipertensione non è raccomandato in considerazione dei suoi numerosi limiti, ad esempio la mancanza di un metodo standardizzato e di definizioni. Inoltre, la relazione tra BP da sforzo e OD, come ad esempio la LVH, viene

marcatamente attenuata dopo aggiustamenti per BP a riposo ed altre covariate, sia nei soggetti normotesi che ipertesi^{123,124}. Il significato prognostico della BP da sforzo rimane ancora incerto¹²⁵, ciò può essere legato al fatto che le due componenti emodinamiche della BP cambiano in direzione opposta durante l'esercizio dinamico: le resistenze vascolari diminuiscono all'aumentare dell'output cardiaco. È possibile che il significato prognostico dei valori pressori durante esercizio sia legato a una riduzione delle resistenze sistemiche vascolari nel corso dell'esercizio, compatibile con una modificazione fisiopatologica delle arterie ed arteriole^{123,129}. Se la compromissione della vasodilatazione arteriosa si traduca o meno in un eccessivo aumento della BP può dipendere almeno in parte dalla gittata cardiaca. In soggetti normotesi e nei pazienti con ipertensione lieve con adeguato incremento della gittata cardiaca, una risposta esagerata della BP risulta predittiva di un peggior outcome a lungo termine^{125,130}. Nel caso di normali valori di BP, l'ipertensione indotta dall'esercizio può essere considerata un'indicazione all'ABPM perché si associa all'ipertensione mascherata¹³¹. D'altro canto, quando l'ipertensione risulta associata a disfunzione cardiaca e a ridotto aumento della gittata cardiaca in corso di esercizio fisico, il significato prognostico della BP durante esercizio fisico può considerarsi annullato¹²⁹. Infine, valori di BP più alti durante l'esercizio possono portare anche a una prognosi migliore, come nei soggetti sopra i 75 anni¹³³, in pazienti con sospetta patologia cardiaca¹³³, o con scompenso cardiaco¹³⁴, in cui a una maggiore BP durante l'esercizio implica una funzione sistolica relativamente preservata¹²⁵. In conclusione, i risultati pongono alcuni interrogativi sull'utilità clinica della misurazione della BP durante l'esercizio per la diagnosi e la prognosi dei pazienti con ipertensione. Comunque, il test da sforzo è utile come indicatore prognostico generale, impiegando la capacità all'esercizio e l'elettrocardiogramma (ECG). Un'eventuale alterata risposta pressoria può suggerire la necessità di esecuzione dell'ABPM. Differenti tipi di stress mentale sono stati impiegati per indurre un aumento della BP come ad esempio problemi matematici, tecnici o compiti decisionali¹²³. Comunque, questi test di laboratorio non riflettono in genere lo stress della vita reale e non sono ben standardizzati, hanno una scarsa riproducibilità e la correlazione tra la risposta della BP ai vari fattori "stressanti" è limitata. In aggiunta, è incerto se un'alterata risposta pressoria allo stress mentale predica lo sviluppo futuro di ipertensione^{123,135}. Una recente metanalisi suggerisce che un'abnorme risposta pressoria agli stress mentali acuti si associ ad effetti negativi sul futuro rischio CV – un composito di elevata BP,

ipertensione, massa ventricolare sinistra (LVM), aterosclerosi preclinica ed eventi cardiaci¹³⁶. Complessivamente i risultati suggeriscono che la misurazione della BP durante stress mentale non è di attuale utilità clinica.

3.1.6 Pressione arteriosa centrale

La misurazione della BP centrale nei soggetti ipertesi è di crescente interesse sia per il valore predittivo per gli eventi CV sia per il differente effetto dei farmaci antipertensivi sulla BP brachiale. La forma d'onda della pressione arteriosa è un valore composito dell'onda creata dalla sistole ventricolare e dall'onda riflessa¹³⁷. Dovrebbe essere analizzata a livello centrale, ovvero nell'aorta ascendente, in quanto questo rappresenta il vero carico imposto al cuore, encefalo, reni e grandi arterie. Il fenomeno della riflessione dell'onda può essere quantificato attraverso l'"augmentation index" – definito come la differenza tra il secondo ed il primo picco sistolico espresso come percentuale della pressione pulsatoria, preferibilmente aggiustato per la frequenza cardiaca. Essendo dovuto alla variabile sovrapposizione delle onde di avanzamento e riflesse dall'albero arterioso, la pressione sistolica e pulsatoria possono essere differenti dalla pressione convenzionalmente misurata a livello del braccio. Negli ultimi anni differenti metodiche, incluse la tonometria ad appianazione con funzione di trasferimento, sono state sviluppate per stimare la SBP o la pressione pulsatoria centrale dalla pressione brachiale. Queste sono state rivalutate di recente in un expert consensus document¹³⁸. Studi epidemiologici condotti all'inizio del 2000 hanno dimostrato che l'"augmentation index" e la pressione pulsatoria, misurate direttamente con la tonometria a livello carotideo, sono predittori indipendenti di mortalità CV e da tutte le cause in pazienti con ESRD¹³⁹. Una recente metanalisi ha confermato questi risultati in alcune popolazioni¹⁴⁰. Tuttavia, il valore predittivo della BP centrale quando aggiunto alla BP brachiale è marginale e non statisticamente significativo nella maggior parte degli studi¹⁴⁰. Pertanto le presenti linee guida, come le precedenti^{2,141}, considerano che, sebbene la misurazione della BP centrale e dell'"augmentation index" sia di grande interesse per analisi meccanicistiche in fisiopatologia, farmacologia e terapia, ulteriori analisi sono necessarie prima di raccomandarne l'uso routinario nella clinica. L'unica eccezione può essere l'ISH nei giovani: in alcuni di questi soggetti l'aumento della SBP al braccio può essere legata ad una maggior amplificazione dell'onda pressoria centrale mentre la BP centrale è normale¹⁴².

3.2 Anamnesi

L'anamnesi dovrebbe essere in grado di evidenziare le attuali e le precedenti misurazioni della BP, i precedenti ed attuali farmaci antipertensivi impiegati. Particolare attenzione dovrebbe essere posta agli indicatori di ipertensione secondaria. Nelle donne dovrebbe essere ricercata una storia di ipertensione correlata alla gravidanza. L'ipertensione si traduce in un aumentato rischio di complicanze renali e CV (CHD, scompenso cardiaco, ictus, PAD, morte CV), specialmente quando vi sono patologie concomitanti. È necessaria un'attenta anamnesi delle precedenti CVD in tutti i pazienti per permettere una corretta stratificazione del rischio CV globale, includendo le malattie concomitanti come il diabete, segni clinici o storia di scompenso cardiaco, CHD o PAD; cardiopatia valvolare, cardiopalmo, episodi sincopali, patologie neurologiche con particolare enfasi rivolta a ictus e/o attacchi ischemici transitori (TIA). La storia di CKD dovrebbe includere durata e tipo della patologia renale. L'abuso di nicotina e la presenza di dislipidemia dovrebbero essere segnalati. L'anamnesi familiare di ipertensione e/o CVD prematura è un importante indicatore di predisposizione familiare (genetica) di ipertensione e CVD e può portare all'esecuzione di test genetici. Dettagli sull'anamnesi familiare e clinica sono schematizzati nella Tabella 8.

3.3 Esame obiettivo

L'esame obiettivo è mirato a stabilire o verificare la diagnosi di ipertensione, definire i valori di BP attuali ed eseguire uno screening per l'ipertensione secondaria e ridefinire il rischio CV globale. La pressione deve essere misurata come schematizzato nel paragrafo 3.1.1 e dovrebbe essere ripetuta per confermare la diagnosi di ipertensione. Almeno ad una valutazione la BP dovrebbe essere misurata ad entrambi gli arti e la differenza se >20 mmHg per la SBP e/o >10 mmHg per la DBP – se confermata – dovrebbe condurre ad ulteriori accertamenti per definire possibili anomalie vascolari. In tutti i pazienti dovrebbe essere eseguita l'auscultazione cardiaca, carotidea e delle arterie renali. La presenza di soffi dovrebbe suggerire l'esecuzione di ulteriori esami (eco-color Doppler carotideo, ecocardiografia o Doppler delle arterie renali in funzione della localizzazione del soffio). Altezza, peso e circonferenza addominale dovrebbero essere misurati con il paziente in posizione eretta e dovrebbe essere calcolato il BMI. La palpazione del polso e l'auscultazione cardiaca possono rilevare anomalie. In tutti i pazienti deve essere misurata la BP

Tabella 8. Anamnesi personale e familiare

1. Durata e precedenti livelli di BP elevati, incluse le misurazioni domiciliari
2. Ipertensione secondaria
a. Anamnesi familiare di CKD (rene policistico)
b. Anamnesi di malattia renale, infezioni del tratto urinario, ematuria, abuso di analgesici (malattia del parenchima renale)
c. Assunzione di farmaci/sostanze quali contraccettivi orali, liquirizia, carbenoxolone, gocce nasali, cocaina, anfetamine, steroidi, farmaci antinfiammatori non steroidei, eritropoietina, ciclosporina
d. Episodi ripetuti di sudorazione, mal di testa, ansia, palpitazioni (feocromocitoma)
e. Episodi di debolezza muscolare e tetania (iperaldosteronismo)
f. Sintomi suggestivi di malattie della tiroide
3. Fattori di rischio
a. Anamnesi familiare e personale di ipertensione e malattie cardiovascolari
b. Anamnesi familiare e personale di dislipidemia
c. Anamnesi familiare e personale di diabete mellito (farmaci, livelli di glucosio, poliuria)
d. Tabagismo
e. Abitudini alimentari
f. Variazioni recenti di peso; obesità
g. Esercizio fisico
h. Roncopatia, apnea del sonno (informazioni anche dal compagno)
i. Basso peso alla nascita
4. Anamnesi e sintomi di danno d'organo e di malattia cardiovascolare
a. Cervello ed occhi: mal di testa, vertigini, visione alterata, TIA, deficit sensoriali o motori, ictus, rivascolarizzazione carotidea
b. Cuore: dolore toracico, mancanza di respiro, gonfiore alle caviglie, infarto miocardico, rivascolarizzazione, sincope, storia di palpitazioni, aritmie, in particolare fibrillazione atriale
c. Rene: sete, poliuria, nicturia, ematuria
d. Arterie periferiche: estremità fredde, claudicatio intermittens, assenza di dolore ai piedi, rivascolarizzazione periferica
e. Storia di roncopatia/malattia polmonare cronica/apnea del sonno
f. Disfunzione cognitiva
5. Gestione dell'ipertensione
a. Attuali farmaci antipertensivi
b. Precedenti farmaci antipertensivi
c. Livello di aderenza alla terapia
d. Efficacia ed effetti avversi dei farmaci

BP, pressione arteriosa; CKD, nefropatia cronica; TIA, attacco ischemico transitorio.

a riposo. Un aumento della frequenza cardiaca indica un aumento del rischio di patologia cardiaca. Un polso irregolare deve porre il sospetto di fibrillazione atriale, inclusa la fibrillazione atriale silente. Dettagli sull'esame obiettivo sono schematizzati nella Tabella 9.

3.4 Riassunto delle raccomandazioni su misurazione della pressione arteriosa, anamnesi ed esame obiettivo

MISURAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA, ANAMNESI ED ESAME OBIETTIVO

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b	Ref ^c
Si consiglia di ottenere un'anamnesi completa ed un esame obiettivo in tutti i pazienti con ipertensione per verificare la diagnosi, individuare le cause di ipertensione secondaria, la presenza di fattori di rischio cardiovascolare, di OD o di altre CVD.	I	C	-
Raccogliere l'anamnesi familiare per valutare se vi sia una predisposizione familiare all'ipertensione e CVD.	I	B	143,144
La BP clinica è raccomandata per lo screening e la diagnosi di ipertensione.	I	B	3
Si raccomanda che la diagnosi di ipertensione sia basata su almeno due misurazioni della BP per visita e in almeno due visite.	I	C	-
Si raccomanda di sottoporre tutti i pazienti ipertesi a palpazione del polso a riposo per determinare la frequenza cardiaca e per la ricerca di aritmie, in particolare la fibrillazione atriale.	I	B	62,63
Si dovrebbe valutare la BP fuori dallo studio medico per confermare la diagnosi di ipertensione, identificare il tipo di ipertensione, individuare episodi ipotensivi e quantificare il rischio cardiovascolare.	Ila	B	89,90, 103,105, 109,113, 117
La scelta tra ABPM o HBPM può essere effettuata sulla base dell'indicazione, disponibilità, semplicità, costo ed eventualmente preferenza del paziente.	IIb	C	-

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; BP, pressione arteriosa; CVD, malattia cardiovascolare; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; OD, danno d'organo.

^a Classe della raccomandazione.

^b Livello di evidenza.

^c Reference bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

Tabella 9. Esame obiettivo per l'ipertensione secondaria, il danno d'organo e l'obesità

Segni suggestivi di ipertensione secondaria

- Caratteristiche della sindrome di Cushing
- Stigmate cutanee di neurofibromatosi (feocromocitoma)
- Palpazione di ingrossamento dei reni (rene policistico)
- Auscultazione di soffi addominali (ipertensione renovascolare)
- Auscultazione di soffi precordiali o toracici (coartazione aortica, patologia dell'aorta, arteriopatia degli arti superiori)
- Polsi femorali iposfigmici e ritardati e ridotta BP femorale rispetto alla brachiale (coartazione aortica, patologia dell'aorta, arteriopatia degli arti superiori)
- Differenza braccio sinistro-destro di BP (coartazione aortica, stenosi dell'arteria succlavia)

Segni di danno d'organo

- Cervello: difetti motori o sensoriali
- Retina: anomalie al fundus oculi
- Cuore: III o IV tono, soffi cardiaci, aritmie, posizione dell'impulso apicale, rantoli polmonari, edema periferico
- Arterie periferiche: assenza, riduzione o asimmetria del polso, estremità fredde, lesioni ischemiche cutanee
- Carotidi: soffi sistolici

Evidenza di obesità

- Peso ed altezza
- Calcolare BMI: peso corporeo/altezza² (kg/m²)
- Circonferenza addominale misurata in posizione eretta a livello medio tra il bordo inferiore del margine costale (ultima costa) e bordo superiore della cresta iliaca

BMI, indice di massa corporea; BP, pressione arteriosa.

3.5 Indagini di laboratorio

Le indagini di laboratorio sono dirette a fornire l'evidenza della presenza o meno di fattori di rischio aggiuntivi, ricercare l'ipertensione secondaria e la presenza di OD. Le indagini dovrebbero procedere dalla più semplice alla più complicata. Dettagli sulle indagini di laboratorio sono schematizzati nella Tabella 10.

3.6 Genetica

Un'anamnesi familiare positiva rappresenta un riscontro frequente nei pazienti ipertesi^{143,144} con un'ereditarietà stimata che varia tra il 35% e il 50% nella maggior parte degli studi¹⁴⁵, e l'ereditarietà è stata confermata anche per

Tabella 10. Analisi di laboratorio

Test di routine
• Emoglobina e/o ematocrito
• Glicemia a digiuno
• Colesterolemia totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL
• Trigliceridemia a digiuno
• Potassiemia e sodiemia
• Uricemia
• Creatininemia
• Esame urine: esame microscopico; stick urine per proteinuria, test per la microalbuminuria
• ECG a 12 derivazioni
Test aggiuntivi, basati su anamnesi, esame obiettivo e riscontri dei test di routine
• HbA _{1c} (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
• ABPM e HBPM
• Ecocardiogramma
• ECG Holter nel sospetto di aritmie
• Doppler carotideo
• Ecografia addominale/arterie periferiche
• Velocità onda pulsatoria
• Indice caviglia-braccio
• Fundus oculi
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; HbA_{1c}, emoglobina glicata; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa.

l'ipertensione ambulatoria¹⁴⁶. Sono state descritte alcune rare forme di ipertensione monogeniche come l'iperaldosteronismo glucocorticoido-correggibile, la sindrome di Liddle e altre, dove una singola mutazione genetica può spiegare la patogenesi dell'ipertensione e determina le modalità di trattamento¹⁴⁷. L'ipertensione essenziale è un disturbo eterogeneo con un'eziologia multifattoriale. Alcuni studi genomici di associazione e loro metanalisi puntano su un totale di 29 polimorfismi nucleotidici, che sono associati alla BP sistolica e/o diastolica¹⁴⁸. Queste evidenze potranno essere utili nel definire il rischio di OD.

3.7 Ricerca del danno d'organo asintomatico

In considerazione dell'importanza del OD asintomatico come stadio intermedio del *continuum* CV e come determinante del rischio CV globale, i segni di interessamento d'organo dovrebbero essere ricercati attentamente, quando indicati, con le appropriate metodiche (Tabella 10). 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 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 clinica⁵¹⁻⁵³. 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 colpiti⁵¹.

3.7.1 Cuore

3.7.1.1 Elettrocardiografia

Un ECG a 12 derivazioni dovrebbe essere parte degli esami di routine per tutti i pazienti ipertesi. La sua sensibilità nel determinare la LVH è bassa, ciononostante la presenza di LVH identificata con l'indice di Sokolow-Lyon (SV1+RV5 >3.5 mV), l'indice di Sokolow-Lyon modificato (l'onda S più alta + l'onda R più alta >3.5 mV), RaVL >1.1 mV o il prodotto del voltaggio di Cornell e la durata del QRS (>244 mV*ms) è un fattore indipendente per eventi CV in studi osservazionali e trial clinici¹⁴⁹. L'ECG dovrebbe essere eseguito almeno in tutti i pazienti d'età >55 anni^{150,151}. L'elettrocardiografia può inoltre essere usata per identificare quadri di sovraccarico ventricolare o di "stiramento", indicativi di rischio più severo^{149,150,152}, 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. La fibrillazione atriale è una causa molto frequente di complicanze CV^{153,154}, specialmente di ictus nei pazienti ipertesi¹⁵³. La precoce identificazione della fibrillazione atriale può facilitare la prevenzione dell'ictus attraverso l'inizio di una terapia anticoagulante appropriata.

3.7.1.2 Ecocardiografia

Sebbene non immune da limitazioni tecniche, l'ecocardiografia è più sensibile rispetto all'elettrocardiografia

nella diagnosi di LVH ed è utile nella definizione del rischio CV e renale¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Può perciò essere utile per una più precisa stratificazione del rischio globale e nella scelta terapeutica¹⁵⁸. Una corretta valutazione del ventricolo sinistro nei pazienti ipertesi include la misurazione lineare del setto interventricolare, del diametro interno e della parete posteriore ventricolare in telediastole. Mentre la LVM indicizzata per la superficie corporea (BSA) identifica la LVH, lo spessore relativo di parete o il rapporto parete/raggio (2 x spessore parete posteriore/diametro telediastolico) definisce la geometria (concentrica o eccentrica). Il calcolo della LVM è attualmente eseguito in base alla formula dell'American Society of Echocardiography¹⁵⁹. Sebbene la relazione tra LVM e rischio CV è continua, il limite di 95 g/m² per le donne e 115 g/m² per gli uomini è largamente usato come cut-off per LVH¹⁵⁹. L'indicizzazione della LVM per l'altezza, in cui l'altezza viene elevata alla potenza di 1.7 o 2.7^{160,161}, può essere considerata nei soggetti in sovrappeso od obesi al posto dell'indicizzazione per BSA in modo da evitare la sottostima della diagnosi di LVH¹⁵⁹. È stato recentemente dimostrato che il modo migliore è quello di elevare l'altezza corporea per 1.7 (g/m^{1.7}) e che possono essere usati differenti limiti per uomini e donne¹⁶⁰. Indicizzare la LVM per l'altezza elevata al quadrato può sovrastimarne la LVH in soggetti bassi e sottostimarla in quelli alti. La LVH concentrica (spessore parietale relativo >0.42 con aumento della LVM), LVH eccentrica (spessore parietale relativo ≤0.42 con aumento della LVM) e rimodellamento concentrico (spessore parietale relativo >0.42 con normale LVM) sono tutti predittori di aumentato rischio di CVD ma la LVH concentrica è il predittore più potente di aumentato rischio¹⁶²⁻¹⁶⁴. L'ipertensione è associata ad alterazioni del rilasciamento del ventricolo sinistro e del riempimento, che costituiscono nel loro insieme la disfunzione diastolica. La disfunzione diastolica indotta dall'ipertensione è associata alla geometria concentrica e può di per sé indurre sintomi/segni di scompenso cardiaco, anche quando la frazione di eiezione (EF) è ancora nella norma (scompenso a EF conservata)¹⁶⁵. Il Doppler transmitralico può valutare anomalie di riempimento e predire la comparsa di scompenso e mortalità da tutte le cause^{166,167} ma non è sufficiente a fornire una stratificazione clinica completa e la prognosi del soggetto iperteso^{166,167}. Secondo le recenti raccomandazioni ecocardiografiche¹⁶⁸ esso deve essere combinato con il Doppler tissutale pulsato dell'anulus mitralico. La riduzione della velocità protodiastolica al Doppler tissutale (e') è tipica della cardiopatia ipertensiva e, spesso, la e' settale è più ridotta rispetto a quella

Tabella 11. Valori soglia per i parametri usati nella valutazione del rimodellamento del ventricolo sinistro. Basato su Lang et al.¹⁵⁸ e Nagueh et al.¹⁶⁸

Parametro	Anormale se
Massa LV indicizzata (g/m ²)	>95 (donne) >115 (uomini)
Spessore parietale relativo	>0.42
Funzione diastolica	
Velocità e' settale (cm/s)	<8
Velocità e' laterale (cm/s)	<10
Volume LA indicizzato (mL/m ²)	≥34
Pressioni di riempimento LV:	
Rapporto E/e' (media)	≥13

LA, atrio sinistro; LV, ventricolo sinistro.

laterale. La diagnosi e il grado della disfunzione diastolica sono basati su e' (media del valore settale e laterale) e su una misura addizionale che include il rapporto tra E transmitralica ed e' (rapporto E/e') e la dimensione atriale sinistra¹⁶⁸. Questa stratificazione è un importante predittore di mortalità da tutte le cause in grandi studi di popolazione¹⁶⁹. Il valore di velocità per e' e del rapporto E/e' sono largamente dipendenti dall'età ed in misura minore dal sesso¹⁷⁰. Il rapporto E/e' è in grado di identificare un aumento della pressione di riempimento del ventricolo sinistro. Il valore prognostico della velocità e' è stato riconosciuto nell'ipertensione¹⁷¹, e il rapporto E/e' ≥13¹⁶⁸ è associato ad un aumento del rischio cardiaco indipendente dalla massa e dallo spessore parietale relativo nei soggetti ipertesi¹⁷¹. La determinazione della dilatazione atriale può fornire ulteriori informazioni ed è un pre-requisito per la diagnosi di disfunzione diastolica. Le dimensioni dell'atrio sinistro sono meglio identificate dal volume indicizzato o LAVi¹⁵⁹. Un valore di LAVi ≥34 mL/m² è stato dimostrato essere un fattore predittivo indipendente di mortalità, scompenso, fibrillazione atriale ed ictus ischemico¹⁷².

I valori di riferimento ed i limiti per la cardiopatia ipertensiva per i parametri ecocardiografici sono schematizzati nella Tabella 11. Il metodo più usato per valutare la LVH nell'ipertensione è di dividere la LVM per la BSA, in modo tale da eliminare gli effetti della BSA sulla LVM. Sebbene derivati da studi di popolazione con l'ovvia possibilità di "bias", questi parametri sono raccomandati dall'American Society of Echocardiography e dalla European Society of Echocardiography e vengo-

no impiegati nella maggior parte dei laboratori di ecocardiografia. A breve saranno disponibili dati derivati dalle popolazioni generali in differenti etnie.

Per valutare la disfunzione sistolica, lo “speckle tracking” bidimensionale può quantificare la funzione contrattile (strain longitudinale) ed aiutare ad identificare la disfunzione sistolica precoce negli ipertesi di recente riscontro senza LVH^{173,174}. Tuttavia, la valutazione della funzione del ventricolo sinistro nella cardiopatia ipertensiva non fornisce informazioni prognostiche aggiuntive rispetto alla LVM, almeno in presenza di una normale EF.

Nella pratica clinica, l'ecocardiografia deve essere considerata nei soggetti ipertesi in differenti contesti clinici e con differenti scopi: negli ipertesi a moderato rischio CV totale, essa 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. È ovvio che l'esame ecocardiografico, includendo la valutazione dell'aorta ascendente e lo screening vascolare, possa avere un valore diagnostico significativo nella maggior parte degli ipertesi. La metodica, dunque, dovrebbe essere raccomandata in tutti come valutazione iniziale, ma l'utilizzo più o meno esteso dell'esame ecocardiografico dipenderà anche dalla disponibilità e dai costi della metodica.

3.7.1.3 Risonanza magnetica cardiaca

La risonanza magnetica (MRI) cardiaca deve essere considerata nella valutazione della massa e delle dimensioni del ventricolo sinistro quando l'ecocardiografia è tecnicamente non eseguibile e quando un ritardo nella valutazione avrebbe conseguenze terapeutiche^{175,176}.

3.7.1.4 Ischemia miocardica

Procedure specifiche sono riservate per la diagnosi di ischemia miocardica in pazienti ipertesi con LVH¹⁷⁷. L'ipertensione arteriosa rappresenta una condizione particolare in quanto riduce la specificità del test da sforzo della scintigrafia perfusionale¹⁷⁸. Un test da sforzo che dimostra una normale capacità aerobica senza segni ECG significativi ha un valore predittivo negativo accettabile in un paziente senza sintomi cardiologici indicativi di CHD. Quando il test da sforzo è positivo o non interpretabile o ambiguo, è necessario un test di imaging per ischemia inducibile, come la MRI da sforzo, la scintigrafia perfusoria o l'ecocardiografia da sforzo, al fine di migliorare l'identificazione dell'ischemia miocardica¹⁷⁸⁻¹⁸⁰. Le anomalie della mobilità della pare-

te indotte dallo sforzo sono altamente specifiche per una stenosi di una coronaria epicardica, sebbene le anomalie di perfusione miocardiche sono di frequente riscontro con un quadro di coronarie angiograficamente normali associate a LVH e/o a patologia microvascolare coronarica¹⁷⁷. La duplice valutazione, sia della cinesi segmentaria mediante ecocardiografia transtoracica che della riserva coronarica rilevata con il Doppler a livello della coronaria discendente anteriore, è stata recentemente suggerita per distinguere la CHD ostruttiva (ridotta riserva coronarica associata ad anomalie inducibili della contrazione) dal danno della microcircolazione coronarica (ridotta riserva coronarica senza alterazioni della cinesi)¹⁸⁰. Una riserva coronarica ≤ 1.91 si è dimostrata avere valore prognostico indipendente nell'ipertensione^{181,182}.

3.7.2 Vasi

3.7.2.1 Arterie carotidi

La valutazione ad ultrasuoni delle carotidi con la misura dell'IMT e/o la presenza di placche è in grado di predire lo sviluppo sia di ictus che di infarto miocardico, indipendentemente da altri fattori di rischio^{51,183-186}. Questo è vero sia per i valori di IMT alla biforcazione carotidea (che riflettono primariamente l'aterosclerosi) che per i valori di IMT a livello della carotide comune (che riflettono primariamente l'ipertrofia vascolare). La relazione tra IMT carotideo e rischio CV è di tipo continuo e la scelta di un valore soglia per l'elevato rischio CV è abbastanza arbitraria. Sebbene un IMT carotideo > 0.9 mm sia stato considerato in una stima conservativa di anomalie esistenti nelle linee guida ESH/ESC 2007², il valore soglia per un elevato rischio CV è maggiore nei pazienti anziani del Cardiovascular Heart Study e nei soggetti di mezza età dello European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) (1.06 e 1.16 mm, rispettivamente)^{184,186}. La presenza di placche può essere definita da un IMT ≥ 1.5 mm o da un ispessimento focale di 0.5 mm o del 50% rispetto ai valori adiacenti di IMT¹⁸⁷. Sebbene la placca abbia un forte valore predittivo indipendente per eventi CV^{51,183-185,188}, la presenza di placca ed un aumento dell'IMT carotideo hanno uno scarso effetto additivo nel predire il rischio CV e riclassificare i pazienti in un'altra categoria di rischio nello studio Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC)¹⁸⁵. Una recente revisione sistematica ha concluso che il valore predittivo aggiunto di uno screening carotideo può essere utile primariamente in individui asintomatici a rischio CV intermedio¹⁸⁹.

3.7.2.2 Velocità dell'onda pulsatoria

La rigidità delle grandi arterie ed il fenomeno della riflessione dell'onda sono stati identificati essere uno dei più importanti fattori fisiopatologici determinanti l'ISH e l'aumento della pressione pulsatoria che si associa all'età¹⁹⁰. La PWV carotido-femorale rappresenta il riferimento per la misurazione della rigidità arteriosa¹³⁸. Sebbene la relazione tra rigidità arteriosa ed eventi sia continua, un limite >12 m/s è stato suggerito dalle linee guida ESH/ESC 2007² come stima conservativa di alterazioni significative della funzione aortica in soggetti di mezza età con ipertensione arteriosa. Un recente consensus document redatto da esperti ha modificato il valore limite a 10 m/s¹⁹¹, impiegando la distanza diretta carotido-femorale e prendendo in considerazione un 20% di riduzione della reale distanza anatomica percorsa dall'onda pressoria (cioè 0.8 x 12 m/s o 10 m/s). La rigidità aortica è un fattore predittivo indipendente per morbilità e mortalità CV negli ipertesi^{192,193}. Un ampio numero di studi ha confermato il valore predittivo additivo della PWV, oltre ai tradizionali fattori di rischio, incluse le carte del rischio SCORE e Framingham^{51,52,194,195}. Inoltre, una sostanziale frazione di pazienti a rischio CV intermedio può essere riclassificato in classe di rischio maggiore o minore quando viene valutata la rigidità arteriosa^{51,195,196}.

3.7.2.3 Indice caviglia-braccio

L'indice caviglia-braccio (ABI) può essere valutato con apparecchi automatici o con un Doppler a onda continua ed uno sfigmomanometro. Un ABI basso (cioè <0.9) è un indice di PAD, ed in generale di aterosclerosi avanzata¹⁹⁷, con un valore predittivo di eventi CV¹⁹⁸, ed è associato ad un raddoppio circa della mortalità CV a 10 anni e ad un maggior numero di eventi coronarici se confrontato con la percentuale complessiva in ciascuna categoria del Framingham¹⁹⁸. Inoltre, anche se asintomatica e identificata da un ABI ridotto, la PAD si associa ad una maggiore incidenza di morbilità e mortalità CV del 20% a 10 anni^{198,199}. Comunque, l'ABI è più utile per la diagnosi di PAD in individui ad alta probabilità di PAD.

3.7.2.4 Altre metodiche

Sebbene le misurazioni dell'IMT carotideo, della rigidità arteriosa o dell'ABI sono ragionevolmente proponibili per l'identificazione dei soggetti ad alto rischio CV, altre metodiche, usate in ambito di ricerca per valutare il OD vascolare, non possono ritenersi di attuale utilità clinica. Un aumento del rapporto parete-lume delle piccole arterie può essere misurato nel tessuto sub-

cutaneo ottenuto mediante biopsia glutea. Queste misurazioni possono dimostrare alterazioni precoci in diabetici ed ipertesi ed avere valore predittivo per mortalità e morbilità CV¹⁹⁹⁻²⁰², ma l'invasività della metodica rende questo approccio poco proponibile per l'uso generale. L'aumento del calcio coronarico, quantificato mediante tomografia computerizzata cardiaca ad alta risoluzione, è stato validato prospetticamente come predittore di CVD ed è altamente efficace nella ristrutturazione dell'adulto asintomatico sia nella categoria di rischio moderato che elevato^{203,204}. La limitata disponibilità e l'alto costo della strumentazione necessaria rappresentano una seria problematica. La disfunzione endoteliale predice la prognosi in pazienti con diverse CVD²⁰⁵, sebbene dati nell'ipertensione siano ancora scarsi²⁰⁶. Le tecniche disponibili per valutare la risposta endoteliale a vari stimoli sono inoltre complesse, richiedono tempo e sono spesso invasive.

3.7.3 Rene

La diagnosi del danno renale indotto dall'ipertensione è basata sul riscontro di una ridotta funzione renale e/o il riscontro di elevati livelli di escrezione urinaria di albumina²⁰⁷. Una volta identificata, la CKD viene classificata in base al valore del filtrato glomerulare stimato (eGFR), calcolato attraverso la formula abbreviata "modification of diet in renal disease" (MDRD)²⁰⁸, la formula Cockcroft-Gault, o più recentemente tramite la formula del Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)²⁰⁹, che richiede età, sesso, etnia e creatinina serica. Quando il valore di eGFR è <60 mL/min/1.73 m², sono identificati tre differenti stadi di CKD: stadio 3 con valori compresi tra 30-60 mL/min/1.73 m²; e stadio 4 e 5 con valori <30 e <15 mL/min/1.73 m², rispettivamente²¹⁰. Queste formule aiutano ad identificare la lieve riduzione della funzione quando la creatinina serica è ancora all'interno del range di normalità²¹¹. Una riduzione della funzione renale ed un aumento del rischio CV possono essere suggeriti dal riscontro di un aumento dei livelli di cistatina C²¹². Un lieve incremento (fino al 20%) della creatinina serica può talvolta verificarsi in corso di terapia antipertensiva, particolarmente con il blocco del sistema renina-angiotensina (RAS) – ma questo non deve essere preso come segno di un deterioramento progressivo della funzione renale. L'iperuricemia è di frequente riscontro in ipertesi non trattati (particolarmente in preeclampsia) ed è stata dimostrata correlare con una riduzione del flusso renale e con la nefrosclerosi²¹³.

Mentre elevati valori di creatinina serica o un basso valore di eGFR suggeriscono la presenza di una diminuita funzione renale, il riscontro di un aumento dell'escrezione urinaria di albumina o dell'escrezione di proteine indica un'alterazione della filtrazione glomerulare. La microalbuminuria è stata dimostrata predire lo sviluppo di nefropatia diabetica conclamata sia nel diabete di tipo 1 che 2²¹⁴, mentre la presenza di franca proteinuria generalmente indica la presenza di un danno al parenchima renale²¹⁵. Sia negli ipertesi diabetici che non diabetici la microalbuminuria, anche al di sotto dei valori di riferimento solitamente considerati²¹⁶, è in grado di predire il rischio di eventi CV²¹⁷⁻²²⁵. Alcuni studi hanno riportato una relazione continua tra mortalità CV e non CV e un rapporto albumina/creatinina urinaria >3.9 mg/g negli uomini e >7.5 mg/g nelle donne^{224,226}. Sia nella popolazione generale che nei soggetti diabetici la concomitante presenza di aumentata escrezione urinaria di proteine ed una riduzione del eGFR indicano un aumento del rischio di eventi CV e renali rispetto alla presenza di solo uno dei due fattori. Tale dato rende questi fattori di rischio indipendenti e cumulativi^{227,228}. Un cut-off arbitrario per definire la microalbuminuria corrisponde a 30 mg/g di creatinina²²⁸.

In conclusione, il riscontro di una ridotta funzione renale in un paziente iperteso, espressa come una delle anomalie sopra espresse, costituisce un frequente e molto potente predittore di futuri eventi CV e morte^{218,229-233}. In tutti i pazienti ipertesi è raccomandato quindi che venga effettuata la stima del eGFR oltre al dosaggio della microalbuminuria sulle urine spot.

3.7.4 Fundus oculi

Il sistema di classificazione tradizionale della retinopatia ipertensiva mediante la fundoscopia è basata sul lavoro pionieristico di Keith Wagener e Barker del 1939. Il valore prognostico di tale approccio è stato documentato negli ipertesi²³⁴. Il grado III (emorragie retiniche, microaneurismi, essudati duri e spot cotonosi) e grado IV (segni di grado III e papilledema e/o edema maculare) sono indicativi di una severa retinopatia ipertensiva, con un elevato valore predittivo per la mortalità^{234,235}. Grado I (incroci arteriosi sia focale che generalizzati) e grado II (incroci artero-venosi) indicano stadi precoci della retinopatia ipertensiva ed il valore predittivo di mortalità CV è controverso e, complessivamente, non chiaro^{236,237}. La maggior parte di queste analisi sono state condotte mediante fotografie della retina con l'interpretazione di oftalmologi, metodica più sensibile

rispetto alla fundoscopia/oftalmoscopia diretta da parte di medici generici²³⁸. Diverse sono state le critiche rivolte all'approccio, specie per quanto riguarda la riproducibilità della metodica^{239,240}.

La relazione tra il calibro dei vasi retinici e l'incidenza di ictus è stata analizzata in una rassegna sistematica e in una metanalisi: la presenza di venule con calibro maggiore sono in grado di predire lo sviluppo di ictus, mentre il calibro delle arteriole retiniche non è associato a questa complicanza²⁴¹. L'incrocio di arteriole e venule, simile alla rarefazione capillare in altri distretti vascolari^{242,243}, può rappresentare un'anomalia strutturale precoce nell'ipertensione ma il suo valore aggiunto è incerto nell'identificare i soggetti a rischio ed in cui definire altri tipi di OD^{243,244}. Il rapporto artero-venoso delle arteriole e venule retiniche predice l'incidenza di ictus e la morbilità CV. Sono tuttavia state sollevate delle critiche metodologiche all'approccio. La metodica presenta dei limiti (fotografia digitalizzata, necessità di un centro di lettura centralizzato) che pregiudicano un suo impiego su larga scala²⁴⁵⁻²⁴⁸. Nuove tecnologie per la valutazione del rapporto parete-lume delle arteriole retiniche che misurano direttamente il rimodellamento vascolare negli stadi precoci e tardivi dell'ipertensione sono attualmente oggetto di ricerca²⁴⁹.

3.7.5 Cervello

L'ipertensione, oltre ai ben noti effetti sull'incidenza di ictus, è anche associata al rischio di danno cerebrale asintomatico osservato alla MRI cerebrale, in particolare in soggetti anziani^{250,251}. Le alterazioni più comuni a livello cerebrale sono lesioni della materia bianca che possono essere osservate in quasi tutti i soggetti anziani con ipertensione²⁵⁰ – sebbene con differente severità – e infarti silenti, la maggior parte dei quali sono piccoli e profondi (infarti lacunari) con una frequenza che varia dal 10% al 30%²⁵². Un altro tipo di lesioni più recentemente identificate sono i microsanguinamenti, osservati in circa il 5% degli individui. Iperintensità della materia bianca e infarti silenti sono associati ad un aumentato rischio di ictus, decadimento cognitivo e demenza^{250,252-254}. Nei soggetti ipertesi senza franca CVD, la MRI permette di dimostrare come le lesioni cerebrali silenti abbiano una maggior prevalenza (44%) rispetto al OD cardiaco (21%) e renale (26%)²⁵⁵. La disponibilità ed il costo non permettono un uso su larga scala della MRI per la valutazione degli anziani ipertesi, ma l'iperintensità della materia bianca e infarti cerebrali silenti possono essere sospettati in tutti gli iperte-

Tabella 12. Valore predittivo, disponibilità, riproducibilità e costo-efficacia di alcuni marker di danno d'organo

Marker	Valore predittivo CV	Disponibilità	Riproducibilità	Costo-efficacia
Elettrocardiografia	+++	++++	++++	++++
Ecocardiografia più Doppler	++++	+++	+++	+++
Filtrato glomerulare stimato	+++	++++	++++	++++
Microalbuminuria	+++	++++	++	++++
IMT carotideo e placche	+++	+++	+++	+++
Velocità dell'onda di polso	+++	++	+++	+++
Indice caviglia-braccio	+++	+++	+++	+++
Fundus oculi	+++	++++	++	+++
<i>Misure addizionali</i>				
Valutazione calcio coronarico	++	+	+++	+
Disfunzione endoteliale	++	+	+	+
Lacune cerebrali/lesioni della materia bianca	++	+	+++	+
MRI cardiaca	++	+	+++	++

I punteggi vanno da + a ++++.

CV, cardiovascolare; IMT, ispessimento mio-intimale; MRI, risonanza magnetica.

si con disturbi neurologici ed in particolare con perdita di memoria²⁵⁵⁻²⁵⁷. Essendo i disturbi cognitivi nell'anziano, almeno in parte, correlati all'ipertensione^{258,259}, i test cognitivi andrebbero eseguiti nella valutazione clinica del paziente anziano iperteso.

3.7.6 Valore clinico e limiti

La Tabella 12 riassume il valore predittivo CV, la disponibilità, la riproducibilità ed il rapporto costo-efficacia delle procedure per la definizione del OD. Le strategie raccomandate per la ricerca del OD sono schematizzate nella Tabella.

3.7.7 Riassunto delle raccomandazioni per la ricerca di danno d'organo asintomatico, patologia cardiovascolare e nefropatia cronica

Vedi ricerca di danno d'organo asintomatico, patologia cardiovascolare e nefropatia cronica a pag. 28.

3.8 Ricerca delle forme secondarie di ipertensione

Una specifica, ma potenzialmente reversibile, causa di incremento della BP può essere identificata in una relativamente piccola frazione di pazienti adulti con iper-

tensione. Comunque, considerando complessivamente l'elevata prevalenza dell'ipertensione, le forme secondarie possono colpire milioni di pazienti nel mondo. Se appropriatamente diagnosticati e trattati, i pazienti con forme secondarie di ipertensione possono essere curati, o almeno mostrare un miglioramento nel controllo della BP e una riduzione del rischio CV. Conseguentemente, come precauzione, tutti i pazienti potrebbero essere sottoposti a uno screening per le forme secondarie di ipertensione. Questo screening può essere basato sulla storia clinica, l'esame obiettivo e le indagini di laboratorio di routine (Tabelle 9, 10 e 13). Inoltre, le forme secondarie di ipertensione si possono manifestare clinicamente con la presenza di un marcato aumento dei valori di BP, ad insorgenza improvvisa, o un peggioramento dell'ipertensione, scarso controllo pressorio alla terapia o un OD non proporzionato alla durata dell'ipertensione. Se l'esito degli accertamenti di base fanno porre il sospetto di una forma secondaria di ipertensione, trovano indicazione delle procedure diagnostiche addizionali, come indicato nella Tabella 13. Le indagini diagnostiche delle forme secondarie di ipertensione, specialmente nei casi con sospetto di ipertensione endocrina, dovrebbero essere eseguite in centri di riferimento.

Tabella 13. Indicazioni cliniche e diagnostiche nel sospetto di ipertensione secondaria

	Indicazioni cliniche			Diagnostica	
	Storia clinica	Esame obiettivo	Indagine di laboratorio	Esame di prima linea	Esame addizionale/confirmatorio
Cause comuni					
Malattia del parenchima renale	Storia di infezioni del tratto urinario, ematuria, abuso di analgesici; storia familiare di rene policistico	Masse addominali (in caso di rene policistico)	Presenza di proteine, eritrociti o leucociti nelle urine, riduzione eGFR	Ecografia renale	Dettagliato work-up per malattia renale
Stenosi dell'arteria renale	Displasia fibromuscolare: ipertensione ad esordio precoce (soprattutto nelle donne). Stenosi aterosclerotica: ipertensione ad inizio brusco, peggioramento o maggior difficoltà al trattamento; edema polmonare acuto	Soffio addominale	Differenza di >1.5 cm di lunghezza tra i due reni (ecografia renale), rapido deterioramento della funzione renale (spontanea o in risposta a bloccanti il sistema RAA)	Ecografia e Doppler renale	Angio-MRI, CT spirale, angiografia
Iperaldosteronismo primitivo	Astenia, storia familiare di ipertensione ad esordio precoce ed eventi cerebrovascolari in età <40 anni	Aritmie (in caso di grave ipokaliemia)	Ipokaliemia (spontanea o indotta da diuretici); scoperta incidentale di masse surrenaliche	Rapporto aldosterone-renina in condizioni standardizzate (ipopotassiemia corretta e sospensione di farmaci che influenzano il sistema RAA)	Test di conferma (carico orale di sodio, soluzione salina, soppressione fludrocortisone o test al captopril); scansione surrenale CT; campionamento vene surrenali
Cause non comuni					
Feocromocitoma	Ipertensione parossistica o crisi sovrapposte a ipertensione sostenuta, cefalea, sudorazione, palpitazioni e pallore; storia familiare di feocromocitoma	Stigmi cutanee della neurofibromatosi (macchie caffè-latte, neurofibromi)	Scoperta incidentale di masse surrenaliche (o in alcuni casi, extra-surrenaliche)	Misurazione di metanefrine frazionate urinarie o metanefrine plasmatiche	CT o MRI dell'addome e della pelvi; scansione con meta-iodobenzil-guanidina marcata con I123; screening genetico per le mutazioni patogene
Sindrome di Cushing	Rapido aumento di peso, poliuria, polidipsia, disturbi psicologici	Habitus tipico (obesità centrale, facies lunare, gibbo di bufalo, striae rubre, irsutismo)	Iperglicemia	Escrezione urinaria nelle 24 ore del cortisolo	Test di soppressione al desametasone

CT, tomografia computerizzata; eGFR, filtrato glomerulare stimato; MRI, risonanza magnetica; RAA, renina-angiotensina-aldosterone.

4. Approccio terapeutico

4.1 Evidenza a favore della riduzione della pressione arteriosa

I risultati di numerosi RCT, la maggior parte contro placebo, condotti tra il 1965 e il 1995, hanno evidenziato che la somministrazione di farmaci antipertensivi favorisce la riduzione del rischio di outcome clinici maggiori (ictus fatali e non, infarto miocardico, scompenso e altre mortalità CV) nei soggetti ipertesi. La metanalisi di tali lavori²⁶⁰ è stata riportata nelle linee guida ESH/ESC 2003¹. Un'altra evidenza a favore del trattamento è che la regressione del OD, come la LVH o l'escrezione urinaria di proteine, indotta dalla riduzione della BP può essere accompagnata da una riduzione degli outcome fatali e non^{261,262}. Questa evidenza è ovviamente indiretta essendo derivata da analisi correlative *post-hoc* di dati randomizzati.

I trial randomizzati basati su outcome clinici "hard", hanno tuttavia alcuni limiti, che sono stati presi in considerazione nelle precedenti linee guida ESH/ESC²: (a) per ridurre il numero di pazienti necessari, i trial generalmente arruolano pazienti ad alto rischio (anziani, patologie concomitanti o pregresse) e (b) per ragioni pratiche, la durata dei trial è necessariamente breve (nei migliori dei casi tra 3 e 6 anni, con una media che si pone nel mezzo). Ciò spiega perché le raccomandazioni per gli interventi a lungo termine sono basate su estrapolazioni di dati ottenuti per periodi molto brevi se confrontati alle aspettative di vita della maggior parte dei pazienti. L'assunto che i benefici rilevati durante i primi anni dello studio continui per un periodo molto più lungo è supportato dagli studi osservazionali la cui durata si estende per alcune decadi²⁶³.

Le raccomandazioni riportate di seguito sono basate sull'evidenza disponibile da trial randomizzati e puntano l'attenzione su temi importanti per la pratica clinica: (a) quando iniziare la terapia farmacologica, (b) i target pressori che devono essere raggiunti con il trattamento in pazienti ipertesi a diverse classi di rischio CV, e (c) strategie terapeutiche e scelta del farmaco in ipertesi con differenti caratteristiche cliniche.

4.2 Quando iniziare il trattamento antipertensivo

4.2.1 Raccomandazioni delle precedenti linee guida

Le linee guida ESH/ESC 2007², come molte altre linee guida^{54,55,264} raccomandavano l'impiego della terapia an-

tipertensiva in pazienti con ipertensione di grado 1 anche in assenza di altri fattori di rischio o OD. Questa raccomandazione inoltre includeva specificatamente gli ipertesi anziani. Le linee guida ESH/ESC 2007², inoltre raccomandavano di ridurre le soglie di inizio del trattamento antipertensivo farmacologico in pazienti con diabete, precedente CVD o CKD e suggerivano il trattamento di questi pazienti, anche quando la BP era nel range normale-alto (130-139/85-89 mmHg). Queste raccomandazioni sono state rivalutate nel documento del 2009 della Task Force ESH¹⁴¹ sulla base di un'ampia revisione delle evidenze disponibili²⁶⁵. Di seguito vengono riassunte le raccomandazioni di queste linee guida.

4.2.2 Ipertensione di grado 2 e 3 ed ipertensione di grado 1 in pazienti ad alto rischio

Gli RCT che forniscono l'evidenza incontrovertibile in favore della terapia antipertensiva²⁶⁰, come riportato nel paragrafo 4.1, sono stati condotti principalmente in pazienti con SBP ≥ 160 mmHg o DBP ≥ 100 mmHg, in pazienti che sarebbero classificati quindi come ipertesi di grado 2 e 3 – ma includevano inoltre alcuni pazienti con ipertensione di grado 1 ad alto rischio CV. Nonostante alcune difficoltà nell'applicare le nuove classificazioni ai vecchi trial, l'evidenza a favore dei benefici del trattamento farmacologico in pazienti con elevati valori di BP o in ipertesi ad elevato rischio CV globale appare molto chiara. La BP rappresenta una componente fondamentale del rischio globale in questi pazienti e richiede quindi un immediato trattamento.

4.2.3 Ipertensione di grado 1 con rischio basso-moderato

L'evidenza a favore del trattamento di questi pazienti è scarsa perché non vi sono trial che hanno preso in considerazione questa condizione in modo specifico. Alcuni dei primi trial sull'ipertensione "lieve" impiegavano una differente stratificazione dell'ipertensione (basata unicamente sulla DBP)²⁶⁶⁻²⁶⁸ o includevano pazienti ad alto rischio²⁶⁸. Il più recente studio Felodipine Event Reduction (FEVER) ha cambiato la terapia preesistente con un trattamento randomizzato e, per quanto non sia possibile definire con precisione i valori di partenza della BP, ha incluso ipertesi complicati e non²⁶⁹. Ulteriori analisi del FEVER hanno recentemente confermato, dopo l'esclusione di tutti i pazienti con precedente CVD o diabete e i pazienti con SBP alla randomizzazione al di sotto della mediana (153 mmHg),

RICERCA DI DANNO D'ORGANO ASINTOMATICO, PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE E NEFROPATIA CRONICA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b	Ref ^c
Cuore			
Un ECG è raccomandato in tutti gli ipertesi per identificare LVH, dilatazione atriale sinistra, aritmie o una patologia cardiaca concomitante.	I	B	149,150, 151,154
In tutti i pazienti con anamnesi o esame obiettivo suggestivo per aritmie maggiori, deve essere considerato il monitoraggio ECG a lungo termine e nel caso di sospetta aritmia indotta dall'esercizio un ECG da sforzo.	IIa	C	-
Un ecocardiogramma deve essere considerato per ridefinire il rischio CV e confermare la diagnosi ECG di LVH, dilatazione atriale sinistra o patologia cardiaca sospetta, quando queste siano sospettate.	IIa	B	156,158, 160,163,164
Ogni volta che la storia clinica suggerisce ischemia miocardica, si raccomanda un ECG da sforzo e, se positivo o ambiguo, è raccomandato uno stress test di imaging (ecocardiografia da stress, stress cardiaco, risonanza magnetica o scintigrafia nucleare).	I	C	-
Arterie			
L'ecografia delle arterie carotidi dovrebbe essere considerata per rilevare l'ipertrofia vascolare o aterosclerosi asintomatica, particolarmente nell'anziano.	IIa	B	51,183-185, 188
La PWV carotideo-femorale deve essere considerata per rilevare irrigidimento delle grandi arterie.	IIa	B	51,138, 192-195
L'indice caviglia-braccio deve essere considerato per rilevare la PAD.	IIa	B	198,199
Rene			
La valutazione della creatinina sierica e la stima del GFR è raccomandata in tutti i pazienti ipertesi ^d .	I	B	228,231, 233
La valutazione delle proteine urinarie mediante stick delle urine è raccomandata in tutti i pazienti ipertesi.	I	B	203,210
La valutazione della microalbuminuria è raccomandata sul campione estemporaneo delle urine e correlata all'escrezione urinaria di creatinina.	I	B	222,223, 225,228
Fundus oculi			
L'esecuzione di un esame della retina deve essere considerata nei casi di difficile controllo pressorio o in pazienti ipertesi resistenti per rilevare emorragie, essudati e papilledema, che sono associati ad un aumentato rischio CV.	IIa	C	-
L'esame della retina non è raccomandato nei pazienti ipertesi di grado lieve-moderato, senza diabete, se non in pazienti giovani.	III	C	-
Cervello			
Nei pazienti ipertesi con declino cognitivo la risonanza magnetica o la tomografia computerizzata possono essere considerate per la rilevazione di infarti cerebrali silenti, infarti lacunari, microsanguiamenti e lesioni della sostanza bianca.	IIb	C	-

CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; GFR, filtrato glomerulare; LVH, ipertrofia ventricolare sinistra; PWV, velocità dell'onda di polso.

^a Classe della raccomandazione.

^b Livello di evidenza.

^c Referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

^d La formula MDRD è attualmente raccomandata. Nuovi metodi come il metodo CKD-EPI possono essere impiegati con lo scopo di migliorare la precisione della misurazione.

un significativo beneficio legato a un intervento più intensivo nel ridurre la BP²⁷⁰. Essendo tutti i pazienti, alla randomizzazione, in trattamento solamente con 12.5 mg di idroclorotiazide è da riconoscere che questi soggetti – se non trattati – potevano essere al di sotto o molto vicini al limite di SBP che definisce l'ipertensione di grado 1. Complessivamente numerosi trial che hanno mostrato una significativa riduzione di ictus in pazienti a rischio basso-moderato (8-16% di eventi CV

maggiori in 10 anni) presentavano valori di BP basale molto vicini al range pressorio che caratterizza l'ipertensione di grado 1^{266,267,270}. Inoltre, una recente meta-analisi condotta dalla Cochrane Collaboration (2012-CD006742), che ha considerato unicamente pazienti che rispondevano strettamente ai criteri dell'ipertensione di grado 1, ha riscontrato un trend verso la riduzione degli ictus con il trattamento attivo, ma solo per un limitato gruppo di pazienti.

Le più recenti linee guida hanno inoltre sottolineato la mancanza di evidenze per il trattamento dell'ipertensione di grado 1²⁷¹, raccomandando il trattamento solo dopo conferma dell'ipertensione mediante ABPM e limitando il trattamento agli ipertesi di grado 1 con OD o ad alto rischio CV. Non è dimostrato che i soggetti con ipertensione da camice bianco non possano trarre benefici dal trattamento. Argomenti in favore del trattamento anche nei soggetti ipertesi di grado 1 con rischio basso-moderato sono: (a) il fatto che il ritardare il trattamento aumenta il rischio totale e l'elevato rischio è spesso non completamente reversibile dal trattamento²⁷², (b) un largo numero di farmaci antipertensivi con un buon profilo di sicurezza è attualmente disponibile ed il trattamento può essere individualizzato in modo da garantire efficacia e tollerabilità e (c) molti farmaci antipertensivi sono a brevetto scaduto e quindi economici e con un buon rapporto costo-beneficio.

4.2.4 Ipertensione sistolica isolata nel giovane

Numerosi soggetti giovani di sesso maschile presentano elevati valori di SBP brachiale (>140 mmHg) con normali valori di DBP brachiale (<90 mmHg). Come menzionato nel paragrafo 3.1, questi soggetti hanno una BP centrale normale. Non vi sono evidenze che questi soggetti possano trarre beneficio dal trattamento antipertensivo; al contrario vi sono dati prospettici che questa condizione non necessariamente porti allo sviluppo di ipertensione sisto-diastolica¹⁴². Alla base delle attuali evidenze, questi giovani individui devono ricevere solamente raccomandazioni sullo stile di vita. È tuttavia da riconoscere che le evidenze raccolte a riguardo sono scarse.

4.2.5 Ipertensione di grado 1 nell'anziano

Sebbene le linee guida ESH/ESC 2007, ed altre linee guida, raccomandino di trattare l'ipertensione di grado 1 indipendentemente dall'età^{2,273}, tutti i trial dimostrano che il beneficio del trattamento antipertensivo è stato ottenuto in pazienti con SBP \geq 160 mmHg (grado 2 e 3)^{141,265}.

4.2.6 Pressione arteriosa normale-alta

Le linee guida ESH/ESC 2007 suggeriscono di iniziare la terapia antipertensiva quando la BP è nel range normale-alto (130-139/85-89 mmHg) in pazienti a rischio elevato o molto elevato per la presenza di diabete, patologia CV o renale². Il documento di rivalutazione del

2009 ha focalizzato le evidenze disponibili in favore dell'intervento precoce che sono risultate essere comunque assai scarse^{141,265}. Per il diabete, l'evidenza è limitata: (a) ad un piccolo trial effettuato in "normotesi", l'Appropriate Blood Pressure in Diabetes (ABCD), in cui la definizione di normotensione è inusuale (<160 mmHg per la SBP) e il beneficio del trattamento era osservato solo in uno dei vari eventi CV secondari²⁷⁴, e (b) ad analisi di sottogruppi di due trial^{275,276}, i cui risultati nei "normotesi" (molti dei quali in trattamento) non differivano da quelli osservati negli "ipertesi" (test di omogeneità). Inoltre, in due studi condotti nel pre-diabete o nella sindrome metabolica e con BP basale nel range normale-alto, l'impiego di ramipril o valsartan non si associava ad alcun miglioramento significativo della morbilità e mortalità CV confrontata con placebo^{277,278}.

Dei due trial che dimostravano la riduzione di eventi CV mediante la riduzione della BP in pazienti con precedente ictus, uno includeva solamente il 16% di normotesi²⁷⁹, mentre, nella sottoanalisi dell'altro, i benefici significativi erano limitati ai pazienti con SBP \geq 140 mmHg (la maggior parte in corso di terapia antipertensiva)²⁸⁰. Una revisione dei trial sul trattamento farmacologico contro placebo in pazienti affetti da coronaropatia ha dimostrato risultati non omogenei nei diversi studi²⁶⁵. In molti di questi trial, la randomizzazione del trattamento veniva effettuata mantenendo invariata la terapia antipertensiva di base, rendendo inappropriata la classificazione di questi pazienti come normotesi²⁶⁵. Questa considerazione si può anche applicare a una recente ampia metanalisi che dimostra i benefici della terapia antipertensiva in individui con valori di SBP sia sopra che al di sotto dei 140 mmHg, essendo la gran parte degli individui partecipanti ai trial in trattamento antipertensivo alla visita iniziale²⁸¹⁻²⁸⁴. Due studi hanno dimostrato che la somministrazione della terapia antipertensiva per alcuni anni in individui con pressione normale-alta possa ritardare il passaggio ad ipertensione^{285,286}. Resta da chiarire quanto a lungo possa durare il beneficio dell'intervento precoce e quanto possa ritardare gli eventi ed avere così un rapporto costo-efficacia favorevole.

4.2.7 Riassunto delle raccomandazioni su quando iniziare la terapia antipertensiva

Le raccomandazioni relative a quando iniziare la terapia antipertensiva sono schematizzate nella Figura 2 e qui di seguito.

QUANDO INIZIARE LA TERAPIA ANTIPERTENSIVA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b	Ref ^c
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	260,265, 284
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	260,284
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	266,267
Negli anziani ipertesi il trattamento farmacologico è consigliato quando la SBP è ≥ 160 mmHg.	I	A	141,265
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.	IIb	C	-
Non si raccomanda di iniziare la terapia farmacologica antipertensiva a BP normale-alta.	III	A	265
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	142

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.

^c Referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

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	<ul style="list-style-type: none"> Nessun intervento antipertensivo 	<ul style="list-style-type: none"> Modifiche dello stile di vita per diverse settimane Poi aggiungere farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Modifiche dello stile di vita per diverse settimane Poi aggiungere farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Modifiche dello stile di vita Iniziare immediatamente la terapia farmacologica per raggiungere il target <140/90
1-2 RF	<ul style="list-style-type: none"> Modifiche dello stile di vita Nessun intervento antipertensivo 	<ul style="list-style-type: none"> Modifiche dello stile di vita per diverse settimane Poi aggiungere farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Modifiche dello stile di vita per diverse settimane Poi aggiungere farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Modifiche dello stile di vita Iniziare immediatamente la terapia farmacologica per raggiungere il target <140/90
≥ 3 RF	<ul style="list-style-type: none"> Modifiche dello stile di vita Nessun intervento antipertensivo 	<ul style="list-style-type: none"> Modifiche dello stile di vita per diverse settimane Poi aggiungere farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Modifiche dello stile di vita Farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Modifiche dello stile di vita Iniziare immediatamente la terapia farmacologica per raggiungere il target <140/90
OD, CKD di stadio 3 o diabete	<ul style="list-style-type: none"> Modifiche dello stile di vita Nessun intervento antipertensivo 	<ul style="list-style-type: none"> Modifiche dello stile di vita Farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Modifiche dello stile di vita Farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Modifiche dello stile di vita Nessun intervento antipertensivo 	<ul style="list-style-type: none"> Modifiche dello stile di vita Farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Modifiche dello stile di vita Farmaci antipertensivi per raggiungere il target <140/90 	<ul style="list-style-type: none"> Modifiche dello stile di vita Iniziare immediatamente la terapia farmacologica per raggiungere il target <140/90

Figura 2. Inizio della terapia non farmacologica e farmacologica e target di trattamento. I colori corrispondono a quelli utilizzati nella Figura 1. Si rimanda il lettore al paragrafo 6.6 per l'evidenza che, in pazienti diabetici, i target di DBP sono compresi tra 80-85 mmHg. Nel range di BP normale-alta, il trattamento antipertensivo dovrebbe essere effettuato solo in presenza di elevati valori di BP al di fuori dell'ambiente medico (ipertensione mascherata). Si rimanda il lettore al paragrafo 4.2.4 per la mancanza di evidenze a favore del trattamento farmacologico in giovani individui con ipertensione sistolica isolata.

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.

4.3 Target pressori del trattamento

4.3.1 Raccomandazioni delle precedenti linee guida

Le linee guida ESH/ESC 2007², così come altre linee guida, raccomandavano due diversi target pressori, ovvero <140/90 mmHg negli ipertesi con rischio basso-moderato e <130/80 mmHg negli ipertesi a rischio elevato (con diabete, malattia cerebrovascolare, CV o renale). Più recentemente, le linee guida europee sulla prevenzione delle CVD hanno raccomandato un target di 140/80 mmHg nei pazienti con diabete⁵⁰. Un'attenta revisione delle evidenze disponibili²⁶⁵, tuttavia, ha indotto la rivalutazione di alcune di queste raccomandazioni¹⁴¹ come indicato di seguito.

4.3.2 Ipertesi a rischio basso-moderato

In tre trial^{266,268,269} la riduzione della SBP al sotto dei 140 mmHg, confrontata con il gruppo di controllo >140 mmHg, si è associata ad una significativa riduzione degli outcome CV. Sebbene, in due di questi trial^{268,269} il rischio CV nel gruppo trattato meno intensamente fosse nel range elevato (mortalità e morbilità CV a 10 anni >20%), una recente ulteriore analisi del FEVER ha mostrato, in un follow-up di 10 anni, una riduzione degli outcome CV associata ad un target di SBP inferiore ai 137 mmHg rispetto ai 142 mmHg in pazienti senza CVD e diabete con un rischio CV rispettivamente pari all'11% e 17% circa²⁷⁰.

4.3.3 Ipertensione nell'anziano

Un ampio numero di trial randomizzati sul trattamento antipertensivo nell'anziano (incluso uno effettuato in pazienti con età ≥80 anni²⁸⁷) dimostra un decremento degli eventi mediante la riduzione della BP, con target di SBP mai <140 mmHg²⁶⁵. Al contrario, due recenti trial giapponesi sul trattamento più o meno marcato della BP non hanno dimostrato alcun beneficio nel ridurre la SBP sotto i 136 e 137 mmHg rispetto ai 145 e 142 mmHg^{288,289}. D'altra parte, l'analisi di un sottogruppo di pazienti anziani del FEVER ha dimostrato una riduzione degli eventi CV mediata dal raggiungimento di un target di SBP di poco inferiore ai 140 mmHg (confrontata con i 145 mmHg)²⁷⁰.

4.3.4 Pazienti ad alto rischio

Il documento di rivalutazione delle linee guida ESH/ESC pubblicato nel 2009¹⁴¹ ha condiviso i risultati di

un'estesa rianalisi critica delle evidenze di RCT²⁶⁵, affermando che le raccomandazioni delle precedenti linee guida² di ridurre la BP <130/80 mmHg in pazienti con diabete o storia di patologia CV o renale, non sono supportate dall'evidenza derivante da RCT.

4.3.4.1 Diabete mellito

La riduzione della BP è risultata associata ad una spiccata riduzione degli eventi CV: (a) in pazienti con diabete inclusi in numerosi trial^{270,275,290-292}, (b) in due trial completamente incentrati su questi pazienti^{276,293} e (c) in una recente metanalisi²⁹⁴. In due trial^{290,293}, l'effetto benefico era osservabile per una riduzione della DBP tra gli 80 e 85 mmHg, mentre in nessun trial la SBP era stata ridotta a livelli inferiori rispetto ai 130 mmHg. L'unico trial in pazienti con diabete che raggiungeva, nel braccio trattato più aggressivamente, valori di SBP di poco inferiori ai 130 mmHg era lo studio ABCD "normotesi", un piccolo studio in cui gli eventi CV (solo un endpoint secondario) non risultavano ridotti in modo omogeneo²⁷⁴. Sebbene fosse in qualche modo sottodimensionato, il trial più ampio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) non è stato in grado di dimostrare una riduzione significativa dell'incidenza di eventi CV maggiori in pazienti con diabete la cui SBP era ridotta a valori medi di 119 mmHg, rispetto a quanto osservato nei pazienti in cui la SBP era pari a 133 mmHg²⁹⁵.

4.3.4.2 Progressi eventi cardiovascolari

In due studi condotti in pazienti con storia di eventi cerebrovascolari^{279,296}, la riduzione più aggressiva della BP, sebbene associata ad una significativa riduzione degli ictus e degli eventi CV, non ha consentito di raggiungere valori pressori inferiori ai 130 mmHg. Un terzo studio, di più ampie dimensioni, non è stato in grado di evidenziare differenze tra il gruppo che aveva raggiunto una SBP di 136 vs 140 mmHg²⁹⁷. Tra i diversi trial eseguiti in pazienti con storia di pregresso evento coronarico, cinque hanno consentito di ottenere valori di SBP inferiori ai 130 mmHg. I risultati si sono rivelati tuttavia disomogenei (una significativa riduzione degli eventi CV in uno²⁹⁸, una significativa riduzione con l'impiego un farmaco antipertensivo ma non con un altro in un secondo trial²⁹⁹ e nessuna significativa riduzione degli outcome CV "hard" nei tre altri studi)³⁰⁰⁻³⁰².

4.3.4.3 Patologia renale

Nei pazienti con CKD, con o senza diabete, due sono gli obiettivi terapeutici: (a) prevenire gli eventi CV (la più

frequente complicanza della CKD) e (b) prevenire o ritardare il deterioramento della funzione renale o l'insufficienza renale. Le evidenze in merito ai target di BP che devono essere raggiunti in questi pazienti sono scarse e rimangono quindi delle incertezze sull'effettivo ruolo della riduzione della BP e il ruolo specifico del blocco del RAS³⁰³. Nei tre trial in pazienti con CKD, quasi esclusivamente senza diabete³⁰⁴⁻³⁰⁶, i pazienti randomizzati a target di BP più bassi (125-130 mmHg) non hanno dimostrato significative differenze in termini di ESRD o mortalità rispetto ai soggetti con target pressori più elevati (<140 mmHg). Solo nel follow-up prolungato di uno di questi due trial era osservabile un trend verso una minor incidenza di eventi, più evidente nei pazienti con proteinuria^{307,308}. I due trial di ampie dimensioni eseguiti in pazienti con nefropatia diabetica non offrono informazioni in merito ai presunti benefici ottenuti con target di SBP <130 mmHg^{309,310}, in quanto le medie di SBP ottenute nel gruppo a trattamento più intensivo erano rispettivamente 140 e 143 mmHg. Solo un recente studio multicentrico ha riportato una riduzione di eventi renali (riduzione eGFR e ESRD) in adolescenti randomizzati a target BP inferiori – piuttosto che superiori – al 50° percentile³¹¹. Non è tuttavia possibile estrapolare da questo studio informazioni che possano essere di utilità per i pazienti adulti. Deve inoltre essere considerato che, nello studio ACCORD, sebbene il eGFR al basale era nel range di normalità, un controllo pressorio più intensivo (119/67 vs 134/73 mmHg) era associato a quasi un raddoppio di casi con eGFR <30 mL/min/1.73 m²²⁹⁵. Infine, recenti metanalisi su trial che hanno valutato differenti target pressori in pazienti con CKD non sono riusciti a dimostrare un beneficio chiaro in termini di riduzione di eventi CV o renali nel raggiungere un obiettivo pressorio inferiore^{312,313}.

4.3.5 Opinioni a confronto: “più ridotta è la pressione in terapia meglio è” versus l'ipotesi della curva J

Il concetto che “tanto inferiore è la SBP o la DBP raggiunta in terapia tanto migliori sono gli effetti del trattamento” si basa sulle dirette conseguenze della relazione tra la BP e gli eventi, almeno fino a 115 mmHg per la SBP e 75 mmHg per la DBP. Questa relazione è stata descritta in un'ampia metanalisi effettuata in 1 milione di individui senza CVD in condizioni basali seguiti per circa 14 anni³ – situazione diversa da quella comunemente osservata negli studi

condotti in pazienti ipertesi. Il concetto parte dal principio che la relazione tra BP ed eventi fino ai massimi livelli inferiori di BP si riscontra anche quando le differenze pressorie sono indotte dalla terapia farmacologica e che tale relazione nei pazienti con CVD può sovrapporsi a quella descritta in soggetti senza complicanze CV. In assenza di trial che hanno esaminato in modo specifico i range di pressione più bassi (vedi dopo), gli unici dati disponibili a favore del concetto “più ridotta è la pressione in terapia meglio è” sono quelli della metanalisi di trial randomizzati, che dimostrano come la riduzione di SBP a un valore di 126 mmHg, paragonato a 131 mmHg, comporti lo stesso beneficio di una riduzione pressoria a 140 mmHg, rispetto a 145 mmHg²⁸¹. I dati menzionati derivano da un'analisi *post-hoc*, in cui la randomizzazione è stata persa per la divisione dei pazienti in categorie che non considerano la randomizzazione iniziale. La dimostrazione dell'ipotesi “più ridotta è la pressione in terapia meglio è” è inoltre resa difficile dal fatto che la curva che mette in relazione la BP e gli eventi CV si attenua per i valori di BP più bassi. Questo dato è in accordo con la natura semi-logaritmica delle relazioni riportate dagli studi osservazionali³, ma resta da definire se una analisi del costo-beneficio giustifichi tale intervento.

L'alternativa al concetto “più ridotta è la pressione in terapia meglio è” è l'ipotesi della curva J, secondo cui i benefici legati alla riduzione della SBP o DBP a valori marcatamente inferiori sono di minore entità rispetto a quelli derivanti da riduzioni pressorie meno spiccate. Questa ipotesi continua a essere popolare per alcune ragioni: (i) il senso comune indica che deve esistere un livello di BP sotto cui la sopravvivenza è ridotta, (b) nozioni di fisiologia dimostrano che esiste un livello minimo di BP (così come uno massimo) in virtù del fenomeno noto come autoregolazione, e (c) continua ad avere una certa popolarità l'opinione che la pressione alta sia un meccanismo di compenso per garantire la funzione degli organi (la natura “essenziale” dell'ipertensione)³¹⁴. La corretta valutazione della curva J richiede il confronto randomizzato di tre target di BP, eseguito solo nello studio Hypertension Optimal Treatment (HOT) e solo in pazienti a basso rischio, utilizzando i valori di DBP come target²⁹⁰. Considerando la mancanza di evidenze dirette, è stato fatto ricorso a osservazioni indirette legate agli outcome rispetto ai valori pressori raggiunti. Molteplici trial sono stati analizzati in questo modo e i loro risultati sono stati recentemente oggetto di una analisi criti-

ca³¹⁴. Alcune analisi dei trial non hanno evidenziato l'esistenza della curva J^{280,290,315} mentre altre hanno concluso in favore della sua presenza³¹⁶⁻³¹⁹. È peraltro da notare che in alcuni trial è stata osservata la presenza di una curva J anche nei pazienti trattati con placebo^{320,321}. Inoltre due recenti trial, che hanno valutato un trattamento ipolipemizzante più o meno marcato mediante una statina, hanno riscontrato la presenza di una curva J per la BP e gli eventi CV, sebbene il protocollo dello studio non includesse interventi per ridurre la BP^{322,323}. L'approccio usato per valutare la curva J dà adito ad una serie di considerazioni, sebbene abbia ovvie limitazioni: (a) trasforma uno studio randomizzato in uno osservazionale, (b) il numero di pazienti ed eventi nel gruppo con BP più bassa è molto ridotto, (c) i pazienti nel gruppo con BP più bassa spesso presentano un rischio aumentato; e (d) i valori di "nadir" (i valori a cui il rischio inizia a crescere) per la SBP e la DBP sono estremamente differenti da trial a trial, anche a parità di rischio CV iniziale³¹⁴. L'ipotesi che la curva J possa esistere per gli eventi coronarici ma non per l'ictus è supportata dai risultati delle analisi di alcuni trial – ma questo non è un riscontro costante nei diversi trial^{317,318,324-326}. Si dovrebbe inoltre considerare se sia l'elevato rischio residuo ad essere più importante rispetto alla riduzione eccessiva della BP. I limiti dell'attuale approccio per valutare la curva J valgono anche per le metanalisi³²⁷. L'ipotesi della curva J è un concetto terapeutico importante che è basato su un solido razionale fisiopatologico e che merita di essere valutato da un trial specifico.

4.3.6 Evidenze sui target pressori in terapia utilizzando i dati degli studi sul danno d'organo

Anche se potrebbe essere interessante acquisire informazioni sui target pressori derivati dagli studi finalizzati a valutare gli effetti della terapia sul OD, bisogna riconoscere che l'approccio ha dei potenziali limiti. Infatti, i trial che impiegano il OD come endpoint spesso non hanno una potenza statistica sufficiente per valutare con sicurezza gli effetti sugli eventi CV, e i dati che essi offrono sugli eventi CV fatali e non, sono spesso legati al caso. Ad esempio, uno studio effettuato in 1100 ipertesi non diabetici, seguiti per 2 anni, ha mostrato che l'incidenza ECG di LVH è ridotta da un controllo pressorio più rigido (132/77 mmHg) rispetto ad uno meno rigido (circa 136/79 mmHg). Questo studio ha anche evidenziato

una riduzione contemporanea di eventi CV³²⁸. D'altro canto, il recente studio Randomized Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention (ROADMAP)³²⁹ condotto in pazienti diabetici ha mostrato una significativa riduzione dell'incidenza di microalbuminuria nei pazienti trattati più intensamente (olmesartan vs placebo) ma il gruppo trattato più intensamente mostrava una maggiore incidenza di eventi CV³²⁹. A causa del piccolo numero di eventi CV nei due trial, è probabile che sia le loro riduzioni che i loro aumenti siano dovuti agli effetti del caso. Inoltre, quando le analisi su OD ed eventi vengono eseguite nei grandi trial, viene riportata una dissociazione tra i due tipi di effetti: nello studio Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertensives (LIFE), la regressione della LVH era direttamente correlata ai cambiamenti di BP indotti dal trattamento (più basso è meglio è)³³⁰. Nello stesso trial, tuttavia, la BP raggiunta durante trattamento, la mortalità e morbilità CV avevano un andamento compatibile con la curva J³¹⁹. Nel trial Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET), la BP più bassa raggiunta, con la combinazione ramipril-telmisartan, era associata ad una riduzione della proteinuria, ma con un significativo aumento del rischio di insufficienza renale acuta e un rischio CV simile³³¹. Il significato clinico delle variazioni del OD indotte dal trattamento è ulteriormente discusso nel paragrafo 8.4.

4.3.7 Target di pressione arteriosa clinica versus domiciliare ed ambulatoria

Non vi sono dati disponibili da studi randomizzati in merito ai target pressori da raggiungere quando sono impiegate le misurazioni domiciliari o ambulatorie della BP³³². Sono tuttavia disponibili alcune evidenze che mostrano come la differenza con la BP clinica non possa essere troppo pronunciata quanto la BP clinica è effettivamente ridotta³³³. Le misurazioni ottenute al di fuori dell'ambiente medico dovrebbero essere sempre valutate assieme alle misurazioni della BP clinica. Da notare, comunque, che le modifiche della terapia antiipertensiva sulla base di target pressori ambulatori o domiciliari simili portano a un trattamento farmacologico meno rigoroso senza una significativa differenza nel OD³³⁴⁻³³⁶. Il costo relativo dei farmaci negli studi che hanno impiegato pressioni alternative alla clinica è sovrapponibile a quanto riportato in studi basati sulla pressione sfigmomanometrica^{335,336}.

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	Ila	B	296,297
d) dovrebbe essere considerato in pazienti CHD	Ila	B	141,265
e) dovrebbe essere considerato in pazienti CKD diabetica o non.	Ila	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.	Ilb	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.

4.3.8 Riassunto delle raccomandazioni sui target pressori nei pazienti ipertesi

Le raccomandazioni sui target pressori sono riassunte nella Figura 2 e nel riquadro superiore.

5. Strategie di trattamento

5.1 Modifiche dello stile di vita

Un'adeguata modifica dello stile di vita rappresenta un caposaldo della prevenzione dell'ipertensione arteriosa. Questo intervento è importante anche per il trattamento, anche se un suo impiego non dovrebbe ritardare l'inizio della terapia farmacologica in pazienti ad alto rischio. Trial clinici hanno dimostrato che gli effetti di una riduzione della BP associati a modifiche dello stile di vita possono essere equivalenti alla monoterapia³³⁷, sebbene il basso livello di aderenza nel tempo rappresenta il maggior svantaggio. Un appropriato cambiamento dello stile di vita può ritardare o

prevenire l'ipertensione in modo sicuro ed efficace nei soggetti non ipertesi, ritardare o prevenire la terapia farmacologica in soggetti con ipertensione di grado I e contribuire alla riduzione della BP negli individui ipertesi già in terapia medica, consentendo di ridurre il numero e la posologia dei farmaci antipertensivi³³⁸. Oltre agli effetti antipertensivi, le modifiche dello stile di vita contribuiscono al controllo di altri fattori di rischio CV e al trattamento di patologie eventualmente associate⁵⁰.

Gli interventi basati sulle modifiche dello stile di vita che si sono dimostrati in grado di ridurre i valori di BP sono: (a) la restrizione sodica, (b) la limitazione del consumo di alcool, (c) l'elevato consumo di frutta e verdura, nonché una dieta a basso contenuto di grassi o altri tipi di dieta, (d) la riduzione e il mantenimento del peso corporeo, ed (e) l'esercizio fisico regolare³³⁹. In aggiunta, è obbligatorio insistere sulla necessità di cessazione del fumo in modo da migliorare il rischio CV, in quanto il fumo di sigaretta induce un effetto pressorio acuto che può aumentare la BP ambulatoria diurna³⁴⁰⁻³⁴².

5.1.1 Restrizione sodica

Vi è l'evidenza di una relazione causale tra l'apporto di sale con la dieta e la BP. Inoltre il consumo eccessivo di sale può contribuire allo sviluppo di ipertensione resistente. I meccanismi che legano l'assunzione di sale all'incremento della pressione includono un aumento del volume extracellulare – ma anche delle resistenze vascolari periferiche, legate in parte all'attivazione simpatica³⁴³. Il normale introito di sale è tra 9 e 12 g/die in molti paesi del globo. È stato dimostrato che una riduzione a circa 5 g/die ha un modesto (1-2 mmHg) effetto nel ridurre la SBP nei soggetti normotesi mentre risulta più pronunciato (4-5 mmHg) nei soggetti ipertesi^{339,344,345}. Un'assunzione giornaliera di 5-6 g di sale è quindi raccomandata nella popolazione generale. L'effetto della restrizione sodica è maggiore nella razza nera, negli anziani e nei soggetti con diabete, sindrome metabolica o CKD, e la restrizione sodica può ridurre il numero e la dose di farmaci antipertensivi^{345,346}. L'effetto della restrizione sodica sugli eventi CVD rimane non chiaro³⁴⁷⁻³⁵⁰, sebbene il follow-up a lungo termine del Trials of Hypertension Prevention (TOHP) dimostri che la riduzione dell'introduzione di sale è associata ad un minor rischio di eventi CV³⁵¹. Complessivamente non vi è evidenza che la restrizione sodica, da un introito elevato a uno moderato, possa causare effetti sfavorevoli sulla BP³⁵².

A livello del singolo paziente, l'effettiva restrizione sodica è senza dubbio non facile da attuare. Si dovrebbe informare il paziente di evitare di aggiungere sale a cibi con elevato contenuto sodico. Una riduzione dell'introito salino su scala globale rimane una priorità della salute pubblica, ma richiede il contributo dell'industria alimentare, dei governi e della popolazione in generale, essendo l'80% del consumo di sale coinvolto nel "sale nascosto". È stato calcolato che una riduzione di sale nel processo lavorativo di pane, carne e formaggio, margarina e cereali, porterà ad un aumento degli anni di vita aggiustati per qualità³⁵³.

5.1.2 Riduzione del consumo di alcool

La relazione tra il consumo di alcool, livelli di BP e la prevalenza di ipertensione è lineare. Il consumo regolare di alcool aumenta la BP negli ipertesi trattati³⁵⁴. Mentre un consumo moderato può non essere nocivo, il passaggio da moderato ad eccessivo è associato sia all'incremento della BP che all'incremento del rischio di ictus. Lo studio Prevention And Treatment of Hyper-

tension Study (PATHS) ha valutato l'effetto della riduzione dell'alcool sulla BP. Dopo 6 mesi di follow-up il gruppo di intervento ha mostrato una riduzione maggiore, pari a 1.2/0.7 mmHg, rispetto ai controlli³⁵⁵. Non sono stati effettuati studi per valutare l'impatto della riduzione dell'alcool sugli eventi CV. Si dovrebbe raccomandare ai pazienti ipertesi di sesso maschile di ridurre l'assunzione di alcool a non più di 20-30 g. Nel caso delle donne ipertese non più di 10-20 g di alcool/die. Il consumo di alcool non dovrebbe eccedere i 140 g alla settimana per gli uomini e 80 g per le donne.

5.1.3 Altre modifiche dietetiche

Si dovrebbe raccomandare ai pazienti ipertesi di assumere verdure, prodotti a basso contenuto di grassi, cibi a base di fibre, grano integrale e proteine di origine vegetale, ridurre l'introito di grassi saturi e colesterolo. È inoltre raccomandata frutta fresca – sebbene con cautela nei soggetti sovrappeso in quanto il loro contenuto in carboidrati può indurre un aumento di peso^{339,356}. Negli ultimi anni ha attratto interesse la dieta mediterranea. Diversi studi e metanalisi hanno riportato il ruolo protettivo sul rischio CV della dieta mediterranea^{357,358}. Si dovrebbe raccomandare agli ipertesi di mangiare pesce almeno 2 volte la settimana e almeno 300-400 g/die di frutta e verdura. Il latte di soia sembra ridurre la BP confrontato con il latte vaccino³⁵⁹. Le modificazioni nella dieta devono essere accompagnate da altri cambiamenti dello stile di vita. Nei pazienti con elevati valori di BP del Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), l'associazione di dieta, esercizio fisico e calo ponderale confrontata con la sola dieta è risultata determinare una maggiore riduzione della BP e della LVM³⁶⁰. In merito all'assunzione di caffè una recente revisione sistematica ha mostrato che la maggior parte degli studi disponibili (10 RCT e 5 studi di coorte) sono di qualità insufficiente per permettere di avanzare delle raccomandazioni a favore o contro l'assunzione del caffè in relazione all'ipertensione³⁶¹.

5.1.4 Calo ponderale

Il riscontro di ipertensione è strettamente legato all'eccessivo peso corporeo³⁶² ed il calo ponderale è seguito da una riduzione della BP. In una metanalisi, una riduzione media di peso corporeo di 5.1 kg si è rivelata associata ad una riduzione media di SBP e DBP pari a 4.4/3.6 mmHg³⁶³. La riduzione del peso è raccomandata nei soggetti sovrappeso ed obesi con ipertensione per

controllare i fattori di rischio, ma la stabilizzazione del peso può essere un target ragionevole per molti di loro. Studi osservazionali hanno avanzato la possibilità che in pazienti con nota CVD, il calo ponderale si associ ad una peggiore prognosi. Questo appare essere vero anche nell'anziano. Il mantenimento di un peso corporeo (BMI di circa 25 kg/m²) e di una circonferenza addominale (<102 cm per gli uomini e <88 cm per le donne) nell'ambito della norma è raccomandato nei soggetti non ipertesi per prevenire l'ipertensione e negli ipertesi al fine di ridurre la BP. Si deve notare, tuttavia, che il BMI ottimale non è univoco, considerando due ampie metanalisi di studi di popolazione prospettici osservazionali. Lo studio Prospective Studies Collaboration ha concluso che la mortalità è ridotta per BMI di circa 22.5-25 kg/m²³⁶⁴, mentre una più recente metanalisi ha concluso che la mortalità era inferiore nei soggetti sovrappeso³⁶⁵. Il calo ponderale può inoltre migliorare l'efficacia del trattamento antipertensivo sul profilo di rischio CV. Il calo ponderale può assumere un approccio multidisciplinare che include accorgimenti dietetici ed esercizio regolare. Il calo ponderale programmato può non avere successo e l'influenza sui valori pressori può essere sovrastimata. Inoltre, i risultati a breve termine spesso non vengono mantenuti a lungo termine. In una revisione sistematica di pazienti diabetici³⁶⁶, il calo medio dopo 1-5 anni era di 1.7 kg. Nei soggetti "pre-diabetici", la combinazione di dieta ed esercizio fisico ha indotto un calo aggiuntivo pari a 2.8 kg dopo 1 anno ed ulteriori 2.6 kg dopo 2 anni. Sebbene non impressionanti questi dati, tuttavia, sono sufficienti a garantire un effetto protettivo nei confronti dell'incidenza di diabete³⁶⁷. Nei soggetti con diabete mellito di tipo 2, il calo ponderale intenzionale – in accordo con lo studio Action for HEalth in Diabetes (AHEAD) – non ha ridotto gli eventi CV, facendo supporre quindi che il controllo dei fattori di rischio CV sia probabilmente più importante del calo ponderale di per sé. Il calo ponderale può essere ottenuto con farmaci anti-obesità, che sembrano in grado di ridurre il rischio CV negli obesi severi³⁶⁸. I dettagli sono disponibili in un recente documento dell'ESH e della European Association for the Study of Obesity³⁶⁸.

5.1.5 Esercizio fisico regolare

Studi epidemiologici suggeriscono che l'esercizio fisico regolare di tipo aerobico possa essere benefico sia per la prevenzione che per il trattamento dell'ipertensione, per ridurre il rischio CV e per diminuire la mortalità.

Una metanalisi di trial randomizzati e controllati ha dimostrato come l'esercizio aerobico regolare induce una riduzione della SBP e della DBP a riposo di 3.0/2.4 mmHg nella popolazione generale e di 6.9/4.9 mmHg negli ipertesi³⁶⁹. Inoltre l'esercizio regolare di bassa intensità e durata è in grado di ridurre la mortalità del 20% negli studi di coorte^{370,371} e questo vale anche per una moderata attività fisica³⁷². È raccomandabile che gli ipertesi effettuino almeno 30 min di esercizio aerobico dinamico di moderata intensità (cammino, jogging, ciclismo o nuoto) in 5-7 giorni alla settimana³⁷³. Tali intervalli di training aerobico hanno dimostrato di ridurre la BP³⁷⁴. L'impatto sui valori di BP di altre forme di esercizio, come l'esercizio isometrico di resistenza (sviluppo di forza muscolare senza movimento) e l'esercizio di resistenza dinamica (sviluppo di forza associato a movimento), è stato recentemente rivalutato^{375,376}. L'allenamento dinamico di resistenza è seguito da una significativa riduzione della BP, come un miglioramento in altri parametri metabolici. L'esecuzione di esercizi di resistenza per 2-3 giorni la settimana può essere suggerito al paziente iperteso. L'esercizio isometrico non è raccomandato, in quanto i dati disponibili sono ancora scarsi.

5.1.6 Cessazione del fumo

Il fumo rappresenta il principale fattore di rischio per le CVD aterosclerotiche. Sebbene la percentuale di fumatori sia in riduzione nella maggior parte degli stati europei (in cui il divieto di fumo è efficace), essi sono ancora comuni in molte regioni e gruppi di età. Ciò è in parte dovuto alle diversità dei programmi educativi per la cessazione del fumo tra un paese e l'altro³⁷⁷. Vi è inoltre evidenza degli effetti negativi del fumo passivo³⁷⁸. Il fumo induce un aumento acuto della BP e della frequenza cardiaca, che perdura per più di 15 min dopo aver fumato una sigaretta³⁴⁰, come conseguenza della stimolazione del sistema nervoso simpatico a livello centrale e periferico³⁷⁹. È stato dimostrato che il fumo induce incrementi contemporanei delle catecolamine plasmatiche e della BP, con un peggioramento della funzione baroriflessa³⁷⁹⁻³⁸¹. Studi che hanno impiegato l'ABPM hanno dimostrato sia in fumatori normotesi che in fumatori ipertesi non trattati valori pressori diurni più elevati rispetto ai non fumatori^{341,342,382}. Non sono riportati effetti cronici del fumo di sigaretta per la BP clinica³⁸³, perché questa variabile non viene ridotta dalla sospensione del fumo. Oltre all'impatto sui valori di BP, il fumo è un fattore di rischio CV molto potente e la

cessazione del fumo è probabilmente la singola, ma più efficace modifica dello stile di vita per la prevenzione di CVD tra cui ictus, infarto miocardico ed arteriopatia obliterante periferica³⁸⁴⁻³⁸⁶. Pertanto, l'abitudine al fumo dovrebbe essere valutata in ogni paziente ed ai fumatori ipertesi dovrebbe essere offerto un counselling per la sospensione del fumo.

Anche in pazienti motivati, i programmi per la cessazione del fumo sono di successo solo nel 20-30% dei casi (ad 1 anno)³⁸⁷. Quando necessario, si dovrebbe considerare l'impiego di farmaci per la sospensione del fumo, come la terapia sostitutiva a base di nicotina, bupropione o vareniclina. Una recente metanalisi di 36 trial che ha confrontato l'interruzione a lungo termine del fumo con impiego del bupropione rispetto al controllo ha riportato un incremento di successo pari all'1.69 (1.53-1.85)³⁸⁸. Non c'è al contrario sufficiente evidenza di un maggiore effetto derivante dall'aggiungere il bupropione alla terapia sostitutiva a base di nicotina³⁸⁹. L'agonista parziale del recettore nicotinico vareniclina ha dimostrato un beneficio modesto aggiunto al bupropione o alla terapia sostitutiva a base di nicotina³⁸⁸ ma la US Food & Drug Administration (FDA) ha recentemente emanato una nota di avvertimento sul profilo di sicurezza della vareniclina (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330367.htm>). Sebbene questi farmaci siano stati impiegati in diversi trial clinici, in molti paesi vengono scarsamente utilizzati a causa dei loro effetti avversi, delle loro controindicazioni, della scarsa tolleranza, dell'elevato costo e della mancanza di rimborso. La prevenzione di una riesposizione al fumo è una pietra miliare nella lotta contro la dipendenza da nicotina, ma l'argomento non è sufficientemente studiato ed i dati esistenti sono deludenti³⁸⁸. Non ci sono prove sufficienti per sostenere l'uso di qualsiasi specifico intervento comportamentale; alcuni risultati positivi si possono aspettare da interventi incentrati a ridurre la pubblicità del fumo, così come da strategie che portino i pazienti verso modifiche comportamentali. Il trattamento prolungato con vareniclina può prevenire le recidive, ma non sono disponibili studi di trattamento prolungato con terapia sostitutiva a base di nicotina³⁹⁰.

5.1.7 Riassunto delle raccomandazioni sulle modifiche dello stile di vita

In tutti i pazienti con ipertensione, sono raccomandate le seguenti modifiche dello stile di vita per ridurre la BP e/o il numero di fattori di rischio CV.

MODIFICHE DELLO STILE DI VITA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^{b,d}	Livello ^{b,e}	Ref ^c
È raccomandata la restrizione di sodio a 5-6 g/die.	I	A	B	339,344-346,351
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	339,354,355
Aumentare il consumo di frutta e verdura e di cibi a basso contenuto di grassi.	I	A	B	339,356-358
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	339,363-365
Esercizio fisico regolare, ad esempio almeno 30 min di esercizio dinamico moderato da 5 a 7 volte la settimana.	I	A	B	339,369,373,376
Si raccomanda di consigliare a tutti i fumatori di smettere di fumare.	I	A	B	384-386

^a Classe della raccomandazione.

^b Livello di evidenza.

^c Referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

^d Sulla base degli effetti sulla pressione arteriosa e/o profilo di rischio cardiovascolare.

^e Sulla base di studi di outcome.

5.2 Terapia farmacologica

5.2.1 Scelta della terapia antipertensiva

Le linee guida ESH/ESC, nelle edizioni del 2003 e 2007^{1,2}, hanno riesaminato un grande numero di trial randomizzati sul trattamento antipertensivo concludendo che la maggior parte del beneficio del trattamento antipertensivo è legato alla riduzione della BP di per sé ed è largamente indipendente dal farmaco impiegato. Sebbene appaiano occasionalmente metanalisi che richiamano la superiorità per una classe di farmaci rispetto alle altre per alcuni outcome³⁹¹⁻³⁹³, questo risulta largamente dipendente da un "bias" di selezione dei trial e le più ampie metanalisi disponibili non evidenziano rilevanti differenze cliniche tra le varie classi di farmaci^{284,394,395}. Queste linee guida riconfermano che diure-

tici (che includono tiazidici, clortalidone e indapamide), betabloccanti, calcioantagonisti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARB) sono tutti impiegabili per l'inizio e la continuazione della terapia antipertensiva, sia in monoterapia che in associazione. Tuttavia, alcuni aspetti terapeutici sono stati oggetto di discussione e verranno discussi di seguito.

5.2.1.1 Betabloccanti

A differenza di altre linee guida²⁷¹, le linee guida ESH/ESC 2007 hanno mantenuto i betabloccanti come farmaci di prima scelta nel trattamento antipertensivo. Le ragioni di tale posizione sono state ampiamente discusse nelle linee guida ESH/ESC 2007 e nel documento di rivalutazione del 2009^{2,141}. Pur riconoscendo che la qualità delle evidenze fosse insufficiente, una metanalisi della Cochrane (che sostanzialmente riproduceva una metanalisi del 2006 dello stesso gruppo)^{396,397} ha riportato che i betabloccanti possono essere inferiori – ma non tutti – rispetto ad altre classi per alcuni outcome. Specificatamente, essi si sono rivelati meno efficaci rispetto ai calcioantagonisti (ma non rispetto ai diuretici e bloccanti del RAS) per gli eventi CV e la mortalità da tutte le cause, meno efficaci rispetto ai calcioantagonisti e ai bloccanti del RAS per l'ictus e pari ai calcioantagonisti, ai bloccanti del RAS e ai diuretici per la CHD. D'altra parte, l'ampia metanalisi di Law et al. ha dimostrato che la terapia iniziata con betabloccanti è (a) uguale come efficacia rispetto alle altre maggiori classi di farmaci nel prevenire gli eventi coronarici e (b) maggiormente efficace nel prevenire gli eventi CV in pazienti con un recente infarto miocardico e in quelli con scompenso cardiaco²⁸⁴. Nella metanalisi della BP-Lowering Treatment Trialists' Collaboration è stata anche riportata una incidenza di eventi CV con betabloccanti e/o diuretici o loro associazioni simile a quella riscontrata con altre classi di farmaci³⁹⁴.

La minor efficacia dei betabloccanti nel prevenire l'ictus²⁸⁴ è stata attribuita a una minor capacità nel ridurre la SBP centrale e la pressione pulsatoria^{398,399}. Comunque, una minor efficacia nella prevenzione dell'ictus è anche condivisa dagli ACE-inibitori²⁸⁴, sebbene per questi composti sia stata dimostrata la capacità di ridurre la BP centrale in misura maggiore rispetto ai betabloccanti³⁹⁸. I betabloccanti inoltre appaiono (a) avere più effetti collaterali (sebbene la differenza con altri farmaci sia meno evidente negli studi in doppio cieco)⁴⁰⁰ e (b) essere in qualche modo meno efficaci rispetto ai bloccanti del RAS e ai calcioantagonisti nella regressione o rallentamento del OD, come ad esempio LVH, IMT carotideo, rigidità

arteriosa e rimodellamento dei piccoli vasi¹⁴¹. Inoltre, i betabloccanti tendono ad indurre un aumento del peso corporeo⁴⁰¹ e, particolarmente quando usati in combinazione con i diuretici, a facilitare lo sviluppo di diabete in pazienti predisposti⁴⁰². Questo fenomeno può essere stato sovrastimato dal fatto che tutte le analisi dei trial sono state limitate a pazienti senza diabete o con glicemie <7.0 mmol/L, ignorando che un ampio numero di pazienti con diagnosi di diabete al basale non aveva la diagnosi riconfermata alla fine dello studio. Ciò ovviamente pone alcuni dubbi sulla reale incidenza del diabete indotto dal trattamento e sulla precisione della definizione di diabete impiegato nelle sovramenzionate analisi⁴⁰³. Alcuni limiti dei betabloccanti tradizionali non appaiono essere condivisi da alcuni dei betabloccanti di recente sintesi con proprietà vasodilatatrici dirette, come il celiprololo, il carvedilolo e il nebivololo – più largamente usati oggi. Questi farmaci sono in grado di indurre una riduzione della BP centrale e della rigidità arteriosa di entità superiore rispetto a quanto osservato con l'atenololo o il metoprololo⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁶ ed hanno effetti meno marcati sulla sensibilità insulinica rispetto al metoprololo^{407,408}. Recentemente è stato dimostrato che il nebivololo non peggiora la tolleranza glucidica quando confrontato con il placebo e quando aggiunto all'idroclorotiazide⁴⁰⁹. Sia il carvedilolo che il nebivololo hanno effetti favorevoli documentati nei RCT, sebbene nello scompenso più che nell'ipertensione arteriosa⁴¹⁰. Infine, è stato recentemente riportato che i betabloccanti non aumentano, ma eventualmente riducono, il rischio di aggravamento clinico della broncopneumopatia cronica ostruttiva e della mortalità ad essa connessa⁴¹¹.

5.2.1.2 Diuretici

I diuretici sono rimasti il fondamento del trattamento antipertensivo fin dal primo report del Joint National Committee (JNC) nel 1977⁴¹² e del WHO nel 1978⁴¹³. Nel 2003 erano classificati come i soli farmaci di prima scelta con cui iniziare il trattamento sia nelle linee guida del JNC-7²⁶⁴ che in quelle della WHO/International Society of Hypertension^{55,264}. Il grande impiego dei tiazidici deve prendere in considerazione il dato raccolto nel trial Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH)⁴¹⁴, in cui l'associazione con un ACE-inibitore era meno efficace nel ridurre gli eventi CV rispetto all'associazione dello stesso ACE-inibitore con un calcioantagonista. Gli interessanti risultati dello studio ACCOMPLISH saranno discussi nel paragrafo 5.2.2 ma necessitano di una precisazione, in quanto nessun

altro studio randomizzato ha dimostrato la superiorità significativa dei calcioantagonisti rispetto ai diuretici. Inoltre, le evidenze ottenute dall'ACCOMPLISH non appaiono essere di peso sufficiente per escludere i diuretici dai farmaci di prima scelta.

È stato suggerito inoltre che i diuretici come il clortalidone o l'indapamide possano essere impiegati preferenzialmente rispetto ai convenzionali diuretici tiazidici come l'idroclorotiazide²⁷¹. L'affermazione che "vi è un'evidenza limitata che conferma il beneficio dell'inizio della terapia con basse dosi di idroclorotiazide sugli outcome clinici"²⁷¹ non è più supportata dopo la recente pubblicazione di autorevoli revisioni^{332,415}. Le metanalisi, che hanno dimostrato come l'idroclorotiazide abbia una minore capacità nel ridurre la BP ambulatoria rispetto agli altri farmaci, o nel ridurre in misura inferiore gli outcome rispetto al clortalidone^{416,417}, sono confinate ad un numero limitato di studi e non includono il confronto diretto di differenti diuretici (ove non sono disponibili ampi studi randomizzati). Nello studio Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), il clortalidone e l'idroclorotiazide non sono stati confrontati mediante un disegno randomizzato e complessivamente il clortalidone era impiegato a un dosaggio maggiore rispetto all'idroclorotiazide⁴¹⁸. Quindi non possono essere fornite particolari raccomandazioni a favore di un particolare diuretico. Sono stati dimostrati effetti benefici dell'impiego dello spironolattone in pazienti con scompenso cardiaco⁴¹⁹ e, sebbene mai testato in RCT sull'ipertensione, questo composto può essere considerato come terza o quarta scelta terapeutica (vedi paragrafo 6.14). Esso può essere di aiuto nel trattare efficacemente i casi non identificati di iperaldosteronismo primario. L'eplerenone ha dimostrato inoltre un effetto protettivo nello scompenso e può essere usato come alternativa allo spironolattone⁴²⁰.

5.2.1.3 Calcioantagonisti

La possibilità che i farmaci calcioantagonisti possano indurre un aumento relativo degli eventi coronarici non è stata confermata dallo stesso gruppo di autori che aveva sollevato il problema. Alcune metanalisi suggeriscono che questi farmaci possono essere di poco più efficaci nella prevenzione dell'ictus^{284,394,421} sebbene non sia chiaro quanto questo fenomeno possa essere legato agli effetti sulla circolazione cerebrale o piuttosto ad un migliore e più omogeneo controllo pressorio¹⁴¹. Non è ancora stato definito se i calcioantagonisti possano essere efficaci quanto i diuretici, i betabloccanti e gli ACE inibitori nel prevenire le fasi precoci dello scompenso cardiaco. Nella più ampia metanalisi²⁸⁴ sinora disponibile i calcioantagonisti

riducono l'incidenza di scompenso cardiaco di circa il 20% rispetto al placebo, ma quando confrontati con diuretici, betabloccanti e ACE-inibitori risultano inferiori di circa il 20% (il che significa un 19% rispetto un 24% in meno). La minor efficacia dei calcioantagonisti nel prevenire nuovi casi di scompenso cardiaco può anche essere la conseguenza del disegno dei trial che hanno condotto a questa conclusione. Infatti, in questi trial era stato richiesto nei pazienti randomizzati al calcioantagonista l'assenza o la sospensione di farmaci essenziali per lo scompenso quali il diuretico, il betabloccante e l'ACE-inibitore⁴²². Di fatto, in tutti i trial in cui il disegno permetteva o prescriveva l'uso simultaneo di diuretici, betabloccanti o ACE-inibitori^{269,299,301,423}, i calcioantagonisti non erano inferiori alle terapie sovramenzionate nel prevenire lo scompenso. In alcuni studi controllati i calcioantagonisti hanno dimostrato una maggiore efficacia rispetto ai betabloccanti nel rallentare la progressione dell'aterosclerosi carotidea e nel ridurre la LVH (vedi paragrafi 6.11.4 e 6.12.1).

5.2.1.4 Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e antagonisti recettoriali dell'angiotensina II

Entrambe queste due classi di farmaci sono tra quelle maggiormente impiegate nel trattamento antipertensivo. Alcune metanalisi hanno suggerito che l'ACE-inibitore possa essere in qualche modo inferiore alle altre classi nel prevenire l'ictus^{284,395,421} e che gli ARB possano essere inferiori rispetto agli ACE-inibitori nel prevenire l'infarto miocardico⁴²⁴ o la mortalità da tutte le cause³⁹³. Questi risultati, tuttavia, non sono stati confermati dai risultati dello studio ONTARGET, che ha confrontato direttamente gli outcome in corso di trattamento con ACE-inibitore, ramipril, e con ARB, telmisartan (paragrafo 5.2.2.2). Lo studio ONTARGET ha dimostrato che il telmisartan non è statisticamente inferiore al ramipril come incidenza di eventi miocardici maggiori, ictus e mortalità da tutte le cause. L'ONTARGET ha inoltre escluso la possibilità che l'attività sui recettori attivati dai proliferatori dei perossisomi (PPAR) del telmisartan possa prevenire o rallentare lo sviluppo di diabete: la differenza d'incidenza di diabete è stata infatti non significativa tra il telmisartan ed il ramipril. Recentemente è stata avanzata l'ipotesi che la terapia con ARB sia associata allo sviluppo di neoplasie⁴²⁵. Un'ampia metanalisi, che include tutti i maggiori trial randomizzati che hanno fatto uso dei principali composti della classe, non ha evidenziato un incremento dell'incidenza di neoplasie⁴²⁶, di cui peraltro non ci sono nemmeno i presupposti farmacologici⁴²⁷. Tra le ben note proprietà

ancillari degli ACE-inibitori e degli ARB vi è la peculiare efficacia nel ridurre la proteinuria (vedi paragrafo 6.9) e l'effetto favorevole nello scompenso cardiaco cronico (paragrafo 6.11.2).

5.2.1.5 Inibitori della renina

L'aliskiren, un inibitore diretto della renina, è disponibile per il trattamento dei pazienti ipertesi, sia in monoterapia che in associazione ad altri farmaci antipertensivi. Ad oggi, le evidenze disponibili mostrano che, quando usato da solo, l'aliskiren riduce la SBP e la DBP negli ipertesi sia giovani che anziani⁴²⁸; che dato in combinazione con un diuretico tiazidico, un bloccante del RAS su un sito diverso o un calcioantagonista possiede una maggiore potenza antipertensiva^{429,430}; e che la terapia di combinazione prolungata può avere effetti favorevoli (a) sul OD asintomatico, come l'escrezione urinaria di proteine⁴³¹, o (b) su biomarker prognostici dello scompenso come il peptide natriuretico di tipo B⁴³².

Non sono disponibili trial in merito all'efficacia dell'aliskiren sul morbilità e mortalità CV o renale nell'ipertensione. Un trial su larga scala in pazienti diabetici, l'ALiskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-renal End-points (ALTITUDE), in cui l'aliskiren veniva aggiunto alla terapia con bloccante del RAS, è stato recentemente interrotto perché in questi pazienti ad alto rischio per eventi CV e renali vi era una maggiore incidenza di eventi avversi, complicanze renali (ESRD e morte renale), iperkaliemia ed ipotensione⁴³³. Questa strategia di trattamento è quindi controindicata in queste specifiche condizioni, in modo simile alla controindicazione per l'associazione ACE-inibitore+ARB emersa dal trial ONTARGET (vedi paragrafo 5.2.2)³³¹.

Di recente è stato interrotto un altro trial su ampia scala, A Randomized Controlled Trial of Aliskiren in the Prevention of Major Cardiovascular Events in Elderly People (APOLLO), in cui aliskiren è stato impiegato in monoterapia o in associazione ad un diuretico tiazidico o ad un calcioantagonista nonostante non si fosse registrata la presenza di effetti sfavorevoli nel gruppo trattato con aliskiren. Si stanno aspettando comunque i risultati di altri trial in corso di esecuzione che prevedono la valutazione del farmaco su endpoint "hard". Di recente è stato riportato che aliskiren non migliora la mortalità e l'ospedalizzazione in pazienti affetti da scompenso cardiaco⁴³⁴.

5.2.1.6 Altri farmaci antipertensivi

I farmaci ad azione centrale e gli alfabloccanti sono anch'essi antipertensivi efficaci. Oggigiorno, vengono più spesso impiegati nelle combinazioni multiple. L'al-

fabloccante doxazosina è stato impiegato efficacemente come farmaco di terza scelta terapeutica nell'Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). Ulteriori dettagli sono forniti nel paragrafo sull'ipertensione resistente (6.14).

5.2.1.7 Terapia antipertensiva e variabilità pressoria visita-a-visita

Particolare interesse ha destato l'associazione tra la variabilità pressoria visita-a-visita durante il trattamento antipertensivo e l'incidenza di eventi CV (particolarmente ictus) nei pazienti ad alto rischio⁴³⁵. Nei pazienti ipertesi coronaropatici, un maggior controllo della BP tra le visite si associa ad una minor morbilità e mortalità CV, indipendentemente dai valori medi di BP⁴³⁶. Comunque, negli ipertesi moderati a basso rischio CV del trial ELSA, sia la progressione dell'aterosclerosi carotidea che l'incidenza di eventi CV erano predetti dalla pressione media in corso del trattamento, rispetto alla variabilità visita-a-visita⁴³⁷. Ciò suggerisce la necessità di ulteriori studi finalizzati a chiarire l'importanza clinica della variabilità visita-a-visita in individui trattati, a paragone del carico pressorio medio delle 24 ore. Un'analisi del trial ASCOT ha suggerito che la variabilità della BP visita-a-visita possa essere maggiormente ridotta dall'associazione calcioantagonista/ACE-inibitore, rispetto all'associazione betabloccante/diuretico⁴³⁸. I dati derivati da metanalisi di alcuni trial suggeriscono inoltre che la variabilità della BP visita-a-visita è maggiore in pazienti in trattamento con betabloccante rispetto alle altre classi di farmaci^{439,440}. Non è peraltro ancora chiarito il significato clinico della variabilità della BP visita-a-visita e, in particolare, se essa debba essere considerata alla stregua di un marker di compliance terapeutica. Inoltre, le sopracitate metanalisi basano i loro risultati sulla variabilità inter-individuale della BP (cioè il range degli effetti del trattamento sulla BP in tutto il gruppo di pazienti) piuttosto che sulla variabilità intra-individuo. L'impiego della variabilità della BP inter-individuale come surrogato della variabilità intra-individuo per classificare i farmaci antipertensivi^{439,440} non sembra supportata dalle evidenze a disposizione, tenendo presente che spesso esistono spiccate discrepanze tra le due misure⁴⁴¹. È improbabile che le due misure riflettano lo stesso fenomeno⁴⁴². In pratica, finché non verrà analizzata nei grandi trial la variabilità della BP visita-a-visita intra-individuo, non si potrà utilizzare la variabilità visita-a-visita inter-individuale come criterio di scelta del farmaco antipertensivo. Ulteriori studi sono dunque necessari per chiarire l'importanza del fenomeno.

5.2.1.8 Classificazione dei farmaci antipertensivi

Una volta stabilito che (a) la maggior parte dei benefici della terapia antipertensiva dipendono dalla riduzione pressoria di per sé, (b) gli effetti causa-specifici sugli eventi dei vari farmaci sono simili o differenti tra loro solo in piccola parte, (c) il tipo di evento in un dato paziente non è prevedibile, e (d) tutte le classi di antipertensivi hanno i loro vantaggi ma anche le loro controindicazioni (Tabella 14), è ovvio che ogni tentativo di classificare il farmaci antipertensivi non possa essere basato sull'evidenza^{141,443}. La Task Force europea ha deciso di confermare (con pochi cambiamenti) la tabella pubblicata nelle linee guida ESH/ESC 2007² con i farmaci da considerare in condizioni specifiche, basata sul fatto che alcune classi sono state preferite in trial in specifiche condizioni o hanno dimostrato di avere una maggiore efficacia in specifici OD asintomatici² (Tabella 15). Non vi è comunque alcuna evidenza che la scelta terapeutica possa dipendere dall'età o dal sesso (ad eccezione dell'impiego dei bloccanti del RAS in donne in età fertile per i possibili effetti teratogeni)^{444,445}. In ogni caso, i medici dovrebbero prestare attenzione agli

effetti indesiderati dei farmaci, anche se puramente soggettivi, in quanto rappresentano un potente determinante all'aderenza del trattamento. Se necessario, le dosi o il tipo di farmaci impiegati dovrebbero essere cambiati in modo da garantire la massima efficacia e tollerabilità.

5.2.2 Monoterapia e terapia di associazione

5.2.2.1 Vantaggi e svantaggi dei due approcci

Le linee guida ESH/ESC 2007² sottolineano che, indipendentemente dal farmaco utilizzato, la monoterapia può ridurre efficacemente i valori di pressione solo in un numero limitato di ipertesi e che la maggior parte dei pazienti richiede l'associazione di almeno due farmaci per ottenere il controllo della BP. Quindi, il punto non è se la terapia di associazione sia utile, ma piuttosto se essa debba sempre seguire il tentativo di impiego della monoterapia, o piuttosto – e quando – la terapia di combinazione possa essere il primo approccio. L'ovvio vantaggio di iniziare il trattamento con la monoterapia risiede nel fatto che usando un singolo farmaco si

Tabella 14. Controindicazioni assolute e relative all'uso di singole classi di farmaci antipertensivi

Farmaco	Dimostrata	Possibile
Diuretici (tiazidici)	<ul style="list-style-type: none"> Gotta 	<ul style="list-style-type: none"> Sindrome metabolica Intolleranza glucidica Gravidanza Ipercalcemia Ipokaliemia
Betabloccanti	<ul style="list-style-type: none"> Asma Blocco AV (II o III grado) 	<ul style="list-style-type: none"> Sindrome metabolica Intolleranza glucidica Atleti e pazienti fisicamente attivi Broncopneumopatia cronica ostruttiva (eccetto per betabloccanti con azione vasodilatatrice)
Calcioantagonisti (dihidropiridinici)		<ul style="list-style-type: none"> Tachiaritmia Scompenso cardiaco
Calcioantagonisti (verapamil, diltiazem)	<ul style="list-style-type: none"> Blocco AV (II o III grado, blocco trifascicolare) Severa disfunzione LV Scompenso cardiaco 	
ACE-inibitori	<ul style="list-style-type: none"> Gravidanze Angioedema Iperkaliemia Stenosi bilaterale arterie renali 	<ul style="list-style-type: none"> Donne a rischio di gravidanza
Antagonisti recettoriali dell'angiotensina II	<ul style="list-style-type: none"> Gravidanza Iperkaliemia Stenosi bilaterale arterie renali 	<ul style="list-style-type: none"> Donne a rischio di gravidanza
Antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi	<ul style="list-style-type: none"> Insufficienza renale acuta o severa (eGFR <30 mL/min) Iperkaliemia 	

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; AV, atrioventricolare; eGFR, filtrato glomerulare stimato; LV, ventricolo sinistro.

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.

è in grado di valutarne l'efficacia e gli avversi. Gli svantaggi sono che quando la monoterapia con un farmaco è inefficace o insufficientemente efficace, trovare una monoterapia alternativa che sia più efficace o meglio tollerata può essere un percorso difficile e spesso in grado di ripercuotersi negativamente sull'aderenza. Inoltre una metanalisi di più di 40 studi ha dimostrato che la combinazione di due farmaci antipertensivi ha un'efficacia superiore a quanto ottenuto con l'incremento del dosaggio di un singolo farmaco⁴⁴⁶. Il vantaggio di iniziare la terapia con l'impiego di un'associazione risiede nel fatto che è possibile ottenere una pronta risposta in un gran numero di pazienti (con un potenziale beneficio nei pazienti ad alto rischio), una maggiore probabilità di raggiungere il target pressorio in pazienti con elevati valori di partenza, e una minor probabilità di ridurre la compliance dei pazienti con molte modifiche terapeutiche. Inoltre, una recente indagine ha dimostrato che i pazienti che assumono

una terapia di associazione hanno una minor probabilità di andare incontro all'interruzione del trattamento⁴⁴⁷. Un ulteriore vantaggio è che esistono sinergie fisiologiche e farmacologiche tra differenti classi di farmaci, che non solo giustificano la maggiore efficacia dell'associazione ma inoltre riducono l'incidenza di effetti collaterali e possono portare ad un beneficio maggiore rispetto a quello offerto da un singolo farmaco. Lo svantaggio di iniziare con una terapia di associazione è rappresentato dal fatto che uno dei due farmaci impiegati può essere inefficace. Complessivamente il suggerimento, fornito nelle linee guida ESH/ESC 2007², di considerare la terapia di associazione come step terapeutico iniziale in pazienti ad alto rischio o con valori di BP molto elevati viene riconfermato da queste linee guida.

Quando si inizia l'intervento terapeutico con una monoterapia o con una combinazione di due farmaci, la posologia può essere incrementata se non si raggiunge il target

di BP. Se il target non è ottenuto con l'impiego di due farmaci a pieno dosaggio, si può considerare un'altra associazione o l'impiego di un terzo farmaco aggiunto. Comunque, nei pazienti con ipertensione resistente l'aggiunta di farmaci su farmaci dovrebbe essere fatta con cautela, cercando di sostituire i farmaci poco efficaci o non efficaci con quelli più efficaci (Figura 3).

5.2.2.2 Associazioni farmacologiche di scelta

Sono disponibili solo dati indiretti sull'efficacia della terapia di associazione nel ridurre gli eventi CV. Tra il gran numero di RCT effettuati nel campo della terapia antiipertensiva, solo tre hanno sistematicamente utilizzato una combinazione prestabilita di due farmaci almeno in un braccio dello studio. Il trial ADVANCE ha confrontato un'associazione di ACE-inibitore e diuretico con il placebo (ma in aggiunta alla terapia ottimale in corso)²⁷⁶, mentre il FEVER ha confrontato un calcioantagonista associato ad un diuretico con il diuretico da solo (più placebo)²⁶⁹ e l'ACCOMPLISH ha confrontato lo stesso ACE-inibitore in combinazione con un diuretico o con un calcioantagonista⁴¹⁴. In tutti gli altri trial, il trattamento era iniziato con la monoterapia in entrambi i bracci e altri farmaci (e spesso più di uno) potevano essere aggiunti al trattamento in alcuni gruppi di pazienti. In alcuni trial, il secondo farmaco era scelto dal ricercatore

tra quelli non impiegati negli altri bracci di trattamento, come nell'Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart ATtack (ALLHAT)⁴⁴⁸.

Con questa importante riserva, la Tabella 16 mostra che, con l'eccezione degli ARB e dei calcioantagonisti (mai sistematicamente impiegati in trial sull'outcome), tutte le combinazioni sono state usate almeno in uno dei bracci di trattamento attivo dei trial contro placebo in cui il braccio attivo era associato a un significativo beneficio^{269,276,287,296,449-454}. Nei trial che hanno confrontato diversi interventi terapeutici, tutte le combinazioni sono state usate in una larga o piccola proporzione di pazienti, senza maggiori differenze in termini di beneficio^{186,445,448,455,456,458-461}. Le sole eccezioni sono due trial, in cui un'ampia parte di pazienti era trattata con l'associazione di un ARB e di un diuretico o la combinazione di un ACE-inibitore e di un calcioantagonista^{423,457}, entrambe più efficaci dell'associazione betabloccante/diuretico nel ridurre gli eventi CV. L'associazione betabloccante/diuretico è risultata efficace in altri trial^{448,455,460,461} e più efficace del placebo in tre trial^{449,453,454}. Questa associazione, tuttavia, appare indurre più casi di nuovo diabete in soggetti predisposti, rispetto ad altre terapie di associazione⁴⁶².

L'unico trial che ha direttamente confrontato due terapie di associazioni in tutti i pazienti reclutati (ACCOM-

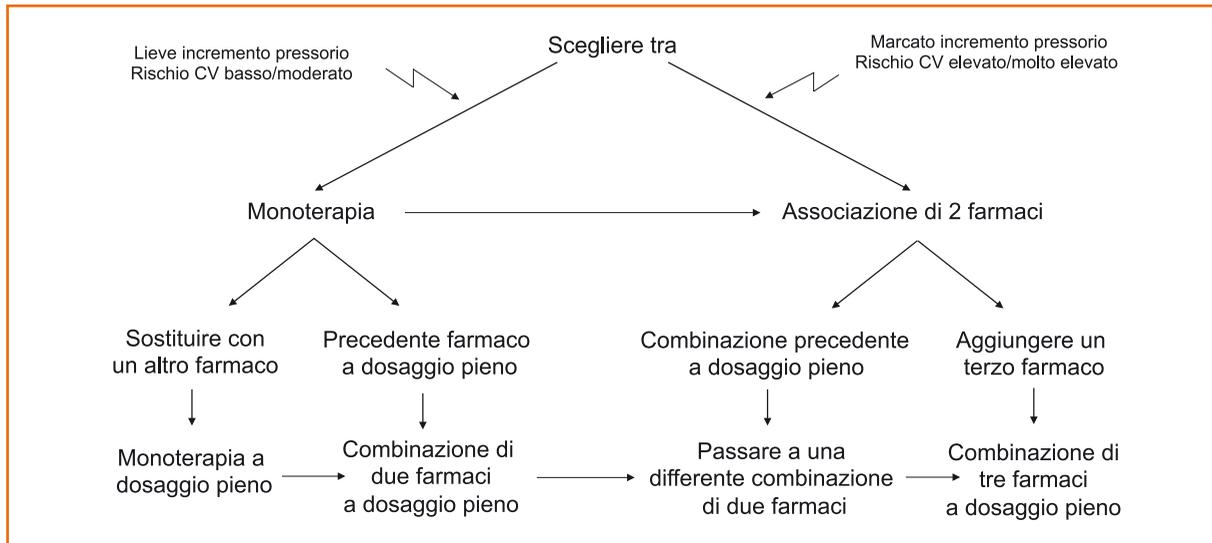


Figura 3. Indicazioni all'impiego della monoterapia e della terapia di associazione per ottenere i target pressori. Il passaggio da una strategia terapeutica meno intensiva ad una più intensiva deve essere fatto quando non è stato raggiunto l'obiettivo pressorio.

CV, cardiovascolare.

Tabella 16. Principali associazioni usate nei trial di intervento in un approccio di step-up o come associazioni randomizzate

Trial	Comparatore	Tipo di paziente	Differenza SBP (mmHg)	Outcome
Associazione ACEI+D				
PROGRESS ²⁹⁶	Placebo	Pregresso ictus o TIA	-9	-28% ictus (p<0.001)
ADVANCE ²⁷⁶	Placebo	Diabetici	-5.6	-9% eventi micro/macrovascolari (p=0.04)
HYVET ²⁸⁷	Placebo	Ipertesi età ≥80 anni	-15	-34% eventi CV (p<0.001)
CAPP ⁴⁵⁵	BB+D	Ipertesi	+3	+5% eventi CV (p=NS)
Associazione ARB+D				
SCOPE ⁴⁵⁰	D+placebo	Ipertesi età ≥70 anni	-3.2	-28% ictus non fatale (p=0.04)
LIFE ⁴⁵⁷	BB+D	Ipertesi con LVH	-1	-26% ictus (p<0.001)
Associazione CA+D				
FEVER ²⁶⁹	D+placebo	Ipertesi	-4	-27% eventi CV (p<0.001)
ELSA ¹⁸⁶	BB+D	Ipertesi	0	Differenze NS in eventi CV
CONVINCE ⁴⁵⁸	BB+D	Ipertesi con fattori di rischio	0	Differenze NS in eventi CV
VALUE ⁴⁵⁶	ARB+D	Ipertesi ad alto rischio	-2.2	-3% eventi CV (p=NS)
Associazione ACEI+D				
SystEur ⁴⁵¹	Placebo	Anziani con ISH	-10	-31% eventi CV (p<0.001)
SystChina ⁴⁵²	Placebo	Anziani con ISH	-9	-37% eventi CV (p<0.004)
NORDIL ⁴⁶¹	BB+D	Ipertesi	+3	Differenze NS in eventi CV
INVEST ⁴⁵⁹	BB+D	Ipertesi con CHD	0	Differenze NS in eventi CV
ASCOT ⁴²⁰	BB+D	Ipertesi con fattori di rischio	-3	-16% eventi CV (p<0.001)
ACCOMPLISH ⁴¹⁴	ACEI+D	Ipertesi con fattori di rischio	-1	-21% eventi CV (p<0.001)
Associazione BB+D				
Coope e Warrender ⁴⁵³	Placebo	Anziani ipertesi	-18	-42% ictus (p<0.03)
SHEP ⁴⁴⁹	Placebo	Anziani con ISH	-13	-36% ictus (p<0.001)
STOP ⁴⁵⁴	Placebo	Anziani ipertesi	-23	-40% eventi CV (p=0.003)
STOP 2 ⁴⁶⁰	ACEI o CA	Ipertesi	0	Differenze NS in eventi CV
CAPP ⁴⁵⁵	ACEI+D	Ipertesi	-3	-5% eventi CV (p=NS)
LIFE ⁴⁵⁷	ARB+D	Ipertesi con LVH	+1	+26% ictus (p<0.001)
ALLHAT ⁴⁴⁸	ACEI+BB	Ipertesi con fattori di rischio	-2	Differenze NS in eventi CV
ALLHAT ⁴⁴⁸	CA+BB	Ipertesi con fattori di rischio	-1	Differenze NS in eventi CV
CONVINCE ⁴⁵⁸	CA+D	Ipertesi con fattori di rischio	0	Differenze NS in eventi CV
NORDIL ⁴⁶¹	ACEI+CA	Ipertesi	-3	Differenze NS in eventi CV
INVEST ⁴⁵⁹	ACEI+CA	Ipertesi con CHD	0	Differenze NS in eventi CV
ASCOT ⁴²³	ACEI+CA	Ipertesi con fattori di rischio	+3	+16% eventi CV (p<0.001)
Associazione bloccante del RAS/ACEI+ARB o bloccante del RAS e inibitore della renina				
ONTARGET ⁴⁶³	ACEI o ARB	Pazienti ad alto rischio	-3	Più eventi renali
ALTITUDE ⁴³⁴	ACEI o ARB	Diabetici ad alto rischio	-1.3	Più eventi renali

ACEI, ACE-inibitore; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina II; BB, betabloccante; CA, calcioantagonista; CHD, coronaropatia; CV, cardiovascolare; D, diuretico; ISH, ipertensione sistolica isolata; LVH, ipertrofia ventricolare sinistra; NS, non significativo; RAS, sistema renina-angiotensina; SBP, pressione arteriosa sistolica; TIA, attacco ischemico transitorio.

PLISH)⁴¹⁴ ha riscontrato una significativa superiorità in termini di ACE-inibitore associato al calcioantagonista rispetto all'associazione ACE-inibitore e diuretico, nonostante i due regimi terapeutici fossero sovrapponibili in termini di efficacia antipertensiva. Questi risultati inaspettati necessitano una conferma, in quanto i trial che confrontano la terapia basata sul calcioantagonista con quella basata sul diuretico non hanno mai dimostrato la superiorità del primo. Non si può escludere, tuttavia, la possibilità che i risultati dello studio ACCOMPLISH possano essere legati ad una maggiore riduzione della BP centrale indotta dall'associazione di un bloccante del RAS con un calcioantagonista^{398,399,464}. L'unica associazione che non può essere raccomandata sulla base dei risultati dei trial è quella tra due differenti bloccanti del RAS. I risultati dell'ONTARGET^{331,463}, in cui la combinazione di un ACE-inibitore e un ARB era accompagnata da un significativo aumento dei casi di ESRD, sono stati di recente confermati dai risultati del trial ALTITUDE, eseguito in soggetti diabetici⁴³³. Il trial è stato interrotto prematuramente per un eccesso di casi di ESRD e ictus nel braccio in cui l'inibitore della renina aliskiren era associato a un trattamento preesistente con un ACE-inibitore o un ARB. Deve essere

osservato, comunque, che nello studio ALTITUDE vi erano meno controlli pressori finalizzati ad escludere la comparsa di episodi ipotensivi. Le associazioni di due farmaci che vengono impiegate più di frequente sono schematizzate nella Figura 4.

5.2.2.3 Le associazioni a dosaggio fisso

Come nelle precedenti linee guida, le linee guida ESH/ESC 2013 sono a favore dell'impiego delle associazioni di due farmaci antipertensivi a dosaggio fisso in una singola compressa, giacché in questo modo è possibile ridurre il numero di compresse che devono essere assunte giornalmente aumentando l'aderenza alla terapia, che nell'ipertensione è sì solito modesta, consentendo così di aumentare la percentuale di controllo della BP^{465,466}. Questo approccio è attualmente facilitato dalla disponibilità di differenti combinazioni a dosaggio fisso degli stessi farmaci. Ciò consente di ridurre al minimo uno degli inconvenienti, ovvero l'impossibilità di aumentare la dose di un farmaco indipendentemente dall'altro. Questo vale anche per l'associazione fissa di tre farmaci (solitamente un bloccante del RAS, un calcioantagonista e un diuretico), che sta diventando di maggior utilizzo nella pratica clinica quotidiana. La disponibilità si estende anche alla cosiddetta

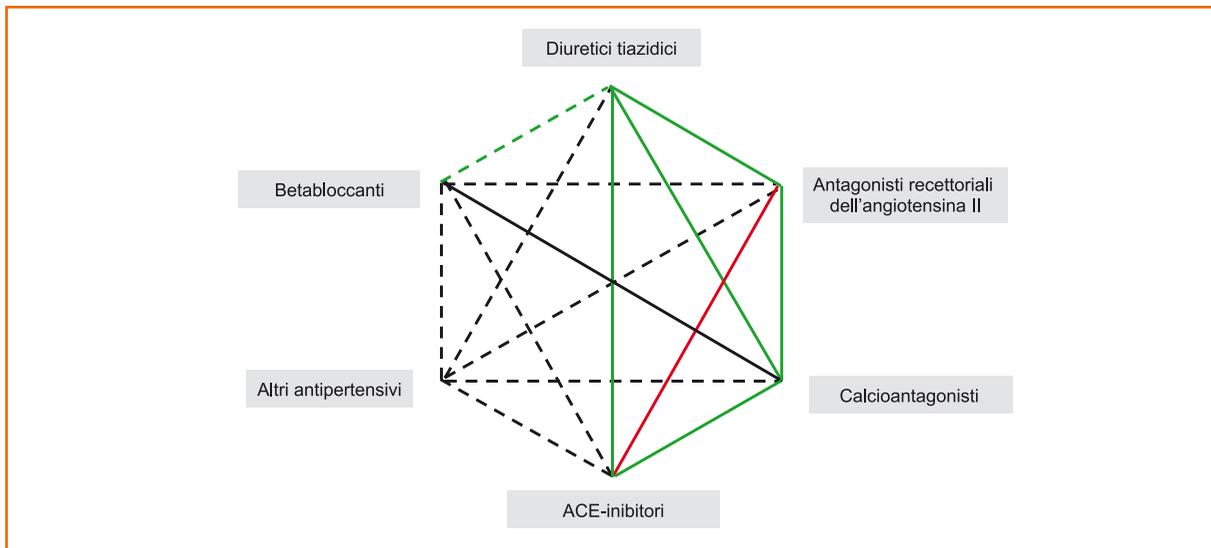


Figura 4. Possibili associazioni tra le diverse classi di farmaci antipertensivi. *Linee verdi continue:* associazioni da preferire; *linea verde tratteggiata:* associazioni utili (con alcuni limiti); *linee nere tratteggiate:* associazioni possibili ma con meno evidenze; *linea rossa continua:* associazione 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.

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina.

polipillola (cioè una combinazione fissa di alcuni antipertensivi con una statina e una bassa dose di aspirina), con il razionale che il paziente iperteso spesso presenta anche dislipidemia e frequentemente ha un elevato rischio CV^{12,13}. In uno studio è stato dimostrato che ciascun farmaco, fra quelli associati nella polipillola, mantiene la maggior parte, se non tutti, gli effetti attesi⁴⁶⁷. Si può considerare l'impiego della polipillola una volta che sia stabilita la necessità di utilizzo di ogni suo componente⁴⁴¹.

5.2.3 Riassunto delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento e scelta dei farmaci

STRATEGIE DI TRATTAMENTO E SCELTA DEI FARMACI

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b	Ref ^c
Diuretici (tiazidici, clortalidone e indapamide), betabloccanti, calcioantagonisti, ACE-inibitori, ARB sono tutti impiegabili e raccomandati per l'inizio e il mantenimento della terapia antipertensiva sia in monoterapia che in associazione.	I	A	284,332
Alcuni farmaci devono essere considerati di prima scelta in specifiche condizioni in quanto utilizzati in trial che hanno valutato quelle specifiche condizioni o perché maggiormente efficaci in determinati tipi di OD.	IIa	C	-
L'inizio della terapia antipertensiva con un'associazione di due farmaci può essere considerato in pazienti con valori di BP marcatamente elevati o ad alto rischio CV.	IIb	C	-
L'associazione di due antagonisti del RAS non è raccomandata e dovrebbe essere sconsigliata.	III	A	331,433, 463
Si devono considerare anche le altre associazioni che presentano conferma di efficacia antipertensiva. Sono da preferire le associazioni impiegate nei trial clinici.	IIa	C	-
Sono da raccomandare le associazioni di due farmaci antipertensivi a dose fissa in una singola compressa in quanto riducono il numero di compresse utilizzate migliorando la compliance terapeutica.	IIb	B	465

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina II; BP, pressione arteriosa; CV, cardiovascolare; OD, danno d'organo; RAS, sistema renina-angiotensina.

^a Classe della raccomandazione.

^b Livello di evidenza.

^c Riferenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

6. Strategie di trattamento in condizioni particolari

6.1 Ipertensione da camice bianco

Se l'evidenza a favore del trattamento farmacologico dell'ipertensione di grado 1 a rischio basso-moderato è scarsa (vedi paragrafo 4.2.3), l'evidenza è ancora più debole nell'ipertensione da camice bianco. In questi soggetti non vi sono trial randomizzati che hanno valutato se la somministrazione di farmaci antipertensivi possa portare a una riduzione della mortalità e morbilità CV. Ad oggi, le informazioni disponibili sono largamente limitate all'analisi di un sottogruppo del trial SYSTolic Hypertension in Europe (SYSTEUR), il quale basandosi su un piccolo numero di eventi ha concluso che, nei soggetti con ipertensione da camice bianco, il trattamento farmacologico riduce la BP, la morbilità e mortalità. Tale riduzione, tuttavia, è inferiore rispetto a quanto osservato nei pazienti affetti da ipertensione stabile⁴⁶⁸.

Le seguenti considerazioni possono essere di aiuto nel guidare le scelte terapeutiche nel caso specifico. I soggetti con ipertensione da camice bianco possono più frequentemente avere fattori di rischio metabolici ed alcuni OD asintomatici (vedi paragrafo 3.1.3), la cui presenza aumenta il rischio CV. In questi soggetti ad alto rischio con ipertensione da camice bianco, il trattamento farmacologico può essere preso in considerazione in aggiunta alle modifiche dello stile di vita. Sia il cambio dello stile di vita che il trattamento farmacologico possono essere considerati nei soggetti con normali valori di ABPM ed elevati valori di HBPM (o viceversa), perché anche questa condizione è caratterizzata da un aumentato rischio CV¹⁰⁵. In assenza di fattori di rischio aggiunti, l'intervento può essere unicamente limitato a modifiche dello stile di vita ma questa decisione dovrebbe essere accompagnata da uno stretto follow-up del paziente (incluso periodici controlli pressori al di fuori dell'ambiente medico). Nei soggetti con ipertensione da camice bianco, infatti, i valori registrati sono spesso maggiori rispetto a quelli registrati nei veri normotesi. I soggetti con ipertensione da camice bianco hanno un maggior rischio di sviluppare OD asintomatico e progredire verso il diabete o un'ipertensione stabile (vedi paragrafo 3.1.3). Bisogna anche considerare, data la sua elevata prevalenza (in particolare nell'ipertensione lieve-moderata), che l'ipertensione da camice bianco probabilmente è ben rappresentata nei trial che hanno stabili-

to come la riduzione della BP clinica guidi il trattamento. Di seguito sono riportate le raccomandazioni sulle strategie di trattamento nei soggetti con ipertensione da camice bianco.

6.2 Ipertensione mascherata

L'ipertensione ambulatoria o mascherata non è di frequente diagnosi perché il riscontro di normali valori di BP clinici solo eccezionalmente induce il medico a valutare i valori di BP domiciliari o ambulatori. Quando questa condizione è identificata, comunque, sia il cambiamento dello stile di vita che il trattamento antipertensivo devono essere considerati perché l'ipertensione mascherata è risultata essere costantemente associata ad un rischio CV molto vicino a quello dell'iperteso conclamato^{109,112,117,469}. Sia nel momento della scelta terapeutica che durante il follow-up, si deve porre attenzione ai fattori dismetabolici e al OD asintomatico essendo queste condizioni molto comuni nell'ipertensione mascherata rispetto alla vera normotensione. L'efficacia del trattamento antipertensivo deve essere valutata con ABPM o HBPM.

6.2.1 Riassunto delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento nell'ipertensione da camice bianco e mascherata

STRATEGIE DI TRATTAMENTO NELL'IPERTENSIONE DA CAMICE BIANCO E MASCHERATA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Negli ipertesi da camice bianco senza fattori di rischio aggiunti, l'intervento terapeutico deve essere finalizzato alle modifiche dello stile di vita ma questa decisione deve accompagnarsi a un rigido follow-up.	IIa	C
Nell'ipertensione da camice bianco con un elevato rischio CV per alterazioni metaboliche o OD asintomatico, il trattamento farmacologico può essere considerato in aggiunta alle modifiche dello stile di vita.	IIb	C
Nell'ipertensione mascherata, sia le modifiche dello stile di vita che il trattamento farmacologico dovrebbero essere considerati perché questo tipo di ipertensione ha un profilo di rischio molto simile a quello dell'ipertensione stabile.	IIa	C

CV, cardiovascolare; OD, danno d'organo.

^a Classe della raccomandazione.

^b Livello di evidenza.

6.3 Anziano

Nei paragrafi precedenti (4.2.5 e 4.3.3) è stato menzionato che l'evidenza dei benefici associati alla riduzione dei valori di BP con il trattamento antipertensivo nell'anziano è limitata all'individuo con valori di SBP ≥ 160 mmHg, la cui SBP è stata ridotta sotto i 150 mmHg ma non < 140 mmHg. Quindi la raccomandazione di ridurre la SBP al di sotto dei 150 mmHg in soggetti anziani con SBP ≥ 160 mmHg è confermata da chiare evidenze dei trial di intervento. Comunemente, almeno nei soggetti anziani con meno di 80 anni, il trattamento ipertensivo può essere considerato se i valori di SBP sono > 140 mmHg con lo scopo di portarli sotto i 140 mmHg se gli individui sono in salute ed il trattamento è ben tollerato.

L'evidenza diretta dell'effetto del trattamento antipertensivo negli ipertesi anziani (con età > 80 anni) è stata deficitaria sino alla pubblicazione delle linee guida ESH/ESC 2007. La successiva pubblicazione dei risultati dell'HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET)²⁸⁷, che ha confrontato il trattamento attivo (il diuretico indapamide supplementato, se necessario, dall'ACE-inibitore perindopril) con il placebo in ottuagenari con valori di SBP ≥ 160 mmHg, ha riportato una significativa riduzione degli eventi CV maggiori e della mortalità da tutte le cause riducendo la SBP a valori < 150 mmHg (SBP media ottenuta: 144 mmHg). Lo studio HYVET ha reclutato pazienti in buone condizioni fisiche e mentali escludendo malattie e individui fragili, che sono di frequente riscontro tra gli ottuagenari. Il trial ha inoltre escluso soggetti con rilevante ipotensione ortostatica. La durata del follow-up è stata relativamente breve (media 1.5 anni) perché il trial è stato interrotto precocemente dall'autorità preposta al suo monitoraggio clinico.

I RCT che hanno mostrato effetti benefici del trattamento antipertensivo nell'anziano hanno fatto uso di differenti classi di composti e quindi vi sono evidenze in favore di diuretici^{287,449,454,470,471}, betabloccanti^{453,454}, calcioantagonisti^{451,452,460}, ACE-inibitori⁴⁶⁰ e ARB⁴⁵⁰. I tre trial sull'ISH hanno impiegato un diuretico⁴⁴⁹ o un calcioantagonista^{451,452}.

Una metanalisi prospettica ha confrontato il beneficio di differenti regimi terapeutici in pazienti più giovani o più anziani di 65 anni, confermando la simile efficacia terapeutica delle diverse classi di farmaci nei giovani e negli anziani⁴⁴⁴.

6.3.1 Riassunto delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento antipertensivo nell'anziano

STRATEGIE DI TRATTAMENTO ANTIPERTENSIVO NELL'ANZIANO

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b	Ref ^c
In ipertesi anziani con SBP ≥ 160 mmHg è raccomandata la riduzione della SBP a valori compresi tra 150 e 140 mmHg.	I	A	141,265
Nei pazienti anziani in buone condizioni con meno di 80 anni si possono considerare come target terapeutici valori di SBP < 140 mmHg. Il target di SBP negli anziani fragili deve tenere presente la tollerabilità individuale.	IIb	C	-
Negli ultraottantenni con valori di SBP ≥ 160 mmHg, è raccomandato di ridurre la SBP a valori compresi tra 150 e 140 mmHg dopo aver verificato che siano in buone condizioni fisiche e mentali.	I	B	287
Nell'anziano fragile si raccomanda di lasciare la decisione della terapia antipertensiva al medico curante, basandosi sul monitoraggio degli effetti clinici del trattamento.	I	C	-
Si deve considerare la prosecuzione di un trattamento antipertensivo ben tollerato quando un individuo diviene ottuagenario.	IIa	C	-
Tutti i farmaci antipertensivi sono raccomandati e possono essere usati nell'anziano, sebbene diuretici e calcioantagonisti possano essere preferiti nell'ipertensione sistolica isolata.	I	A	444,449, 451,452

SBP, pressione arteriosa sistolica.

^a Classe della raccomandazione.

^b Livello di evidenza.

^c Referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

6.4 Giovani adulti

È pressoché impossibile fornire una raccomandazione terapeutica basata direttamente sull'evidenza di trial nei giovani adulti con un moderato aumento della BP, in quanto in questa fascia di età gli eventi sono ritardati di

diversi anni. Sono stati recentemente pubblicati i risultati di un importante studio osservazionale condotto in Svezia in 1.2 milioni di pazienti maschi, inizialmente valutati al momento della leva militare all'età media di 18.4 anni e seguiti per una media di 24 anni⁴⁷². La relazione della SBP con la mortalità da tutte le cause è risultata essere a forma di U con un nadir a circa a 130 mmHg, ma la relazione con la mortalità CV aumentava progressivamente (maggiore la BP maggiore il rischio). In questi giovani uomini (senza arterie rigide) la relazione della DBP con la mortalità CV e totale era superiore a quella con la SBP, con un apparente limite intorno ai 90 mmHg. Circa il 20% della mortalità totale era spiegata dall'aumento della DBP. I giovani ipertesi possono talvolta presentarsi con un incremento isolato della DBP. Nonostante l'assenza di evidenza derivata da RCT sui benefici del trattamento antipertensivo in giovani individui, il loro trattamento con farmaci può essere considerato prudenziale. Specialmente quando sono presenti altri fattori di rischio la BP dovrebbe essere ridotta $< 140/90$ mmHg. Un atteggiamento diverso può essere indicato nei giovani individui in cui la SBP brachiale è elevata con normali valori di DBP (< 90 mmHg). Come discusso nei paragrafi 3.1.6 e 4.2.4 questi individui talvolta hanno normali valori di SBP centrale e possono essere trattati solo con misure non farmacologiche.

6.5 Donne

La presenza di pazienti di sesso femminile nei RCT nell'ipertensione è del 44%⁴⁷³, ma solo il 24% di tutti i trial CV riportano risultati sesso-specifici^{474,475}. L'analisi di un sottogruppo diviso per sesso di 31 RCT che includevano individui con simili riduzioni di BP non ha mostrato differenze in termini di protezione derivante dalla riduzione della BP tra i due sessi. Inoltre i diversi regimi basati su ACE-inibitori, calcioantagonisti, ARB o diuretici/betabloccanti risultano anch'essi egualmente efficaci nei due sessi⁴⁴⁵.

Nelle donne in età fertile con possibilità di gravidanze si dovrebbero evitare gli ACE-inibitori e gli ARB per i possibili effetti teratogeni. Questo è il caso anche dell'aliskiren, un inibitore diretto della renina, sebbene non vi sia nessun caso segnalato al riguardo.

6.5.1 Contraccettivi orali

L'uso di contraccettivi orali (OC) è associato ad un lieve ma significativo incremento della BP e allo svi-

luppo di ipertensione nel 5% dei casi^{476,477}. Da osservare che questi studi hanno considerato solo le vecchie generazioni di OC, con relativamente alte dosi di estrogeni paragonate a quelle attualmente impiegate (contenenti <50 µg di estrogeni, ma più frequentemente compresi da 20 a 35 µg di etinilestradiolo e una bassa dose di progestinico di seconda o terza generazione). Il rischio di sviluppare ipertensione si riduce rapidamente con la sospensione del OC ed il rischio appare essere di poco incrementato in coloro che ne hanno fatto un uso pregresso². Risultati simili sono stati osservati nello studio Prevention of RENal and Vascular ENdstage Disease (PREVEND) in cui sono stati valutati separatamente gli OC di seconda e terza generazione⁴⁷⁸. In questo studio, dopo un iniziale aumento, l'escrezione urinaria di albumina si è ridotta dopo la sospensione del OC. Il drospirenone (3 mg), un nuovo estroprogestinico ad azione diuretica antiminerale corticoide, combinato con l'etinilestradiolo a differenti dosaggi, ha ridotto la SBP da 1 a 4 mmHg⁴⁷⁹. Vi è tuttavia crescente evidenza che il drospirenone sia associato a un maggior rischio di tromboembolismo venoso rispetto al levonorgestrel (un progestinico sintetico di seconda generazione)⁴⁸⁰.

L'associazione tra la combinazione di OC e il rischio di infarto miocardico è stata valutata in diversi studi, le cui conclusioni rimangono tuttavia controverse. I primi studi prospettici dimostravano un aumentato rischio di infarto miocardico acuto tra le donne che usavano OC, in particolar modo se fumatrici⁴⁸¹. Esistono due studi caso-controllo che hanno impiegato un OC di seconda e terza generazione, ma con risultati discordanti^{482,483}. Uno studio svedese su larga scala condotto in pazienti per la maggior parte utilizzatrici di OC non ha evidenziato alcuna associazione tra l'impiego di OC ed un aumentato rischio di infarto miocardico⁴⁸⁴. Dati di studi osservazionali con il solo progesterone non evidenziano un aumentato rischio di infarto miocardico⁴⁸⁵.

Tre metanalisi separate, che riassumono oltre 30 anni di studi, hanno dimostrato che chi impiega OC ha un rischio 2 volte superiore di ictus rispetto alle donne che non lo assumono^{486,488}. In uno studio di coorte su una popolazione israeliana, gli OC contenenti drospirenone non erano associati ad un aumentato rischio di TIA e ictus⁴⁸⁹.

Non sono disponibili dati sugli eventi dei nuovi dispositivi con formulazioni non orali per la contraccezione ormonale (iniettabili, topici, vaginali). Comunque, i cerotti transdermici e gli anelli vaginali sono stati as-

sociati ad un aumentato rischio di trombosi venosa rispetto ai controlli di pari età⁴⁹⁰.

Sebbene l'incidenza di infarto miocardico e di ictus ischemico sia ridotta nel gruppo di donne che fanno uso di OC ed il rischio in termini assoluti dell'uso di OC sia anch'esso modesto, tale rischio ha un importante effetto sulla salute delle donne in quanto il 30-45% delle donne in età riproduttiva assume OC. Le attuali raccomandazioni indicano che gli OC dovrebbero essere selezionati e iniziati considerandone il rapporto rischio/beneficio in ogni soggetto⁴⁹¹. La BP dovrebbe essere valutata utilizzando la misurazione appropriata ed una singola misurazione di BP non è sufficiente a diagnosticare l'ipertensione arteriosa⁴⁹². Dall'età di 35 anni le donne dovrebbero essere valutate per i fattori di rischio CV, tra cui l'ipertensione. Non è raccomandato l'impiego di OC in donne con ipertensione non controllata. La sospensione dei OC in donne ipertese può migliorare il loro controllo della BP⁴⁹³. In donne fumatrici e di età >35 anni, gli OC dovrebbero essere prescritti con cautela⁴⁹⁴.

6.5.2 Terapia ormonale sostitutiva

La terapia ormonale sostitutiva e i modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni non dovrebbero essere impiegati per la prevenzione primaria o secondaria delle CVD⁴⁹⁵. L'impiego di questi farmaci in donne giovani, per disturbi legati alla menopausa, dovrebbe prevedere un calcolo del rapporto rischio/beneficio^{490,496}. La probabilità, tra le donne ipertese in menopausa, che la BP aumenti con la terapia ormonale sostitutiva è modesta⁴⁹⁷.

6.5.3 Gravidanza

Le forme di ipertensione in gravidanza sono state rivalutate della recente linee guida ESC sulla gestione delle CVD durante la gravidanza⁴⁹⁸. Sono inoltre disponibili documenti di altre società scientifiche⁴⁹⁹. In assenza di RCT, le raccomandazioni possono essere basate solo sull'opinione degli esperti. Mentre vi è un consenso generale sulla necessità e sul beneficio del trattamento farmacologico dell'ipertensione severa durante la gravidanza (SBP >160 mmHg o DBP >110 mmHg), meno chiari risultano essere gli effetti del trattamento antipertensivo nell'ipertensione lieve-moderata preesistente o indotta dalla gravidanza (≤160/110 mmHg), ad eccezione del rischio di sviluppare ipertensione severa⁵⁰⁰. Le linee guida nazionali ed

internazionali non sono concordi nel definire la soglia pressoria di trattamento ed i target pressori in gravidanza. Nelle linee guida ESH/ESC 2007², il suggerimento di considerare il trattamento farmacologico in tutte le gravide con persistente elevazione dei valori di BP $\geq 150/95$ mmHg è supportato da dati americani, i quali dimostrano un aumento del trend, osservato dal 1994 al 2007, della frequenza di ospedalizzazioni per ictus indotti dalla gravidanza – specialmente durante il periodo del *post-partum*⁵⁰¹ – e dall'analisi dei casi di ictus fatale associati a preeclampsia severa e ad eclampsia⁵⁰². Nonostante la mancanza di evidenze, la Task Force del 2013 riconferma che i medici dovrebbero considerare l'inizio precoce della terapia antipertensiva a valori $\geq 140/90$ mmHg in donne con (a) ipertensione gestazionale (con o senza proteinuria), (b) ipertensione preesistente alla gravidanza complicata da ipertensione gestazionale o (c) ipertensione con OD asintomatico o sintomatico durante qualsiasi periodo della gravidanza.

Dalla pubblicazione delle precedenti linee guida², non sono state fornite ulteriori informazioni sul trattamento antipertensivo da usare in gravidanza. Viene quindi riconfermata la raccomandazione di impiego della metildopa, del labetalolo e della nifedipina come unico calcioantagonista sinora valutato in gravidanza. I betabloccanti (che possono causare un ritardo di crescita fetale se somministrati nelle fasi precoci della gravidanza) ed i diuretici (che possono indurre una riduzione del volume plasmatico preesistente) devono essere usati con cautela. Come citato precedentemente, tutti i farmaci che interferiscono con il RAS (ACE-inibitori, ARB, inibitori della renina) non devono essere utilizzati. In caso di emergenza ipertensiva (preeclampsia), il labetalolo intravenoso è il farmaco di scelta, mentre il sodio nitroprussiato o la nitroglicerina in infusione intravenosa rappresentano altre opzioni terapeutiche.

È controversa l'efficacia dell'aspirina a basse dosi nella prevenzione della preeclampsia. Nonostante il fatto che un'ampia metanalisi riporti un modesto beneficio dell'aspirina nel prevenire la preeclampsia⁵⁰³, due altri studi molto recenti sono giunti a conclusioni opposte. Rossi e Mullin hanno valutato i dati raccolti in circa 5000 donne ad alto rischio e in 5000 a basso rischio per preeclampsia, evidenziando che l'aspirina a basse dosi non riduce il rischio di preeclampsia⁵⁰⁴. Bujold et al.⁵⁰⁵ hanno raccolto dati in oltre 11 000 donne arruolate in RTC finalizzati a definire gli effetti legati all'impiego di basse dosi di aspirina in gravidanza. Le con-

clusioni di questo studio dimostrano che le donne che hanno iniziato il trattamento <16 settimane di gestazione hanno una significativa e marcata riduzione del rischio relativo di sviluppare preeclampsia (rischio relativo: 0.47) e severa preeclampsia (rischio relativo: 0.09) a paragone di quanto osservato nella popolazione di controllo⁵⁰⁵. Essendo dunque i dati a disposizione non omogenei non è possibile avanzare delle raccomandazioni ma solo dei suggerimenti. In particolare, può essere suggerito l'impiego di 75 mg di aspirina al giorno dalla dodicesima settimana di gestazione sino al parto in donne ad alto rischio di preeclampsia (per ipertensione in precedenti gravidanze, CKD, malattia autoimmune con lupus eritematoso sistemico o sindrome da anticorpi antifosfolipidi, diabete di tipo 1 o 2 o ipertensione cronica) o con più di un fattore di rischio moderato per preeclampsia (prima gravidanza, età ≥ 40 anni, intervallo >10 anni rispetto alla gravidanza precedente, BMI ≥ 35 kg/m² alla prima visita, anamnesi familiare di preeclampsia e gravidanze multiple). In questi casi è tuttavia opportuno prima di iniziare la somministrazione di aspirina escludere il rischio di emorragie gastrointestinali legate all'assunzione del farmaco.

6.5.4 Conseguenze a lungo termine dell'ipertensione gestazionale

La gravidanza offre un'opportunità unica per stimare il rischio cardiovascolare e metabolico nel sesso femminile. La preeclampsia può essere un indicatore precoce di rischio di CVD. Una recente metanalisi ha osservato che le donne con storia di preeclampsia hanno un rischio raddoppiato di sviluppare cardiopatia ischemica, cerebrovasculatia ischemica ed eventi tromboembolici venosi nei 5-15 anni dopo la gravidanza⁵⁰⁶. Il rischio di sviluppare ipertensione arteriosa è quadruplicato⁵⁰⁷. Donne con precoce sviluppo di preeclampsia (con parto prima della 32^a settimana di gestazione), con ritardo di crescita fetale o feto nato morto sono considerate ad alto rischio. Fattori di rischio prima della gravidanza per lo sviluppo di ipertensione sono l'età materna, la BP elevata, la dislipidemia, l'obesità, un'anamnesi familiare positiva per CVD, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi e l'intolleranza glucidica. L'ipertensione arteriosa è stata riconosciuta come un importante fattore di rischio per CVD nelle donne⁴⁹⁵. Quindi le modifiche dello stile di vita e regolari check-up della BP e del profilo metabolico sono raccomandati dopo il parto per ridurre future CVD.

6.5.5 Riassunto delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento dell'ipertensione nella donna

STRATEGIE DI TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE NELLA DONNA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b	Ref ^c
La terapia ormonale e i modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni non sono raccomandati e non devono essere impiegati nella prevenzione primaria o secondaria delle CVD. Va valutato il rapporto rischio/beneficio del trattamento di giovani donne in età perimenopausale e con sintomatologia severa.	III	A	495,496
È raccomandato il trattamento dell'ipertensione severa in gravidanza (SBP >160 mmHg o DBP >110 mmHg).	I	C	-
Il trattamento farmacologico può essere considerato in gravidanza se è presente un persistente incremento della BP ≥150/95 mmHg, e nelle pazienti con BP ≥140/90 mmHg in presenza di ipertensione gestazionale, OD o sintomi.	IIb	C	-
L'impiego di aspirina a basso dosaggio può essere utile dalla 12 ^a settimana di gravidanza in donne ad alto rischio di preeclampsia. In questi casi è comunque opportuno verificare che vi sia un basso rischio di emorragia gastrica.	IIb	B	503-505
I bloccanti del RAS non sono raccomandati e devono essere evitati nel sospetto o in presenza di una gravidanza.	III	C	-
Farmaci di prima scelta in gravidanza sono la metildopa, il labetalolo e la nifedipina. In caso di preeclampsia si può utilizzare il labetalolo per via endovenosa o il sodio nitroprussiato in infusione.	IIa	B	498

BP, pressione arteriosa; CVD, malattia cardiovascolare; DBP, pressione arteriosa diastolica; OD, danno d'organo; RAS, sistema renina-angiotensina; SBP, pressione arteriosa sistolica.

^a Classe della raccomandazione.

^b Livello di evidenza.

^c Referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

6.6 Diabete mellito

Un aumento della BP è di riscontro comune sia nel diabete di tipo 1 che nel diabete di tipo 2 e l'ipertensione mascherata non è infrequente¹²¹, così da rendere l'ABPM in soggetti con diabete apparentemente normotesi una procedura diagnostica utile. Nei precedenti paragrafi (4.2.6 e 4.3.4) è stata menzionata l'assenza di una chiara evidenza di benefici nell'iniziare il trattamento antipertensivo a valori di SBP <140 mmHg (BP normale-alta). In modo simile non vi è evidenza di benefici nel ridurre la pressione <130 mmHg. Ciò deriva dal fatto che mancano studi finalizzati a chiarire questi aspetti terapeutici. Nel diabetico, infatti, non è chiaro se la presenza di una malattia del microcircolo (renale, oculare o neuronale) richieda l'inizio del trattamento né è stato mai definito quali siano i target pressori del trattamento. La microalbuminuria è ritardata nella sua comparsa o ridotta nella sua entità dalla terapia antipertensiva, tuttavia i trial effettuati in pazienti diabetici, che hanno incluso normotesi ed ipertesi, non hanno dimostrato in modo omogeneo che la riduzione della proteinuria si associ ad una riduzione degli eventi (vedi anche paragrafo 6.9)^{274,276,329}. Non sono stati riportati effetti del trattamento antipertensivo sulla retinopatia diabetica nei pazienti ipertesi e normotesi del trial ADVANCE⁵⁰⁸ e nei normotesi diabetici di tipo 1 del Diabetic REtinopathy Candesartan Trials (DIRECT)⁵⁰⁹. Infine il trattamento antipertensivo non appare avere effetti sostanziali sulla neuropatia⁵¹⁰. Quindi le raccomandazioni basate sull'evidenza sono di iniziare il trattamento antipertensivo in tutti i pazienti con diabete in cui la SBP è ≥160 mmHg. Il trattamento è anche raccomandato nei pazienti diabetici con SBP ≥140 mmHg. Come menzionato nel paragrafo 4.3.4.1, i target di DBP tra 80-85 mmHg sono confermati dai dati degli studi HOT e United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)^{290,293}. Non è chiaro quanto si debba ridurre la SBP al disotto dei 140 mmHg, in quanto gli unici due ampi trial che hanno mostrato una riduzione degli outcome CV nei diabetici con una riduzione <140 mmHg hanno ridotto i valori medi di SBP a 139 mmHg^{270,275}. Il confronto nella riduzione degli eventi CV nei diversi trial dimostra che, per una simile differenza di SBP, il beneficio di una maggiore riduzione della SBP diviene gradualmente più modesto quando la differenza di SBP è nella porzione inferiore del range 139-130 mmHg³¹⁴. Le evidenze contrarie a riduzioni di SBP <130 mmHg vengono dal trial ACCORD²⁹⁵, da una analisi *post-hoc* di RCT e da uno studio osservazionale basato su registri nazionali che dimostrano come riduzioni di SBP <130 mmHg non siano associate ad ulteriori benefi-

ci^{326,511,512}. Ne paragrafo 6.9. viene discussa la condizione clinica caratterizzata da proteinuria.

La scelta dei farmaci antipertensivi dovrebbe essere basata sull'efficacia e tollerabilità. Tutte le classi di antipertensivi sono utili in accordo ai risultati delle metanalisi³⁹⁴, ma la scelta individuale per definire la terapia deve tenere conto delle comorbidità. Essendo il controllo della BP più difficile nei diabetici³²⁴, nella maggior parte dei pazienti dei diversi trial è stata impostata una terapia di associazione. Tale modalità di intervento terapeutico deve essere sempre considerata quando si trattano diabetici ipertesi. Tenuto conto del maggior effetto dei bloccanti del RAS sulla proteinuria (vedi paragrafo 6.9)⁵¹³, appare ragionevole impiegare nell'associazione un ACE-inibitore o un ARB. Visto il peggioramento del rischio riportato negli studi ALTITUDE e ONTARGET, si dovrebbe evitare il contemporaneo impiego di due bloccanti del RAS (inclusendo l'inibitore della renina, aliskiren) nei pazienti ad alto rischio^{433,463}. I diuretici tiazidici e tiazido-simili sono utili e sono spesso usati in associazione ad un bloccante del RAS. I calcioantagonisti si sono dimostrati utili, specialmente quando associati ad un bloccante del RAS. I betabloccanti, sebbene possano peggiorare la sensibilità insulinica, sono utili nel controllo della BP nella terapia di associazione, specie nei pazienti con CHD e scompenso cardiaco.

6.6.1 Riassunto delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento in pazienti diabetici

STRATEGIE DI TRATTAMENTO IN PAZIENTI DIABETICI

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b	Ref ^c
L'inizio della terapia antipertensiva nei pazienti diabetici con SBP ≥ 160 mmHg è obbligatorio, mentre è fortemente raccomandato iniziare la terapia quando la SBP è ≥ 140 mmHg.	I	A	275,276, 290-293
Il target di SBP < 140 mmHg è raccomandato in pazienti diabetici.	I	A	270,275, 276,295
Il target di DBP < 85 mmHg è raccomandato in pazienti diabetici.	I	A	290,293
Tutte le classi di antipertensivi sono raccomandati e possono essere usati nei pazienti diabetici. I bloccanti del RAS possono essere preferiti specialmente in presenza di proteinuria o microalbuminuria.	I	A	394,513

È raccomandato che nella scelta del farmaco si considerino eventuali comorbidità.	I	C	-
Nei pazienti diabetici non è raccomandata l'associazione di due bloccanti del RAS.	III	B	433

DBP, pressione arteriosa diastolica; RAS, sistema renina-angiotensina; SBP, pressione arteriosa sistolica.

^a Classe della raccomandazione.

^b Livello di evidenza.

^c Referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

6.7 Sindrome metabolica

La sindrome metabolica è stata definita in modo eterogeneo, con differenti definizioni di obesità centrale, sebbene la cosiddetta definizione armonizzata sia stata presentata nel 2009⁵¹⁴. Se la sindrome metabolica è un concetto clinico utile è attualmente oggetto di discussione, in larga parte perché è stato dimostrato che non aggiunge nulla al valore predittivo dei singoli fattori^{515,516}. La pressione normale-alta e l'ipertensione costituiscono possibili e frequenti componenti della sindrome metabolica⁵¹⁷, sebbene la sindrome possa essere diagnosticata anche in assenza di un aumento della BP. Ciò è in accordo col fatto che l'ipertensione, la BP normale-alta e l'ipertensione da camice bianco sono spesso associate ad un aumento della circonferenza addominale e dell'insulino-resistenza. La coesistenza dell'ipertensione con altre alterazioni metaboliche aumenta il rischio globale e dovrebbero essere implementate le raccomandazioni (paragrafo 4.2.3) di prescrivere farmaci antipertensivi (dopo un adeguato periodo di modifiche nello stile di vita) a individui con BP $\geq 140/90$ mmHg. Non è disponibile nessuna evidenza che i farmaci antipertensivi inducano effetti favorevoli sugli eventi CV in pazienti con BP normale-alta e sindrome metabolica^{277,278}. La sindrome metabolica può spesso essere considerata uno stato di "pre-diabete". Farmaci come i bloccanti del RAS e i calcioantagonisti sono preferibili in considerazione del loro possibile effetto favorevole – o al massimo neutro – sulla sensibilità insulinica, mentre i betabloccanti (con l'eccezione di quelli ad azione vasodilatatrice)⁴⁰⁷⁻⁴⁰⁹ e i diuretici dovrebbero essere considerati solo come farmaci addizionali, preferibilmente a bassi dosaggi. Se vengono impiegati i diuretici, si deve prevedere l'associazione con farmaci risparmiatori di potassio⁴⁰⁹, in quanto l'ipokaliemia peggiora l'intolleranza glucidica⁵¹⁸. Modifiche dello stile di vita, particolarmente il calo ponderale e l'aumento dell'esercizio fisico, sono raccomandati in tutti gli individui con sindrome metabolica. Questo approccio può avere effetti favorevoli non solo sulla BP ma anche sulle componenti metaboliche della sindrome, ritardando lo sviluppo di diabete^{369,519,520}.

6.7.1 Riassunto delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento in pazienti con sindrome metabolica

STRATEGIE DI TRATTAMENTO IN PAZIENTI CON SINDROME METABOLICA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b	Ref ^c
Le modifiche dello stile di vita e in particolare il calo ponderale e l'esercizio fisico devono essere raccomandate in tutti i pazienti con sindrome metabolica. Questi interventi hanno effetti favorevoli sulla BP sulle varie componenti metaboliche della sindrome, ritardando lo sviluppo di diabete.	I	B	369,519, 520
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	-
È raccomandata un'attenta prescrizione di farmaci antipertensivi nei pazienti ipertesi con disturbi metabolici quando la BP è $\geq 140/90$ mmHg dopo le modifiche dello stile di vita. L'obiettivo è raggiungere valori di BP $< 140/90$ mmHg.	I	B	141
La terapia antipertensiva non è raccomandata in individui con sindrome metabolica e BP normale-alta.	III	A	277,278

BP, pressione arteriosa; RAS, sistema renina-angiotensina.

^a Classe della raccomandazione.

^b Livello di evidenza.

^c Referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

6.8 Sindrome delle apnee ostruttive

L'argomento è stato recentemente oggetto di un documento di consenso dell'ESH e della European Respiratory Society⁵²¹. L'associazione tra la sindrome delle apnee ostruttive e l'ipertensione è ben documentata, particolarmente quando si considera l'ipertensione notturna. La sindrome delle apnee notturne appare essere responsabile di un considerevole numero di casi di ipertensione o di

assenza di riduzione della BP notturna. Sebbene pochi studi prospettici abbiano collegato la sindrome delle apnee notturne severa agli eventi CV fatali e non fatali ed alla mortalità da tutte le cause, questa associazione appare essere più definita per l'ictus rispetto alla CHD. Essa risulta meno evidente nei casi di apnee notturne lievi o moderate⁵²¹. Non è ancora ben definito se il monitoraggio CV e respiratorio durante il sonno notturno debba essere impiegato sistematicamente in individui con ipertensione resistente. Mancano, inoltre, studi di costo-efficacia. Al momento, questa complessa metodica deve essere preceduta da un ABPM che dimostri anomalie della BP durante la notte o da un'ossimetria notturna. In considerazione della nota relazione tra obesità e sindrome delle apnee notturne, il calo ponderale e l'esercizio sono comunemente raccomandati ma non sono a tutt'oggi disponibili trial controllati su ampia scala su questo argomento⁵²¹. La terapia a pressione positiva continua delle vie aeree è una procedura in grado di ridurre con successo le apnee ostruttive nel sonno. I risultati di quattro metanalisi hanno tuttavia dimostrato che gli effetti prolungati della terapia a pressione positiva delle vie aeree sull'ABPM risultano assai modesti (riduzione di 1-2 mmHg)⁵²²⁻⁵²⁵. Ciò può essere legato alla scarsa aderenza a questa complessa procedura o ad un follow-up limitato nel tempo. Uno studio recente con un follow-up di oltre 3 anni non ha trovato differenze nella BP o nell'uso di farmaci tra pazienti con apnee notturne che hanno continuato o sospeso la terapia a pressione positiva⁵²⁶. Tuttavia, due recenti studi prospettici hanno riportato che (a) i soggetti normotesi con sindrome delle apnee notturne sono caratterizzati da un significativo aumento del rischio di sviluppare ipertensione nel corso di un follow-up di 12 anni⁵²⁷, (b) il rischio di sviluppare nuova ipertensione è minore nei soggetti trattati con pressione continua positiva⁵²⁸, sebbene il beneficio sembri limitato a quelli con sonnolenza diurna⁵²⁷.

In conclusione, nonostante il potenziale impatto sulla salute della sindrome delle apnee notturne, gli studi ben disegnati sono troppo pochi. Rimangono da chiarire due importanti aspetti. In primo luogo se la sindrome delle apnee notturne aumenti realmente il rischio CV dell'ipertensione e se la correzione a lungo termine della sindrome delle apnee notturne possa portare ad una riduzione della BP e degli eventi CV⁵²⁹.

6.9 Nefropatia diabetica e non diabetica

Negli studi osservazionali, la relazione tra BP, progressione della CKD ed incidenza di ESRD è diretta e continua⁵³⁰. Inoltre, nella popolazione generale maschile giapponese,

la BP normale-alta si associa ad un aumento della prevalenza di CKD⁵³¹. In una metanalisi di trial d'intervento effettuati in pazienti con nefropatia non diabetica, la progressione della CKD si è dimostrata correlare con la BP raggiunta in corso di terapia, evidenziando una minor progressione della patologia osservata in pazienti con SBP nel range di 110-119 mmHg⁵³². Questi dati osservazionali non sono confermati dai risultati di tre trial in cui pazienti con CKD erano randomizzati a target pressori minori (<125-130 mmHg) o maggiori (<140 mmHg)³⁰⁴⁻³⁰⁶ (vedi paragrafo 4.3.4.3). Non sono stata osservate differenze nel grado di insufficienza renale o nel numero di decessi nei due bracci di trattamento. Solo nel follow-up osservazionale di due di questi trial, si è riscontrato un minor numero di ESRD e di decessi nel gruppo con iniziale randomizzazione a valori di BP inferiori, purché fosse presente proteinuria^{307,308,313}. In pazienti con malattia renale diabetica o non, la SBP dovrebbe essere ridotta a valori <140 mmHg e quando è presente franca proteinuria a valori <130 mmHg. È tuttavia necessario in questi casi monitorare attentamente l'eGFR.

Una recente metanalisi ha dimostrato, in pazienti con ESRD in trattamento dialitico, una riduzione degli eventi CV, della mortalità CV e da tutte le cause associata alla riduzione della SBP e DBP⁵³³. Lo studio non ha tuttavia fornito dati sui valori assoluti di BP raggiunti in trattamento. Inoltre la riduzione della mortalità era osservabile solo in pazienti con scompenso cardiaco. Non si può quindi fornire nessuna raccomandazione su quali siano i target di BP da raggiungere in corso di trattamento.

La riduzione della proteinuria (sia microalbuminuria che franca proteinuria) è globalmente considerata come un target terapeutico, da quando analisi osservazionali di dati ottenuti da RCT hanno documentato che le variazioni di proteinuria sono un predittore di eventi CV e renali⁵³⁴⁻⁵³⁶. Ancora una volta, manca una solida evidenza che paragoni gli outcome CV o renali in gruppi randomizzati con la riduzione più o meno aggressiva della proteinuria. Alcuni RCT hanno chiaramente indicato che il blocco farmacologico del RAS è più efficace nel ridurre l'albuminuria rispetto sia al placebo che ad altri farmaci antipertensivi nella nefropatia diabetica, non diabetica e in pazienti con CVD⁵¹³⁻⁵³⁷ ed è anche efficace nel prevenire l'incidenza di microalbuminuria^{329,538}. Nessuno di questi trial ha tuttavia sufficiente potenza statistica per valutare gli effetti sugli eventi CV. Il raggiungimento dei target pressori menzionati generalmente richiede l'impiego di una terapia di associazione. Un bloccante del RAS può essere associato ad altri farmaci antipertensivi. Una sottoanalisi del trial ACCOMPLISH

ha evidenziato che l'associazione ACE-inibitore/calcioantagonista, piuttosto che diuretico tiazidico, è più efficace nel prevenire il raddoppio della creatinina serica e l'ESRD, anche se meno efficace nel prevenire la microalbuminuria⁵³⁹. Come riportato nel paragrafo 6.6, l'associazione di due bloccanti del RAS, anche se potenzialmente più efficace nel ridurre la proteinuria, non è raccomandata^{433,436}. Gli antagonisti del recettore mineralcorticoide non possono essere raccomandati nei pazienti con CKD, specialmente in associazione ad un bloccante del RAS, per il rischio di un'eccessiva riduzione della funzione renale e di iperkaliemia⁵⁴⁰. I diuretici dell'ansa dovrebbero sostituire i tiazidici se la creatinemia è 1.5 mg/dL o il eGFR è <30 mL/min/1.73 m².

6.9.1 Riassunto delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento negli ipertesi nefropatici

STRATEGIE DI TRATTAMENTO NEGLI IPERTESI NEFROPATICI

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b	Ref ^c
Si deve considerare una riduzione della SBP <140 mmHg.	IIa	B	303,313
Quando è presente franca proteinuria, si devono considerare valori di SBP <130 mmHg, con costante monitoraggio delle variazioni dell'eGFR.	IIb	B	307,308, 313
I bloccanti del RAS sono più efficaci nel ridurre l'albuminuria rispetto gli altri antipertensivi e sono indicati negli ipertesi in presenza di microalbuminuria o franca proteinuria.	I	A	513,537
Per raggiungere i target pressori di solito è necessaria una terapia di associazione ed è raccomandato associare un bloccante del RAS ad altri farmaci antipertensivi.	I	A	446
Non è raccomandata l'associazione di due bloccanti del RAS, sebbene potenzialmente più efficace nel ridurre la proteinuria.	III	A	331,433, 463
Gli antagonisti dell'aldosterone non possono essere raccomandati nella CKD, specialmente in associazione ai bloccanti del RAS, per il rischio di un'eccessiva riduzione della funzione renale e di iperkaliemia.	III	C	-

CKD, nefropatia cronica; eGFR, filtrato glomerulare stimato; RAS, sistema renina-angiotensina; SBP, pressione arteriosa sistolica.

^a Classe della raccomandazione.

^b Livello di evidenza.

^c Riferenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

6.9.2 Insufficienza renale cronica allo stadio 5D

L'ipertensione è di riscontro comune in pazienti in emodialisi e ha importanti conseguenze per la sopravvivenza. Raccomandazioni dettagliate su come gestire gli elevati valori di BP in pazienti in emodialisi sono disponibili nelle linee guida redatte dalla società scientifiche nefrologiche e in questa sede verranno fatte solo alcune considerazioni generali. Primo, l'accurata misurazione della BP è essenziale per la gestione del paziente in emodialisi, anche se la BP prima della dialisi può non riflettere la media della BP dal paziente. Quindi, la questione di come e quali misure debbano essere fatte è di particolare importanza con chiara evidenza della superiorità dell'HBPM rispetto ai valori di BP pre-dialisi. Secondo, non è chiaro il target pressorio da raggiungere nei pazienti in emodialisi. Ulteriori difficoltà risiedono nelle ampie variazioni del sodio e del bilancio idrico che rendono la BP particolarmente variabile e nel fatto che l'entità della riduzione della BP può dipendere dalla presenza di complicanze, quali la cardiomiopatia, piuttosto che dal controllo della BP indotto dai farmaci. Terzo, tutti i farmaci antipertensivi ad eccezione dei diuretici possono essere usati nei pazienti in emodialisi, con dosi determinate dall'instabilità emodinamica e dalla capacità dei farmaci di essere dializzati. Farmaci che interferiscono con i meccanismi di controregolazione alla deplezione del volume (già severamente ridotto nell'insufficienza renale) dovrebbero essere evitati per minimizzare l'ipotensione durante la rapida ed intensiva riduzione del volume circolante associato alle manovre dialitiche.

I RCT condotti nell'emodialisi sono assai scarsi e dovrebbero essere implementati. Dialisi più lunghe o più frequenti possono risolvere il problema emodinamico associato alla restrizione sodica e ai tempi brevi dell'intervento dialitico⁵⁴¹.

6.10 Cerebrovasculopatia

6.10.1 Ictus acuto

Continuo è l'interesse per la gestione della BP durante le fasi acute dell'ictus. Il risultato di un trial di piccole dimensioni, il Controlling Hypertension and Hypertension Immediately Post-Stroke (CHHIPS), è risultato a favore dell'impiego di lisinopril o atenololo in pazienti con ictus acuto e SBP >160 mmHg⁵⁴². Lo stesso vale per lo studio Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survival (ACCESS)⁵⁴³, che dimostra un beneficio nella somministrazione di candesartan per 7 giorni subito dopo un

ictus acuto. Quest'ultimo tipo di intervento è stato esaminato nel trial Angiotensin-Receptor Blocker Candesartan for Treatment of Acute Stroke (SCAST), che ha arruolato più di 2000 pazienti con ictus acuto⁵⁴⁴. Lo studio SCAST è risultato neutro per gli outcome funzionali e gli endpoint CV, inclusa la recidiva di ictus, e non ha potuto identificare nessun sottogruppo con significativi benefici. Una recente revisione ha fornito un utile aggiornamento in questa specifica area dell'intervento farmacologico antipertensivo⁵⁴⁵.

6.10.2 Pregresso ictus o attacco ischemico transitorio

I paragrafi 4.2.6 e 4.3.4.2 hanno menzionato i risultati di tre principali RCT controllati vs placebo sul trattamento antipertensivo in pazienti con recente (ma non acuto) ictus o TIA^{279,296,297}, fornendo in qualche modo evidenze contrastanti tra di loro. Non è ancora disponibile l'evidenza della prevenzione della recidiva di ictus iniziando la terapia quando la pressione è nel range normale-alto, né vi è evidenza di ridurre la SBP <130 mmHg.

Il beneficio di più comune riscontro del trattamento antipertensivo è la prevenzione dell'ictus ed è stato osservato in quasi tutti i RCT con impiego di regimi terapeutici diversi. Per la prevenzione dell'ictus tutti i farmaci sono indicati, a patto che la BP sia ridotta efficacemente⁵⁴⁶. Metanalisi e meta-regressioni suggeriscono che i calcioantagonisti possano avere un'efficacia lievemente maggiore nella prevenzione dell'ictus^{284,395,421} ma i due trial di maggiore successo nella prevenzione secondaria dell'ictus hanno utilizzato un diuretico ed un diuretico in associazione ad un ACE-inibitore^{279,296}. Rispetto agli altri farmaci antipertensivi, gli ARB sembrano dotati di maggiori proprietà di protezione cerebrovascolare^{547,548}.

6.10.3 Disfunzione cognitiva e lesioni della materia bianca

L'importanza dell'ipertensione nel predire la demenza vascolare è stata confermata in un recente, e ben condotto, studio osservazionale in Giappone⁵⁴⁹, ma l'evidenza degli effetti della riduzione della BP è scarsa e confusa. Poche informazioni sono state ottenute a questo riguardo dal sottostudio cognitivo dell'HYVET, condotto in ottuaenni ipertesi, a causa dell'inadeguata durata del follow-up. Anche la metanalisi che ha accompagnato la pubblicazione dello studio ha dimostrato benefici molto limitati⁵⁵⁰. Sono dunque necessari trial sulla prevenzione della disfunzione cognitiva e sul ritardo della demenza quando

la disfunzione cognitiva è iniziata. Sebbene le lesioni della materia bianca (iperintensità della MRI) siano note per essere associate ad un aumento del rischio di ictus, decadimento cognitivo e demenza (vedi paragrafo 3.7.5), quasi nessuna informazione è disponibile sulla possibilità che il trattamento antipertensivo possa modificare la loro evoluzione. Un piccolo sottostudio del PROGRESS e un recente studio osservazionale suggeriscono che sia possibile la prevenzione dell'iperintensità della materia bianca mediante la riduzione della BP^{551,552}, ma tale riscontro richiede verifiche basate sui dati raccolti in ampi RCT.

6.10.4 Riassunto delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento in pazienti con patologia cerebrovascolare

STRATEGIE DI TRATTAMENTO IN PAZIENTI CON PATOLOGIA CEREBROVASCOLARE

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b	Ref ^c
Non è raccomandato intervenire con la terapia antipertensiva durante la prima settimana dopo un ictus indipendentemente dai valori di BP. In caso di valori di SBP molto elevati la scelta è fondata sul giudizio clinico.	III	B	544,545
Il trattamento antipertensivo è raccomandato negli ipertesi con storia di ictus o TIA, anche quando la SBP iniziale è nel range di 140-159 mmHg.	I	B	280,296
Negli ipertesi con storia di ictus o TIA si dovrebbe considerare un obiettivo di SBP <140 mmHg.	IIa	B	280,296, 297
Negli ipertesi anziani con storia di ictus o TIA, i valori di intervento e target di SBP dovrebbero essere più elevati.	IIb	B	141,265
Tutti i regimi terapeutici sono raccomandati per l'ictus se la BP è ridotta in modo efficace.	I	A	284

BP, pressione arteriosa; SBP, pressione arteriosa sistolica; TIA, attacco ischemico transitorio.

^a Classe della raccomandazione.

^b Livello di evidenza.

^c Referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

6.11 Cardiopatia

6.11.1 Coronaropatia

Tra i diversi fattori di rischio che contribuiscono allo sviluppo della CHD, i valori pressori in un ampio e continuo range rappresentano uno dei fattori più importanti, con

una relazione più stringente per valori superiori ai 140 mmHg. Lo studio Effect of Potentially Modifiable Risk Factors associated with Myocardial Infarction in 52 Countries (INTERHEART) ha dimostrato che in circa il 50% della popolazione il rischio di infarto miocardico era attribuibile ai lipidi, mentre in circa il 25% all'ipertensione⁵⁵³. Alcuni fattori di rischio per CHD, e particolarmente la SBP e la DBP, sono strettamente correlati al BMI⁵⁵⁴, una relazione che sottolinea la necessità di misure terapeutiche in grado di ridurre il fattore obesità.

I paragrafi 4.2.6 e 4.3.4.2 fanno cenno al fatto che i RCT sul trattamento antipertensivo non forniscono un'evidenza consistente che gli obiettivi della SBP debbano essere <130 mmHg negli ipertesi con franca CHD. Non vi è inoltre una chiara evidenza che il trattamento antipertensivo debba essere iniziato a valori di BP normale-alta. Al contrario, dati derivati da analisi di correlazione tendono a sostenere l'esistenza di una curva J tra i valori pressori raggiunti in terapia e gli outcome CV, includendo una grande parte di pazienti con CHD^{317,318,322,323}. Non è infatti irragionevole ritenere che, se esiste una curva J, essa possa verificarsi maggiormente in pazienti con una patologia coronarica ostruttiva. La raccomandazione di ridurre la SBP <140 mmHg è indirettamente rafforzata da una analisi *post-hoc* dello studio International Verapamil SR/T Trandolapril (INVEST) (che ha esaminato tutti i pazienti con CHD), che ha dimostrato come l'incidenza di eventi sia inversamente correlata allo stretto controllo della BP (cioè <140 mmHg) durante le visite di controllo⁴³⁶. Per quanto riguarda la scelta del farmaco nei pazienti ipertesi, vi è l'evidenza di un maggior beneficio con i betabloccanti dopo un recente infarto miocardico²⁸⁴, una condizione in cui anche gli ACE-inibitori sono stati impiegati con successo^{555,556}. Dopo queste due principali categorie di farmaci, si possono impiegare tutti gli altri antipertensivi²⁸⁴. I betabloccanti ed i calcioantagonisti sono da preferire, almeno per ragioni sintomatiche, in caso di angina.

6.11.2 Scompenso cardiaco

L'ipertensione è uno dei primi fattori di rischio per lo sviluppo di scompenso, che oggi è una complicanza legata all'ipertensione frequente quasi quanto l'ictus⁵⁵⁷. La prevenzione dello scompenso cardiaco è il maggior beneficio associato ai farmaci antipertensivi³⁹⁵, includendo i grandi anziani²⁸⁷. Tale dato è stato osservato con l'impiego di diuretici, betabloccanti, ACE-inibitori e ARB, con i calcioantagonisti che apparentemente hanno minor efficacia nei trial comparativi, o almeno in quei trial in cui essi

erano sostitutivi dei diuretici³⁹⁵. Nell'ALLHAT⁴⁴⁸ un ACE-inibitore era risultato essere meno efficace del diuretico, ma il disegno dello studio richiedeva la sospensione iniziale della terapia diuretica e il lieve eccesso di scompenso cardiaco precoce può essere il risultato di questa sospensione. Nei trial Prevention Regimen for Effectively Avoiding Secondary Strokes (PROFESS) e Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND)^{297,558} un ARB non ha ridotto le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco rispetto a quelle registrate con il placebo (in cui il trattamento consisteva in un agente diverso da un bloccante del RAS) e nell'ONTARGET⁴⁶³ appariva (non significativamente) meno efficace rispetto all'ACE-inibitore.

Mentre una storia di ipertensione è frequente nei pazienti con scompenso cardiaco, un aumento della BP può scomparire quando si sviluppa uno scompenso cardiaco con disfunzione sistolica. Non sono stati condotti RCT in questi pazienti con lo specifico intento di valutare gli effetti nel ridurre la BP (i pazienti con scompenso cardiaco erano esclusi dalla maggior parte dei trial sulla terapia antipertensiva). In questi pazienti l'evidenza a favore della somministrazione di betabloccanti, ACE-inibitori, ARB e antagonisti del recettore mineralcorticoide è stata ottenuta dai trial in cui questi agenti erano impiegati per correggere l'attivazione simpatica e del RAS piuttosto che per ridurre la BP (e quindi in molti di questi trial non sono riportate le variazioni pressorie)⁴¹¹. In una metanalisi di 10 studi osservazionali prospettici sullo scompenso cardiaco, valori di SBP più elevati si associavano ad un migliore outcome⁵⁵⁹.

L'ipertensione è ancora più frequente in pazienti con scompenso a frazione d'iezione conservata. Nei trial che specificatamente hanno incluso questi pazienti, pochi mostravano ipertensione non controllata, probabilmente perché molti individui erano in terapia con farmaci antipertensivi. Uno di questi trial, l'Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function (I-PRESERVE)⁵⁶⁰, l'irbesartan, non ha mostrato una riduzione di eventi CV a confronto con il placebo. È comunque da rilevare che in questo trial si raggiungevano valori pressori inferiori ai 140 mmHg, dato quest'ultimo che sottolinea ancora una volta i dubbi legati a riduzioni pressorie troppo spiccate.

6.11.3 Fibrillazione atriale

L'ipertensione è la condizione concomitante alla fibrillazione atriale più frequente sia in Europa che negli Stati Uniti⁵⁶¹. Anche la BP normale-alta è associata allo sviluppo di fibrillazione atriale⁵⁶², ed è possibile che

l'ipertensione sia un fattore causale reversibile¹⁵⁴. La relazione tra ipertensione, terapia antipertensiva e fibrillazione atriale è stata recentemente discussa da un articolo del Working Group dell'ESH⁵⁶³.

I pazienti ipertesi con fibrillazione atriale devono essere valutati per il rischio di tromboembolismo, facendo uso del punteggio citato nelle recenti linee guida ESC⁵⁶¹ e, fino a quando non sia presente una controindicazione, la maggior parte di loro deve ricevere la terapia anticoagulante orale per prevenire ictus o altri eventi embolici^{564,565}. L'attuale terapia è basata su antagonisti della vitamina K ma nuovi farmaci, sia gli inibitori diretti della trombina (dabigatran) o gli inibitori del fattore Xa (rivaroxaban, apixaban), hanno dimostrato di essere non inferiori e talvolta anche superiori al warfarin^{561,563}. Pur se promettenti in questo campo terapeutico, questi nuovi farmaci richiedono di essere valutati nella pratica clinica quotidiana. In pazienti che ricevono la terapia anticoagulante, un buon controllo della BP ha il vantaggio aggiunto di ridurre gli episodi emorragici⁵⁶⁶.

La maggior parte dei pazienti in fibrillazione atriale mostra un'elevata risposta ventricolare⁵⁶⁵. I betabloccanti ed i calcioantagonisti non diidropiridinici sono quindi raccomandati come farmaci antipertensivi in pazienti con fibrillazione atriale ad elevata risposta ventricolare. La conseguenza della fibrillazione atriale include l'aumento della mortalità da tutte le cause, ictus, scompenso ed ospedalizzazioni. È quindi auspicabile una prevenzione dei nuovi casi di fibrillazione atriale o che se ne ritardi lo sviluppo di nuovi casi¹⁵⁴. Analisi secondarie di trial in pazienti con ipertensione e LVH hanno mostrato che gli ARB (losartan, valsartan) sono più efficaci nel prevenire il primo episodio di fibrillazione atriale rispetto ai betabloccanti (atenololo) o ai calcioantagonisti (amlodipina), concordando con dati simili raccolti in pazienti con scompenso⁵⁶⁷⁻⁵⁷¹. Questi dati non sono stati confermati in alcuni trial più recenti in pazienti ad alto rischio con nota patologia aterosclerotica, come il PROFESS e il TRANSCEND^{297,558}. L'irbesartan non aumenta la sopravvivenza nel trial Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE I) in pazienti con nota fibrillazione atriale⁵⁷². Gli ARB non si sono dimostrati in grado di prevenire la recidiva di fibrillazione atriale parossistica o persistente nel Candesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation (CAPRAF)⁵⁷³, nel Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation (GISSI-AF)⁵⁷⁴ e nell'ANGioTensin II Antagonist In Paroxysmal Atrial Fibrillation (ANTIPAF)⁵⁷⁵. In considerazione dell'eterogeneità dei dati disponibili, è stato

suggerito che gli effetti benefici degli ARB possano essere limitati alla prevenzione delle forme incidentali di fibrillazione atriale in ipertesi con cardiopatia strutturale come ipertrofia o disfunzione ventricolare sinistra o con un rischio più elevato, ma senza storia di fibrillazione atriale^{568,576}. In pazienti con scompenso cardiaco anche i betabloccanti e gli antagonisti del recettore mineralcorticoido possono prevenire la fibrillazione atriale^{577,578}. Questo dato è indirettamente confermato dai risultati del database dei medici di medicina generale inglesi, che con circa 5 milioni di pazienti registrati riporta come gli ACE-inibitori e gli ARB si associno a un minor rischio di fibrillazione atriale rispetto ai calcioantagonisti⁵⁷⁹. Questo è stato anche evidenziato per i betabloccanti nello scompenso. Quindi, questi farmaci possono essere considerati di prima scelta negli ipertesi con OD cardiaco, per prevenire le forme incidentali di fibrillazione atriale.

6.11.4 Ipertrafia ventricolare sinistra

Il documento di rivalutazione dell'ESH del 2009 ha riassunto le evidenze sui motivi per cui la LVH, specie nella forma concentrica, è associata ad un maggior rischio di CVD del 20% nell'arco di 10 anni (cioè rischio CV elevato)¹⁴¹. Numerosi piccoli studi, ma in particolare lo studio LIFE³³⁰, hanno riportato che la riduzione della LVH è strettamente correlata alla riduzione della BP. Per riduzioni simili gli ARB, gli ACE-inibitori e i calcioantagonisti si sono dimostrati, in studi randomizzati, essere più efficaci rispetto ai betabloccanti⁵⁸⁰. Nello studio LIFE, il quale ha selezionato solo ipertesi con LVH, la riduzione della LVM indotta dal trattamento era associata in modo significativo alla riduzione degli eventi CV²⁶¹. Questo argomento è ulteriormente trattato nel paragrafo 8.4.

6.11.5 Riassunto delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento in pazienti ipertesi con cardiopatia

STRATEGIE DI TRATTAMENTO IN PAZIENTI IPERTESI CON CARDIOPATIA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b	Ref ^c
Negli ipertesi con CHD, il target di SBP dovrebbe essere <140 mmHg.	Ila	B	141,265
Nei pazienti ipertesi con recente infarto miocardico sono raccomandati i betabloccanti. In caso di altra CHD si possono impiegare tutti i farmaci antipertensivi, ma i betabloccanti ed i calcioantagonisti andrebbero preferiti per ragioni sintomatiche (angina).	I	A	284

Diuretici, betabloccanti, ACE-inibitori, ARB ed antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi sono raccomandati nei pazienti con scompenso cardiaco o severa disfunzione ventricolare per ridurre la mortalità e l'ospedalizzazione.	I	A	411
Nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione d'eiezione conservata, non vi è evidenza di benefici legati alla terapia antipertensiva di per sé o qualche specifico farmaco. Comunque, in questi pazienti con ipertensione e disfunzione sistolica si deve considerare una riduzione della SBP a valori vicini ai 140 mmHg. Si deve anche considerare il trattamento finalizzato alla riduzione dei sintomi (congestione con diuretici, elevata frequenza cardiaca con betabloccanti, ecc.).	Ila	C	-
ACE-inibitori e ARB (e betabloccanti e antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi se coesiste scompenso) devono essere considerati come farmaco antipertensivo in pazienti a rischio elevato di fibrillazione atriale ricorrente o di nuova insorgenza.	Ila	C	-
È raccomandato che tutti i pazienti con LVH ricevano un antipertensivo.	I	B	458
Nei pazienti con LVH è raccomandato l'impiego di un farmaco che abbia dimostrato di indurre una maggiore regressione della LVH, ad esempio un ACE-inibitore, un ARB o un calcioantagonista.	Ila	B	580

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina II; CHD, coronaropatia; LVH, ipertrofia ventricolare sinistra; SBP, pressione arteriosa sistolica.

^a Classe della raccomandazione.

^b Livello di evidenza.

^c Riferenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

6.12 Aterosclerosi, arteriosclerosi ed arteriopatia periferica

6.12.1 Aterosclerosi carotidea

Le linee guida ESH/ESC 2007² concludono che la progressione dell'aterosclerosi carotidea possa essere ritardata riducendo la BP, ma i calcioantagonisti mostrano una maggior efficacia rispetto a diuretici e betabloccanti¹⁸⁶, e gli ACE-inibitori rispetto ai diuretici⁵⁸¹. Scarsi sono i dati disponibili riguardo alla possibilità che i calcioantagonisti possiedano un maggior effetto sull'IMT carotideo rispetto ai bloccanti del RAS.

6.12.2 Aumento della rigidità arteriosa

Tutti i farmaci antipertensivi riducono la rigidità arteriosa, dato che la riduzione della BP diminuisce le componenti rigide della parete arteriosa, portando ad una riduzione passiva della PWV. Una recente metanalisi e meta-regressioni di RCT documentano che gli ACE-inibitori e gli ARB riducono la PWV^{582,583}. Tuttavia, in considerazione della scarsità di RTC di alta qualità e adeguata potenza statistica, non è chiaro se siano superiori agli altri antipertensivi come effetti sulla rigidità arteriosa. La capacità dei bloccanti del RAS di ridurre la rigidità arteriosa valutata con la PWV sembra essere indipendente dalla loro efficacia antipertensiva⁵⁸²⁻⁵⁸⁴. Tuttavia, sebbene l'associazione amlodipina-valsartan riduca la SBP centrale più efficacemente rispetto all'associazione amlodipina-atenololo, nel trial Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure more Effectively than Amlodipine-Atenolol Combination (EXPLOR), entrambe le due formulazioni hanno ridotto la PWV di 0.95 m/s, in modo cioè del tutto sovrapponibile tra loro³⁹⁹. Inoltre, in uno studio randomizzato condotto in ipertesi lievi-moderati, il betabloccante con azione di vasodilatazione nebivololo ha indotto una riduzione della pressione centrale maggiore rispetto al betabloccante senza azione vasodilatatrice metoprololo dopo 1 anno di trattamento, senza significative modifiche dell'“augmentation index” o della PWV carotido-femorale tra i due regimi terapeutici⁴⁰⁶. Miglioramenti della rigidità arteriosa con il trattamento possono essere osservabili anche nel lungo termine⁵⁸⁵. Una relazione tra riduzione della rigidità arteriosa e riduzione dell'incidenza di eventi CV è stata riportata in un solo studio, in un numero limitato di pazienti con patologia renale avanzata⁵⁸⁶.

6.12.3 Arteriopatia periferica

Uno studio prospettico osservazionale dell'UKPDS ha dimostrato che l'incidenza di amputazioni correlate alla PAD e di decessi in pazienti con diabete era strettamente ed inversamente associata alla SBP raggiunta durante il trattamento^{315,587}. La scelta del farmaco antipertensivo è meno importante dell'entità del controllo della BP in pazienti con PAD¹⁹⁹. Gli ACE-inibitori hanno dimostrato benefici nell'analisi di un sottogruppo di oltre 4000 pazienti con PAD arruolato nello studio Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)⁵⁸⁸, ma il braccio che riceveva l'ACE-inibitore presentava una BP minore rispetto al braccio di controllo.

Vi è qualche incertezza se l'impiego dei betabloccanti in pazienti con PAD possa peggiorare i sintomi della claudicatio. In due metanalisi di studi pubblicati in pazienti con PAD e ischemia lieve-moderata degli arti non è stato confermato che la somministrazione dei betabloccanti sia associata ad una esacerbazione dei sintomi della PAD^{589,590}.

L'incidenza di stenosi dell'arteria renale è aumentata nei pazienti con PAD. Questo sospetto diagnostico deve essere tenuto presente quando si riscontra un'ipertensione arteriosa resistente in questi pazienti⁵⁸⁷.

6.12.4 Riassunto delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento in pazienti ipertesi con aterosclerosi, arteriosclerosi e arteriopatia periferica

STRATEGIE DI TRATTAMENTO IN PAZIENTI IPERTESI CON ATEROSCLEROSI, ARTERIOSCLEROSI E ARTERIOPATIA PERIFERICA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b	Ref ^c
In presenza di aterosclerosi carotidea, deve essere considerata la prescrizione di calcioantagonisti e ACE-inibitori in quanto questi farmaci hanno una maggior efficacia nel ritardare la progressione dell'aterosclerosi rispetto ai diuretici e ai betabloccanti.	IIa	B	186,581
Nei pazienti ipertesi con PWV >10 m/s devono essere considerati tutti i farmaci antipertensivi al fine di ottenere una riduzione della BP <140/90 mmHg.	IIa	B	138,582, 586
La terapia antipertensiva è raccomandata in ipertesi con PAD per raggiungere un target pressorio <140/90 mmHg, dato l'elevato rischio di infarto miocardico, ictus, scompenso cardiaco e morte CV.	I	A	284
Sebbene sia necessario un accurato follow-up, i betabloccanti possono essere considerati per il trattamento dell'ipertensione in pazienti con PAD. Un loro impiego non appare essere associato ad un peggioramento dei sintomi della PAD.	IIb	A	589,590

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; BP, pressione arteriosa; CV, cardiovascolare; PAD, arteriopatia periferica.

^a Classe della raccomandazione.

^b Livello di evidenza.

^c Referenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

6.13 Disfunzione sessuale

La disfunzione sessuale ha una maggiore prevalenza negli ipertesi rispetto ai normotesi, ma i dati disponibili riguardano soprattutto i pazienti di sesso maschile. La disfunzione erettile è considerata essere un fattore di rischio indipendente e un indicatore diagnostico precoce per OD asintomatico o clinico⁵⁹¹. Quindi, una completa raccolta diagnostica deve includere informazioni sulla disfunzione sessuale. Modifiche dello stile di vita possono migliorare la funzione erettile⁵⁹². Confrontati con i vecchi antipertensivi, i nuovi farmaci (ARB, ACE-inibitori, calcioantagonisti e betabloccanti con proprietà di vasodilatazione diretta) hanno effetti neutri o benefici sulla funzione erettile⁵⁹³. Gli inibitori delle 5-fosfodiesterasi possono essere somministrati in modo sicuro negli ipertesi, anche quando questi pazienti sono in regime terapeutico multiplo (con la sola possibile eccezione di alfabloccanti e in assenza di somministrazione di nitrati)⁵⁹⁴ e possono migliorare l'aderenza al trattamento antipertensivo⁵⁹⁵. Studi sugli effetti dell'ipertensione e della terapia antipertensiva sulla funzione sessuale femminile sono stati iniziati da poco⁵⁹⁶.

6.14 Ipertensione resistente

L'ipertensione è definita resistente al trattamento quando una strategia terapeutica che include appropriate modifiche dello stile di vita più un diuretico e due altri antipertensivi appartenenti a differenti classi ad adeguato dosaggio (ma non necessariamente un antagonista recettoriale dei mineralcorticoidi) fallisce nel ridurre la BP sotto i 140/90 mmHg. In base alla popolazione considerata ed il livello di screening, la prevalenza di ipertensione resistente è stata riportata dal 5% al 30% nella popolazione di ipertesi, ma il 10% rappresenta, probabilmente, la vera prevalenza. L'ipertensione arteriosa resistente è associata ad un alto rischio di eventi CV e renali⁵⁹⁷⁻⁶⁰⁰. L'ipertensione arteriosa resistente può essere reale o solo apparente o spuria. Un caso frequente di ipertensione resistente spuria è la mancata aderenza al trattamento farmacologico prescritto, un fenomeno notoriamente comune che è responsabile della bassa percentuale di controllo pressorio nella popolazione di ipertesi. La mancanza di controllo della BP, può, comunque, dipendere da (a) persistenza di una reazione di allarme alla misurazione della BP, con aumento dei valori di BP clinica (sebbene non dei valori al di fuori dello studio medico), (b) impiego di bracciali piccoli su braccia di grandi dimensioni, con un'adeguata compressione dei vasi e (c) pseudo-

ipertensione, cioè una marcata rigidità arteriosa (più comune nell'anziano, specialmente con arterie calcifiche e dure), che previene l'occlusione dell'arteria brachiale.

L'ipertensione resistente vera, può originare da: (a) fattori legati allo stile di vita, quali obesità, incremento ponderale, eccessivo consumo di alcool (anche nelle forme di "binge drinking") e l'elevato introito di sale, che contrastano gli effetti antipertensivi della terapia mediante vasocostrizione sistemica, ritenzione sodica e di acqua e, per l'obesità, mediante aumentati livelli di insulina con un effetto di simpato-stimolazione; (b) impiego cronico di vasopressori o sostanze sodio-ritenenti; (c) la sindrome delle apnee notturne (solitamente, ma non invariabilmente, legata all'obesità)⁵²¹, possibile causa di ipossia notturna, stimolazione dei chemocettori e deprivazione di sonno con effetti vasocostrittori a lungo termine; (d) forme non riconosciute di ipertensione secondaria ed (e) avanzato e irreversibile OD, particolarmente quando coinvolge la funzione renale o porta a un marcato incremento nel rapporto parete-lume dei vasi o ad una riduzione della distensibilità arteriosa.

Un corretto approccio diagnostico all'ipertensione resistente richiede dettagliate informazioni sulla storia del paziente (incluso le abitudini dello stile di vita), un meticoloso esame obiettivo e test di laboratorio per identificare fattori di rischio associati, OD ed alterazioni del metabolismo glucidico, così come una disfunzione renale avanzata che si oppone – mediante la ritenzione sodica – agli effetti del trattamento ipotensivo. Si deve sempre considerare la possibilità di una forma di ipertensione secondaria: l'iperaldosteronismo primario può essere più frequente di quanto era ritenuto alcuni anni indietro⁶⁰¹, e la stenosi dell'arteria renale di natura aterosclerotica è stata dimostrata essere frequente nell'anziano. Infine, l'ABPM dovrebbe essere eseguito regolarmente, non solo per escludere l'ipertensione resistente spuria ma anche per quantificare meglio l'incremento pressorio e la conseguente riduzione della BP indotta dal trattamento^{598,602}. Nella pratica clinica, l'identificazione della bassa aderenza al trattamento può presentare difficoltà oggettive, perché (a) l'informazione fornita dal paziente potrebbe essere errata e (b) i metodi per valutare l'aderenza al trattamento hanno una scarsa applicabilità nella pratica clinica quotidiana. Uno stile di vita non sano può rappresentare un indizio. Infine i pazienti possono considerare di sospendere tutta la terapia in atto e ripartire con un trattamento più semplice sotto stretta osservazione medica. Questo approccio può anche evitare l'uso di farmaci non efficaci. Sebbene l'ospedalizzazione per l'ipertensione sia considerata come inappropriata nella maggior

parte dell'Europa, pochi giorni in ospedale possono essere necessari per verificare sotto stretto controllo gli effetti sulla BP della terapia antipertensiva.

Sebbene l'ipertensione arteriosa resistente possa mostrare una riduzione della BP a fronte di un ulteriore incremento della dose del diuretico (vedi di seguito), la maggior parte dei pazienti con questa condizione richiedono la somministrazione di più di tre farmaci. Analisi in sottogruppi di trial di grandi dimensioni e studi osservazionali hanno prodotto l'evidenza che tutte le classi di farmaci con meccanismi d'azione parzialmente o totalmente differenti da quelli già presenti nel regime terapeutico in atto possono ridurre la BP almeno in alcuni soggetti con ipertensione resistente⁶⁰³. Una buona risposta è stata mostrata dall'impiego dell'antagonista del recettore dei mineralcorticoidi, cioè con lo spironolattone, anche a basse dosi (25-50 mg/die) o l'eplerenone, con l'alfa1-bloccante doxazosina e con un ulteriore incremento nella dose del diuretico⁶⁰⁴⁻⁶⁰⁸. I diuretici dell'ansa sostituiscono i tiazidici o il clortalidone se la funzione renale è ridotta. Nell'ipertensione refrattaria il volume sanguigno può essere aumentato⁶⁰⁹. L'amiloride quindi può aggiungere i suoi effetti a quelli di un tiazidico o di un tiazidico-simile, sebbene il suo impiego possa favorire l'iperkaliemia e non sia indicato in pazienti con severa riduzione dell'eGFR. La risposta della BP allo spironolattone o all'eplerenone può essere associata ad elevati livelli dell'aldosterone nell'ipertensione resistente, sia per un fenomeno di "escape" della secrezione dell'aldosterone rispetto alla precoce riduzione associata al blocco del RAS⁶¹⁰ sia per una forma non scoperta di iperaldosteronismo primario. A differenza di quanto riportato precedentemente⁶¹¹, gli antagonisti dell'endotelina non hanno mostrato una riduzione della BP clinica negli ipertesi resistenti e il loro uso è correlato ad un considerevole numero di effetti collaterali⁶¹². Nuovi farmaci antipertensivi (donatori di ossido nitrico, antagonisti della vasopressina, inibitori dell'endopeptidasi neutra, inibitori della sintesi dell'aldosterone, ecc.) sono nelle prime fasi di valutazione⁶¹³. No vi sono al momento ulteriori approcci della terapia farmacologica negli ipertesi resistenti.

6.14.1 Stimolazione barocettiva carotidea

La stimolazione elettrica cronica del seno carotideo mediante uno stimolatore impiantabile è stata recentemente riportata come in grado di ridurre la SBP e la DBP in pazienti con ipertensione resistente⁶¹⁴⁻⁶¹⁶. La riduzione pressoria è stata abbastanza marcata quando i valori di BP sono molto elevati prima del trattamento e gli effetti

sono evidenti anche con la BP ambulatoria e persistono per oltre 53 mesi⁶¹⁵. I dati a lungo termine sono stati ottenuti solo in un numero ristretto di pazienti e sono necessari ulteriori dati su un maggior numero di pazienti non responsivi a trattamenti farmacologici. Sebbene siano stati riportati solo pochi e rimediabili effetti collaterali di natura locale (infezione, danno nervoso, dolore del nervo glossofaringeo, ecc.), è necessario un ampio database per definirne in modo conclusivo la sicurezza di impiego. Sono in corso perfezionamenti tecnici per ridurre gli inconvenienti rappresentati dall'impianto chirurgico dei dispositivi di stimolazione e per prolungare la durata della batteria dello stimolatore.

6.14.2 Denervazione renale

Un approccio terapeutico non farmacologico di crescente interesse per l'ipertensione resistente è la distruzione bilaterale dei nervi renali, mediante l'ablazione con cateteri a radiofrequenza di varia forma, inseriti per via percutanea attraverso l'arteria femorale⁶¹⁷⁻⁶²¹. Il razionale della denervazione renale è stabilito da: 1) l'importanza delle influenze del sistema nervoso simpatico su resistenze vascolari renali, rilascio di renina e riassorbimento del sodio, 2) l'aumento del tono simpatico al rene ed in altri organi evidenziato negli ipertesi resistenti⁶²²⁻⁶²⁴, 3) gli effetti pressori delle fibre afferenti renali documentati in modelli sperimentali animali^{625,626}. La procedura si è dimostrata in grado di indurre una marcata riduzione della BP clinica che si è mantenuta dopo un anno ed in un piccolo numero di pazienti dopo 2 e 3 anni dalla procedura di denervazione. Minori riduzioni pressorie sono state osservate nel caso della BP domiciliare ed ambulatoria e nel consumo di farmaci antipertensivi⁶²⁷, con qualche evidenza di benefici addizionali, come la riduzione della rigidità arteriosa, la riduzione della LVH e della disfunzione diastolica, protezione renale e miglioramento della tolleranza glucidica⁶²⁸⁻⁶³⁰. Con l'eccezione di rari problemi correlati alla procedura di cateterizzazione (ematoma locale, dissecazione del vaso, ecc.) non sono state riportate complicanze maggiori o deterioramento della funzione renale.

Al momento, la denervazione renale è una metodica promettente, ma necessità di dati aggiuntivi raccolti da studi comparativi a lungo termine adeguatamente disegnati per stabilire in modo conclusivo la sicurezza e la persistenza dell'efficacia vs il miglior possibile trattamento farmacologico. Sarà inoltre importante chiarire i meccanismi di efficacia (o inefficacia) della denervazione renale per evitare procedure in individui che

verosimilmente non risponderanno. Un documento di posizione dell'ESH sulla denervazione renale può essere consultato per approfondire l'argomento⁶³¹.

6.14.3 Altri approcci invasivi

La ricerca in questa area è in corso e nuove procedure invasive sono oggetto di studio. Gli esempi sono la creazione di fistole artero-venose e decompressione neurovascolare con interventi chirurgici. Queste procedure hanno evidenziato di ridurre la BP nei pochi casi di ipertensione resistente severa (presumibilmente mediante una riduzione dell'ipertono simpatico centrale) con una attenuazione degli effetti dopo 2 anni⁶³². Nuovi cateteri sono inoltre disponibili per accorciare la procedura di ablazione renale e per ottenere la denervazione renale mediante altri mezzi rispetto alla radiofrequenza, ad esempio mediante ultrasuoni.

Complessivamente, la denervazione renale e la stimolazione barocettiva carotidea dovrebbero essere procedure riservate ad ipertesi con ipertensione resistente a rischio particolarmente elevato, dopo aver documentato l'inefficacia nel raggiungere il controllo della BP di farmaci antipertensivi aggiuntivi. Per entrambi gli approcci dovrebbe essere di fondamentale importanza determinare se alla riduzione della BP corrisponda una riduzione dell'incidenza di morbilità e mortalità CV. Ciò ha importanza considerata la recente evidenza emersa dagli studi FEVER e Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) che nei pazienti in trattamento polifarmacologico il rischio CV (a) era maggiore rispetto ai pazienti inizialmente randomizzati alla monoterapia e (b) non decresce come risultato della caduta della BP^{633,634}. Questo dato suggerisce l'ipotesi di un'irreversibilità del rischio. Tale ipotesi merita di essere valutata in futuro.

6.14.4 Follow-up nei pazienti con ipertensione resistente

I pazienti con ipertensione resistente dovrebbero essere seguiti in modo regolare. La BP clinica dovrebbe essere misurata ad intervalli frequenti e quella ambulatoria almeno una volta all'anno. Frequenti misurazioni della BP domiciliare possono essere d'aiuto e le valutazioni della struttura e delle funzioni degli organi (particolarmente a livello renale) dovrebbero essere eseguite annualmente. Sebbene gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi a bassa dose determinino relativamente pochi effetti collaterali, il loro impiego dovrebbe richiedere frequenti

controlli della potassiemia e della creatininemia, perché questi pazienti possono andare, acutamente o cronicamente, incontro a un peggioramento della funzione renale, specialmente se è presente un concomitante trattamento con un bloccante del RAS. Finché non saranno disponibili maggiori informazioni sull'efficacia a lungo termine e sulla sicurezza della denervazione renale e della stimolazione barocettiva, l'implementazione di queste tecniche deve essere riservata ad operatori con esperienza e ai centri per l'ipertensione.

6.14.5 Riassunto delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento in pazienti con ipertensione resistente

STRATEGIE DI TRATTAMENTO IN PAZIENTI CON IPERTENSIONE RESISTENTE

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b	Ref ^c
Nei pazienti con ipertensione resistente è raccomandato di accertarsi che i farmaci impiegati abbiano effetti sulla BP, eliminando quelli i cui effetti sono minimi o assenti.	I	C	-
Si dovrebbe considerare l'impiego di antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi, amiloride e l'alfa1-bloccante doxazosina.	Ila	B	604, 606-608
In caso di inefficacia del trattamento farmacologico si possono considerare le procedure invasive come la denervazione renale e la stimolazione barocettiva.	Ilb	C	-
Finché non saranno disponibili maggiori evidenze sull'efficacia a lungo termine e sulla sicurezza della denervazione renale e della stimolazione barocettiva, è raccomandato che queste procedure rimangano nelle mani di operatori esperti e che la diagnosi e il follow-up sia affidato a centri per l'ipertensione.	I	C	-
È raccomandato che gli approcci invasivi siano considerati solo per pazienti realmente resistenti con valori di BP clinica ≥ 160 mmHg per la SBP e ≥ 110 mmHg per la DBP con aumento della BP confermato all'ABPM.	I	C	-

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; BP, pressione arteriosa; DBP, pressione arteriosa diastolica; SBP, pressione arteriosa sistolica.

^a Classe della raccomandazione.

^b Livello di evidenza.

^c Riferenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

6.15 Ipertensione maligna

L'ipertensione maligna è un'emergenza ipertensiva, clinicamente definita dalla presenza di valori di BP marcatamente elevati associati a OD ischemico (retina, rene, cuore o cervello). Sebbene la sua frequenza sia molto bassa, il numero di nuovi casi non è cambiato molto negli ultimi 40 anni. La percentuale di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di ipertensione maligna è significativamente aumentata (era vicino allo zero 50 anni or sono), verosimilmente quale risultato di una diagnosi più precoce, obiettivi di BP inferiori e disponibilità di nuove classi di antipertensivi⁶³⁵. Il OD può regredire – almeno in parte – durante il trattamento⁶³⁶, sebbene la prognosi a lungo termine rimanga poco favorevole, specialmente quando la funzione renale è severamente ridotta⁶³⁷. In considerazione della bassa incidenza, non sono stati condotti validi studi controllati con i nuovi farmaci. L'attuale trattamento è basato su farmaci che possono essere somministrati per via endovenosa e titolati, e che possano agire rapidamente ma gradualmente in modo da evitare un'eccessiva ipotensione ed un ulteriore OD ischemico. Il labetalolo, il sodio nitroprusiato, la nicardipina, i nitrati e la furosemide sono tra i farmaci endovenosi maggiormente impiegati. In questa forma grave di patologia ipertensiva, tuttavia, il trattamento dovrebbe essere individualizzato dal medico. Quando i diuretici sono insufficienti a correggere il volume plasmatico, può essere di aiuto l'ultrafiltrazione e la dialisi temporanea.

6.16 Emergenze ed urgenze ipertensive

Le emergenze ipertensive sono definite come aumenti marcati della SBP o della DBP (>180 mmHg o >120 mmHg, rispettivamente) associati a OD imminente o progressivo, come un peggioramento dello stato neurologico, encefalopatia ipertensiva, infarto cerebrale, emorragia intracranica, disfunzione acuta del ventricolo sinistro, edema polmonare acuto, dissecazione aortica, insufficienza renale o eclampsia. Un marcato aumento della BP senza OD acuto (urgenza ipertensiva) – spesso associato ad una sospensione della terapia o una sua riduzione così come ad uno stato d'ansia – dovrebbe non essere considerato un'emergenza ma trattato con un ripristino o l'intensificazione della terapia farmacologica ed il trattamento dell'ansia. Sono stati recentemente sollevati dubbi sui possibili effetti dannosi dei cosiddetti valori pressori "picco" rispetto

a quelli cosiddetti predominanti⁴³⁵. È tuttavia necessario raccogliere più dati su questi aspetti in modo da evitare un eccessivo trattamento di queste condizioni cliniche.

Il trattamento delle emergenze ipertensive dipende dal tipo di OD associato e l'intervento può variare dal non ridurre, o ridurre con estrema cautela, la BP nell'ictus (vedi paragrafo 6.10) alla rapida ed aggressiva riduzione della BP nell'edema polmonare o nella dissecazione aortica. Nella maggior parte dei casi è stato suggerito che si riducano rapidamente ma non completamente i valori pressori, mirando ad una riduzione del 25% durante la prima ora, per poi procedere con cautela successivamente. I farmaci da impiegare, inizialmente endovena e quindi per via orale, sono quelli raccomandati per l'ipertensione maligna (vedi paragrafo 6.15). Tutte le indicazioni raccolte in questo campo, eccetto quelle per l'ictus acuto, sono basate sull'esperienza per la mancanza di qualsiasi dato derivante da RCT in grado di paragonare gli effetti della riduzione della BP in modo aggressivo o conservativo.

6.17 Gestione perioperatoria dell'ipertensione

La presenza di ipertensione è una delle cause più comuni di rinvio di un intervento programmato, ma è discutibile quando questo sia realmente necessario⁶³⁸. Può essere di un certo aiuto la stratificazione del rischio CV globale nei candidati all'intervento⁶³⁹. Dibattuto è se la terapia antipertensiva debba essere mantenuta immediatamente prima dell'intervento. La sospensione rapida della clonidina o dei betabloccanti dovrebbe essere evitata per il potenziale reincremento della BP o della frequenza cardiaca. Entrambi i tipi di farmaci possono essere continuati nel periodo dell'intervento e, quando i pazienti sono impossibilitati ad assumere i farmaci per via orale, i betabloccanti possono essere somministrati per via parenterale o transdermica per la clonidina. I diuretici dovrebbero essere evitati il giorno dell'intervento per la potenziale interazione con la riduzione dei liquidi indotta dall'intervento. Gli ACE-inibitori e gli ARB possono anch'essi potenziare la deplezione di fluidi indotta dall'intervento ed è stato suggerito che anch'essi non debbano essere somministrati il giorno dell'intervento e reintrodotti dopo il recupero dei liquidi persi. Aumenti della BP dopo l'intervento, quando si presentano, sono frequentemente causati dall'ansia e dal dolore dopo il risveglio, e scompaiono dopo aver trattato l'ansia e il

dolore. Tutti i suggerimenti sono basati sulla sola esperienza (*Classe IIb, Livello C*).

6.18 Iperensione renovascolare

La stenosi dell'arteria renale legata all'aterosclerosi è relativamente frequente, specialmente nella popolazione anziana, ma raramente porta ad ipertensione o insufficienza renale⁶⁴⁰. È ancora oggetto di discussione se pazienti con ipertensione renovascolare o con insufficienza renale traggano beneficio dall'intervento di stenting percutaneo dell'arteria renale. Anche se vi sono convincenti (sebbene non controllate) informazioni a favore di tale procedura nei giovani pazienti (nella maggior parte di sesso femminile) con pressione non controllata e iperplasia fibromuscolare (82-100% successi, con restenosi nel 10-11%)⁶⁴¹ (*Classe IIa, Livello B*), l'argomento è assai più dibattuto nell'ipertensione nefrovascolare aterosclerotica. Due studi retrospettivi hanno riportato miglioramenti (sebbene non nella mortalità) in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale complicata da ricorrenti episodi di scompenso cardiaco acuto⁶⁴². In tutte le altre condizioni con stenosi dell'arteria renale permangono dubbi riguardo ai benefici dell'angioplastica e dello stenting, nonostante alcuni trial controllati. Due RCT e 21 studi di coorte pubblicati prima del 2007 hanno dimostrato che esistono considerevoli differenze in termini di benefici tra i vari studi. Il più recente trial, l'Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions (ASTRAL), che ha incluso 806 pazienti randomizzati tra angioplastica e stenting più terapia medica vs la sola terapia medica, non ha fornito nessuna evidenza di beneficio su BP, funzione renale o eventi CV⁶⁴³. Sebbene non si possa trarre una conclusione definitiva dai risultati dell'ASTRAL per alcuni limiti nel disegno dello studio (pazienti con una forte indicazione all'intervento erano esclusi dalla randomizzazione) e per la mancanza di un'adeguata potenza statistica, l'intervento è al momento non raccomandato nella stenosi dell'arteria renale di natura aterosclerotica associata a funzione renale stabile negli ultimi 6-12 mesi e con BP controllata mediante un regime terapeutico ben tollerato (*Classe III, Livello B*). Un regime terapeutico da preferire può includere un bloccante del RAS, eccetto nelle stenosi bilaterali delle arterie renali o nella stenosi monolaterale con evidenza di importanza funzionale all'indagine ecografica o scintigrafica.

6.19 Iperaldosteronismo primario

Nell'iperaldosteronismo primitivo unilaterale, causato da un adenoma secernente aldosterone o dall'iperplasia surrenale unilaterale, il trattamento di scelta è la surrenectomia unilaterale laparoscopica, sebbene il trattamento con l'antagonista recettoriale dei mineralcorticoidi sia indicato nei pazienti con patologia surrenalica bilaterale (adenoma bilaterale e iperplasia surrenale idiopatica). L'iperaldosteronismo glucocorticoido-rimediabile è trattato con basse dosi di glucocorticoidi a lunga azione, ad esempio desametasone.

Il trattamento chirurgico dei pazienti con iperaldosteronismo primitivo unilaterale ha indotto un miglioramento nella concentrazione sierica del potassio postoperatorio in quasi il 100% dei pazienti⁶⁴⁴, quando la diagnosi di – e l'indicazione per – la surrenectomia era basata sul campione venoso dalle vene surrenaliche. L'ipertensione è curata (definita come BP <140/90 mmHg senza terapia antipertensiva) in circa il 50% (range 35-60%) dei pazienti con iperaldosteronismo primario dopo surrenectomia unilaterale. La guarigione è più probabile in pazienti che hanno non più di un familiare di primo grado con ipertensione, l'impiego preoperatorio di un massimo di due farmaci antipertensivi, la giovane età, la breve durata dell'ipertensione e l'assenza di rimodellamento vascolare^{645,646}.

Gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (spironolattone, eplerenone) sono indicati nei pazienti che si presentano con malattia surrenalica bilaterale e in quelli che, per varie ragioni, non vengono sottoposti ad intervento per iperaldosteronismo primitivo monolaterale. La posologia iniziale dello spironolattone dovrebbe essere di 12.5-25 mg/die in una singola dose. Si dovrebbe quindi ottimizzare la terapia molto gradualmente raggiungendo una posologia ≥100 mg/die. L'incidenza di ginecomastia con spironolattone è dose-dipendente mentre non è nota l'esatta incidenza di disturbi mestruali in donne in pre-menopausa con lo spironolattone. Può essere aggiunta una piccola dose di diuretico tiazidico, triamterene o amiloride per evitare alte dosi di spironolattone, che possono causare effetti collaterali.

L'eplerenone è un nuovo antagonista recettoriale selettivo dei mineralcorticoidi, senza effetti antiandrogeni ed agonisti del progesterone, quindi con una minor frequenza di effetti collaterali. Questo farmaco ha il 60% della potenza antagonista dello spironolattone. In considerazione della sua breve durata d'azione, il farmaco deve essere assunto più volte al giorno (dose di attacco

25 mg 2 volte al giorno). In un recente studio randomizzato in doppio cieco della durata di 16 settimane, di confronto tra gli effetti antipertensivi dell'epplerenone (100-300 mg/die in monosomministrazione) e dello spironolattone (75-225 mg/die in monosomministrazione), lo spironolattone si era dimostrato significativamente superiore all'epplerenone nel ridurre la BP nell'iperaldosteronismo primario⁶⁴⁷.

7. Trattamento dei fattori di rischio associati

7.1 Farmaci ipolipemizzanti

In pazienti con ipertensione, e specialmente quelli con diabete di tipo 2 o sindrome metabolica, è spesso riscontrabile una dislipidemia aterogena, caratterizzata da elevati livelli di trigliceridi e colesterolo LDL con basso colesterolo HDL^{12,13,648}. Il beneficio di aggiungere una statina al trattamento antipertensivo è stato ben dimostrato dallo studio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)⁶⁴⁹, come già menzionato nelle linee guida ESH/ESC 2007². La mancanza di un beneficio statisticamente significativo nello studio ALLHAT può essere attribuito all'insufficiente riduzione del colesterolo totale (11% nell'ALLHAT, confrontato con il 20% dell'ASCOT)⁶⁵⁰. Ulteriori analisi dell'ASCOT hanno mostrato che l'aggiunta di una statina al trattamento antipertensivo con amlodipina è in grado di ridurre l'incidenza di outcome CV primari in modo anche più marcato che l'aggiunta della statina alla terapia con atenololo⁶⁵¹. Gli effetti benefici della somministrazione della statina in pazienti senza precedenti eventi CV [obiettivi di colesterolo LDL <3.0 mmol/L (115 mg/dL)] sono stati confermati dalle evidenze dello studio Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)⁶⁵², che ha dimostrato che la riduzione del colesterolo LDL del 50% in pazienti con valori iniziali <3.4 mmol/L (130 mg/dL) ma con elevati valori di proteina C-reattiva riduce gli eventi del 44%. Questo dato giustifica dunque l'impiego delle statine nei pazienti ipertesi ad alto rischio CV.

Come ricordato nelle recenti linee guida ESH/EAS⁶⁵³, quando è presente una franca CHD, vi è chiara evidenza che la statina debba essere somministrata per raggiungere livelli di colesterolo LDL <1.8 mmol/L (70 mg/dL)⁶⁵⁴. Gli effetti benefici della terapia con statine sono anche stati dimostrati in pazienti con preceden-

te ictus, con target di colesterolo LDL definiti sotto i 3.5 mmol/L (135 mg/dL)⁶⁵⁵. Rimane da chiarire se questi pazienti traggano beneficio da un target <1.8 mmol/L (70 mg/dL). Ciò vale anche per gli ipertesi a rischio CV basso-moderato, in cui l'evidenza degli effetti benefici della somministrazione della statina non è chiara⁶⁵⁶.

7.2 Terapia antiaggregante piastrinica

Una grande metanalisi pubblicata nel 2009 ha dimostrato che in prevenzione secondaria l'impiego di aspirina porta a una riduzione assoluta degli outcome CV maggiori rispetto all'eccesso assoluto di eventi emorragici maggiori⁶⁵⁷. Nella prevenzione primaria, comunque, la relazione tra benefici e rischi è differente, la riduzione assoluta negli eventi CV è piccola e solo di poco superiore rispetto al rischio di episodi emorragici. Un rapporto rischio-beneficio più favorevole relativamente all'impiego dell'aspirina è stato evidenziato in particolari gruppi di pazienti in prevenzione primaria. Studi condotti in diabetici non hanno dimostrato un favorevole rapporto beneficio-rischio, mentre un sottostudio del trial HOT, in cui i pazienti ipertesi erano classificati sulla base dell'eGFR alla randomizzazione, ha dimostrato che la somministrazione di aspirina era associata ad un trend significativo per una progressiva riduzione degli eventi e morte CV per valori di eGFR più bassi. Questa riduzione era particolarmente marcata nei pazienti ipertesi con eGFR <45 mL/min/1.73 m². In questo gruppo di pazienti il rischio di episodi emorragici era modesto se confrontato con il beneficio CV⁶⁵⁸. La terapia con aspirina deve essere somministrata solo quando la BP è controllata.

In conclusione, si può confermare la prudente raccomandazione delle linee guida ESH/ESC 2007²: la terapia antiaggregante, particolarmente a basse dosi di aspirina, dovrebbe essere prescritta in pazienti ipertesi controllati con precedenti eventi CV e dovrebbe essere considerata in pazienti ad alto rischio CV o ridotta funzione renale. L'aspirina non è raccomandata in pazienti ipertesi a rischio basso-moderato in cui i benefici e i rischi assoluti sono equivalenti. È da notare che una recente metanalisi ha dimostrato una minor incidenza di tumore e mortalità nel braccio con aspirina (ma non del warfarin) in trial di prevenzione primaria⁶⁵⁹. Se confermato, questo effetto addizionale dell'aspirina può portare ad un impiego più ampio del farmaco. L'impiego di basse dosi di aspirina nella prevenzione della preeclampsia è discusso nel paragrafo 6.5.3.

7.3 Trattamento dell'iperglicemia

Numerosi studi hanno valutato il trattamento dell'iperglicemia nella prevenzione delle complicanze CV in pazienti con diabete. Per i pazienti con diabete di tipo 1, lo studio Diabetes Control and Complications (DCCT) ha dimostrato in modo convincente che la terapia insulinica intensiva garantisce una maggiore protezione vascolare e una maggiore riduzione di eventi rispetto al trattamento standard^{660,661}. Nel diabete di tipo 2 sono stati condotti trial clinici su ampia scala finalizzati a valutare se il controllo glicemico più rigido, basato su insulina e/o antidiabetici orali, fosse superiore rispetto al controllo metabolico meno rigido in termini di prevenzione CV. Nell'UKPDS, un controllo glicemico più rigido è stato in grado di prevenire le complicanze microvascolari – ma non macrovascolari –⁶⁶² eccetto in un sottogruppo di pazienti con obesità trattati con metformina⁶⁶³. Gli studi ADVANCE⁶⁶⁴, ACCORD⁶⁶⁵ e Veterans' Affairs Diabetes Trial (VADT)⁶⁶⁶ hanno di recente valutato il target glicemico da raggiungere in corso di terapia. Nel caso dello studio VADT sono stati presi in considerazione valori molto bassi di HbA_{1c} (<6.5% o 6.0%). Nessuno degli studi ha mostrato una riduzione significativa degli endpoint composti di eventi CV, ma alcune metanalisi successive hanno documentato che un controllo glicemico più rigido riduce gli eventi coronarici non fatali e l'infarto miocardico, così come la nefropatia ma non l'ictus e la mortalità da tutte le cause⁶⁶⁷⁻⁶⁶⁹. Comunque, specialmente nell'ACCORD, obiettivi di HbA_{1c} più rigidi si associavano ad un eccesso di episodi di ipoglicemia e di mortalità da tutte le cause. Basandosi su questi dati, l'American Diabetesology Association e la European Association for the Study of Diabetes (EASD)⁶⁷⁰ hanno congiuntamente assunto una prudente posizione, raccomandando ai medici di individualizzare i target di trattamento e di evitare l'eccessivo trattamento in pazienti fragili o ad alto rischio limitando il controllo più stringente dell'iperglicemia a pazienti più giovani con diabete recente, assenza o minor presenza di complicanze vascolari e più lunghe aspettative di vita (obiettivo di HbA_{1c} <7.0%). Le due società hanno inoltre raccomandato di considerare un controllo meno rigido a valori di HbA_{1c} tra 7.5% e 8.0% o anche maggiori in pazienti più complicati e fragili, particolarmente in pazienti anziani con problemi cognitivi e con una limitata capacità di cura personale^{670,671}. Per maggiori dettagli si rimanda il lettore alle linee guida ESC/EASD per il trattamento del diabete⁶⁷².

7.4 Riassunto delle raccomandazioni sul trattamento dei fattori di rischio associati all'ipertensione

TRATTAMENTO DEI FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI ALL'IPERTENSIONE

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b	Ref ^c
È raccomandato l'impiego della terapia con statine in pazienti ipertesi a rischio moderato-elevato, con obiettivo di colesterolo LDL <3.0 mmol/L (115 mg/dL).	I	A	649,652
Quando è presente CHD è raccomandata la terapia con statine per raggiungere un colesterolo LDL <1.8 mmol/L (70 mg/dL).	I	A	654
La terapia antiaggregante, in particolare a basse dosi di aspirina, è indicata negli ipertesi con precedenti eventi CV.	I	A	657
L'aspirina deve essere considerata in pazienti ipertesi con ridotta funzione renale o alto rischio CV una volta ottenuto un buon controllo della BP.	Ila	B	658
L'aspirina non è raccomandata per la prevenzione CV in ipertesi a rischio basso-moderato, in cui il rapporto rischio-beneficio dell'intervento è neutro.	III	A	657
Negli ipertesi diabetici il target di HbA _{1c} <7.0% è raccomandato con impegno di terapia ipoglicemizzante.	I	B	670
Nei pazienti più anziani e fragili con una maggiore durata del diabete, maggior numero di comorbidità ed alto rischio, deve essere considerato un target di HbA _{1c} <7.5-8.0%.	Ila	C	-

BP, pressione arteriosa; CHD, coronaropatia; CV, cardiovascolare; HbA_{1c}, emoglobina glicata.

^a Classe della raccomandazione.

^b Livello di evidenza.

^c Riferenze bibliografiche a supporto delle raccomandazioni.

8. Follow-up

8.1 Follow-up dei pazienti ipertesi

Dopo l'inizio della terapia farmacologica antipertensiva, è importante rivalutare il paziente ad intervalli di 2-4 settimane per ottenere informazioni sull'effica-

cia terapeutica e sulla comparsa di eventuali effetti collaterali. Alcuni farmaci possono avere degli effetti antipertensivi a breve termine (giorni o settimane), ma una risposta ritardata può comparire nel corso dei primi 2 mesi. Una volta che l'obiettivo pressorio è stato raggiunto, si possono programmare visite a intervalli di alcuni mesi in quanto è accertato che non vi sono differenze nel controllo pressorio tra 3 e 6 mesi⁶⁷³. Sulla base dell'organizzazione sanitaria locale, molte delle ultime visite possono essere eseguite da personale infermieristico dedicato⁶⁷⁴. Per i pazienti stabili possono essere usate come alternative l'HBPM e le comunicazioni elettroniche con il medico (SMS, e-mail, social media o telecomunicazione automatica delle registrazioni delle BP domiciliari)⁶⁷⁵⁻⁶⁷⁷. È comunque indicato rivalutare i fattori di rischio ed il OD al massimo ogni 2 anni.

8.2 Follow-up dei pazienti con pressione normale-alta o ipertensione da camice bianco

I pazienti con pressione normale-alta o con ipertensione da camice bianco spesso presentano fattori di rischio associati, tra cui OD asintomatico, con una maggior possibilità di sviluppare, rispettivamente ipertensione clinica o sostenuta^{285,351,678-681} (vedi paragrafo 3.1.3). Anche se non trattati, questi pazienti dovrebbero essere monitorati mediante un follow-up regolare (almeno una visita annuale) per misurare la BP clinica e al di fuori dell'ambiente medico in modo da determinare con esattezza il rischio CV. Regolari visite annuali dovrebbero inoltre aiutare a ribadire le raccomandazioni sulle modifiche dello stile di vita, che rappresentano un trattamento appropriato in molti di questi pazienti.

8.3 Valori di pressione arteriosa elevati alle visite di controllo

I pazienti e i medici tendono a considerare la BP non controllata ad una visita come legata a fattori occasionali, riducendone quindi il significato clinico. Si dovrebbe evitare questo atteggiamento in quanto il riscontro di elevati valori di BP dovrebbe sempre portare il medico a ricercarne le cause. Le più comuni sono la scarsa aderenza del paziente al regime terapeutico prescritto, la persistenza dell'effetto camice bianco ed un uso più o meno occasionale di farmaci o sostanze che incrementano la BP o si oppongono agli effetti antipertensivi del trattamento (ad esempio alcool, farmaci an-

tiinflammatori non steroidei). Può essere necessario un colloquio con i pazienti (ed i parenti) e la ripetizione della misurazione della BP per ridurre l'entità dell'effetto "camice bianco". Se la causa del mancato controllo pressorio è il trattamento inefficace, il regime terapeutico dovrebbe essere modificato senza ritardo per evitare l'inerzia clinica – uno dei maggiori componenti dello scarso controllo pressorio^{682,683}. Bisogna considerare l'evidenza che la variabilità visita-a-visita possa essere un determinante del rischio CV, indipendentemente dalla media della BP raggiunta nel corso del trattamento a lungo termine. Si potrebbe incrementare la protezione CV con un controllo più consistente della BP tra le visite mediche.

8.4 Ricerca del danno d'organo asintomatico

Alcuni studi hanno dimostrato che la regressione del OD asintomatico, che si osserva durante il trattamento, riflette la riduzione indotta dai farmaci antipertensivi di eventi morbosi e fatali CV. Ciò permette di ottenere informazioni importanti sul grado di protezione CV garantito dalle strategie terapeutiche adottate. Questo è stato mostrato per la regressione elettrocardiografica della LVH (criteri di voltaggio e di stiramento), ecocardiografica della LVH, delle misure ecocardiografiche della LVM e delle dimensioni dell'atrio sinistro^{150,151,261,684-686}. Una minor incidenza di eventi CV e una minor progressione della patologia renale sono state inoltre ripetutamente associate alla riduzione, indotta dal trattamento, dell'escrezione urinaria di proteine sia in pazienti diabetici che non^{227,262,535,687,688}. Specialmente per la microalbuminuria sono stati riportati risultati discordanti^{329,331}. Questo è stato anche il caso di una recente sottoanalisi del trial ACCOMPLISH, in cui la combinazione di un ACE-inibitore ad un calcio-antagonista si è rivelata più efficace della combinazione ACE-inibitore/diuretico nel prevenire il raddoppio della creatinina serica o la ESRD ma non nella riduzione della proteinuria⁵³⁹. Una recente analisi dello studio ELISA non ha permesso di documentare un valore predittivo per eventi CV delle riduzioni dell'IMT indotte dal trattamento (probabilmente perché le modifiche erano minime e assai diverse da soggetto a soggetto)¹⁸⁸. Questa conclusione è stata confermata da diverse metanalisi⁶⁸⁹⁻⁶⁹¹, sebbene alcune di queste siano state oggetto di critica⁶⁹². L'evidenza del valore predittivo dei cambiamenti indotti dal trattamento in altre misure del OD (eGFR, PWV e ABI) è limitata o assente. Complessiva-

mente appare ragionevole ricercare il OD asintomatico, almeno per alcuni, non solo alla stratificazione iniziale ma anche durante il follow-up. Non è mai stata effettuata un'analisi costo-efficacia dei marker di OD da valutare nel follow-up di pazienti ipertesi. L'escrezione urinaria di proteine può essere realisticamente quantificata nel campione di urine al risveglio e ha un basso costo, una diffusa disponibilità e la capacità di evidenziare effetti indotti dal trattamento entro qualche mese di trattamento. Inoltre il basso costo e la grande disponibilità della metodica suggeriscono la ripetizione regolare dell'ECG, sebbene il riscontro di modifiche del tracciato dipendenti dalla regressione della LVH siano meno sensibili. Le modifiche indotte dal trattamento sono inoltre valide per le misure ecocardiografiche di LVM. L'approccio, tuttavia, ha lo svantaggio di una minor disponibilità, maggiori costi, la necessità di maggior tempo ed una competenza specifica. Le informazioni disponibili sulla valutazione del OD durante il trattamento antipertensivo sono riassunte nelle Figura 5. In aggiunta, il follow-up dovrebbe includere il profilo lipidico, la glicemia, la creatininemia e la potassiemia e tutte le valutazioni che possono fornire informazioni utili per la progressione delle anomalie dipendenti dall'ipertensione, così come sulla comparsa di condizioni che richiedano interventi terapeutici addizionali come aritmie, ischemia miocardica, placche stenotiche e scompenso cardiaco.

8.5 Possono i farmaci antipertensivi essere ridotti nella posologia o sospesi?

In alcuni pazienti l'intervento terapeutico si può accompagnare ad un eccellente controllo della BP. In questi casi è possibile ridurre la posologia ed il numero dei farmaci. È questo il caso dei pazienti in cui il controllo della BP è accompagnato da modifiche dello stile di vita, e cioè calo ponderale, esercizio fisico abituale e una dieta povera di sodio e di grassi. La riduzione dei farmaci dovrebbe essere fatta in modo graduale e i pazienti dovrebbero essere frequentemente valutati per il rischio di un reincremento dei valori pressori.

9. Miglioramento del controllo della pressione arteriosa nell'ipertensione

Nonostante la crescente evidenza che l'ipertensione sia uno dei maggiori fattori di rischio CV e che le strategie terapeutiche riducano considerevolmente tale rischio, studi condotti in paesi europei ed extra-europei^{16,683} dimostrano che (a) una notevole frazione di individui ipertesi sono ignari di tale condizione, e se invece ne sono edotti non risultano trattati^{693,694}, (b) i target pressori sono raramente raggiunti, sia quando i pazienti

Marker di OD	Sensibilità alle modificazioni	Tempo di modificazione	Valore prognostico delle modificazioni
LVH/ECG	Bassa	Moderato (>6 mesi)	Sì
LVH/Eco	Moderata	Moderato (>6 mesi)	Sì
LVH/MRI	Alta	Moderato (>6 mesi)	Nessun dato
eGFR	Moderata	Molto lento (anni)	Nessun dato
Escrezione proteine urinarie	Alta	Veloce (settimane/mesi)	Moderato
Ispessimento carotideo	Molto bassa	Lento (>12 mesi)	No
Velocità dell'onda di polso	Alta	Veloce (settimane/mesi)	Dati limitati
Indice caviglia-braccio	Basso	Nessun dato	Nessun dato

Figura 5. Sensibilità, tempo di modificazione e valore prognostico dei vari marker nel determinare modifiche di OD indotte dal trattamento.

ECG, elettrocardiogramma; Eco, ecocardiogramma; eGFR, filtrato glomerulare stimato; LVH, ipertrofia ventricolare sinistra; MRI, risonanza magnetica; OD, danno d'organo.

siano seguiti da specialisti che da medici di medicina generale^{695,696}, (c) il fallimento nel raggiungere il controllo della BP è associato alla persistenza di un elevato rischio CV^{697,698}, e (d) la percentuale di consapevolezza dell'ipertensione e del controllo della BP sta migliorando solo in modo marginale – e questo vale anche per la prevenzione secondaria^{699,700}. Nei trial clinici il trattamento antipertensivo consente di raggiungere il target di BP nella maggior parte dei pazienti⁷⁰¹. Questi dati riflettono l'enorme divario esistente tra gli effetti del trattamento antipertensivo nei trial e nella pratica clinica quotidiana. Come conseguenza, la BP elevata rimane una delle principali cause di morbilità e mortalità CV in Europa ed ovunque nel mondo⁷⁰². Vi è quindi la necessità impellente di identificare e trattare meglio i pazienti ipertesi, così come di migliorare l'efficacia dei trattamenti in atto.

Sono state identificate tre maggiori cause della bassa percentuale di controllo della BP nella pratica clinica: (a) inerzia del medico⁷⁰³; (b) scarsa aderenza del paziente al trattamento^{704,705} e (c) carenze del sistema sanitario nell'approccio alle malattie croniche. Inoltre ritardare l'inizio del trattamento quando il OD è irreversibile o scarsamente reversibile rappresenta un altro fattore importante²⁷². L'inerzia del medico (cioè la mancanza di azione terapeutica quando la BP del paziente non è controllata) è generata da alcuni fattori: dubbi, particolarmente nel paziente anziano, circa il rischio rappresentato dall'ipertensione, timore di ridurre la perfusione degli organi vitali quando si riduce la BP (fenomeno della curva J) ed incertezze relativi sugli effetti collaterali. Alcuni medici inoltre mantengono un atteggiamento scettico verso le linee guida per la loro natura (società scientifiche nazionali ed internazionali, agenzie di governo, ospedali locali, ecc.), rendendo alcune volte inconsistenti le raccomandazioni. Le raccomandazioni sono anche spesso percepite come non realistiche quando applicate alla pratica clinica⁷⁰⁶.

La scarsa aderenza al trattamento è una causa sempre più importante di insufficiente controllo della BP. Ciò perché il fenomeno è comune e legato alla persistenza di un elevato rischio CV⁷⁰⁴⁻⁷¹⁰. La non aderenza al trattamento in pratica si traduce nell'identificazione dei pazienti che sospendono la terapia e di quelli che assumono i farmaci irregolarmente. I pazienti appartenenti alla prima categoria rappresentano un grosso problema perché il comportamento è normalmente intenzionale e, una volta sospeso il trattamento, risulta difficile un suo ripristino. La seconda categoria di pazienti può

spesso sfociare nella prima. Ciò rende importante la loro identificazione.

La scarsa aderenza è estremamente comune nel caso delle modifiche dello stile di vita ma si ripercuote anche sull'assunzione dei farmaci. Dopo 6 mesi, più di un terzo e dopo 1 anno circa la metà dei pazienti può sospendere il trattamento. Su base giornaliera, il 10% dei pazienti dimentica di assumere il trattamento^{704,705}. Per l'ipertensione (e le altre malattie croniche), valutare l'aderenza al trattamento è ora più semplice grazie alla disponibilità di metodi elettronici che misurano l'aderenza e di database amministrativi che forniscono informazioni sull'intera popolazione^{709,711}.

Sono stati proposti alcuni approcci per ridurre l'inerzia del medico, l'inconsapevolezza dell'ipertensione e la non aderenza al trattamento. I programmi di aggiornamento medico riducono notevolmente l'inerzia sebbene forse con meno benefici rispetto a quanto atteso⁷¹²⁻⁷¹⁴. Si ritiene inoltre che fornire materiale stampato semplice per i pazienti nello studio medico, nelle farmacie, nelle scuole ed in altri luoghi pubblici possa avere un impatto favorevole sull'informazione⁷¹⁵. Enfasi deve essere posta sull'importanza di misurare e riportate i valori di BP ad ogni visita, in modo da ottenere informazioni sul comportamento della BP nel corso degli anni. L'aderenza al trattamento può inoltre essere migliorata con una semplificazione del trattamento⁷¹⁶ e con l'uso dell'automisurazione della BP domiciliare⁶⁶. Può essere utile la trasmissione con telemetria delle misurazioni della BP domiciliare^{98,99}.

Gli operatori sanitari dovrebbero facilitare l'implementazione delle linee guida come metodo di aggiornamento e come strumento primario per il contenimento dei costi. Dovrebbero inoltre favorire un approccio multidisciplinare alla prevenzione CV. Il tentativo più affermato da parte del sistema sanitario di migliorare l'approccio terapeutico ed assistenziale all'ipertensione è stato condotto in Inghilterra. Tale approccio era basato sul principio del pagamento per prestazione, fornendo incentivi economici ai medici per un'appropriata diagnosi e cura delle patologie croniche, tra cui l'ipertensione. L'impatto sulla qualità e sull'outcome di cura per l'ipertensione è risultato incerto. Dati preliminari dimostrano che l'implementazione era associata ad un aumento del monitoraggio della BP e del controllo da parte dei medici di medicina generale⁷¹⁷. Un report successivo ha mostrato tuttavia che il trend non era costante nel tempo. Inoltre, non si sono osservate modifiche del numero delle complicanze dell'ipertensione e della mortalità^{718,719}.

Tabella 17. Approcci utili per aumentare l'aderenza del paziente alle strategie terapeutiche

Paziente
Informazioni associate a strategie motivazionali (vedi paragrafo 5.1.6 sulla cessazione del fumo)
Gestione di gruppo
Automisurazione della BP
Autogestione con semplici sistemi di guida dei pazienti
Interventi complessi ^a
Trattamento farmacologico
Semplificazione del trattamento
Segnalazione di promemoria al paziente
Sistema sanitario
Intensificare le cure (monitoraggio, follow-up telefonico, promemoria, visite domiciliari, telemonitoraggio della BP domiciliare, supporto sociale, consulenza computerizzata)
Interventi che coinvolgono direttamente i farmacisti
Strategie di rimborso per migliorare il coinvolgimento dei medici di medicina generale nella valutazione e nel trattamento dell'ipertensione

BP, pressione arteriosa.

^a Quasi tutti gli interventi che sono efficaci per l'assistenza a lungo termine risultano complessi, comprendono combinazioni di cure, informazioni, promemoria, automonitoraggio, rinforzo, counseling, terapia familiare, terapia psicologica, follow-up telefonico, terapia di supporto, programmi basati su farmacie e su valutazioni pressorie nelle sedi di lavoro.

Un elenco degli interventi che possono portare ad una migliore compliance terapeutica è illustrato nella Tabella 17.

10. Gestione della patologia ipertensiva

Mentre vi è chiara evidenza che il trattamento antipertensivo ha un effetto protettivo (vedi paragrafo 4.1), è meno chiaro come si debba organizzare il trattamento dei pazienti ipertesi nella comunità⁷²⁰. Non sembra esserci dubbio che per un'efficace gestione sia indispensabile un approccio multidisciplinare. Questo significa il coinvolgimento di diversi specialisti⁷²⁰⁻⁷²²: il medico di medicina generale, che deve prendersi cura della maggior parte dei pazienti ipertesi; specialisti in varie aree sulla base della natura dell'ipertensione e della difficoltà posta dal suo trattamento; infermieri specificamente addestrati a seguire da vicino i pazienti nel corso del trattamento e farmacisti che devono gestire le

prescrizioni del medico, affrontare direttamente i problemi dei pazienti e rispondere alle loro domande. In un'organizzazione ideale, tutti i professionisti dovrebbero cooperare nell'intervento terapeutico a lungo termine. In una rivalutazione del risultato di 13 studi, l'implementazione di programmi di gestione della malattia ha condotto ad un migliore controllo pressorio, pari a circa 5 mmHg e 4 mmHg rispettivamente per SBP e DBP⁷²³.

10.1 Approccio di squadra nella gestione della patologia

Ampie variazioni esistono nell'organizzazione dei sistemi sanitari in Europa, ma nella maggior parte dei paesi l'ipertensione è generalmente diagnostica e gestita nelle cure primarie (cioè medici di medicina generale). In alcuni paesi, specialisti ambulatoriali si prendono cura degli esami più complessi (ultrasuoni, ecc.) e dei casi più difficili da trattare, mentre in altre nazioni solo specialisti ospedalieri e unità per l'ipertensione sono disponibili come riferimento. In pochi paesi infermieri addestrati e specificatamente formati assistono il medico nella prescrizione, consultazione ed anche nell'ospedalizzazione di pazienti con ipertensione. Nella maggior parte dei casi, comunque, il ruolo del personale infermieristico rimane marginale.

Alcuni studi hanno reso evidente che il trattamento basato sull'organizzazione di gruppo può ridurre la BP di alcuni mmHg in più rispetto le cure standard⁷²⁴. Una metanalisi che ha confrontato 37 gruppi in trattamento standard e basato sull'organizzazione di gruppo ha mostrato una maggior riduzione per la SBP di circa 10 mmHg (valore mediano) e un miglior controllo della BP pari al 22%⁷²⁵. Confrontate con le cure standard, le cure basate sull'organizzazione di gruppo si sono dimostrate efficienti se coinvolgevano infermieri e/o farmacisti sia in ospedale sia nella comunità⁷²⁴. L'effetto benefico legato al coinvolgimento di farmacisti ed infermieri nella gestione dell'ipertensione è stato ottenuto quando questo personale sanitario era coinvolto nel percorso educativo e comportamentale del paziente, nel consulto medico, nel valutare l'aderenza al trattamento e per i farmacisti nell'interazione con i medici nell'area della terapia basata sulle linee guida^{724,726,727}. In una revisione di 33 RCT pubblicata tra il 2005 e il 2009, gli obiettivi della BP erano più comunemente raggiunti quando includevano un algoritmo di trattamento a step somministrato dagli infermieri, così come quando questi erano coinvolti nel monitoraggio telefonico dei

pazienti^{726,728,729}. Chiaramente, le strategie di cura basate sul gruppo rappresentano un'opportunità per migliorare la terapia antipertensiva confrontata con le strategie che coinvolgono solo il medico. Medici, infermieri e farmacisti dovrebbero tutti essere rappresentati e i medici di medicina generale dovrebbero interagire, quando necessario, con gli specialisti di varie aree come internisti, cardiologi, nefrologi, endocrinologi e dietisti. Il contributo degli infermieri può essere particolarmente importante per implementare le modifiche nello stile di vita, per cui l'aderenza a lungo termine è, notoriamente, estremamente bassa. Dettagli sull'organizzazione della gestione dell'ipertensione con il lavoro di gruppo sono disponibili in una recente pubblicazione dei Centri di Eccellenza ESH⁷³⁰.

10.2 Modalità di cura

Le indicazioni terapeutiche sono di solito fornite durante una visita in ambulatorio, nello studio dello specialista o in ospedale. Altre possibilità includono i contatti telefonici e la telemedicina avanzata (che include le videoconferenze). Il contatti telefonici sono efficaci nel modificare il comportamento del paziente con potenziali vantaggi rispetto alla visita in quanto⁷²⁶ (a) si possono contattare più pazienti, (b) l'impatto sulle ore lavorative è minimo, e (c) i contatti possono essere più frequenti, più specifici, favorendo così la compliance terapeutica. È importante sottolineare che queste nuove modalità di cura non possono sostituire la visita ambulatoriale ma rappresentano approcci utili a migliorare il rapporto medico-paziente e la compliance terapeutica.

10.3 Il ruolo dell'informazione e delle tecnologie della comunicazione

Studi che hanno impiegato tecnologie della comunicazione hanno dimostrato che vi sono molti nuovi modi di comunicare con i pazienti, con vantaggi teorici in termini di tempo e di miglioramento dei piani terapeutici. Il telemonitoraggio della BP domiciliare rappresenta un esempio. Alcuni studi hanno evidenziato che la trasmissione elettronica della BP automisurata può portare a una migliore aderenza al trattamento e ad un controllo della BP più efficace^{677,728,731,732}. Altri esempi includono l'uso di smartphone, cellulari, Bluetooth, messaggi, cartelle cliniche elettroniche e portali, tutti mirati al favorire l'efficacia dell'automonitoraggio del trattamento e l'aderenza alle prescrizioni. Deve essere osservato, tuttavia, che nessuno di questi approcci è

stato valutato in RCT. I vantaggi di questi interventi rimangono quindi da dimostrare^{723,724,731,734}.

L'impatto delle informazioni e delle tecnologie della comunicazione in generale, specie nel caso dei sistemi computerizzati, sulla gestione del rischio e la sicurezza dei pazienti è valutato nel documento dell'e-Health for Safety pubblicato dalla Commissione Europea nel 2007 (review.epractice-en/en/library/302671). Il documento ritiene che questi sistemi possono (a) prevenire errori medici ed eventi negativi, (b) avviare risposte rapide a un evento, consentendone il suo monitoraggio, (c) fornire informazioni che possono facilitare le decisioni diagnostiche e terapeutiche, e (d) favorire il coinvolgimento del paziente nel processo decisionale con un vantaggio in termini di compliance⁷³⁵.

Collegare la cartella clinica del paziente a diversi registri sanitari (da differenti fornitori, farmacie, laboratori, ospedali o assicurazioni) può portare allo sviluppo di strumenti personalizzati per individuare i pazienti, favorire il loro inserimento nella cura e prevenzione di malattie e ridurre gli eventi.

11. Mancanza di evidenza e necessità di futuri trial

Considerando le evidenze disponibili discusse in questo documento appare chiaro che alcuni quesiti terapeutici sono ancora da definire.

1. Dovrebbero essere trattati con farmaci tutti gli ipertesi con ipertensione di grado 1 quando il loro rischio CV è basso-moderato?
2. Dovrebbero essere trattati con farmaci i pazienti anziani con una SBP compresa tra 140 e 160 mmHg?
3. Dovrebbero essere trattati con farmaci tutti i soggetti con ipertensione da camice bianco? Può questa condizione essere differenziata in pazienti che necessitano o non necessitano del trattamento?
4. Dovrebbero essere trattati con farmaci i soggetti con BP nel range normale-alto, e nel caso, quali pazienti?
5. Quali sono i valori di BP ottimali (cioè i più protettivi e sicuri) in presenza di altre patologie?
6. Le strategie basate sul controllo della BP al di fuori dell'ambiente medico forniscono dei vantaggi (in termini di mortalità e morbilità, farmaci impiegati ed effetti collaterali) rispetto alle strategie basate sul controllo della BP convenzionale (clinica)?
7. Quali sono i target di BP ottimali per la pressione domiciliare ed ambulatoria che devono essere raggiunti durante il trattamento?

8. Qual è il valore predittivo aggiunto della BP centrale in ipertesi trattati e non?
9. Si può ritenere che le procedure invasive per il trattamento dell'ipertensione arteriosa resistente garantiscano un controllo a lungo termine della BP e una riduzione degli eventi morbosi e fatali?
10. Le variazioni di OD asintomatico indotto dal trattamento predicono gli eventi? Quali marker di OD devono essere impiegati?
11. Le misure dello stile di vita note per ridurre la BP sono anche in grado di ridurre la mortalità e la morbilità negli ipertesi?
12. La riduzione della variabilità delle 24 ore indotta dal trattamento aggiunge protezione CV al trattamento antipertensivo?
13. La riduzione della BP riduce sostanzialmente il rischio CV nell'ipertensione resistente?

Anche se i RCT rimangono il “gold standard” per affrontare i quesiti terapeutici è chiaro che non sarebbe ragionevole aspettarsi che tutte queste domande trovino risposta nei risultati dei RCT. Alcuni di questi quesiti, come quelli inerenti la riduzione della morbilità e mortalità CV mediante il trattamento degli ipertesi di grado 1 a basso rischio di CVD o la riduzione degli eventi CV con le modifiche dello stile di vita, richiedono trial che coinvolgono migliaia di individui seguiti per parecchi anni. Altri quesiti, come i benefici del trattamento farmacologico dell'ipertensione da camice bianco o il valore predittivo aggiuntivo della BP centrale rispetto a quella periferica, possono richiedere considerevoli investimenti di ricerca a scapito di un modesto beneficio. Appare ragionevole, almeno per i prossimi anni, focalizzare i RCT su alcuni temi, quali gli obiettivi ottimali del trattamento, i valori a cui trattare e da raggiungere negli ipertesi anziani, la riduzione della morbilità e mortalità con i nuovi approcci volti a trattare l'ipertensione resistente e il possibile beneficio di trattare individui ad alto rischio con valori di BP normali-alti. Altri importanti temi, ad esempio il valore predittivo della BP ambulatorio e domiciliare nonché quello relativo al OD, possono essere valutati prevedendo la misurazione nei RCT già programmati per il prossimo futuro.

Appendice

Affiliazioni dei membri della Task Force

Giuseppe Mancia (Presidente)¹, Robert Fagard (Presidente)², Krzysztof Narkiewicz (Coordinatore)³, Josep Redon (Coordinatore)⁴, Alberto Zanchetti (Coordinatore)⁵, Michael Böhm⁶, Thierry Christiaens⁷, Renata Cifkova⁸, Guy De Backer⁹, Anna Dominiczak¹⁰, Maurizio Galderisi¹¹, Diederick E. Grobbee¹², Tiny Jaarsma¹³, Paulus Kirchhof¹⁴, Sverre E. Kjeldsen¹⁵, Stéphane Laurent¹⁶, Athanasios J. Manolis¹⁷, Peter M. Nilsson¹⁸, Luis Miguel Ruilope¹⁹, Roland E. Schmieder²⁰, Per Anton Sirnes²¹, Peter Sleight²², Margus Viigimaa²³, Bernard Waeber²⁴, Faiez Zannad²⁵

¹Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione, Università Milano-Bicocca; IRCSS, Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italia; ²Hypertension and Cardiovascular Rehab. Unit, KU Leuven University, Leuven, Belgio; ³Department of Hypertension and Diabetology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Polonia; ⁴University of Valencia INCLIVA Research Institute and CIBERobn, Madrid, Spagna; ⁵University of Milan, Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italia; ⁶Klinik für Innere Medizin III, Universitaetsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Germania; ⁷General Practice and Family Health Care, Ghent University, Ghent, Belgio; ⁸Centre for Cardiovascular Prevention, Charles University Medical School I and Thomayer Hospital, Praga, Repubblica Ceca; ⁹Department of Public Health, University Hospital, Ghent, Belgio; ¹⁰College of Medical, Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK; ¹¹Cardioangiologia with CCU, Department of Translational Medical Science, Federico II University Hospital, Napoli, Italia; ¹²University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Paesi Bassi; ¹³Department of Social and Welfare Studies, Faculty of Health Sciences, University of Linköping, Linköping, Svezia; ¹⁴Centre for Cardiovascular Sciences, University of Birmingham and SWBH NHS Trust, Birmingham, UK and Department of Cardiovascular Medicine, University of Münster, Germania; ¹⁵Department of Cardiology, University of Oslo, Ullevaal Hospital, Oslo, Norvegia; ¹⁶Department of Pharmacology and INSERM U970, European Hospital Georges Pompidou, Parigi, Francia; ¹⁷Cardiology Department, Asklepeion General Hospital, Atene, Grecia; ¹⁸Department of Clinical Sciences, Lund University, Scania University Hospital, Malmo, Svezia; ¹⁹Hypertension Unit,

Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spagna; ²⁰Nephrology and Hypertension, University Hospital, Erlangen, Germania; ²¹Cardiology Practice, Ostlandske Hjertesenter, Moss, Norvegia; ²²Nuffield Department of Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK; ²³Heart Health Centre, North Estonia Medical Centre, Tallinn University of Technology, Tallinn, Estonia; ²⁴Physiopathologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Losanna, Svizzera; ²⁵INSERM, Centre d'Investigation Clinique 9501 and U 1116, Université de Lorraine and CHU, Nancy, Francia.

Bibliografia

Per la bibliografia completa si rimanda al documento originale disponibile su <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/34/28/2159.full.pdf+html?sid=5dbe9b90-8a6d-4969-b3e0-76d1d905ed05>.