

La gestione del paziente iperteso nella pratica clinica

Alberto Morganti¹, Chiara Nardin², Paolo Pauletto², Bruno Trimarco³

¹Centro Fisiologia Clinica e Ipertensione Arteriosa, Ospedale Policlinico, Università degli Studi di Milano, Milano

²Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Padova, Padova

³Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università Federico II, Napoli

La presente pubblicazione raccoglie alcuni tra gli argomenti di maggiore interesse in tema di gestione e controllo della pressione arteriosa nella pratica clinica, proponendosi come un utile strumento di orientamento nelle difficoltà del percorso diagnostico terapeutico del paziente. Il testo, realizzato con uno stile essenzialmente pratico a partire dai quesiti che quotidianamente il medico si trova a dover affrontare, è stato impostato sotto forma di domande e relative risposte, commentate da autorevoli esperti e suffragate dalle principali evidenze scientifiche disponibili in letteratura. L'obiettivo della pubblicazione è quello di offrire suggerimenti e raccomandazioni di buona pratica clinica sulle seguenti tematiche:

- Le ipertensioni secondarie
- La gestione dell'ipotensione ortostatica nel paziente anziano
- Prospettive della denervazione renale nel trattamento dell'ipertensione arteriosa resistente

- Le terapie di combinazione nella gestione dell'ipertensione
- Ipertensione e comorbidità
- Ipertensione e rischio cardiovascolare
- Terapia antipertensiva nell'anziano
- Ipertensione e menopausa
- Il ruolo dell'automisurazione domiciliare
- Il ruolo del monitoraggio delle 24 ore

Le ipertensioni secondarie

Alberto Morganti

Perché è importante ricercare e diagnosticare l'aldosteronismo primario?

Le ipertensioni arteriose secondarie sono assai più frequenti di quanto non si creda. Sulla base degli studi epidemiologici oggi disponibili, le due forme più comuni, l'aldosteronismo primario (*primary aldosteronism*, PA) e l'ipertensione renovascolare (IRV) interessano almeno il 15% dell'intera popolazione degli ipertesi e quindi, con stima conservativa, più di due milioni di pazienti in Italia.

Studi recenti condotti nel nostro Paese hanno dimostrato che, tra gli ipertesi che giungono all'osservazione dei Centri Specialistici dell'Ipertensione Arteriosa, poco più del 10% è affetto da PA [1]. Circa il 40% di questi casi è dovuto a un adenoma produttore aldosterone (APA) e il restante 60% a ipertrofia surrenalica

Indirizzo per la corrispondenza:

Alberto Morganti

e-mail: alberto.morganti@unimi.it

Accettato: 07/04/2017 - Pubblicato online: 19/06/2017

© 2017 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/

mono- o bilaterale. Vi sono due importanti motivi per ricercare e diagnosticare queste forme di PA. Il primo è che i pazienti con PA, a parità di valori pressori, sono esposti a un rischio cardiovascolare (CV) molto maggiore di quello degli ipertesi essenziali. Questo avviene per effetto del danno CV e renale esercitato direttamente da livelli di aldosterone anche di poco superiori a quelli di normalità, specie se associati a una dieta ricca di sodio. Il secondo motivo è che i pazienti con APA, specie se diagnosticati precocemente, possono guarire dal loro stato ipertensivo con l'asportazione dell'adenoma, mentre quelli con iperplasia surrenalica, per solito poco sensibili alle terapie farmacologiche tradizionali, possono essere trattati efficacemente con antialdosteronici, spesso con dosaggi anche relativamente bassi e perciò privi di significativi effetti collaterali.

Come effettuare la diagnosi dell'aldosteronismo primario?

La diagnostica del PA si basa sul binomio di valori di attività reninica plasmatica (PRA) o di reninemia bassa e di aldosterone plasmatico o urinario alto. Il dosaggio di questi fattori umorali deve essere eseguito insieme perché il rapporto aldosterone/renina nel plasma (ARR) si è dimostrato particolarmente efficiente come test di screening per il PA e più sensibile e specifico delle due singole valutazioni. Secondo le recenti linee guida della Società di Endocrinologia, il limite superiore di normalità dell'ARR è 3,7 quando l'aldosterone è espresso in ng/dl e la renina in mU/L [2]. Questi dosaggi sono stati resi molto più agevoli di recente grazie all'introduzione di tecniche dirette con anticorpi monoclonali che non richiedono l'uso di materiale radioattivo. Questi metodi hanno anche il vantaggio di essere eseguibili su piattaforme automatizzate con risparmio di tempi di esecuzione e minore variabilità dei risultati tra laboratori. Tuttavia è importante ricordare che, per essere attendibile, la valutazione dell'ARR deve essere eseguita in assenza di trattamenti che possano interferire con la secrezione di aldosterone e renina. Tra questi sono in particolare da evitare i bloccanti beta-adrenergici e gli antialdosteronici.

Qual è la prevalenza e come si effettua la diagnosi di ipertensione renovascolare?

La prevalenza dell'IRV è stimata nell'ordine dell'8-10% ed è sostenuta nell'85% dei casi da stenosi aterosclerotiche delle arterie renali (SAR) e nel restante 15% da displasie fibromuscolari (FMD). Le SAR aterosclerotiche hanno tipicamente una localizzazione ostiale o parostiale e spesso sono dovute a placche originate nell'aorta che aggettano nel lume dell'arteria renale, mentre le FMD sono posizionate nella maggior parte dei casi nel tratto intermedio/distale dell'arteria e nei suoi rami segmentali. Le FMD si distinguono in plurifocali, cosiddette "a corona di rosario" per il susseguirsi di restringimenti e dilatazioni, e monofocali; in circa un terzo dei casi le FMD sono bilaterali e, pur essendo di più frequente riscontro nei vasi renali, si osservano anche nelle carotidi e nelle arterie cerebrali, viscerali e coronariche [3]. Pertanto è buona regola nei pazienti con FMD renale esplorare anche gli altri distretti arteriosi.

La diagnostica dell'IRV si basa su test di imaging e di valutazione dell'importanza funzionale della SAR. Tra i primi, l'ecodoppler-velocimetria delle arterie renali è preferibile per la non invasività e la ripetibilità oltre che per la possibilità di fornire attraverso gli indici velocimetrici una stima degli effetti della SAR sui flussi renali [4]. Tuttavia l'ultrasonografia è largamente operatore-dipendente, può risultare difficoltosa in soggetti obesi e può non evidenziare le SAR nelle arterie renali accessorie. L'angio-TAC con mezzo di contrasto è oggi la tecnica di riferimento preferibile all'angio-RMN in quanto quest'ultima è gravata da una maggiore frequenza di false positività. L'angiografia convenzionale deve essere riservata a quei casi in cui alla fase diagnostica si debba seguire quella terapeutica di dilatazione.

La valutazione dell'importanza funzionale della SAR è tuttora oggetto di dibattito. La misurazione del gradiente transtenotico è il parametro più affidabile, ma questa tecnica non ha ancora trovato larga applicazione clinica. La misurazione della renina mantiene una sua validità come indice predittivo della risposta della pressione arteriosa alle procedure di dilatazione, ma richiede che il dosaggio sia effettuato

in assenza di terapie che possano falsare i risultati stimolando [diuretici, antagonisti del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)] o riducendo (bloccanti beta-adrenergici) la secrezione reninica.

Quale approccio terapeutico per le diverse forme di IRV?

L'approccio terapeutico è radicalmente diverso per le due forme di IRV. Studi recenti su ampie popolazioni di pazienti con SAR aterosclerotiche hanno dimostrato che il beneficio derivante dall'angioplastica con impianto di stent è simile sia in termini di protezione CV che renale a quello ottenibile con la terapia medica conservativa. Tuttavia in un terzo circa dei casi le procedure di dilatazione possono ridurre o, più raramente, normalizzare l'ipertensione arteriosa. Questi casi rappresentano le IRV "vere" in antitesi a quei casi in cui la SAR si sovrappone a un'ipertensione arteriosa essenziale e che, come tali, non si giovano della dilatazione. A tutt'oggi la scelta su chi dilatare si basa su criteri clinici determinati dalla gravità dello stato ipertensivo, dal controllo pressorio ottenibile con un carico farmacologico accettabile, dalla rapidità del deterioramento della funzione renale specie se in concomitanza con terapie comprendenti un antagonista del RAAS, o dalla presenza di SAR bilaterale grave con episodi subentranti di scompenso cardiaco. Per le forme di IRV da FMD l'indicazione alle procedure di dilatazione è molto più ampia che per le SAR aterosclerotiche, in quanto il 60% circa di questi pazienti risponde con la normalizzazione o con la riduzione dello stato ipertensivo [5]. Al fine di ottenere questi risultati è però necessario che l'intervento di angioplastica sia eseguito precocemente in quanto il beneficio della dilatazione decresce in maniera esponenziale con l'avanzare dell'età.

Bibliografia

1. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2293-300.
2. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: Case detection, diagnosis, and treatment: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1889-916.

3. Persu A, Giavarini A, Touzé E, et al; ESH Working Group Hypertension and the Kidney. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens.* 2014;32:1367-78.
4. Burdick L, Airoidi F, Marana I, et al. Superiority of acceleration and acceleration time over pulsatility and resistance indices as screening tests for renal artery stenosis. *J Hypertens.* 1996;14:1229-35.
5. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, et al. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2010;56:525-32.

La gestione dell'ipotensione ortostatica nel paziente anziano

Alberto Morganti

Quali sono i sintomi dell'ipotensione ortostatica (IO)?

Per IO si intende la riduzione di almeno 20 mmHg della pressione arteriosa sistolica e di 10 mmHg della diastolica che si verifica entro 3 minuti dall'assunzione della postura eretta. Escludendo le forme di IO dovute a crisi vasovagali in soggetti peraltro normali, la prevalenza della vera IO è stimata nell'ordine del 10-30% delle persone al di sopra dei 65 anni con tendenza al progressivo aumento con l'aumentare dell'età [1]. I sintomi classici dell'IO sono la confusione mentale e l'annebbiamento visivo che il paziente avverte all'atto di alzarsi in piedi. Questi sintomi sono dovuti all'ipopoperfusione cerebrale e regrediscono con il ritorno alla posizione seduta o supina. Nei pazienti con disautonomia parziale in cui la componente efferente del riflesso barocettivo è ancora mantenuta possono manifestarsi palpitazioni, tremori e nausea.

Quali sono le cause dell'IO?

Le cause di IO possono distinguersi in quelle con e senza coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC). Tra le prime il morbo di Parkinson si associa a IO con una frequenza tra il 20 e 40%, di solito in forma relativamente lieve. IO più gravi si osservano solitamente nei pazienti con marcata atrofia cerebrale

e demenza. L'IO è anche frequente nei pazienti con disautonomie familiari e con lesioni nervose secondarie a terapie radianti. Tra le patologie che non coinvolgono il SNC quella che più frequentemente causa IO è la neuropatia diabetica, seguita dall'amiloidosi, dalle malattie autoimmuni e da quelle paraneoplastiche. Tra le IO non neurogene vanno ricordate quelle da deplezione di volume, frequenti negli anziani per l'insufficiente apporto di liquidi e di sodio, e quelle per cause iatrogene (diuretici, alfa-bloccanti e antiparkinsoniani). Indipendentemente dalla causa, l'IO aumenta di molte volte la morbilità e mortalità cardiovascolari (CV) come conseguenza delle ripetute cadute con le conseguenti fratture e le loro complicanze.

Come deve essere gestita l'IO nel paziente iperteso anziano?

Educazione del paziente

La prima precauzione per evitare l'IO è che il paziente, specialmente nella stagione calda, assuma tra i 1500 e 2500 ml di fluidi, quantitativo difficile da raggiungere nell'anziano, in cui il senso di sete è poco percepito. L'apporto di sodio, valutabile con l'escrezione urinaria, dovrebbe essere di almeno 170 mmoli nelle 24 ore in modo da mantenere un volume plasmatico normale. A causa delle alterazioni del baroriflesso associato alla disautonomia, il paziente deve essere istruito a evitare il prolungato stazionamento in posizione eretta così come a non restare a lungo in posizione supina perché, all'opposto della stazione eretta, questa postura si può associare a ipertensione arteriosa anche grave. Il paziente deve abituarsi a dormire con il busto sollevato dal piano del letto di almeno 30 gradi. Dato che pasti copiosi possono aumentare il volume ematico splancnico del 300%, è consigliabile che i pazienti consumino piccoli pasti frequenti e, quando assumono la posizione eretta, si abituino a indossare indumenti elastici compressivi che arrivino fino alla vita [2].

Terapia farmacologica

I farmaci classici per contrastare l'IO sono gli antagonisti degli alfa-adrenocettori, il più comune dei quali è la midodrina, che però richiede fino a tre assunzioni

al giorno a causa della sua breve durata d'azione (2 ore). La droxidopa, un precursore della noradrenalina, è stata recentemente approvata dalla *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense per la sua capacità di aumentare i valori di pressione sistolica in ortostatismo e di alleviare i sintomi dell'IO [3]. Il vantaggio di droxidopa è di avere una durata d'azione di 6-8 ore e di essere ben tollerata. Anche gli inibitori delle acetilcolinesterasi, come piridostigmina, aumentano la pressione in ortostatismo senza avere effetti pro-pressori in clinostatismo, ma il loro effetto è modesto. Il fludrocortisone espande il volume plasmatico e aumenta la sensibilità degli alfa-adrenocettori, ma favorisce l'ipotassiemia e peggiora l'ipertensione in clinostatismo. L'obiettivo per i pazienti con IO è di mantenere i valori pressori sistolici tra i 90 e 180 mmHg. Se questi livelli vengono superati (questo tipicamente avviene durante le ore del sonno per cui è opportuno che questi pazienti vengano sottoposti al monitoraggio della pressione arteriosa delle 24 ore), vi è indicazione al trattamento farmacologico. I sartani sono i più consigliabili; i calcioantagonisti, i nitroderivati e la clonidina sono le alternative, in particolare per le ipertensioni notturne.

Bibliografia

1. Low PA. Prevalence of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res.* 2008;18 Suppl 1:8-13.
2. Smit AA, Wieling W, Fujimura J, et al. Use of lower abdominal compression to combat orthostatic hypotension in patients with autonomic dysfunction. *Clin Auton Res.* 2004;14:167-75.
3. Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, et al; NOH301 Investigators. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology.* 2014;83:328-35.

Prospettive della denervazione renale nel trattamento dell'ipertensione arteriosa resistente

Alberto Morganti

Per quali pazienti è indicata la denervazione renale (RD)?

La procedura di RD, consistente nell'ablazione delle terminazioni nervose adiacenti al lume vascolare me-

diante l'emissione di energia termica in radiofrequenza, ha suscitato nel mondo dell'ipertensione arteriosa particolare interesse per due fondamentali motivi. Il primo è quello di offrire un'opzione terapeutica per i pazienti con ipertensione resistente alla terapia farmacologica di combinazione (5% del totale secondo stime conservative). Il secondo è di rappresentare una potenziale alternativa anche per quei pazienti che, per intolleranza e/o per scarsa aderenza al trattamento farmacologico, sfuggono di fatto al controllo pressorio ottimale. Questa quota di pazienti (assai rilevante e stimata in circa la metà di tutti i pazienti trattati) è la causa principale dello scarso controllo globale dell'ipertensione arteriosa. L'attenzione nei confronti della RD è andata progressivamente aumentando in funzione dei risultati positivi dei primi studi non controllati che hanno dimostrato una marcata e persistente riduzione della pressione arteriosa (PA), sia sistolica che diastolica, nei pazienti sottoposti a RD oltre all'assenza di effetti collaterali significativi, sia a livello delle pareti delle arterie sottoposte alla procedura che della funzione renale. L'entusiasmo crescente nei confronti della RD ha tuttavia subito un brusco rallentamento dopo la pubblicazione dei risultati dello studio SYMPPLICITY HTN-3 [1], primo *trial* randomizzato e controllato in cui il calo della PA, valutato sia clinicamente che con il monitoraggio delle 24 ore, è risultato simile nel gruppo di pazienti con ipertensione resistente sottoposti a RD e in quello di controllo trattato solo farmacologicamente. Sebbene lo studio SYMPPLICITY HTN-3 soffra di importanti limiti metodologici (*in primis* la dubbia aderenza alla terapia nel gruppo di controllo prima dell'entrata nello studio), i suoi risultati negativi hanno di fatto ridotto di molto le aspettative circa l'efficacia della RD, benché altri studi controllati e meglio disegnati [2] ne abbiano successivamente confermato la sostanziale efficacia pur con una marcata eterogeneità delle risposte pressorie individuali.

Sulla base di questi dati può essere utile richiamare alcuni aspetti su cui i futuri studi della RD dovranno soffermarsi per stabilire con certezza il vantaggio di questa procedura nel trattamento dell'ipertensione arteriosa rispetto alla terapia farmacologica.

Come viene praticata la RD?

La RD, per come è stata praticata fino a ora, prevedeva il rilascio di energia termica a livello dell'avvenienza delle arterie renali dove si riteneva fosse localizzata la gran parte delle terminazioni dei nervi renali. Studi recenti di anatomo-istologia hanno invece dimostrato che i nervi renali sono situati a distanza di 1-8 mm dall'endotelio e che la loro distribuzione è prevalente nella porzione distale dell'arteria più prossima all'ilo renale, dove raggiungono la minima distanza dal lume del vaso (5,2 mm). Inoltre le fibre nervose si distribuiscono preferenzialmente nel quadrante dorsale dell'arteria rispetto a quello ventrale, superiore e inferiore [3]. Non è quindi improbabile che molte delle procedure di RD eseguite in passato con un singolo elettrodo nel segmento prossimale dell'arteria siano risultate inefficaci o incomplete nell'ablare le terminazioni nervose. L'applicazione circonferenziale dell'energia che sarà resa possibile con i nuovi cateteri multielettrodi sarà probabilmente in grado di garantire una denervazione completa.

Esistono dei biomarcatori di sensibilità alla RD?

L'eterogeneità delle risposte pressorie alla RD suggerisce l'esistenza in alcuni soggetti di una sensibilità a questa procedura. Purtroppo al momento nessun parametro clinico – come la frequenza cardiaca – o umorale – come le catecolamine urinarie e plasmatiche, la renina o l'aldosterone – si è dimostrato utile nel predire la risposta pressoria alla RD. L'unica correlazione più volte dimostrata è quella diretta tra i valori di pressione basali e il calo pressorio post-RD, ma questo rapporto si osserva con tutti i trattamenti antipertensivi.

Esistono dei biomarcatori per stimare l'efficacia della procedura?

Vari studi nell'animale e nell'uomo hanno dimostrato che l'RD si associa a una riduzione dello "spill over" e delle concentrazioni di noradrenalina tissutale nel rene trattato, ma queste valutazioni sono tecnicamente complesse e inadatte per stimare l'efficacia della RD mentre il paziente sta ancora eseguendo la procedura. Nell'animale è stata anche valutata la ri-

sposta della frequenza cardiaca e della PA alla stimolazione elettrica dei nervi renali pre- e post-RD, ma l'applicabilità di questo test nell'uomo è incerta per ragioni etiche. Recentemente, in studi in modelli animali, è stato dimostrato che il flusso renale aumenta significativamente dopo RD e che tale modificazione persiste a 1 mese dalla procedura associata a una diminuzione degli indici di resistenza intrarenali. Se confermate nell'uomo, queste modificazioni dell'emodinamica renale potrebbero diventare un utile biomarcatore della RD in quanto facilmente rilevabili con l'ultrasonografia.

Quale influenza hanno la selezione dei pazienti e le modalità di misurazione della pressione arteriosa nella RD?

Le sottoanalisi dello studio SIMPLICITY HTN-3 hanno dimostrato importanti differenze nella risposta pressoria alla RD in funzione degli aspetti demografici, delle terapie antipertensive e del tipo di ipertensione [4]. In particolare i pazienti di etnia caucasica erano più responsivi dei neri e tra questi nel gruppo di controllo era particolarmente evidente la caduta pressoria in risposta al trattamento con gli alfa-bloccanti e i vasodilatatori diretti. Inoltre vi era una maggiore risposta alla RD nei pazienti con ipertensione sisto/diastolica rispetto a quelli con ipertensione sistolica isolata. È verosimile che in questi ultimi l'efficacia antipertensiva della RD sia stata ridotta dalle irreversibili alterazioni strutturali del circolo sistemico. Queste osservazioni indicano che in futuri studi sarà necessaria una preselezione dei soggetti e soprattutto l'eliminazione di un possibile elemento confondente rappresentato dalle modificazioni del trattamento nel corso del follow-up, che nel SIMPLICITY HTN-3 sono state nell'ordine del 40%, sia nel gruppo dei pazienti trattati che in quello di controllo. Poiché l'applicazione di protocolli di trattamento uniformi può essere difficoltosa in pazienti con ipertensione arteriosa particolarmente severa e resistente, è stato suggerito che nei futuri studi sulla RD potrebbe essere più conveniente valutare gli effetti della RD in pazienti con ipertensione moderata.

Negli studi sulla RD è risultata particolarmente evi-

dente la discrepanza tra i valori clinici della PA e quelli ottenuti con il monitoraggio della pressione delle 24 ore. Questa osservazione è compatibile con il fatto che molti pazienti classificati come ipertesi resistenti sulla base della misurazione clinica fossero in realtà soggetti con reazione da "camice bianco" e quindi con una sovrastima dei loro reali valori di pressione. Negli studi a venire, l'utilizzo del monitoraggio della PA per stabilire gli *endpoint* di efficacia avrebbe anche il vantaggio di consentire una minore numerosità di soggetti in quanto le deviazioni standard dei valori pressori ottenuti con il monitoraggio sono notoriamente inferiori a quelle della misurazione clinica.

Bibliografia

1. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al; SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014;370:1393-1401.
2. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al; Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) Investigators. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385:1957-65.
3. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:635-43.
4. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J.* 2015;36(4):219-27.

Le terapie di combinazione nella gestione dell'ipertensione

Alberto Morganti

Perché iniziare il trattamento antipertensivo con la terapia di combinazione?

L'approccio tradizionale al trattamento dell'ipertensione arteriosa prevedeva l'uso di un singolo farmaco il cui dosaggio doveva essere progressivamente aumentato fino al raggiungimento dell'obiettivo terapeutico e, qualora questo non fosse stato raggiunto, l'aggiunta di un secondo ed eventualmente di un terzo farmaco con la stessa modalità a crescere del dosaggio. Questo algoritmo, definito "a gradini", ha

tuttavia due importanti limiti. Il primo è che tutti i farmaci antipertensivi, in monoterapia, riescono a normalizzare la pressione arteriosa (PA) in non più del 50% dei casi. A riprova di ciò, in tutti i più importanti *trial* di intervento il raggiungimento del target pressorio ha richiesto, mediamente, l'utilizzo di due o tre farmaci. Il secondo limite della monoterapia è rappresentato dal fatto che con il crescere del dosaggio crescono, esponenzialmente, anche gli effetti collaterali che, a loro volta, incidono negativamente sull'aderenza del paziente al trattamento.

Le terapie di combinazione ovviano a questi limiti della monoterapia perché, sfruttando il sinergismo dei componenti, consentono di utilizzare dosaggi più bassi con minori effetti indesiderati. Inoltre, ampie metanalisi hanno dimostrato che le terapie di combinazione, indipendentemente dalle classi di farmaci antipertensivi utilizzate, riducono la PA, sia sistolica che diastolica, nettamente di più delle rispettive monoterapie in doppio dosaggio. Soprattutto, con le combinazioni si ottiene una maggiore riduzione degli eventi cardiovascolari (CV) rispetto alle monoterapie (dal 15% al 25% per gli eventi cardiaci e dal 26% al 40% per l'ictus cerebrale) [1]. È verosimile che a questo migliore effetto cardio-vasculo-protettivo abbia contribuito anche la maggiore aderenza al trattamento. Studi volti a valutare questo aspetto hanno dimostrato che, a prescindere dal tipo di terapia, l'incidenza di eventi CV si riduce del 38% nei pazienti con alta aderenza (> 80% di terapie assunte) rispetto a quelli con scarsa aderenza (<50%). Un altro motivo per preferire le combinazioni è che esse, generalmente, consentono di ridurre la pressione più rapidamente delle monoterapie, un aspetto che può rivelarsi importante specie nei pazienti ad alto rischio CV. In base a queste considerazioni già dal 2003 le Linee Guida Europee dell'Iperensione Arteriosa suggeriscono di utilizzare le terapie di combinazione, in alternativa alla monoterapia, anche nei pazienti con ipertensione lieve/moderata [2].

Quale combinazione preferire?

A parte le condizioni cliniche associate all'ipertensione che rendono preferibili certe classi di farmaci

rispetto ad altre – si pensi agli antagonisti del sistema renina-angiotensina (RAS) nei diabetici o ai bloccanti beta-adrenergici nelle cardiopatie ischemiche – il principio generale in base al quale si scelgono le combinazioni è il sinergismo dei meccanismi d'azione dei componenti. Il classico esempio è rappresentato dalle combinazioni diuretico/antagonista del RAS. È noto infatti che queste due classi di farmaci si potenziano reciprocamente in quanto i diuretici, stimolando la secrezione reninica, rendono la pressione più “angiotensina-dipendente” e quindi più sensibile all'inibizione del RAS.

Un altro esempio emblematico di azione sinergica tra due classi di farmaci è rappresentato dalla combinazione ACE-inibitore e calcioantagonista che garantisce nel contempo risposte cliniche e prevenzione CV ottimali [3, 4]. Infatti, oltre a un'efficacia comprovata sul controllo pressorio, presenta un effetto sinergico sulla protezione dal danno d'organo subclinico con conseguente importante riduzione del rischio di sviluppare eventi CV.

Tale combinazione è inoltre risultata superiore ad altre terapie di associazione, come ACE-inibitori e diuretici, nel ridurre gli eventi CV nel paziente iperteso [4]. In particolare, il maggiore beneficio in termini di riduzione di eventi si è manifestato, a parità di abbassamento della pressione con le due combinazioni, per diversi *endpoint* come morti CV, infarti miocardici, ictus, ospedalizzazioni per cardiopatia ischemica e procedure di rivascolarizzazione. È probabile che questo risultato sia dovuto ai più favorevoli effetti vascolari e metabolici dei calcioantagonisti, in particolare amlodipina, rispetto ai diuretici [4]. Va sottolineato inoltre che, tra i farmaci che antagonizzano il sistema renina-angiotensina, soltanto gli ACE-inibitori hanno dimostrato di possedere un'efficacia preventiva nei confronti della cardiopatia ischemica aggiuntiva a quella dovuta alla riduzione della pressione [5]. In particolare, nello studio HOPE, il trattamento con ramipril ha significativamente ridotto il rischio di infarto del miocardio, ictus e mortalità in pazienti ad alto rischio CV [6].

Qualora il target pressorio non venga raggiunto con queste due classi di farmaci, le Linee Guida racco-

mandano di associare come terzo agente un diuretico tiazidico. Vari studi hanno dimostrato che con questa triplice combinazione si riesce a ottenere il controllo pressorio nell'80-85% dei casi. I pazienti che non sono ancora a target pressorio con la triplice combinazione – se i singoli componenti sono prescritti in dosi ottimali e sono assunti regolarmente – si definiscono ipertesi “resistenti”. In questi casi, sulla base di recenti evidenze, può essere utile aggiungere in prima istanza un anti-aldosteronico, ma l'uso di alfa- o beta-bloccanti o simpaticolitici centrali è parimenti giustificato. In alternativa al potenziamento della terapia farmacologica per questi pazienti si possono proporre procedure d'intervento come la denervazione renale.

Combinazione fissa o libera?

Le metanalisi degli studi di confronto tra queste due opzioni indicano che l'uso delle combinazioni fisse si associa a una maggiore aderenza alla terapia e a una più bassa incidenza di effetti collaterali rispetto agli stessi farmaci assunti separatamente (combinazioni libere) [7]. Tuttavia un limite delle associazioni a dose fissa è di non essere modificabili in funzione di circostanze particolari (effetti stagionali, perdita di liquidi) che rendano consigliabile la sospensione o la riduzione di uno dei componenti della combinazione.

Bibliografia

1. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
2. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
3. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
4. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-28.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Pfeiffer M, et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2007;25:951-8.
6. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al, for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.
7. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55:399-407.

Ipertensione e comorbidità

Paolo Pauletto, Chiara Nardin

Quale relazione intercorre fra ipertensione arteriosa e diabete mellito?

L'associazione tra ipertensione arteriosa e diabete mellito, due dei maggiori determinanti del cosiddetto “rischio cardiovascolare globale”, viene oggi considerata tra i più importanti problemi di salute pubblica, assumendo a livello mondiale proporzioni epidemiche. L'ipertensione rappresenta infatti la maggiore comorbidità nel diabete mellito, affliggendo dal 60% al 75% dei pazienti diabetici. Mentre il 39% dei pazienti con nuova diagnosi di diabete presenta elevati valori pressori, tra gli ipertesi vi è un aumento di 2,5 volte del rischio di sviluppare alterata glicemia a digiuno. La presenza concomitante di diabete e ipertensione influenza negativamente la capacità di raggiungere e mantenere i target terapeutici pressori e glicemici, a dispetto della corretta terapia; valori di pressione arteriosa (PA) >115/75 mmHg accelerano inoltre la progressione del danno d'organo a livello cardiaco, vascolare e renale, traducendosi clinicamente nell'incremento esponenziale degli eventi cardiovascolari (CV) e nella riduzione della sopravvivenza. Nonostante il trattamento antipertensivo, soggetti diabetici e ipertesi mostrano infatti un rimodellamento e una resistenza vascolari notevolmente maggiori rispetto agli ipertesi non diabetici e non trattati; presentano inoltre la maggiore proporzione ed estensione di calcificazioni coronariche.

Quando somministrare la terapia antipertensiva nel paziente diabetico?

La frequente coesistenza di diabete e ipertensione suggerisce la presenza di meccanismi fisiopatologici comuni che, interagendo tra loro, accelerano la progressione del danno vascolare. Elevati livelli plasmatici di mediatori infiammatori sono presenti sia nei pazienti diabetici che in quelli ipertesi; la persistenza di un basso grado di infiammazione favorisce il rimodellamento vascolare, la disfunzione endoteliale e l'aumento della rigidità vascolare [1]. Anche la complessa interazione tra l'inappropriata attivazione del sistema nervoso simpatico (SNS) e dell'asse renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), quest'ultimo mediato dalle incretine, contribuisce alla genesi di un tappeto infiammatorio su cui si instaura e progredisce il danno vascolare. L'insulino-resistenza, inoltre, mediante l'aumento dell'espressione delle molecole di adesione vascolare e la riduzione dei livelli di ossido nitrico, promuove la rigidità vascolare e aumenta i livelli pressori.

In base a tali premesse si comprende dunque come siano necessari e prioritari diagnosi e trattamento precoci dell'ipertensione nei pazienti con diabete, al fine di prevenirne le complicanze macro- e microvascolari e di migliorarne la sopravvivenza. Riduzioni sistoliche di 10 mmHg si associano a un decremento significativo di tutte le cause di mortalità, sia per eventi CV maggiori, tra cui ictus e cardiopatia ischemica, sia per *outcome* microvascolari, come la retinopatia. Anche la nefropatia diabetica beneficia dell'ottimale controllo pressorio; tuttavia, sebbene l'intensiva riduzione dei valori pressori sembri efficace nella riduzione dell'albuminuria agli stadi iniziali, non sembra influenzare la progressione della nefropatia verso gli stadi finali e la mortalità per cause renali.

Quali target terapeutici e quale trattamento antipertensivo nei pazienti diabetici?

Se vi è accordo sulla necessità di iniziare il prima possibile il trattamento antipertensivo nei diabetici, controverso è il target terapeutico da raggiungere in questi pazienti. Molte di queste controversie derivano

dalla pubblicazione nel 2010 dello studio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) [2], condotto in 4733 pazienti con diabete mellito di tipo II randomizzati a raggiungere un target pressorio sistolico <120 mmHg *versus* un target pressorio standard <140mmHg. Il raggiungimento di obiettivi pressori più stringenti non si associava a una significativa riduzione degli eventi CV fatali e non fatali nei successivi 5 anni, fatta eccezione per l'incidenza di ictus. Anche in base ai risultati di questo *trial* clinico, le linee guida della Società Europea dell'Ipertensione e Società Europea di Cardiologia (ESH/ESC) del 2013 [3] raccomandano target pressori <140/85 mmHg nei pazienti diabetici, pur accertandosi che i valori diastolici compresi tra 80 e 85 mmHg siano ben tollerati e privi di effetti sfavorevoli. La Società Americana di Diabetologia raccomanda target pressori <130/80 mmHg in pazienti con nefropatia, albuminuria ed elevato rischio di ictus [4]; valori sistolici compresi tra 120 e 129 mmHg e diastolici compresi tra 70 e 79 mmHg sono infatti sicuri e si associano a minore progressione di nefropatia.

Gli ACE-inibitori e i sartani rappresentano gli agenti farmacologici di prima linea nei pazienti diabetici. Contrastando l'inappropriata attivazione del sistema RAAS, riducono il rimodellamento vascolare e il danno d'organo, specialmente a livello renale, rallentando la progressione della nefropatia; sono inoltre ben tollerati dai pazienti e presentano un elevato profilo di sicurezza. Come già accennato, la maggiore difficoltà nel raggiungere i target pressori raccomandati, nei pazienti diabetici, richiede spesso una terapia di combinazione. Nonostante sia gravata da effetti avversi sul metabolismo del glucosio, l'associazione di ACE-inibitori e diuretici tiazidici è sicuramente efficace. Tuttavia l'utilizzo dei calcioantagonisti in associazione con gli ACE-inibitori costituisce un approccio altrettanto efficace e meglio tollerato. Va anche ricordato che, secondo le linee guida JNC8 e CHEP, queste due classi farmacologiche rientrano con i sartani e i tiazidici fra quelle di prima scelta nel diabete e che per le linee guida ESH/ESC 2013 esse rappresentano la scelta preferenziale nella sindrome metabolica.

Quale relazione intercorre fra broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e ipertensione?

La BPCO, affliggendo fino al 10% degli adulti al di sopra dei 40 anni, rappresenta una delle principali cause di morte e disabilità nel mondo. La limitazione al flusso aereo tipica di tale patologia è sostenuta da meccanismi infiammatori e di rimodellamento che la rendono più di una semplice patologia delle vie aeree. Pazienti con BPCO presentano infatti un rischio da due a cinque volte superiore di insorgenza di cardiopatia ischemica, aritmie, insufficienza cardiaca e arteriopatia [5]. L'ipertensione arteriosa sistemica rappresenta la più comune comorbidità nei pazienti con BPCO, con un'incidenza superiore al 50%. Anche in questo caso, la persistenza di bassi livelli di infiammazione, comune base patogenetica delle due patologie, ne favorisce l'associazione e l'interazione, predisponendo a un incremento esponenziale del rischio CV. La maggiore rigidità arteriosa, osservata nei soggetti con BPCO, promuove l'elevazione dei valori pressori. La BPCO si associa inoltre a un aumentato rischio di sviluppare complicanze microvascolari, in particolar modo la nefropatia e la retinopatia ipertensiva. D'altra parte, alcuni *trial* clinici hanno dimostrato che soggetti ipertesi, esposti al fumo di sigaretta, hanno una maggiore incidenza di BPCO, indipendentemente dalla presenza di sintomi respiratori.

Nei pazienti con BPCO come dovrebbe essere trattata l'ipertensione?

La terapia antipertensiva nei pazienti con BPCO deve essere personalizzata sul singolo paziente, poiché deve tenere conto della presenza di sintomi respiratori, della reattività delle vie aeree, delle interazioni e degli effetti avversi dei farmaci. In considerazione di tali premesse, secondo le evidenze attualmente disponibili, i diuretici tiazidici e i calcioantagonisti rappresentano l'approccio di prima scelta in questi pazienti, mentre beta-bloccanti e ACE-inibitori rappresentano una seconda opzione.

Bibliografia

1. Pauletto P, Rattazzi M. Inflammation and hypertension: the search for a link. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(4):850-3.
2. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP,

- et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-85.
3. Mancia 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). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
4. American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care. Sect. 9. In: *Standards of Medical Care in Diabetes 2016*. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S72-80.
5. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):631-9.

Iipertensione e rischio cardiovascolare

Paolo Pauletto, Chiara Nardin

Quali sono le complicanze cardiovascolari dell'ipertensione arteriosa?

L'ipertensione arteriosa rappresenta il più importante trattabile fattore di rischio di morte e disabilità nel mondo, affliggendo più di un miliardo di individui (pari al 40% dell'intera popolazione con ≥ 25 anni di età) e causando 9,4 milioni di morti/anno [1]. L'ipertensione si associa a irrigidimento e assottigliamento della parete arteriosa e ventricolare, aumentando il rischio di sviluppare danno renale ed eventi cardiovascolari (CV) quali coronaropatia, ictus, aritmia, insufficienza cardiaca e demenza vascolare. Valori pressori superiori a 115/75 mmHg si associano infatti a un progressivo e lineare incremento del rischio di morte per coronaropatia e ictus, che diventa esponenziale in presenza di altri concomitanti fattori di rischio quali diabete, fumo di sigaretta e dislipidemia.

L'ipertensione arteriosa rappresenta dunque uno dei più importanti fattori di rischio di mortalità e morbilità CV. Poiché l'aumento dei valori pressori si associa a un significativo incremento del rischio di eventi CV, maggiore attenzione deve essere rivolta alla prevenzione degli stessi, effettuando la corretta diagnosi, non ritardando l'inizio della terapia e raggiungendo i target pressori adeguati per il paziente.

Qual è la strategia terapeutica più efficace nei pazienti ipertesi con segni di cardiopatia ipertensiva?

La cardiopatia ipertensiva si caratterizza per lo sviluppo di rimodellamento cardiaco concentrico, associato a disfunzione ventricolare diastolica e sistolica. La disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, sostenuta dalla presenza di alterazioni della capacità di rilasciamento del miocardio, rappresenta un importante fattore predittivo per eventi CV e insufficienza cardiaca (in particolare insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata). L'ipertensione arteriosa è infatti il più importante fattore di rischio associato a sviluppo di disfunzione diastolica ventricolare. L'ipertrofia concentrica, causata dagli elevati valori pressori, riduce la riserva coronarica portando a una disfunzione del microcircolo, conseguente deficit sistolico e progressiva dilatazione ventricolare. Numerosi meccanismi fisiopatologici sono coinvolti nella progressione del danno miocardico nei pazienti ipertesi, tra i quali un'inappropriata attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e del sistema nervoso simpatico e una disfunzione dell'asse dei peptidi natriuretici. Tali meccanismi appaiono compensatori nei primi stadi dell'insufficienza cardiaca, mantenendo un'adeguata gittata cardiaca mediante l'incremento del precarico, della frequenza cardiaca e delle resistenze periferiche; con il tempo, tuttavia, l'attivazione sostenuta di questi sistemi contribuisce al peggioramento del danno miocardico. Per questa ragione l'inibizione farmacologica del RAAS costituisce la strategia terapeutica più efficace nei pazienti ipertesi con segni di cardiopatia ipertensiva. In monoterapia o in associazione ai diuretici, tale classe di farmaci riduce l'incidenza di insufficienza cardiaca non solo mediante il controllo dei valori pressori, ma anche attraverso la prevenzione del rimodellamento cardiaco. Va ricordato che lo studio HOPE è stato il primo ad avere dimostrato che, in pazienti ad alto rischio CV, l'aggiunta alla terapia standard di un ACE-inibitore migliora la prognosi CV sia in termini di mortalità che di morbidità [2]. Inoltre le linee guida ESH/ESC 2013 indicano come ACE-inibitori o sartani, in monoterapia o in associazione

con calcioantagonisti diidropiridinici, rappresentino la scelta preferenziale negli ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra.

Qual è la relazione fra ipertensione arteriosa e coronaropatia?

L'associazione tra ipertensione e coronaropatia è ben consolidata; elevati valori pressori infatti promuovono lo sviluppo e la progressione dell'aterosclerosi coronarica alterando la funzione endoteliale, la permeabilità dei vasi e l'adesione piastrinica. È interessante notare come recenti studi condotti in pazienti coronaropatici abbiano evidenziato una maggiore prevalenza di lesioni coronariche complesse, calcificate ed estese nei pazienti ipertesi rispetto al gruppo dei normotesi. L'ipertensione rappresenta dunque un fattore di rischio indipendente per complessità delle lesioni coronariche in pazienti con cardiopatia ischemica.

Qual è la relazione fra ipertensione e fibrillazione atriale e quali sono gli approcci terapeutici?

La fibrillazione atriale è la più frequente aritmia cardiaca riscontrata nella popolazione generale e costituisce un importante fattore di rischio per mortalità CV e ictus ischemico. Secondo i dati riportati dal *Framingham Heart Study* [3, 4], l'ipertensione si associa a un incremento del rischio di sviluppare fibrillazione atriale di 1,5 e 1,4 volte, rispettivamente negli uomini e nelle donne (fino a un incremento totale del rischio del 42%). La rigidità arteriosa e l'ipertrofia ventricolare sinistra rappresentano solo alcuni dei meccanismi coinvolti nello sviluppo dell'aritmia nei pazienti ipertesi. Modificazioni anatomiche, funzionali, elettrofisiologiche e strutturali si instaurano infatti progressivamente a livello delle cellule miocardiche, facilitando la comparsa di foci atriali aritmici. Secondo alcune recenti evidenze, non solo i valori pressori puntuali, ma anche l'andamento circadiano della pressione arteriosa sembra influenzare lo sviluppo di fibrillazione atriale. Pazienti ipertesi senza calo pressorio fisiologico notturno (*non-dippers*) presentano infatti un rischio due volte maggiore di

sviluppare fibrillazione atriale, rispetto ai pazienti con ritmo sonno-veglia conservato (*dippers*). Ciò è probabilmente dovuto alla presenza di persistente sovraccarico emodinamico e persistente attivazione del sistema nervoso simpatico. In relazione all'efficace azione antifibrotica e antiapoptotica, ACE-inibitori e sartani sembrano costituire l'approccio terapeutico più promettente per prevenire l'insorgenza, la recidiva e la persistenza di fibrillazione atriale nei pazienti ipertesi.

Qual è l'impatto dell'ipertensione sull'insorgenza di ictus, valvulopatie e aneurismi?

L'ipertensione arteriosa rappresenta il più importante fattore di rischio per l'insorgenza di ictus, sia fatali che non fatali, indipendentemente dal sesso. Mentre nelle donne ipertese prevale l'ictus di tipo ischemico, negli uomini non si evidenziano significative differenze tra i diversi sottotipi di ictus. In particolare, la variabilità pressoria, intesa come variazione dei valori pressori nelle 24 ore, tra un giorno e l'altro e tra un controllo ambulatoriale e l'altro, costituisce un importante fattore predittivo per ictus ischemico, indipendentemente dalla pressione arteriosa media; tale associazione risulta essere meno significativa per l'ictus di tipo emorragico. A ogni incremento pressorio di 5 mmHg corrisponde infatti un aumento del rischio di ischemia cerebrale del 12%. L'ipertensione arteriosa si associa inoltre ad aumentata prevalenza di valvulopatie e aneurismi aortici. La stenosi aortica e l'insufficienza mitralica sono le valvulopatie più rappresentate nella popolazione dei pazienti ipertesi. La degenerazione delle fibre elastiche, accelerata dagli elevati valori pressori, giustifica invece l'aumentata prevalenza degli aneurismi dell'aorta toracica e addominale in questi pazienti.

Qual è il ruolo dell'ipertensione nella progressione del danno cognitivo e nello sviluppo della demenza?

L'associazione tra demenza e ipertensione rimane tutt'oggi controversa. Il danno ai vasi cerebrali, indotto dagli elevati valori pressori, accelera la pro-

gressione del declino cognitivo e della demenza. Numerosi studi prospettici hanno dimostrato infatti un'aumentata prevalenza di demenza tra gli ipertesi, deponendo a favore di un effetto protettivo dei farmaci antipertensivi sulla funzione cognitiva di pazienti anziani con demenza. Secondo altre evidenze cliniche, tuttavia, l'insorgenza di demenza si associa a riduzione spontanea della pressione arteriosa che determina ipoperfusione cerebrale e conseguente peggioramento delle funzioni cognitive. Ulteriori studi sono quindi necessari per chiarire quale sia il ruolo dell'ipertensione e della terapia antipertensiva (in termini di target terapeutici) nella progressione del danno cognitivo e nello sviluppo della demenza.

Bibliografia

1. A global brief on hypertension. WHO/DCO/WHO/2013.2. Disponibile a: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/
2. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.
3. Niiranen TJ, Kalesan B, Hamburg NM, et al. Relative contributions of arterial stiffness and hypertension to cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(11). pii: e004271.
4. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994;271(11):840-4.

Terapia antipertensiva nell'anziano

Paolo Pauletto, Chiara Nardin

Come gestire l'ipertensione nel paziente anziano?

Anche nell'anziano l'ipertensione arteriosa rappresenta uno dei principali fattori di rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare (CV) e cerebrovascolare. L'ipertensione sistolica isolata, caratterizzata da un aumento dei valori pressori sistolici (≥ 140 mmHg) in presenza di normali valori diastolici (≤ 90 mmHg), è la più frequente forma di ipertensione in questi pazienti. Con l'aumentare dell'età si verificano infatti numerose modificazioni strutturali della parete arteriosa e funzionali dei meccanismi di controllo omeostatico; il progressivo irrigidimento dell'albero arterioso e la

riduzione della *compliance* dei grandi vasi elastici costituiscono il maggior determinante dell'incremento della pressione arteriosa sistolica (PAS) e differenziale (PAD) associato all'*aging*. Poiché tale fenomeno è parte del fisiologico processo di invecchiamento, si potrebbe pensare che l'ipertensione nel paziente anziano non richieda trattamento. Tuttavia è stato osservato che anziani con elevati valori di PAS esibivano un maggiore rischio di mortalità e morbilità CV rispetto ai normotesi, associato a una più frequente incidenza di patologie correlate all'età, perdita dell'autonomia e ridotta spettanza di vita. È interessante notare come tale associazione non sia stata però evidenziata nei grandi anziani (≥ 80 anni) cosiddetti fragili, ossia anziani con plurime comorbilità e in politerapia, nei quali una bassa PAS si associava invece a malnutrizione, plurime comorbilità e prognosi peggiore.

In relazione a tali premesse, si comprende come il trattamento dell'anziano iperteso, in particolare del grande anziano fragile, sia tutt'oggi controverso. Numerose evidenze cliniche supportano gli effetti benefici indotti dalla riduzione della pressione arteriosa (PA) in pazienti >80 anni sani e funzionalmente integri, che dovrebbero quindi essere trattati in accordo alle attuali raccomandazioni. Insufficienti evidenze riguardano invece il trattamento antipertensivo negli ultraottantenni fragili, per i quali il trattamento dovrebbe essere personalizzato.

Quale target pressorio raggiungere e quale strategia terapeutica attuare nel grande anziano fragile?

Basandosi sui risultati del *trial* clinico randomizzato HYVET (*HY*per**T**ension in *Very Elderly Trial*) [1], condotto in ultraottantenni privi di maggiori comorbilità, le linee guida della Società Europea dell'Iper-tensione e Società Europea di Cardiologia (ESH/ESC) del 2013 [2] raccomandano di ridurre la PA fino a 150-140 mmHg in pazienti con età >80 anni e PAS >160 mmHg, se in buone condizioni fisiche e mentali; se ben tollerato il trattamento antipertensivo deve essere proseguito. In accordo alle linee guida dell'*American College of Cardiology Foundation/American Heart Association*, un target pressorio

tra i 140 e i 145 mmHg può essere perseguito, se ben tollerato.

Secondo dati recenti estrapolati dallo studio SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) [3], il raggiungimento di un target pressorio <120 mmHg, anche nei pazienti con età >75 anni, si associa a una riduzione significativa degli eventi CV fatali e non fatali. Tali dati, tuttavia, si riferiscono a un sottogruppo di pazienti geriatrici selezionati con elevato profilo di rischio CV, non residenti in struttura, non affetti da diabete di tipo II, né pregresso ictus, né demenza e/o insufficienza cardiaca sintomatica. Pertanto, come specificato qui di seguito, questi dati non sembrano direttamente estendibili all'intera popolazione geriatrica, in particolare per quanto concerne gli anziani fragili.

A differenza di quanto raccomandato per l'ottantenne funzionalmente integro, allo stato attuale mancano chiare raccomandazioni relativamente al target pressorio da raggiungere nell'anziano fragile. Lo studio PARTAGE [4] (*Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population*), condotto in ultraottantenni istituzionalizzati in politerapia, e quindi fragili, ha evidenziato un incremento del 30% della mortalità da tutte le cause in pazienti che raggiungevano target pressori <130 mmHg. Un'eccessiva riduzione della PAS in questi pazienti potrebbe infatti essere dannosa, causando una ridotta perfusione di cervello, rene e cuore, facilitata da alterati meccanismi di autoregolazione. Una bassa PAS si associa inoltre a una progressione più rapida del declino cognitivo nei pazienti con demenza e lieve compromissione cognitiva.

Qual è il ruolo della terapia di combinazione nel grande anziano iperteso?

Le linee guida ESH/ESC del 2013 confermano la necessità di iniziare una terapia di combinazione in tutti i pazienti ad alto rischio e con elevati valori pressori basali. Secondo numerose evidenze cliniche, dosaggi elevati in monoterapia sembrano infatti essere meno efficaci nella riduzione della PA rispetto all'utilizzo di diversi classi di agenti antipertensivi. La

terapia di combinazione si associa inoltre a maggiori probabilità di raggiungere il target pressorio più precocemente, minore incidenza di eventi CV, riduzione degli effetti collaterali per l'utilizzo di bassi dosaggi e maggiore *compliance* del paziente. Anche se il trattamento di scelta dell'ipertensione sistolica isolata si basa sull'impiego di diuretici e calcioantagonisti diidropiridinici, dati di metanalisi [5] mostrano come questi ultimi e gli ACE-inibitori conservino la loro efficacia e tollerabilità anche nei pazienti anziani (≥ 65 anni) che non siano fragili (**Figura**).

La fragilità dell'anziano modifica il potenziale effetto benefico del trattamento antipertensivo. Ancora una volta, la mancanza di corpose evidenze cliniche derivanti dalla comparazione di differenti regimi farmacologici nell'anziano non permette di attuare una chiara e comune strategia terapeutica antipertensiva in questi pazienti. Alcune raccomandazioni relativamente alle norme igienico-dietetiche e alla modifica dello stile di vita possono non essere appropriate nell'ultraottantenne fragili; l'eccessiva ri-

duzione del consumo di sale, ad esempio, potrebbe associarsi a comparsa di iponatriemia, malnutrizione o ipotensione ortostatica. L'utilizzo della terapia di combinazione in questi pazienti deve inoltre tenere conto della politerapia, che è frequente in questa popolazione e rappresenta una delle principali difficoltà nella gestione dell'ipertensione; la maggiore suscettibilità agli effetti avversi dei farmaci e le numerose interazioni tra questi contribuiscono all'incremento di mortalità e morbilità.

La gestione del grande anziano iperteso deve quindi tenere conto della sua fragilità, ovvero dell'insieme delle capacità funzionali, cognitive e della presenza di politerapia, ma anche della qualità e speranza di vita. In questi pazienti è preferibile iniziare il trattamento con un solo farmaco a basso dosaggio. La monoterapia permette infatti di valutare l'efficacia e la tollerabilità dei farmaci, è sicura ed efficace, soprattutto per l'ipertensione di grado lieve e moderato. Anche nell'anziano le differenti classi di farmaci antipertensivi non differiscono in

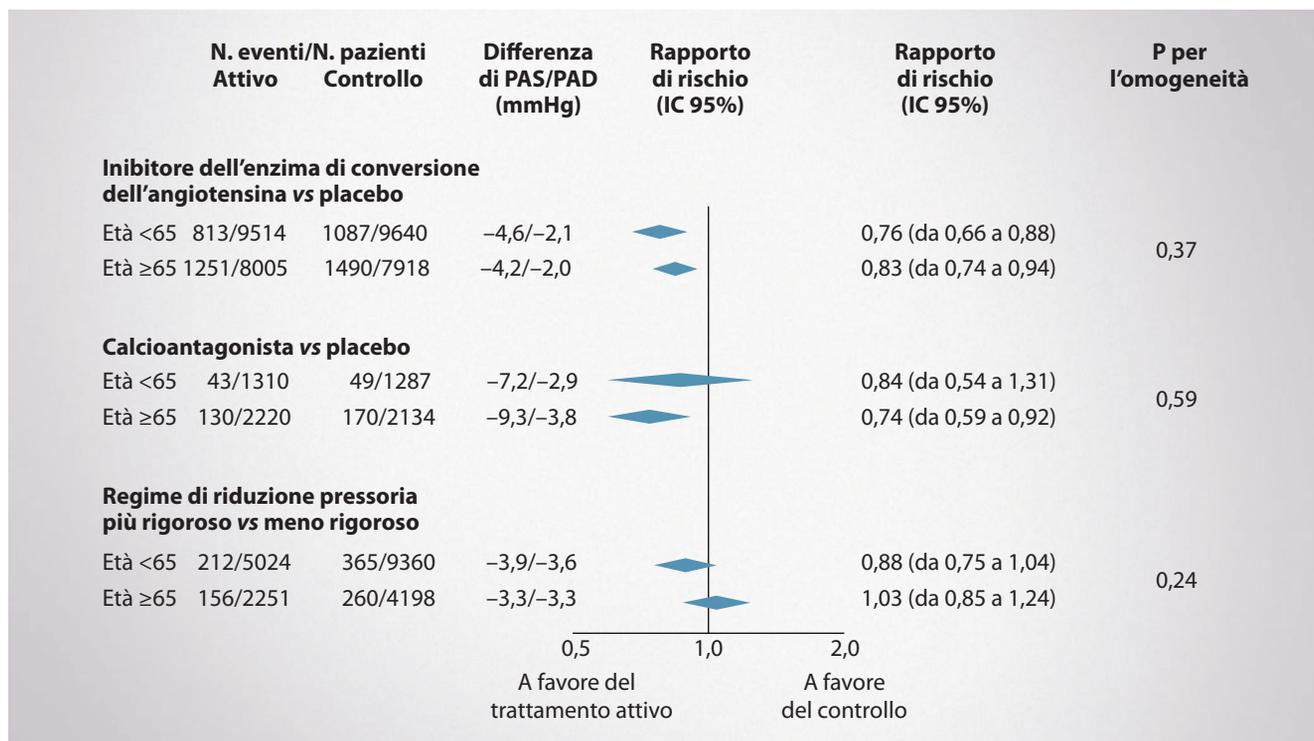


Figura. Effetti dei differenti regimi antipertensivi sugli eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti anziani (elaborata graficamente da [5])

maniera significativa nella capacità di ridurre i valori pressori e il rischio CV; la scelta terapeutica deve pertanto tenere conto dell'efficacia, della tollerabilità e delle specifiche comorbidità. La combinazione di più farmaci appartenenti a differenti classi farmacologiche (da evitare l'associazione di più di tre antipertensivi) deve essere presa in considerazione solo per quei pazienti per i quali il rischio/beneficio della politerapia sia nettamente a favore dei benefici sugli *outcome* CV e sulla qualità di vita. Particolare attenzione deve essere inoltre posta al rischio di sviluppare ipotensione ortostatica.

Il paziente ultraottantenne iperteso necessita dunque di un approccio multidimensionale, volto alla valutazione globale della sua fragilità; la scelta della terapia e del target pressorio deve essere personalizzata e tenere conto delle comorbidità e della qualità e speranza di vita. Ulteriori studi sono necessari per definire quale sia la gestione terapeutica più appropriata in questa categoria di pazienti, sempre più rappresentata.

Bibliografia

1. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med.* 2015;13:78.
2. Mancia 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). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219.
3. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16.
4. Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al. Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure, and mortality in older nursing home residents: The PARTAGE Study. *JAMA Intern Med.* 2015;175(6):989-95.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2008;336(7653):1121-3.

Ipertensione e menopausa

Bruno Trimarco

Che relazione c'è tra ipertensione arteriosa e menopausa?

L'ipertensione essenziale rappresenta il maggior determinante di morbilità e mortalità cardiovascolare (CV) [1] e la menopausa si associa a un significativo incremento dei valori pressori dopo aggiustamento per età, indice di massa corporea (IMC) e altri fattori confondenti [2]. Inoltre, è stato dimostrato che la menopausa chirurgica comporta un incremento significativo delle resistenze vascolari periferiche e dei valori di pressione arteriosa (PA).

Oltre ai valori pressori, la menopausa influenza anche altri fattori di rischio CV?

Numerosi studi clinici hanno dimostrato che la menopausa è in grado di promuovere il danno degli organi bersaglio dell'ipertensione come ipertrofia ventricolare sinistra [3], aterosclerosi carotidea [4] e disfunzione renale [5]. È stato anche dimostrato che con l'avvento della menopausa si registra un incremento della colesterolemia totale, del colesterolo LDL e dei trigliceridi e una riduzione dei livelli di colesterolo HDL. Inoltre la menopausa peggiora la sensibilità insulinica con conseguente incremento dei valori di insulinemia e glicemia plasmatica.

Quali obiettivi e quale trattamento per l'ipertensione in menopausa?

Le attuali linee guida per il trattamento dell'ipertensione arteriosa suggeriscono quale obiettivo pressorio valori inferiori a 140/90 mmHg per tutti gli ipertesi e inferiori a 140/85 mmHg per gli ipertesi diabetici. Come per le altre categorie di ipertesi, nelle donne in menopausa bisogna avere quale obiettivo quello di correggere tutti i fattori di rischio modificabili associati all'ipertensione arteriosa mediante un attento stile di vita e l'impiego di opportune terapie farmacologiche quando necessarie.

Contrariamente a quanto consigliato fino ad alcuni anni or sono, la terapia ormonale sostitutiva è fortemente sconsigliabile nelle donne in meno-

pausa, poiché è stata dimostrata una significativa associazione con l'aumentato rischio CV in queste pazienti.

Poiché è stato dimostrato che in menopausa vi è un incremento dell'attività del sistema renina-angiotensina [6], i farmaci bloccanti tale sistema (ACE-inibitori o sartani) sembrano quelli più indicati nel trattamento dell'ipertensione in menopausa.

Bibliografia

1. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000;101(3):329-35.
2. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, et al. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens*. 2005;23(12):2269-76.
3. Oberman A, Prineas RJ, Larson JC, et al. Prevalence and determinants of electrocardiographic left ventricular hypertrophy among a multiethnic population of postmenopausal women (The Women's Health Initiative). *Am J Cardiol*. 2006;97(4):512-9.
4. Lassila HC, Tyrrell KS, Matthews KA, et al. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in healthy postmenopausal women. *Stroke*. 1997;28(3):513-7.
5. Shlipak MG, Simon JA, Grady D, et al; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Investigators. Renal insufficiency and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):705-11.
6. Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension*. 2004;43(5):918-23.

Il ruolo dell'automisurazione domiciliare

Bruno Trimarco

Cosa s'intende per automisurazione della pressione arteriosa?

L'automisurazione, o misurazione della pressione arteriosa domiciliare, definita anche HBPM (*Home BP Monitoring*), è la pratica con la quale si rilevano i valori pressori individuali al di fuori dello studio medico in pazienti con o senza ipertensione arteriosa. Tale pratica si è diffusa anche grazie alla disponibilità di strumenti automatici per l'automisurazione a domicilio più precisi e accurati rispetto alla metodica convenzionale (sfigmomanometro a mercurio), e anche economicamente accessibili da parte di un'am-

pia fascia di popolazione. Va specificato che a causa di una loro scarsa attendibilità devono essere evitati i misuratori da polso, a meno che non esistano condizioni particolari – come negli obesi con braccia molto voluminose – che rendano problematico l'utilizzo del bracciale.

Quali sono i vantaggi dell'automisurazione della pressione arteriosa?

L'HBPM fornisce un numero maggiore di rilevazioni pressorie rispetto a quante ottenibili nello studio medico. Inoltre le misurazioni sono ottenute in assenza del personale medico, quindi scevre dal cosiddetto "effetto camice bianco". Infine, i valori pressori ottenuti con strumenti elettronici validati non sono soggetti ai noti limiti della misurazione auscultatoria quali, ad esempio, l'uso di strumenti non tarati, l'abilità dell'operatore e l'abitudine ad arrotondare ai 5 mmHg più vicini. Per porre o escludere la diagnosi di ipertensione arteriosa utilizzando la misurazione domiciliare è necessario misurare quotidianamente i valori pressori per almeno 3-4 giorni consecutivi, preferibilmente 1 settimana o più, la mattina o la sera.

Quali raccomandazioni fornire ai pazienti a cui si consiglia l'automisurazione?

Le raccomandazioni per una corretta esecuzione dell'HBPM sono analoghe a quelle da osservare per la misurazione in ambiente medico. Il paziente deve trovarsi in un ambiente tranquillo, seduto da almeno 5 minuti, senza avere assunto caffè o praticato attività fisica nell'ora precedente. È consigliabile ottenere due misurazioni a distanza di circa 1 o 2 minuti ed eventualmente una terza se i due valori sono molto differenti tra loro. La media di tali valori rappresenta il valore della pressione arteriosa domiciliare. Tali misurazioni andrebbero effettuate durante i 7 giorni che precedono la visita medica. Nei periodi lontani dalla visita medica è consigliabile misurare la pressione una o due volte a settimana. Per ciò che attiene l'orario della misurazione, è consigliabile che la stessa venga effettuata appena prima dell'eventuale assunzione della terapia antipertensiva.

Qual è il ruolo prognostico della pressione automisurata?

Una serie di studi clinici [1-3] ha dimostrato che la pressione domiciliare può essere considerata un predittore di rischio cardiovascolare (CV) migliore della pressione ottenuta in ambiente clinico, infatti essa correla meglio con il danno degli organi bersaglio, tanto da assumere un valore prognostico analogo a quello del monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa.

Quali le indicazioni all'automisurazione e quali quelle al monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa?

Benché vi siano importanti differenze tra le due metodiche la scelta dipende, oltre che dalle indicazioni, anche dalla disponibilità, dal costo e dalle preferenze del paziente. Per una valutazione iniziale del paziente l'automisurazione è più adatta alla diagnostica svolta dal medico di medicina generale (MMG), mentre il monitoraggio ambulatorio è più

idoneo allo specialista. Ad esempio, se l'automisurazione fa rilevare livelli pressori ai limiti alti della norma alla soglia del patologico, può essere utile praticare il monitoraggio ambulatorio che ha anche il vantaggio di consentire la misurazione della pressione durante la notte. Al contrario, l'automisurazione si fa preferire al monitoraggio ambulatorio allo scopo di ottimizzare il regime terapeutico, quando non esistono controindicazioni come un carattere ansioso del paziente o addirittura un impedimento cognitivo o fisico.

Nella **Tabella 1** sono riportate le indicazioni cliniche per la misurazione della pressione arteriosa fuori dallo studio del medico. È oggi chiaro che queste metodiche possono dare un contributo importante alla diagnostica convenzionale. Infatti, anche se la misurazione della pressione nello studio medico è quella su cui si basa la diagnosi di ipertensione arteriosa, esistono oggi sufficienti evidenze per considerare le metodiche di monitoraggio a breve e lungo termine come un ausilio prezioso per la gestione di questa patologia.

Tabella 1. Indicazioni all'esecuzione della misurazione della pressione domiciliare (*Home BP Monitoring*, HBPM) o del monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa (MAPA)

Indicazioni cliniche per l'HBPM o MAPA
Sospetto di ipertensione da camice bianco
<ul style="list-style-type: none"> • Ipertensione grado I in ambulatorio • Elevati valori pressori in soggetti a basso rischio CV senza danno agli organi bersaglio
Sospetta ipertensione mascherata
<ul style="list-style-type: none"> • Ipertensione normale-alta in ambulatorio • Normali valori pressori in ambulatorio in soggetti ad alto rischio CV o con danno agli organi bersaglio
Identificazione dell'effetto camice bianco in pazienti ipertesi
Considerevole variabilità dei valori pressori durante la stessa visita o tra una visita e l'altra
Ipotensione ortostatica
Sospetta pre-eclampsia
Identificazione di vera o falsa ipertensione resistente
Specifiche indicazioni per il MAPA
Marcata differenza tra i valori pressori in ambulatorio rispetto a quelli domiciliari
Valutazione dello stato "dipping"
Sospetta ipertensione notturna o mancato calo pressorio notturno come nei pazienti con apnee notturne, insufficienza renale cronica o diabete mellito
Valutazione della variabilità pressoria

CV, cardiovascolare

Tabella 2. Definizione di ipertensione clinica, ambulatoria e domiciliare

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

PA, pressione arteriosa

È opportuno ricordare che i valori normali e quelli patologici utilizzati per la misurazione della pressione nello studio medico sono diversi da quelli dell'automisurazione o del monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa (MAPA) [Tabella 2].

Bibliografia

1. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47(5):846-53.
2. Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, et al. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten-year follow-up results from the Ohasama study. *J Hypertens*. 2004;22(6):1099-104.
3. Stergiou GS, Baibas NM, Kalogeropoulos PG. Cardiovascular risk prediction based on home blood pressure measurement: the Digma study. *J Hypertens*. 2007;25(8):1590-6.

Il ruolo del monitoraggio delle 24 ore

Bruno Trimarco

Cosa s'intende per monitoraggio dinamico o ambulatorio della pressione per 24 ore?

Il monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa (MAPA) per 24 ore è una metodica che permette la rilevazione dei valori pressori durante le normali attività quotidiane e durante il sonno. Al paziente viene applicato un bracciale collegato a un registratore che rileva la pressione con metodica oscillometrica. Per un'adeguata calibrazione dell'apparecchio è necessario che la pressione rilevata alla prima misurazione non differisca di più di 5 mmHg da quella

misurata dal medico, diversamente il bracciale deve essere rimosso e riposizionato. La registrazione viene programmata per effettuare misurazioni con intervalli di 15-20 minuti durante il giorno e 20-30 minuti durante il sonno. Durante la misurazione il paziente deve tenere il braccio rilasciato lungo il fianco in modo che il bracciale venga a trovarsi allo stesso livello del cuore. Su un foglio-diario è necessario annotare gli eventi di rilievo, gli orari dei pasti, l'ora e durata del sonno, gli orari di assunzione della terapia eventualmente in corso ed eventuali sintomi. Durante il monitoraggio viene raccomandato al paziente di effettuare le normali attività quotidiane e di evitare l'esercizio fisico intenso. È indispensabile ottenere almeno il 70% di letture corrette sia durante il giorno che durante la notte perché il risultato sia attendibile, altrimenti è opportuno ripetere la registrazione.

Quando è indicato il MAPA?

Il MAPA ha molteplici indicazioni in campo clinico e di ricerca. Si pone l'indicazione al monitoraggio dinamico soprattutto quando le misurazioni in ambiente clinico hanno un'ampia variabilità, nei soggetti con valori pressori elevati nello studio medico e assenza di danno d'organo (ipertensione da camice bianco), nei pazienti con elevato rischio cardiovascolare (CV), quando vi è apparente resistenza alla terapia antipertensiva e quando vi è notevole discrepanza tra le misurazioni in ambiente clinico e quelle domiciliari. Solo grazie al MAPA è possibile la rilevazione della pressione notturna (importante in caso di disautonomia, nefropatia, diabete, apnee notturne) quantificando la variabilità

della pressione arteriosa (PA) nelle 24 ore. Il monitoraggio dinamico della PA nelle 24 ore offre quindi informazioni esclusive, pertanto non deve essere considerato come un'alternativa ma come un metodo complementare alla PA misurata dal paziente stesso a domicilio. L'impiego del MAPA in alcuni studi clinici o di popolazione ha consentito di individuare una categoria di soggetti caratterizzati da una PA normale in ambiente clinico associata a un'elevata PA monitorata [1]. Questa condizione, definita "ipertensione mascherata", è risultata essere associata a elevato rischio CV per cui può beneficiare di un trattamento antipertensivo. Il MAPA è indispensabile nella valutazione del paziente con ipertensione refrattaria, consentendo di distinguere i soggetti con spiccata reazione da camice bianco che persista in terapia (falsi resistenti) da quelli effettivamente resistenti al trattamento.

Qual è il ruolo prognostico della pressione misurata al MAPA?

Oltre al valore prognostico degli elevati valori pressori, il MAPA permette di individuare alcune categorie di pazienti a elevato rischio CV, come ad esempio i pazienti con particolare rialzo pressorio mattutino o

pazienti con calo notturno della pressione arteriosa inferiore al 10% (*non-dippers*).

Che ruolo ha il MAPA nella ricerca clinica?

Il MAPA delle 24 ore è di fondamentale importanza sia nel campo dei *trial* clinici sui farmaci antipertensivi sia nella valutazione dell'efficacia della terapia antipertensiva nel singolo paziente. Negli studi clinici il MAPA è indispensabile per quantificare la durata d'azione dei farmaci antipertensivi e l'omogeneità del controllo pressorio nelle 24 ore. I parametri più comunemente utilizzati in quest'ambito sono il rapporto valle/picco e lo *smoothness index*.

Bibliografia

1. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*. 2004;291(11):1342-9.

Disclosures

Financial support: This Open Access Publication was made possible by an unrestricted educational grant from sanofi spa.

Conflict of interest: The authors declare that they have not relevant financial interests in this manuscript.