

Linee guida ESC/ESH 2018 per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione arteriosa

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

Autori/Membri della Task Force

Bryan Williams (ESC Chairperson ESC) (UK), Giuseppe Mancina (Chairperson ESH) (Italia), Wilko Spiering (Olanda), Enrico Agabiti Rosei (Italia), Michel Azizi (Francia), Michel Burnier (Svizzera), Denis L. Clement (Belgio), Antonio Coca (Spagna), Giovanni de Simone (Italia), Anna Dominiczak (UK), Thomas Kahan (Svezia), Felix Mahfoud (Germania), Josep Redon (Spagna), Luis Ruilope (Spagna), Alberto Zanchetti[†] (Italia), Mary Kerins (Irlanda), Sverre E. Kjeldsen (Norvegia), Reinhold Kreutz (Germania), Stephane Laurent (Francia), Gregory Y.H. Lip (UK), Richard McManus (UK), Krzysztof Narkiewicz (Polonia), Frank Ruschitzka (Svizzera), Roland E. Schmieder (Germania), Evgeny Shlyakhto (Russia), Costas Tsioufis (Grecia), Victor Aboyans (Francia), Ileana Desormais (Francia)

Revisori del Documento

Guy De Backer (Coordinatore ESC) (Belgio), Anthony M. Heagerty (Coordinatore ESH) (UK), Stefan Agewall (Norvegia), Murielle Bochud (Svizzera), Claudio Borghi (Italia), Pierre Boutouyrie (Francia), Jana Brguljan (Slovenia), Héctor Bueno (Spagna), Enrico G. Caiani (Italia), Bo Carlberg (Svezia), Neil Chapman (UK), Renata Cífková (Repubblica Ceca), John G.F. Cleland (UK), Jean-Philippe Collet (Francia), Ioan Mircea Coman (Romania), Peter W. de Leeuw (Olanda), Victoria Delgado (Olanda), Paul Dendale (Belgio), Hans-Christoph Diener (Germania), Maria Dorobantu (Romania), Robert Fagard (Belgio), Csaba Farsang (Ungheria), Marc Ferrini (Francia), Ian M. Graham (Irlanda), Guido Grassi (Italia), Hermann Haller (Germania), F.D. Richard Hobbs (UK), Bojan Jelakovic (Croazia), Catriona Jennings (UK), Hugo A. Katus (Germania), Abraham A. Kroon (Olanda), Christophe Leclercq (Francia), Dragan Lovic (Serbia), Empar Lurbe (Spagna), Athanasios J. Manolis (Grecia), Theresa A. McDonagh (UK), Franz Messerli (Svizzera), Maria Lorenza Muiesan (Italia), Uwe Nixdorff (Germania), Michael Hecht Olsen (Danimarca), Gianfranco Parati (Italia), Joep Perk (Svezia), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Jorge Polonia (Portogallo), Piotr Ponikowski (Polonia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Stefano F. Rimoldi (Svizzera), Marco Roffi (Svizzera), Naveed Sattar (UK), Petar M. Seferovic (Serbia), Iain A. Simpson (UK), Miguel Sousa-Uva (Portogallo), Alice V. Stanton (Irlanda), Philippe van de Borne (Belgio), Panos Vardas (Grecia), Massimo Volpe (Italia), Sven Wassmann (Germania), Stephan Windecker (Svizzera), Jose Luis Zamorano (Spagna)

G Ital Cardiol 2018;19(11 Suppl 1):35-735

Parole chiave. Danno d'organo mediato dall'ipertensione; Interventi sullo stile di vita; Ipertensione arteriosa; Ipertensione secondaria; Linee guida; Misurazione della pressione arteriosa; Pressione arteriosa; Terapia con dispositivi; Terapia di combinazione; Terapia farmacologica; Valori soglia e obiettivi pressori.

© 2018 ESC/ESH

Tradotto da 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39:3021-3104.

I revisori del Comitato per le Linee Guida Pratiche (CPG) dell'ESC, della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa e delle Società Nazionali di Cardiologia e dell'Ipertensione Arteriosa sono elencati in Appendice.

Organismi dell'ESC che hanno partecipato alla stesura di questo documento:

Associazioni: European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Comitati: Council for Cardiology Practice, Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Council on Cardiovascular Primary Care, Council on Hypertension, Council on Stroke.

Gruppi di Lavoro: Cardiovascular Pharmacotherapy, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, e-Cardiology.

TASK FORCE ESC/ESH PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

1. Prefazione	55	7.4 Trattamento dell'ipertensione arteriosa	315
2. Introduzione	65	7.4.1 Modifiche dello stile di vita	315
2.1 Quali sono le novità e cosa è cambiato nelle linee guida ESC/ESH 2018 sull'ipertensione arteriosa?	75	7.4.2 Restrizione sodica	315
3. Definizione, classificazione ed aspetti epidemiologici dell'ipertensione arteriosa	85	7.4.3 Riduzione del consumo di alcool	325
3.1 Definizione di ipertensione arteriosa	85	7.4.4 Altre modifiche dietetiche	325
3.2 Classificazione della pressione arteriosa	95	7.4.5 Calo ponderale	325
3.3 Prevalenza dell'ipertensione arteriosa	95	7.4.6 Attività fisica regolare	325
3.4 Rapporto tra pressione arteriosa e rischio di eventi cardiovascolari e renali	95	7.4.7 Cessazione del fumo	335
3.5 Ipertensione arteriosa e valutazione del rischio cardiovascolare globale	95	7.5 Terapia farmacologica dell'ipertensione arteriosa	335
3.6 Importanza del danno d'organo mediato dall'ipertensione ai fini di una migliore valutazione del rischio cardiovascolare nei pazienti ipertesi	115	7.5.1 Farmaci antipertensivi	335
3.7 Problematiche connesse alla valutazione del rischio cardiovascolare	125	7.5.2 Strategie di trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa	365
4. Misurazione della pressione arteriosa	135	7.5.3 Algoritmo di trattamento farmacologico antipertensivo	405
4.1 Misurazione convenzionale della pressione arteriosa clinica	135	7.6 Trattamento dell'ipertensione arteriosa con dispositivi	415
4.2 Misurazione della pressione arteriosa clinica senza la presenza di personale sanitario	135	7.6.1 Stimolazione barocettiva carotidea (con stimolatore impiantabile o transcatetere)	415
4.3 Misurazione della pressione arteriosa al di fuori dell'ambiente medico	145	7.6.2 Denervazione renale	435
4.4 Monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa	145	7.6.3 Creazione di una fistola artero-venosa	445
4.5 Monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa	145	7.6.4 Altri dispositivi	455
4.6 Vantaggi e svantaggi del monitoraggio ambulatorio e domiciliare della pressione arteriosa	155	8. L'ipertensione arteriosa in situazioni particolari	455
4.7 Ipertensione da camice bianco e ipertensione mascherata	155	8.1 Ipertensione resistente	455
4.7.1 Ipertensione da camice bianco	155	8.1.1 Definizione di ipertensione resistente	455
4.7.2 Ipertensione mascherata	165	8.1.2 Ipertensione pseudo-resistente	455
4.8 Screening per l'identificazione dell'ipertensione arteriosa	165	8.1.3 Approccio diagnostico all'ipertensione resistente	465
4.9 Conferma della diagnosi di ipertensione arteriosa	165	8.1.4 Trattamento dell'ipertensione resistente	465
4.10 Indicazioni cliniche per la misurazione della pressione arteriosa al di fuori dell'ambiente medico	175	8.2 Ipertensione secondaria	475
4.11 Pressione arteriosa durante esercizio fisico e ad alta quota	175	8.2.1 Farmaci e altre sostanze che possono causare ipertensione secondaria	485
4.12 Pressione aortica centrale	185	8.2.2 Cause genetiche di ipertensione secondaria	485
5. Valutazione clinica e del danno d'organo mediato dall'ipertensione nei pazienti ipertesi	185	8.3 Emergenze ed urgenze ipertensive	495
5.1 Valutazione clinica	185	8.3.1 Gestione in acuto delle emergenze ipertensive	505
5.2 Anamnesi	185	8.3.2 Prognosi e follow-up	505
5.3 Esame obiettivo e indagini cliniche	195	8.4 Ipertensione da camice bianco	515
5.4 Valutazione del danno d'organo mediato dall'ipertensione	205	8.5 Ipertensione mascherata	525
5.4.1 Il danno d'organo mediato dall'ipertensione nella stratificazione del rischio del paziente iperteso	205	8.6 Ipertensione mascherata non controllata	525
5.5 Caratteristiche del danno d'organo mediato dall'ipertensione	215	8.7 Ipertensione arteriosa nei giovani adulti (età <50 anni)	525
5.5.1 Cuore	215	8.7.1 Ipertensione sistolica isolata nel giovane	535
5.5.2 Vasi	215	8.7.2 Ipertensione arteriosa nei pazienti anziani (età ≥65 anni)	535
5.5.3 Rene	225	8.8 Donne, gravidanza, contraccettivi orali e terapia ormonale sostitutiva	545
5.5.4 Retinopatia ipertensiva	235	8.9.1 Ipertensione arteriosa e gravidanza	545
5.5.5 Cervello	235	8.9.2 Contraccettivi orali e ipertensione arteriosa	565
5.6 Regressione del danno d'organo mediato dall'ipertensione e riduzione del rischio cardiovascolare mediante trattamento antipertensivo	235	8.9.3 Terapia ormonale sostitutiva e ipertensione arteriosa	575
5.7 Quando indirizzare un paziente iperteso alle cure ospedaliere	245	8.10 Ipertensione arteriosa in diversi gruppi etnici	575
6. Genetica e ipertensione arteriosa	245	8.11 Ipertensione arteriosa e diabete mellito	575
7. Trattamento dell'ipertensione arteriosa	255	8.12 Ipertensione arteriosa e nefropatia cronica	585
7.1 Benefici della terapia antipertensiva	255	8.13 Ipertensione arteriosa e broncopneumopatia cronica ostruttiva	595
7.2 Quando iniziare il trattamento antipertensivo	255	8.14 Ipertensione arteriosa e cardiopatia	595
7.2.1 Raccomandazioni delle precedenti linee guida	255	8.14.1 Malattia coronarica	595
7.2.2 Trattamento farmacologico nei pazienti con ipertensione di grado 1 a rischio cardiovascolare moderato-basso	255	8.14.2 Ipertrofia ventricolare sinistra e scompenso cardiaco	605
7.2.3 Quando iniziare il trattamento farmacologico antipertensivo nei pazienti anziani con ipertensione di grado 1	265	8.15 Malattia cerebrovascolare e funzione cognitiva	615
7.2.4 Quando iniziare il trattamento farmacologico antipertensivo nei pazienti con pressione arteriosa normale-alta	265	8.15.1 Emorragia intracerebrale acuta	615
7.2.5 Il trattamento farmacologico antipertensivo deve essere iniziato in base ai valori pressori o in base al livello di rischio cardiovascolare globale?	275	8.15.2 Ictus ischemico acuto	615
7.2.6 Quando iniziare il trattamento farmacologico antipertensivo	275	8.15.3 Progresso ictus o attacco ischemico transitorio	615
7.3 Target pressori del trattamento	285	8.15.4 Disfunzione cognitiva e demenza	625
7.3.1 Nuove evidenze sui target di pressione arteriosa sistolica e diastolica	285	8.16 Ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale e altre aritmie	625
7.3.2 Target pressori in determinate categorie di pazienti ipertesi	295	8.16.1 Anticoagulanti orali e ipertensione arteriosa	635
		8.17 Ipertensione arteriosa e malattia vascolare	635
		8.17.1 Aterosclerosi carotidea	635
		8.17.2 Arteriosclerosi e aumentata rigidità arteriosa	635
		8.17.3 Arteriopatia degli arti inferiori	645
		8.18 Ipertensione arteriosa nei pazienti con valvulopatia e aortopatia	645
		8.18.1 Coartazione aortica	645
		8.18.2 Prevenzione della dilatazione e dissecazione aortica nei soggetti ad alto rischio	645
		8.18.3 Ipertensione arteriosa e aortopatia correlata a bicuspidia aortica	645
		8.19 Ipertensione arteriosa e disfunzione sessuale	645
		8.20 Ipertensione arteriosa e terapia oncologica	655
		8.21 Gestione perioperatoria dell'ipertensione arteriosa	655
		9. Gestione dei concomitanti fattori di rischio cardiovascolare	665
		9.1 Statine e farmaci ipolipemizzanti	665
		9.2 Terapia antiaggregante piastrinica e anticoagulante	665
		9.3 Farmaci ipoglicemizzanti e pressione arteriosa	665
		10. Follow-up	675
		10.1 Follow-up del paziente iperteso	675

10.2 Follow-up dei pazienti con pressione arteriosa normale-alta e ipertensione da camice bianco	67S
10.3 Elevati valori pressori alle visite di controllo	67S
10.4 Miglioramento del controllo pressorio nell'ipertensione arteriosa: aderenza alla terapia	67S
10.5 Ricerca continua del danno d'organo mediato dall'ipertensione asintomatico	69S
10.6 Possono i farmaci antipertensivi essere ridotti o sospesi?	69S
11. Lacune nelle evidenze	69S
12. Messaggi chiave	69S
13. "Cosa fare" e "cosa non fare": messaggi dalle linee guida	72S
14. Appendice	73S
15. Bibliografia	73S

ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI

ABI	indice caviglia-braccio
ABPM	monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa
ACCOMPLISH	Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE	enzima di conversione dell'angiotensina
ACR	rapporto albumina/creatinina
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon – MR Controlled Evaluation
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial
ARB	antagonista recettoriale dell'angiotensina II
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
BMI	indice di massa corporea
BPCO	broncopneumopatia cronica ostruttiva
C-HDL	colesterolo HDL
C-LDL	colesterolo LDL
CAD	malattia coronarica
CKD	nefropatia cronica
COLM	Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients
COPE	Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events
CPG	Comitato per le Linee Guida Pratiche
CV	cardiovascolare
DENERHTN	Renal Denervation for Hypertension
ECG	elettrocardiogramma
eGFR	velocità di filtrazione glomerulare stimata
ESC	Società Europea di Cardiologia
ESH	Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa
ETT	ecocardiografia transtoracica
FA	fibrillazione atriale
HBPM	monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa
HELLP	emolisi, elevati enzimi epatici e ridotta conta piastrinica
HFpEF	scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata
HFrEF	scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta
HMOD	danno d'organo mediato dall'ipertensione
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation
HYVET	Hypertension in the Very Elderly Trial
IMT	ispessimento mio-intimale
JUPITER	Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
LEAD	arteriopatia degli arti inferiori
MCV	malattia cardiovascolare
MRA	antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi
ONTARGET	ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial
PA	pressione arteriosa
PAD	pressione arteriosa diastolica
PAS	pressione arteriosa sistolica
PATHS	Prevention and Treatment of Hypertension Study
PATHWAY-2	Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy-2
PWV	velocità dell'onda di polso
RCT	studio randomizzato controllato
RM	risonanza magnetica
SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation
SPC	terapia di combinazione in compressa singola
SPRINT	Systolic Blood Pressure Intervention Trial
SRA	sistema renina-angiotensina
TIA	attacco ischemico transitorio
VS	ventricolare sinistro/a

1. PREFAZIONE

Le linee guida hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili al fine di coadiuvare il medico nella scelta della migliore strategia gestionale per ciascun paziente affetto da una determinata patologia. Le linee guida e le raccomandazioni mirano ad assistere il medico nella sua pratica clinica quotidiana, anche se il giudizio finale spetta comunque al medico curante dopo aver consultato il paziente e/o chi lo assiste.

Negli ultimi anni la Società Europea di Cardiologia (ESC) e la Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa (ESH), così come diverse organizzazioni e società scientifiche hanno emanato numerose linee guida. In considerazione del loro impatto sulla pratica clinica, sono stati definiti alcuni criteri di qualità per la realizzazione delle linee guida affinché ogni decisione risultasse trasparente a quanti ne usufruiscono. Le raccomandazioni per la stesura e l'emissione delle linee guida ESC sono disponibili sul sito web dell'ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Le linee guida ESC esprimono la posizione ufficiale della Società in riferimento ad uno specifico argomento e sono soggette ad aggiornamenti periodici.

I membri di questa Task Force sono stati selezionati congiuntamente dall'ESC e dall'ESH in rappresentanza di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza medica dei pazienti affetti da tale patologia. Gli esperti designati hanno effettuato una revisione completa delle evidenze pubblicate per la gestione di una determinata condizione in accordo con gli indirizzi del Comitato ESC per le Linee Guida Pratiche (CPG) e con l'approvazione dell'ESH. È stata eseguita una disamina critica delle procedure diagnostiche e terapeutiche, compresa una valutazione del rapporto rischio-beneficio. I livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni relativamente a specifiche opzioni diagnostico-terapeutiche sono stati soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato nelle Tabelle 1 e 2.

Gli esperti incaricati della stesura e della revisione delle linee guida hanno compilato un modulo per la dichiarazione di eventuali interessi che potessero essere percepiti come potenziali o reali conflitti di interesse. Tali dichiarazioni sono state raccolte in formato elettronico e sono disponibili sul sito web dell'ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Qualsiasi variazione di conflitto di interesse che si sia verificata durante il periodo di stesura del documento è stata notificata all'ESC/ESH e aggiornata. La Task Force è stata interamente finanziata dall'ESC/ESH, senza alcuna compartecipazione dell'industria sanitaria.

Il CPG dell'ESC supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida, come pure è responsabile del relativo processo di endorsement. Le linee guida ESC sono sottoposte ad un'approfondita revisione da parte del CPG e di esperti esterni, nonché in questo caso da esperti designati dall'ESH. Dopo aver apportato le opportune modifiche, il documento viene quindi approvato da tutti gli esperti della Task Force e la versione definitiva, previa approvazione da parte del CPG e dell'ESH, viene pubblicata sulle tre riviste *European Heart Journal*, *Journal of Hypertension* e *Blood Pressure*. Le linee guida sono state elaborate dopo un'accurata valutazione delle conoscenze mediche e scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura.

Il compito di redigere le linee guida ESC prevede anche l'istituzione di mezzi formativi e di programmi di attuazione delle raccomandazioni, compresa la realizzazione di versioni tascabili, diapositive riassuntive, opuscoli con i messaggi essenziali, schede riassuntive per i medici non specialisti

TASK FORCE ESC/ESH PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.

Classe della raccomandazione	Definizione	Espressione consigliata
Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace	È raccomandato/indicato
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento	
Classe IIa	<i>Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia</i>	Deve essere preso in considerazione
Classe IIb	<i>L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione</i>	Può essere preso in considerazione
Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso	Non è raccomandato

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 da ampi studi non randomizzati
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi e registri

e versioni elettroniche per le applicazioni digitali (smartphone, ecc.). Tuttavia, essendo queste versioni in forma abbreviata, quando necessario si deve sempre fare riferimento alla versione integrale, disponibile gratuitamente sui siti web dell'ESC e dell'ESH, nonché sui siti web delle riviste *European Heart Journal* e *Journal of Hypertension*. Le Società Nazionali affiliate all'ESC sono esortate a patrocinare, tradurre e attuare tutte le linee guida ESC. È necessario prevedere dei programmi di attuazione, in quanto è stato documentato che l'applicazione meticolosa delle raccomandazioni cliniche può portare ad un miglioramento dell'outcome.

La chiusura del cerchio composto dalla ricerca clinica, la stesura delle linee guida e la loro disseminazione ed attuazione nella pratica clinica può ottenersi solo se siano organizzati studi e registri volti a verificare che la reale pratica clinica sia in linea con quanto raccomandato dalle linee guida.

Il professionista sanitario è invitato a prendere in debita considerazione le linee guida ESC/ESH nell'esercizio del suo giudizio clinico, nonché nella definizione e implementazione delle strategie mediche preventive e diagnostico-terapeutiche. Le linee guida ESC/ESH non sopperiscono comunque alla responsabilità individuale di ciascun medico nel prendere le decisioni più appropriate e corrette in base alle condizioni di salute di ciascun paziente dopo aver consultato il paziente stesso e, laddove necessario e/o indicato, chi se ne prende cura. È altresì responsabilità del professionista sanitario verificare quali siano le normative e le direttive vigenti inerenti ai farmaci e ai dispositivi medici al momento della loro prescrizione.

2. INTRODUZIONE

Sono stati compiuti notevoli passi avanti nella comprensione degli aspetti epidemiologici, fisiopatologici e di rischio associati all'ipertensione arteriosa ed è stato ormai ampiamente documentato che un abbassamento dei valori pressori, con-

seguibile mediante strategie di trattamento farmacologico e di intervento sullo stile di vita dimostratesi altamente efficaci e ben tollerate, si traduce in una sostanziale riduzione della morbi-mortalità precoce¹⁻¹⁰. Ciononostante, a tutt'oggi le percentuali di controllo della pressione arteriosa (PA) nel mondo risultano basse e ancora largamente insoddisfacenti in Europa, facendo sì che l'ipertensione resti una delle principali cause prevenibili di malattia cardiovascolare (MCV) e di mortalità da ogni causa sia a livello mondiale sia nel nostro continente¹¹⁻¹⁴.

L'intento di una revisione e di un aggiornamento che sottende queste linee guida ESC/ESH 2018 per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione arteriosa, rivolte a tutti i soggetti adulti affetti da ipertensione di età ≥ 18 anni, è scaturito dalla necessità di valutare e incorporare nelle raccomandazioni le nuove evidenze che si sono rese disponibili, al fine di elaborare delle raccomandazioni pratiche per migliorare l'identificazione e il trattamento dell'ipertensione, nonché migliorare le percentuali di controllo della PA mediante la promozione di semplici ed efficaci strategie terapeutiche.

Queste linee guida congiunte 2018 continuano ad aderire ad alcuni principi fondamentali che hanno ispirato le precedenti edizioni del 2003, 2007 e 2013, vale a dire (a) fornire raccomandazioni sulla base di studi condotti in modo rigoroso ed identificati mediante un'accurata revisione della letteratura; (b) dare priorità ai dati derivati da studi randomizzati controllati (RCT); (c) considerare quale fonte di robuste evidenze anche i dati provenienti da metanalisi di RCT rigorosamente condotte (viceversa sono state escluse le network metanalisi in quanto ritenute prive del medesimo livello di evidenza basandosi nella maggior parte dei casi su confronti non randomizzati); (d) prendere atto del fatto che non sempre gli RCT consentono di valutare importanti aspetti diagnostico-terapeutici e di stratificazione del rischio nell'ipertensione, che possono invece essere analizzati da studi osservazionali e di registro di adeguato calibro scientifico; (e) graduare il livello delle evidenze scientifiche e la forza delle raccomandazioni sulla base delle raccomandazioni dell'ESC (v. sezione 1); (f) convenire che su alcune raccomandazioni fondamentali può esservi una divergenza di opinioni, nel qual caso viene superata mediante relativa votazione; e (g) riconoscere che esistono delle circostanze per le quali le evidenze disponibili sono inadeguate o assenti ma, essendo di rilevanza ai fini della pratica clinica, non possono essere trascurate, nel qual caso ci si avvale dell'opinione pragmatica degli esperti cercando di spiegarne il razionale.

2.1 Quali sono le novità e cosa è cambiato nelle linee guida ESC/ESH 2018 sull'ipertensione arteriosa?

Modifiche nelle raccomandazioni							
2013				2018			
Diagnosi				Diagnosi			
Per lo screening e la diagnosi di ipertensione è raccomandata la PA clinica.				Si raccomanda di basare la diagnosi di ipertensione su: • misurazioni ripetute della PA clinica, o • misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico mediante ABPM e/o HBPM se logisticamente ed economicamente fattibile.			
Soglia pressoria di trattamento PA normale-alta (130-139/85-89 mmHg): fino a quando non saranno disponibili le evidenze necessarie, non è raccomandato di iniziare la terapia farmacologica antipertensiva in presenza di PA normale-alta.				Soglia pressoria di trattamento PA normale-alta (130-139/85-89 mmHg): la terapia farmacologica antipertensiva può essere presa in considerazione in presenza di rischio CV molto alto nei pazienti con MCV accertata, in particolare affetti da CAD.			
Soglia pressoria di trattamento Ipertensione di grado 1 a basso rischio L'inizio della terapia farmacologica antipertensiva deve anche essere preso in considerazione nei pazienti ipertesi di grado 1 a rischio moderato-basso, quando i valori pressori rimangono costantemente entro questo range in occasione di diverse visite o quando si riscontra il persistere di elevati valori di PA ambulatoria nonostante l'attuazione di modifiche dello stile di vita per un ragionevole periodo di tempo.				Soglia pressoria di trattamento Ipertensione di grado 1 a basso rischio La terapia farmacologica antipertensiva è raccomandata nei pazienti ipertesi di grado 1 a rischio moderato-basso e senza evidenza di HMOD, che mostrano valori pressori persistentemente elevati nonostante l'attuazione di modifiche dello stile di vita per un certo periodo di tempo.			
Soglia pressoria di trattamento Paziente anziano La terapia farmacologica antipertensiva può essere presa in considerazione negli anziani (almeno in quelli al di sotto degli 80 anni) quando la PAS è compresa tra 140-159 mmHg, a condizione che il trattamento sia ben tollerato.				Soglia pressoria di trattamento Paziente anziano La terapia farmacologica antipertensiva e gli interventi sullo stile di vita sono raccomandati negli anziani in buone condizioni di salute (di età >65 anni ma non >80 anni) quando la PAS è compresa tra 140-159 mmHg (ipertensione di grado 1), a condizione che il trattamento sia ben tollerato.			
Target pressorio del trattamento È raccomandato un target di PAS <140 mmHg.				Target pressorio del trattamento • <i>In tutti i pazienti</i> si raccomanda inizialmente di conseguire un target pressorio <140/90 mmHg e, se il trattamento è ben tollerato, nella maggior parte dei casi si deve mirare ad un target pressorio ≤130/80 mmHg. • Nella maggior parte dei pazienti di età <65 anni è raccomandato un target di PAS compreso tra 120-129 mmHg.			
Target pressorio del trattamento nel paziente anziano (65-80 anni) Nei pazienti anziani (65-80 anni) è raccomandato un target di PAS compreso tra 140-150 mmHg.				Target pressorio del trattamento nel paziente anziano (65-80 anni) Nei pazienti anziani (≥65 anni) è raccomandato un target di PAS compreso tra 130-139 mmHg.			
Target pressorio del trattamento nel paziente ultra ottantenne Nei pazienti ultra ottantenni con valori iniziali di PAS ≥160 mmHg deve essere preso in considerazione un target di PAS compreso tra 140-150 mmHg, dopo aver accertato che siano in buone condizioni fisiche e mentali.				Target pressorio del trattamento nel paziente ultra ottantenne Nei pazienti ultra ottantenni, quando tollerato, è raccomandato un target di PAS compreso tra 130-139 mmHg.			
Target di PAD È raccomandato sempre un target di PAD <90 mmHg, eccetto nei pazienti diabetici nei quali sono raccomandati valori <85 mmHg.				Target di PAD In tutti i pazienti ipertesi deve essere preso in considerazione un target di PAD <80 mmHg, indipendentemente dal livello di rischio e dalle comorbidità.			
Inizio della terapia farmacologica L'inizio della terapia antipertensiva con una combinazione di due farmaci può essere preso in considerazione nei pazienti con valori pressori marcatamente elevati in condizioni basali o ad alto rischio CV.				Inizio della terapia farmacologica Si raccomanda di iniziare il trattamento antipertensivo con una combinazione di due farmaci, preferibilmente da assumere in una singola compressa, eccetto nei pazienti anziani fragili e in quelli a basso rischio e con ipertensione di grado 1 (in particolare se con valori di PAS <150 mmHg).			
Ipertensione resistente In assenza di controindicazioni, devono essere presi in considerazione gli antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi, l'amiloride e l'alfa ₁ -bloccante doxazosina.				Ipertensione resistente Nei pazienti con ipertensione resistente si raccomanda l'aggiunta alla terapia di base di spironolattone a basse dosi o, in caso di intolleranza allo spironolattone, l'aggiunta di altra terapia diuretica con eplerenone, amiloride, diuretico tiazidico o simil-tiazidico a dosi più alte o diuretico dell'ansa, o l'aggiunta di bisoprololo o doxazosina.			
Terapia antipertensiva con dispositivi In caso di inefficacia del trattamento farmacologico, possono essere prese in considerazione le procedure invasive come la denervazione renale e la stimolazione barocettiva.				Terapia antipertensiva con dispositivi Fino a quando non saranno disponibili ulteriori evidenze sulla loro sicurezza ed efficacia, l'utilizzo di terapie con dispositivi non è raccomandato per il trattamento routinario dell'ipertensione, se non nel contesto di studi clinici e RCT.			
Classi delle raccomandazioni							
	Classe I		Classe IIa		Classe IIb		Classe III

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; CAD, malattia coronarica; CV, cardiovascolare; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; RCT, studio randomizzato controllato.

Nuove sezioni/raccomandazioni
- Quando sospettare ed eseguire lo screening per l'ipertensione secondaria - Trattamento delle emergenze ipertensive - Aggiornamento delle raccomandazioni sulla gestione dei valori pressori nei pazienti con ictus acuto - Aggiornamento delle raccomandazioni sulla gestione dell'ipertensione nelle donne e in gravidanza - L'ipertensione in diversi gruppi etnici - Effetti dell'alta quota sui valori pressori - Ipertensione e broncopneumopatia cronica ostruttiva - Ipertensione e fibrillazione atriale e altre aritmie - Uso della terapia anticoagulante orale nei pazienti ipertesi - Ipertensione e disfunzione sessuale - Ipertensione e terapia oncologica - Gestione perioperatoria dell'ipertensione - Farmaci ipoglicemizzanti e PA - Aggiornamento delle raccomandazioni sulla valutazione e gestione del rischio CV: (a) mediante il sistema SCORE per valutare il rischio nei pazienti senza MCV; (b) l'importanza dell'HMOD nel modificare il rischio CV; e (c) l'impiego di statine e aspirina per la prevenzione delle MCV
Nuovi concetti
Misurazione della PA Maggiore utilizzo della misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico mediante ABPM e/o HBPM, soprattutto HBPM, quale opzione per confermare la diagnosi di ipertensione, rilevare l'ipertensione da camice bianco e l'ipertensione mascherata e monitorare i valori pressori.
Trattamento antipertensivo meno conservativo nel paziente anziano e molto anziano - Valori soglia e target pressori più bassi nei pazienti anziani, con enfasi sull'età biologica piuttosto che anagrafica (quindi sull'importanza della fragilità, autosufficienza e tollerabilità del trattamento). - Raccomandazione che il trattamento, se tollerato, non deve mai essere negato o interrotto sulla base del solo fattore "età".
Strategia di trattamento basata sulla SPC per migliorare il controllo dei valori pressori - Utilizzo preferenziale della terapia di combinazione con due farmaci quale trattamento iniziale nella maggior parte dei pazienti ipertesi. - Strategia di trattamento antipertensivo in compressa singola con utilizzo preferenziale della SPC nella maggior parte dei pazienti. - Algoritmi semplificati per la terapia farmacologica con utilizzo preferenziale di ACE-inibitore o ARB in associazione a calcioantagonista e/o diuretico tiazidico o simil-tiazidico, quale strategia primaria di trattamento nella maggior parte dei pazienti, con impiego di betabloccanti per specifiche indicazioni.
Nuovi range pressori target negli ipertesi trattati Range pressori target negli ipertesi trattati per meglio identificare il target pressorio raccomandato e limiti di sicurezza più bassi per l'ipertensione trattata, in base all'età del paziente e a particolari comorbidità.
Identificazione della scarsa aderenza alla terapia farmacologica Particolare enfasi sull'importanza di valutare l'aderenza al trattamento, che costituisce una delle principali cause di scarso controllo dei valori pressori.
Ruolo fondamentale dell'infermiere e del farmacista nel trattamento a più lungo termine dell'ipertensione Quale parte integrante della strategia volta a migliorare il controllo dei valori pressori, viene enfatizzato il ruolo determinante dell'infermiere e del farmacista nell'educazione, sostegno e follow-up dei pazienti ipertesi in trattamento.

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; CV, cardiovascolare; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation; SPC, terapia di combinazione in compressa singola.

Ad ogni membro della Task Force è stato assegnato uno specifico compito di scrittura, che è stato esaminato dai coordinatori di ciascuna sezione e successivamente dai due presidenti, uno nominato dall'ESC e l'altro dall'ESH. Il testo è stato perfezionato nel corso di circa 24 mesi, durante i quali i membri della Task Force si sono incontrati più volte, effettuando inoltre un'intensa corrispondenza tra un incontro e l'altro. Prima della pubblicazione, il documento è stato rivisto dai revisori europei selezionati dall'ESC/ESH e dai rappresentanti delle Società Nazionali di Cardiologia afferenti all'ESC e dalle Società Nazionali dell'Ipertensione Arteriosa afferenti all'ESH.

3. DEFINIZIONE, CLASSIFICAZIONE ED ASPETTI EPIDEMIOLOGICI DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

3.1 Definizione di ipertensione arteriosa

La relazione continua tra valori di PA ed eventi cardiovascolari (CV) e renali rende in un certo qual modo arbitraria la distinzione tra normotensione e ipertensione basata sui valori soglia di PA^{2,4,8}. Nella pratica clinica, tuttavia, i valori pressori soglia sono utilizzati a fini pratici per semplificare l'approccio diagnostico e le decisioni in merito al trattamento. Sebbene l'associazione epidemiologica tra PA e rischio CV si configuri già a partire da valori pressori molto bassi [vale a dire valori di PA sistolica (PAS) >115 mmHg], l'"ipertensione arteriosa" è

definita da quei valori pressori in cui i benefici del trattamento (sia esso costituito da interventi sullo stile di vita o dalla terapia farmacologica) superano nettamente i rischi ad esso connessi, secondo quanto documentato dai trial clinici. Questo assunto è stato ripreso in esame (v. sezione 7.2 per i dettagli sui valori soglia per porre diagnosi di ipertensione) ed ha portato a raccomandare di mantenere immutata la classificazione della PA e la definizione di ipertensione arteriosa rispetto alle precedenti linee guida ESH/ESC (Tabella 3)¹⁵⁻¹⁷.

L'ipertensione arteriosa è definita da valori di PAS ≥ 140 mmHg e/o di PA diastolica (PAD) ≥ 90 mmHg, sulla base dei dati di numerosi RCT in cui i pazienti che presentavano tali valori di PA traevano beneficio dalla riduzione pressoria indotta dal trattamento (v. sezione 7). La medesima classificazione è impiegata per i soggetti giovani, di mezza età ed anziani, mentre i percentili di PA sono adottati nei bambini e negli adolescenti, in quanto per questa fascia di età non sono disponibili risultati di studi di intervento. Maggiori informazioni sulla classificazione pressoria negli adolescenti di età ≤ 16 anni sono disponibili nelle relative linee guida ESH pubblicate nel 2016¹⁸.

3.2 Classificazione della pressione arteriosa

Classificazione della PA

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di classificare la PA come ottimale, normale, normale-alta, o come ipertensione di grado 1-3 sulla base della PA clinica.	I	C

PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

3.3 Prevalenza dell'ipertensione arteriosa

Sulla base della PA clinica, è stato stimato che nel 2015 l'ipertensione ha riguardato 1.13 miliardi di persone⁵, con una prevalenza di oltre 150 milioni di soggetti in Europa centro-orientale. La prevalenza complessiva di ipertensione risulta compresa tra il 30% e il 45% nella popolazione adulta¹², con una prevalenza standardizzata per età nel 2015 del 24% negli uomini e del 20% nelle donne⁵. Questa

elevata prevalenza si riscontra indistintamente in ogni parte del mondo, sia che si tratti di paesi a basso, medio o alto reddito¹². L'ipertensione diviene progressivamente sempre più frequente con l'avanzare dell'età, raggiungendo una prevalenza di oltre il 60% nei soggetti ultra sessantenni¹². In considerazione del fatto che con l'invecchiamento le persone adottano uno stile di vita più sedentario con conseguente sovrappeso, la prevalenza dell'ipertensione arteriosa a livello mondiale è destinata a crescere e si stima che il numero di ipertesi aumenterà del 15-20% entro il 2025, fino a raggiungere quasi un miliardo e mezzo¹⁹.

3.4 Rapporto tra pressione arteriosa e rischio di eventi cardiovascolari e renali

Nel 2015, elevati valori pressori si sono rivelati il principale fattore che ha contribuito in assoluto alla mortalità prematura, risultando responsabile di quasi 10 milioni di decessi e di oltre 200 milioni di anni di vita aggiustati per disabilità³. Da sottolineare, inoltre, che a dispetto dei progressi compiuti negli ultimi 30 anni in termini diagnostici e terapeutici, gli anni di vita aggiustati per disabilità imputabili all'ipertensione sono aumentati del 40% rispetto al 1990³. La maggior parte dei decessi e del carico di disabilità (~70%) è ascrivibile a valori di PAS ≥ 140 mmHg, con una mortalità annua correlata alla PAS prevalentemente dovuta a cardiopatia ischemica (4.9 milioni), ictus emorragico (2.0 milioni) e ictus ischemico (1.5 milioni)³.

Tanto la PA clinica quanto quella rilevata al di fuori dell'ambiente medico hanno una relazione continua e indipendente con l'incidenza sia di alcuni eventi CV (ictus emorragico o ischemico, infarto miocardico, morte improvvisa, scompenso cardiaco e arteriopatia periferica), sia di insufficienza renale terminale⁴. Evidenze sempre più numerose documentano anche una stretta relazione con un aumentato rischio di sviluppare fibrillazione atriale (FA)²⁰, nonché alcuni dati correlano un innalzamento precoce dei valori pressori con un aumentato rischio di decadimento cognitivo e demenza^{21,22}.

La relazione continua tra PA e rischio di eventi è stata documentata in soggetti di qualsiasi età²³ ed etnia^{24,25} e si osserva sia per valori pressori elevati che per valori relativamente bassi. La PAS risulta essere un miglior predittore di eventi rispetto alla PAD dopo i 50 anni di età^{23,26,27}. Elevati valori di PAD, riscontrabili più frequentemente nei soggetti giovani (<50 anni), sono associati ad un aumentato rischio CV. La PAD tende a calare con la mezza età per effetto di una maggiore rigidità arteriosa e, pertanto, con l'avanzare dell'età la PAS assume sempre più importanza quale fattore di rischio²⁶. Nei soggetti anziani e di mezza età, un aumento della pressione pulsatoria (differenza tra valori di PAS e PAD) è risultato avere un valore predittivo aggiuntivo di prognosi avversa^{28,29}.

3.5 Ipertensione arteriosa e valutazione del rischio cardiovascolare globale

L'ipertensione è raramente un fenomeno isolato, ma spesso si combina con altri fattori di rischio CV, quali dislipidemia e intolleranza al glucosio^{30,31}. Tale raggruppamento di fattori di rischio metabolici ha un effetto moltiplicatore sul rischio CV³² e, di conseguenza, la quantificazione del rischio CV globale (vale a dire la probabilità di un soggetto di sviluppare un evento CV nell'arco di un determinato periodo) costituisce una parte rilevante del processo di stratificazione del rischio nei pazienti ipertesi.

Tabella 3. Classificazione della pressione arteriosa clinica^a e definizione dei gradi di ipertensione arteriosa^b.

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

^aLa categoria di pressione arteriosa (PA) è definita dalla PA clinica misurata in posizione seduta e dal valore massimo di PA sistolica o diastolica.

^bL'ipertensione sistolica isolata è classificata come grado 1, 2 o 3 in base ai valori di PA sistolica nei range indicati.

Questa stessa classificazione viene adottata per tutti i soggetti di età ≥ 16 anni.

TASK FORCE ESC/ESH PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

Sono disponibili diversi sistemi per la valutazione del rischio CV, la maggior parte dei quali forniscono una stima del rischio a 10 anni. A partire dal 2003, il sistema SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) è quello raccomandato dalle linee guida europee sulla prevenzione delle MCV, in quanto basato su un ampio dataset rappresentativo della popolazione europea (disponibile alla pagina web: <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Practice-tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE/Risk-Charts>). Il sistema SCORE consente di stimare il rischio a 10 anni di un primo evento aterosclerotico fatale in funzione dell'età, del sesso, dell'abitudine al fumo, della colesterolemia totale e della PAS, nonché permette di calibrare le carte del rischio in base ai vari livelli di rischio CV dei diversi paesi europei ed è stato altresì validato esternamente³³. Inizialmente il sistema SCORE era applicabile unicamente a pazienti di età compresa tra 40 e 65 anni, ma tale limitazione è stata recentemente superata, risultando oggi utilizzabile anche nei pazienti di età >65 anni³⁴. Per maggiori informazioni sulla valutazione del rischio CV fare riferimento alle linee guida ESC 2016 sulla prevenzione delle MCV³⁵.

I fattori in grado di influire sul rischio CV nei pazienti ipertesi sono elencati nella Tabella 4. I pazienti ipertesi con MCV accertata, compresi quelli con patologia aterosclerotica asintomatica documentata ai test di imaging, diabete di tipo 1 o 2, livelli elevati dei singoli fattori di rischio (inclusa l'ipertensione di grado 3) o nefropatia cronica (*chronic kidney disease*, CKD; stadio 3-5), rientrano automaticamente nella categoria dei soggetti con rischio CV a 10 anni molto alto (mortalità CV $\geq 10\%$) o alto (mortalità CV 5-10%) (Tabella 5). In tali pazienti non si rende necessaria una stima formale del rischio CV per stabilire l'opportunità o meno del trattamento dell'ipertensione e degli altri fattori di rischio CV, mentre nei restanti casi è raccomandato l'uso del sistema SCORE per stimare il rischio CV a 10 anni, congiuntamente ad una valutazione del danno d'organo mediato dall'ipertensione (o associato all'ipertensione, *hypertension-mediated organ damage*, HMOD), che, anche se asintomatico, può determinare un aumento del rischio CV (v. Tabella 4 e sezioni 3.6 e 4).

Recenti evidenze hanno inoltre documentato che la presenza di iperuricemia, con livelli di acido urico inferiori a quelli che si riscontrano solitamente in caso di gotta, costituisce un fattore indipendente di aumentato rischio CV tanto nella popolazione generale quanto negli ipertesi; pertanto, quale parte integrante dello screening dei pazienti ipertesi è raccomandata la determinazione dei livelli di uricemia³⁶.

Il sistema SCORE consente di stimare unicamente il rischio di eventi CV fatali. Negli uomini, il rischio totale di eventi CV (fatali e non fatali) è di circa 3 volte superiore al rischio di eventi CV fatali; tale moltiplicatore è pari a 4 nelle donne e leggermente inferiore a 3 nei soggetti anziani in ragione dell'elevata probabilità di un primo evento fatale³⁷.

Esistono dei fattori importanti che possono influenzare la stima del rischio CV (Tabella 6), sia generali sia specifici per i pazienti ipertesi, che assumono particolare rilevanza in caso di livelli di rischio prossimi alla soglia decisionale, soprattutto nei pazienti a rischio moderato nei quali la presenza di eventuali modificatori del rischio può tradursi in un rischio stimato più elevato e condizionare le decisioni relative al trattamento dei fattori di rischio CV. Inoltre, nello stimare il rischio CV con il sistema SCORE negli immigrati di prima generazione posso-

Tabella 4. Fattori che influenzano il rischio cardiovascolare nei pazienti ipertesi.

Caratteristiche demografiche e parametri di laboratorio
Sesso ^a (uomini > donne)
Età ^a
Fumo (attuale o pregresso)
Colesterolo totale ^a e HDL
Uricemia
Diabete ^a
Sovrappeso o obesità
Anamnesi familiare di MCV precoce (uomini di età <55 anni e donne di età <65 anni)
Anamnesi familiare o genitoriale di ipertensione ad esordio precoce
Menopausa anticipata
Stile di vita sedentario
Fattori psicosociali e socioeconomici
Frequenza cardiaca (valori a riposo >80 b/min)
HMOD asintomatico
Indici di rigidità arteriosa:
Pressione pulsatoria (nell'anziano) ≥ 60 mmHg
PWV carotido-femorale >10 m/s
IVS all'ECG (indice di Sokolow-Lyon >35 mm, o R in aVL ≥ 11 mm; prodotto del voltaggio di Cornell e durata del QRS >2440 mm-ms, o voltaggio di Cornell >28 mm negli uomini o >20 mm nelle donne)
IVS all'ecocardiogramma [massa VS indicizzata: uomini >50 g/m ^{2.7} ; donne >47 g/m ^{2.7} (altezza in m ^{2.7}); l'indicizzazione per BSA può essere usata nei pazienti normopeso: massa VS/BSA g/m ² >115 (uomini) e >95 (donne)]
Microalbuminuria (30-300 mg/24 h), o elevato rapporto albumina/creatinina (30-300 mg/g; 3.4-34 mg/mmol) (preferibilmente sul campione urinario estemporaneo del mattino) ^b
CKD moderata con eGFR >30-59 ml/min/1.73 m ² (BSA) o CKD severa con eGFR <30 ml/min/1.73 m ² ^b
Indice caviglia-braccio <0.9
Retinopatia ipertensiva avanzata: emorragie o essudati, papilledema
Malattia CV o renale accertata
Cerebrovasculopatia: ictus ischemico, emorragia cerebrale, TIA
CAD: infarto miocardico, angina, rivascolarizzazione miocardica
Evidenza di placche aterosclerotiche ai test di imaging
Scompenso cardiaco, incluso HFpEF
Arteriopatia periferica
Fibrillazione atriale

BSA, superficie corporea; CAD, malattia coronarica; CKD, nefropatia cronica; CV, cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; MCV, malattia cardiovascolare; PWV, velocità dell'onda di polso; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation; TIA, attacco ischemico transitorio; VS, ventricolare sinistra.

^aFattori di rischio CV inclusi nel sistema SCORE.

^bProteinuria e ridotti valori di eGFR sono fattori di rischio indipendenti. Per i fattori che possono influenzare la stima del rischio CV si rimanda alla Tabella 6.

no essere applicati alcuni fattori correttivi (Tabella 7). Ulteriori dettagli sull'impatto dei fattori che possono influenzare la stima del rischio CV sono disponibili nelle linee guida ESC 2016 sulla prevenzione delle MCV³⁵.

Tabella 5. Categorie di rischio cardiovascolare a 10 anni (sistema SCORE).

Rischio molto alto	Soggetti che presentano una delle seguenti condizioni: MCV accertata, clinicamente nota o documentata in maniera inequivocabile ai test di imaging - Per MCV clinicamente nota si intende infarto miocardico acuto, sindrome coronarica acuta, rivascolarizzazione coronarica o altro intervento di rivascolarizzazione arteriosa, ictus o TIA, aneurisma aortico e arteriopatia periferica - Per MCV documentata in maniera inequivocabile ai test di imaging si intende il riscontro di placche significative (stenosi $\geq 50\%$) alla coronarografia o all'ecografia intravascolare, mentre non comprende l'ispessimento mio-intimale carotideo Diabete mellito associato a danno d'organo, come proteinuria o co-presenza di un fattore di rischio maggiore come ipertensione di grado 3 o ipercolesterolemia CKD severa (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) Rischio SCORE a 10 anni $\geq 10\%$
Rischio alto	Soggetti che presentano una delle seguenti condizioni: Livelli marcatamente elevati di singoli fattori di rischio, in particolare colesterolemia > 8 mmol/l (> 310 mg/dl), es. ipercolesterolemia familiare o ipertensione di grado 3 (PA $\geq 180/110$ mmHg) La maggior parte degli altri soggetti diabetici (ad eccezione di alcuni soggetti giovani affetti da diabete di tipo 1 senza fattori di rischio maggiori che possono essere a rischio moderato) IVS secondaria ad ipertensione CKD moderata (eGFR 30-59 ml/min/1.73 m²) Rischio SCORE a 10 anni compreso tra 5% e 10%
Rischio moderato	Soggetti con: Rischio SCORE a 10 anni compreso tra $\geq 1\%$ e $< 5\%$ Ipertensione di grado 2 Molti soggetti di mezza età ricadono in questa categoria
Rischio basso	Soggetti con: Rischio SCORE a 10 anni $< 1\%$

CKD, nefropatia cronica; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; SCORE, Systematic CORonary Risk Evaluation; TIA, attacco ischemico transitorio.

Tabella 6. Fattori potenzialmente in grado di determinare un incremento del rischio cardiovascolare stimato con il sistema SCORE (Systematic CORonary Risk Evaluation)³⁵.

Deprivazione sociale, all'origine di molte cause di MCV
Obesità (definita sulla base del BMI) ed obesità centrale (definita sulla base della circonferenza vita)
Inattività fisica
Stress psicosociale, compreso l'esaurimento vitale
Anamnesi familiare di MCV precoce (sviluppatasi all'età < 55 anni negli uomini e < 65 anni nelle donne)
Malattia autoimmune o altra patologia infiammatoria
Disturbi psichiatrici maggiori
Trattamento per infezione da virus dell'immunodeficienza umana
Fibrillazione atriale
Ipertrofia ventricolare sinistra
CKD
Sindrome delle apnee ostruttive notturne

BMI, indice di massa corporea; CKD, nefropatia cronica; MCV, malattia cardiovascolare.

3.6 Importanza del danno d'organo mediato dall'ipertensione ai fini di una migliore valutazione del rischio cardiovascolare nei pazienti ipertesi

Per la stima del rischio CV nei pazienti ipertesi è assolutamente importante considerare l'impatto dell'HMOD. L'espressione HMOD, che sostituisce la precedente dizione di "danno d'organo", descrive in maniera più accurata tutte quelle alterazioni strutturali e/o funzionali indotte dall'ipertensione a carico dei principali organi (cuore, cervello, retina, rene e apparato vascolare) (Tabella 4). Occorre tenere presente tre aspetti: (1) non tutte le caratteristiche dell'HMOD sono contemplate dal sistema SCORE (che comprende la CKD e la patologia vascolare accertata) e alcune forme di HMOD (es. a livello cardiaco, vascolare e retinico) sono state ormai riconosciute essere associate ad una prognosi avversa (v. sezione 5), potendo comportare, specie nei casi più gravi, un alto rischio CV anche in assenza dei classici fattori di rischio CV; (2) lo sviluppo di HMOD è frequente e spesso silente³⁸; (3) la presenza di HMOD a carico di più organi in uno stesso paziente è altrettanto frequente ed aumenta ulteriormente il rischio CV³⁹⁻⁴¹. Per tali motivi è importante procedere ad una valuta-

TASK FORCE ESC/ESH PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

Tabella 7. Fattori correttivi per la stima del rischio cardiovascolare mediante il sistema SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) negli immigrati di prima generazione³⁵.

Paese d'origine	Fattore moltiplicatore
Sud Asia	1.4
Africa subsahariana	1.3
Paesi caraibici	1.3
Asia occidentale	1.2
Nord-Africa	0.9
Asia orientale	0.7
Sud America	0.7

zione dell'HMOD nei pazienti ipertesi, in maniera da facilitare l'identificazione di quei soggetti ad alto o altissimo rischio che potrebbero viceversa essere erroneamente classificati a rischio più basso utilizzando il sistema SCORE⁴². Ciò è ancor più vero in presenza di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), CKD con albuminuria o proteinuria, e rigidità arteriosa⁴³ (v. sezione 5). Nella Figura 1 è illustrato l'impatto della progressione degli stadi patologici associati all'ipertensione nei soggetti di mezza età (dallo stadio privo di complicanze a quello asintomatico o di malattia accertata), in base ai diversi gradi dell'ipertensione e alla presenza di fattori di rischio CV, HMOD o comorbidità.

3.7 Problematiche connesse alla valutazione del rischio cardiovascolare

Il rischio CV è fortemente condizionato dall'età, quindi i soggetti anziani presentano inevitabilmente un elevato rischio CV

assoluto, mentre i soggetti più giovani, in particolar modo le donne, presentano indistintamente un rischio assoluto basso anche quando sussistano marcate alterazioni del profilo di rischio. In quest'ultimo caso, il rischio relativo risulta elevato anche se il rischio assoluto è basso. Il concetto dell'"età in funzione del rischio CV" (calcolabile automaticamente utilizzando l'HeartScore disponibile alla pagina web www.heartscore.org) è stato suggerito per facilitare la trasmissione di informazioni sul rischio e le decisioni relative al trattamento, soprattutto nel caso di giovani individui con rischio assoluto basso ma rischio relativo elevato³⁵. L'età corrispondente al livello di rischio è un modo per spiegare ad un giovane adulto (es. di 40 anni) con alcuni fattori di rischio come, pur presentando un rischio assoluto basso, possa avere un rischio CV equivalente a quello di un soggetto di età più avanzata (60 anni) con livelli ottimali dei fattori di rischio; ne deriva quindi che l'età in funzione del rischio CV di un giovane paziente possa essere pari a 60 anni.

Una seconda considerazione riguarda il fatto che negli attuali sistemi per la stima del rischio CV, la presenza di una patologia concomitante è considerata una variabile binaria (es. diabete sì/no), che non tiene conto dell'impatto che può avere la gravità e la durata della patologia sul rischio CV totale. Ad esempio, la presenza di diabete di lunga durata si associa ovviamente ad un alto rischio, laddove il rischio risulta meno definito per i casi di diabete di recente insorgenza³⁴.

Un terzo aspetto problematico che attiene specificatamente all'ipertensione arteriosa è quali valori di PA debbano essere utilizzati per la stima del rischio CV nel paziente in trattamento antipertensivo. Qualora il paziente abbia iniziato ad assumere la terapia antipertensiva solo di recente, sembrerebbe indicato fare riferimento ai valori pressori pre-trattamento, mentre nel caso il paziente sia in terapia antipertensiva da

Stadio della malattia ipertensiva	Altri fattori di rischio, HMOD, o patologia concomitante	Grado di PA (mmHg)			
		Normale-alta PAS 130-139 PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159 PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179 PAD 100-109	Grado 3 PAS ≥180 o PAD ≥110
Stadio 1 (non complicata)	Nessun altro fattore di rischio	Rischio basso	Rischio basso	Rischio moderato	Rischio alto
	1-2 fattori di rischio	Rischio basso	Rischio moderato	Rischio moderato-alto	Rischio alto
	≥3 fattori di rischio	Rischio moderato-basso	Rischio moderato-alto	Rischio alto	Rischio alto
Stadio 2 (malattia asintomatica)	HMOD, CKD di grado 3 o diabete mellito senza danno d'organo	Rischio moderato-alto	Rischio alto	Rischio alto	Rischio alto-molto alto
Stadio 3 (malattia manifesta)	MCV accertata, CKD di grado ≥4 o diabete mellito associato a danno d'organo	Rischio molto alto	Rischio molto alto	Rischio molto alto	Rischio molto alto

Figura 1. Classificazione degli stadi di ipertensione arteriosa in relazione ai valori pressori e alla presenza di fattori di rischio cardiovascolare, danno d'organo mediato dall'ipertensione o comorbidità. Il rischio cardiovascolare non corrisponde necessariamente al rischio effettivo in base all'età. Ai fini della scelta terapeutica, si raccomanda di stimare il rischio cardiovascolare utilizzando il sistema SCORE.

CKD, nefropatia cronica; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation.

più tempo i valori pressori registrati in corso di trattamento porteranno inevitabilmente a sottostimare il rischio in quanto non riflettono la precedente esposizione a lungo termine ad elevati valori pressori e il rischio non è completamente reversibile con la terapia anche quando la PA è ben controllata. Pertanto, nei pazienti in terapia antipertensiva da lungo tempo dovranno essere utilizzati i valori pressori registrati in corso di trattamento, con la consapevolezza che il rischio CV calcolato sarà inferiore al rischio effettivo del paziente.

Un ultimo aspetto da chiarire riguarda come poter immettere i valori pressori registrati al di fuori dell'ambiente medico nei calcolatori del rischio che sono calibrati sulle misurazioni della PA clinica. Quando si procede alla stima del rischio CV nella pratica clinica, occorre quindi tenere presente tutte queste limitazioni.

Ipertensione arteriosa e valutazione del rischio CV

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti ipertesi che non presentano di per sé un rischio alto o molto alto a causa di MCV accertata, malattia renale o diabete, livelli marcatamente elevati di singoli fattori di rischio (es. colesterolemia) o IVS indotta dall'ipertensione ^{33,35} , si raccomanda di eseguire la valutazione del rischio CV utilizzando il sistema SCORE.	I	B

CV, cardiovascolare; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; MCV, malattia cardiovascolare; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

4. MISURAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

4.1 Misurazione convenzionale della pressione arteriosa clinica

Per la misurazione della PA nell'ambulatorio medico sono da preferire gli sfigmomanometri automatici o semi-automatici auscultatori od oscillometrici, che devono essere validati seguendo requisiti e protocolli standardizzati⁴⁴. La PA deve essere inizialmente misurata su entrambe le braccia utilizzando un bracciale adeguato alla circonferenza dell'arto. Il riscontro di una differenza elevata e costante fra le due braccia nei valori di PAS (>15 mmHg) è associato ad aumentato rischio CV⁴⁵, verosimilmente attribuibile alla presenza di malattia aterosclerotica. Nel caso di differenze nei valori pressori rilevati alle due braccia, ottenuti preferibilmente mediante misurazione simultanea, le successive misurazioni dovranno essere effettuate sul braccio con la pressione più elevata.

Nei soggetti anziani, nei pazienti diabetici o affetti da altre condizioni che possono indurre ipotensione ortostatica, la PA deve essere misurata anche 1 e 3 min dopo l'assunzione della postura eretta. L'ipotensione ortostatica, definita da un calo della PAS ≥ 20 mmHg o della PAD ≥ 10 mmHg entro 3 min dall'assunzione dell'ortostatismo, è associata ad aumento della mortalità e degli eventi CV⁴⁶. La misurazione della PA deve essere accompagnata dalla misurazione della frequenza cardiaca, in quanto la frequenza cardiaca a riposo, seppur esclusa dagli algoritmi per il calcolo del rischio CV, rappresenta un fattore predittivo indipendente di morbidità e mortalità CV⁴⁷. La procedura raccomandata per la misurazione routinaria della PA clinica è riassunta nella Tabella 8. Si sottolinea che spesso tale misurazione viene effettuata in modo improprio con scarsa attenzione ai requisiti standardizzati che vengo-

Tabella 8. Misurazione della pressione arteriosa clinica.

Prima di iniziare le misurazioni della PA, il paziente deve essere seduto comodamente in una stanza tranquilla per 5 min.

Rilevare tre misurazioni della PA a distanza di 1-2 min ciascuna ed effettuare ulteriori misurazioni unicamente se le prime due differiscono di oltre 10 mmHg, registrando la PA media delle ultime due rilevazioni.

Ulteriori misurazioni possono rendersi necessarie in caso di oscillazione dei valori pressori dovuta alla presenza di aritmie, come nei pazienti con FA, nei quali deve essere usato il metodo auscultatorio convenzionale in quanto la maggior parte degli apparecchi automatici non sono stati validati per la rilevazione pressoria nei pazienti con FA^a.

Nella maggior parte dei pazienti utilizzare 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.

Il bracciale deve essere posizionato a livello del cuore, con schiena e braccio supportati per evitare le contrazioni isometriche che indurrebbero un aumento della PA.

Nell'adottare il metodo auscultatorio, utilizzare il I e V (riduzione improvvisa/scomparsa) tono di Korotkoff per identificare rispettivamente la PA sistolica e diastolica.

Alla prima visita misurare la PA ad entrambe le braccia per rilevare eventuali differenze pressorie e considerare il valore più alto come riferimento.

Alla prima rilevazione, in tutti i pazienti misurare la PA 1 e 3 min dopo l'assunzione della posizione eretta per poter escludere l'ipotensione ortostatica. Le misurazioni pressorie in posizione eretta e distesa devono essere anche prese in considerazione alle visite successive nei pazienti anziani, diabetici, o affetti da altre condizioni che possono frequentemente associarsi ad ipotensione ortostatica.

Rilevare la frequenza cardiaca al polso con metodo palpatorio al fine di escludere la presenza di aritmie.

FA, fibrillazione atriale; PA, pressione arteriosa.

^aLa maggior parte degli apparecchi automatici non sono validati per la misurazione della PA nei pazienti con FA e rileveranno il valore massimo di PA sistolica anziché il valore medio di più cicli cardiaci, portando ad una sovrastima dei valori pressori.

no raccomandati ai fini di un'appropriata misurazione della PA clinica, potendo così portare ad un'errata classificazione e ad una sovrastima dei reali valori pressori di un paziente con susseguente instaurazione di un trattamento non necessario.

4.2 Misurazione della pressione arteriosa clinica senza la presenza di personale sanitario

La registrazione automatica di ripetute misurazioni della PA contribuisce a migliorare la riproducibilità dei valori ottenuti, e ponendo il paziente seduto in una stanza isolata senza essere sotto osservazione da parte di personale sanitario è possibile ridurre sensibilmente o eliminare l'"effetto camice bianco"^{48,49} (v. sezione 4.7.1). Inoltre, i valori pressori risultano più bassi rispetto a quelli rilevati mediante misurazione convenzionale e sono più vicini, se non addirittura inferiori, a quelli della PA diurna registrati mediante monitoraggio ambulatorio (*ambulatory blood pressure monitoring*, ABPM) o domiciliare (*home blood pressure monitoring*, HBPM)⁵⁰. La misurazione della PA clinica senza la presenza di personale sanitario ("unattended") adottata in un recente trial clinico [Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)]⁵¹ ha suscitato pareri discordanti in termini sia di quantificazione della variabilità pressoria rispetto alla misurazione convenzionale (che costituiva il punto di partenza di tutti i precedenti dati derivati da studi clinici ed epidemiologici), sia della sua fattibilità nella pratica clinica quotidiana. Sebbene resti tuttora da chiarire quale sia il rapporto tra le rilevazioni pres-

sorie ottenute con metodo convenzionale o "unattended", le evidenze disponibili indicano che la misurazione convenzionale della PAS clinica può risultare almeno 5-15 mmHg più elevata rispetto a quella "unattended"⁵². Anche sul significato prognostico della PA clinica "unattended" esistono pochissimi dati in grado di definire se questa abbia o meno lo stesso valore predittivo dell'outcome della PA clinica convenzionale⁵³.

4.3 Misurazione della pressione arteriosa al di fuori dell'ambiente medico

La rilevazione della PA al di fuori dell'ambiente medico viene effettuata mediante HBPM o ABPM, in quest'ultimo caso generalmente con registrazione dei valori pressori delle 24h. Rispetto alla PA clinica, ha il vantaggio di fornire un elevato numero di registrazioni che riflettono meglio i valori reali. Informazioni dettagliate sull'ABPM⁵⁴ e l'HBPM⁵⁵ possono essere trovate nei recenti documenti di posizione e linee guida pratiche, che riassumiamo brevemente qui di seguito^{54,56}.

4.4 Monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa

La PA domiciliare è data dalla media di tutte le rilevazioni pressorie registrate con un apparecchio semi-automatico validato, prima di ogni visita dal medico. Le misurazioni devono essere effettuate per almeno 3 giorni ma preferibilmente per 7 giorni consecutivi, sia al mattino che alla sera, a paziente seduto in una stanza tranquilla con schiena e braccio supportati, dopo 5 min di riposo, registrando la media di due misurazioni intervallate da 1-2 min⁵⁷.

Rispetto alla PA clinica, i valori pressori rilevati con l'HBPM risultano più bassi e, sulla base della media delle misurazioni registrate nel corso di 3-6 giorni, il valore soglia per porre diagnosi di ipertensione è $\geq 135/85$ mmHg (pari a $\geq 140/90$ mmHg della PA clinica) (Tabella 9). La pressione domiciliare fornisce inoltre valori pressori maggiormente riproducibili e più strettamente correlati all'HMOD, in particolare all'IVS⁵⁸. In recenti metanalisi condotte sui pochi studi prospettici disponibili, la capacità predittiva di morbidità e mortalità CV dell'HBPM è risultata superiore alla PA clinica⁵⁹. Alcune evidenze inoltre indicano che l'automisurazione a domicilio possa favorire l'aderenza al trattamento e il controllo della PA^{60,61}, specie quando accompagnata da interventi educazionali e di counseling⁶². Anche il telemonitoraggio e le applicazioni per smartphone possono rivelarsi utili^{63,64}, in quanto possono essere di aiuto al paziente per ricordarsi di effettuare le misurazioni pressorie e

consentono l'archiviazione e la consultazione dei dati pressori in formato digitale, nonché la loro trasmissione. L'utilizzo di tali applicazioni non è raccomandato quale sostitutivo delle rilevazioni sfigmomanometriche.

4.5 Monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa

L'ABPM fornisce la media delle rilevazioni pressorie registrate nell'arco di un periodo di tempo, generalmente circoscritto alle 24h. L'apparecchio è programmato solitamente per registrare i valori pressori ogni 15-30 min, fornendo generalmente la media diurna, notturna e delle 24h delle rilevazioni pressorie. Può essere registrato anche il diario delle attività quotidiane e degli orari di addormentamento e risveglio. Per essere considerato valido, devono essere utilizzabili almeno il 70% delle misurazioni. Rispetto alla PA clinica, i valori pressori rilevati con l'ABPM risultano mediamente più bassi e il valore soglia per porre diagnosi di ipertensione è $\geq 130/80$ mmHg per la PA delle 24 h, $\geq 135/85$ mmHg per la PA diurna e $\geq 120/70$ mmHg per la PA notturna (pari in tutti i casi a $\geq 140/90$ mmHg della PA clinica) (Tabella 9).

L'ABPM è maggiormente predittivo di HMOD rispetto alla PA clinica⁶⁵ ed è risultato più strettamente correlato agli eventi fatali e morbosi⁶⁶⁻⁶⁸, oltre ad essere un fattore predittivo di rischio CV più sensibile rispetto alla PA clinica in termini di eventi coronarici morbosi o fatali ed ictus⁶⁸⁻⁷².

La PA si riduce fisiologicamente durante la notte. Sebbene il grado di decremento pressorio notturno abbia una distribuzione normale nella popolazione, un calo pressorio notturno $>10\%$ rispetto alla PA media diurna è stato proposto come limite arbitrario per definire un soggetto come "dipper", anche se il fenomeno del "dipping" è spesso estremamente variabile da un giorno all'altro e, pertanto, scarsamente riproducibile⁷³. Le possibili spiegazioni per l'assenza del "dipping" sono i disturbi del sonno, la sindrome delle apnee notturne, l'obesità, l'elevata assunzione di sale nei soggetti sensibili al sodio, l'ipotensione ortostatica, la disfunzione autonoma, la CKD, la neuropatia diabetica e l'età avanzata⁵⁴. Negli studi che hanno incluso la PA diurna e notturna nello stesso modello statistico, la PA notturna è risultata un predittore più potente dell'outcome⁵⁴. Il rapporto notte/giorno è anch'esso un significativo predittore dell'outcome ed i pazienti con un ridotto calo pressorio notturno ($<10\%$ della PA media diurna o rapporto notte/giorno >0.9) presentano un aumentato rischio CV⁵⁴. Anche l'assenza del fenomeno del "dipping" e una PA media notturna più elevata rispetto a quella diurna sono associati ad un aumento considerevole del rischio⁷⁴. Paradossalmente, ci sono persino alcuni dati che documentano un aumentato rischio anche nei pazienti con "dipping" estremo⁷⁵, ma la scarsa prevalenza e riproducibilità di questo fenomeno rende incerta l'interpretazione dei dati.

Numerosi altri indici dotati di un certo valore prognostico possono essere ricavati dalle registrazioni dell'ABPM, fra cui la variabilità della PA delle 24h⁷⁶, il brusco rialzo pressorio al primo mattino ("morning surge")⁷⁷ e l'indice di rigidità arteriosa ambulatoria⁷⁸. Tuttavia, il valore predittivo addizionale fornito da tali indici deve ancora essere chiarito e, pertanto, devono essere considerati come strumenti di ricerca, privi attualmente di qualsiasi indicazione per l'impiego nella routine clinica.

Tabella 9. Definizione di ipertensione in relazione ai livelli di pressione arteriosa clinica, ambulatoria e domiciliare.

Categoria	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA clinica ^a	≥ 140	e/o	≥ 90
PA ambulatoria			
Diurna (o veglia) media	≥ 135	e/o	≥ 85
Notturna (o sonno) media	≥ 120	e/o	≥ 70
24h media	≥ 130	e/o	≥ 80
PA domiciliare media	≥ 135	e/o	≥ 85

PA, pressione arteriosa; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica.

^aSi intende la PA clinica convenzionale e non quella "unattended".

4.6 Vantaggi e svantaggi del monitoraggio ambulatorio e domiciliare della pressione arteriosa

Un vantaggio che accomuna l'ABPM e l'HBPM è quello che entrambe le metodiche consentono di porre diagnosi di ipertensione da camice bianco e ipertensione mascherata (v. sezione 4.7). I relativi vantaggi e svantaggi dei due tipi di monitoraggio pressorio sono indicati nella Tabella 10. Rispetto all'ABPM, l'HBPM offre il particolare vantaggio di essere molto meno costoso e quindi maggiormente disponibile, fornendo inoltre multiple misurazioni distribuite su più giorni, o su periodi ancora più lunghi, che possiedono una rilevanza clinica in quanto la variabilità della PA giorno per giorno può avere un valore prognostico indipendente⁷⁹. A differenza dell'ABPM, i dispositivi per l'HBPM non consentono generalmente di rilevare la PA durante le attività quotidiane e durante il sonno, ma grazie ad alcuni recenti perfezionamenti tecnici è probabile che in futuro sarà possibile rilevare la PA durante il sonno. Un'ulteriore considerazione riguarda il potenziale impatto di un'errata percezione circa l'affidabilità delle misurazioni all'HBPM fino a comportamenti ossessivi in alcuni rari casi, portando a privilegiare l'uso dell'ABPM quando siano necessarie rilevazioni pressorie al di fuori dell'ambiente medico. In linea generale, le due metodiche devono essere considerate complementari anziché alternative.

Malgrado i progressi compiuti negli ultimi 50 anni nell'ambito della misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico, restano ancora da chiarire alcuni aspetti fondamentali, primo fra tutti se la terapia guidata dall'HBPM/ABPM determini una maggiore riduzione della morbi-mortalità rispetto al trattamento guidato dalla rilevazione della PA clinica, che ha rappresentato la strategia diagnostica adottata finora in tutti i trial clinici di outcome.

4.7 Ipertensione da camice bianco e ipertensione mascherata

L'ipertensione da camice bianco si riferisce ad una condizione non trattata in cui la PA è elevata nello studio medico mentre è nella norma all'ABPM e/o HBPM⁸⁰. Viceversa, l'ipertensione mascherata identifica quei pazienti non trattati che mostrano valori pressori normali nello studio medico ma elevati all'ABPM

o HBPM⁸¹. Le espressioni "vera normotensione" e "ipertensione sostenuta" vengono usate quando sia la PA clinica che quella rilevata al di fuori dell'ambiente medico sono rispettivamente normali o alterate. Nell'ipertensione da camice bianco, l'"effetto camice bianco" sta ad indicare la differenza che si riscontra tra i valori più elevati della PA clinica e quelli più bassi della PA rilevata al di fuori dell'ambiente medico. Questo fenomeno viene per lo più imputato ad una reazione d'allarme alla misurazione della PA effettuata dal medico o dall'infermiere⁸², anche se è plausibile che siano coinvolti anche altri fattori⁸³.

Sia l'ipertensione da camice bianco che l'ipertensione mascherata erano inizialmente due espressioni che identificavano soggetti non ancora sottoposti a trattamento antipertensivo, mentre oggi sono utilizzate anche per descrivere le discrepanze tra PA clinica e PA rilevata al di fuori dell'ambiente medico osservate nei pazienti ipertesi già in trattamento, nei quali le definizioni di ipertensione mascherata non controllata (*masked uncontrolled hypertension*, MUCH) (nel caso di PA clinica controllata ma PA ambulatoria o domiciliare elevata) e di ipertensione da camice bianco non controllata (*white-coat uncontrolled hypertension*, WUCH) (in caso di PA clinica elevata ma PA ambulatoria o domiciliare nella norma) si contrappongono a quella di ipertensione sostenuta non controllata (*sustained uncontrolled hypertension*, SUCH)⁸⁴ (in caso di PA clinica e PA ambulatoria o domiciliare entrambe elevate).

L'effetto camice bianco viene utilizzato per descrivere la differenza tra PA clinica elevata e PA ambulatoria o domiciliare nella norma, sia in pazienti trattati che non trattati.

4.7.1 Ipertensione da camice bianco

L'ipertensione da camice bianco si riscontra nel 30-40% dei casi di PA clinica elevata (e in oltre il 50% nei soggetti molto anziani), con una prevalenza variabile a seconda degli studi. È più frequente con l'avanzare dell'età, nelle donne e nei non fumatori, mentre è meno frequente nei pazienti con HMOD, o quando la PA clinica viene determinata sulla base di ripetute misurazioni, o ancora quando la PA viene misurata in assenza di personale sanitario. L'effetto camice bianco può essere riscontrabile nei pazienti con qualsiasi grado di ipertensione (inclusa l'ipertensione resistente), ma con una prevalenza più elevata negli ipertesi di grado 1.

Tabella 10. Confronto tra monitoraggio ambulatorio e domiciliare della pressione arteriosa.

ABPM	HBPM
Vantaggi • Consente di identificare l'ipertensione da camice bianco e l'ipertensione mascherata • Ha un valore prognostico supportato da forti evidenze • Consente la rilevazione della PA notturna • Rileva le misurazioni in contesti di "real life" • Permette la caratterizzazione di fenotipi pressori aggiuntivi di rilevanza prognostica • Fornisce numerose informazioni con una singola sessione di monitoraggio, compresa la variabilità pressoria a breve termine	Vantaggi • Consente di identificare l'ipertensione da camice bianco e l'ipertensione mascherata • Poco costoso e ampiamente disponibile • Rileva le misurazioni a domicilio, in un contesto più rilassante rispetto allo studio medico • Comporta il coinvolgimento del paziente nella misurazione della PA • È facilmente ripetibile ed utilizzabile per lunghi periodi per valutare la variabilità pressoria giorno per giorno
Svantaggi • Costoso e non sempre disponibile • Può essere fastidioso	Svantaggi • Misura solamente la PA statica • Può comportare misurazioni inattendibili • Non consente la rilevazione della PA notturna^a

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; PA, pressione arteriosa.

^aSono stati messi a punto dei perfezionamenti tecnici per consentire la rilevazione pressoria notturna mediante HBPM.

L'HMOD è meno frequente nei soggetti con ipertensione da camice bianco rispetto a quelli con ipertensione sostenuta e studi recenti hanno documentato che il rischio di eventi CV associato all'ipertensione da camice bianco è anch'esso inferiore rispetto a quanto osservato nell'ipertensione sostenuta^{68,85,86}. Viceversa, rispetto ai soggetti con vera normotensione, nei pazienti con ipertensione da camice bianco si riscontra un'iperattività adrenergica⁸⁷, una maggiore prevalenza dei fattori di rischio metabolici e di danno d'organo asintomatico ed un rischio più elevato a lungo termine di diabete di nuova insorgenza e di progressione della condizione verso l'ipertensione sostenuta e l'IVS⁸². Inoltre, per quanto nell'ipertensione da camice bianco i valori pressori rilevati al di fuori dell'ambiente medico siano per definizione nella norma, questi tendono ad essere più elevati rispetto a quelli rilevabili nei soggetti con vera normotensione, il che renderebbe ragione dell'aumentato rischio di eventi CV nel lungo termine riportato in recenti studi su soggetti con ipertensione da camice bianco dopo aggiustamento per i fattori di rischio demografici e metabolici^{85,86,88-90}. È stato anche dimostrato che l'ipertensione da camice bianco determina un aumento del rischio CV nei pazienti anziani e in quelli affetti da ipertensione sistolica isolata⁹¹, con probabili ripercussioni cliniche⁶⁸. La diagnosi deve essere confermata sulla base di ripetute misurazioni della PA clinica ed extra-clinica, comprendendo un'accurata valutazione dei fattori di rischio e dell'HMOD. Si raccomanda di eseguire sia l'ABPM che l'HBPM per confermare l'ipertensione da camice bianco, in quanto sembrerebbe che i soggetti con normali valori pressori da entrambi i tipi di monitoraggio pressorio abbiano un rischio CV più basso (quasi analogo ai casi di normotensione sostenuta)⁸². Per le considerazioni relative al trattamento si rimanda alla sezione 8.4.

4.7.2 Ipertensione mascherata

L'ipertensione mascherata si riscontra in circa il 15% dei pazienti con normale PA clinica¹⁷, con una maggiore prevalenza nei soggetti giovani, di sesso maschile, fumatori, che praticano intensa attività fisica, o in conseguenza di un eccessivo consumo di alcool, ansia e stress lavorativo⁵⁴. Altri fattori che possono aumentare la prevalenza di ipertensione mascherata comprendono l'obesità, il diabete, la CKD, una storia familiare di ipertensione e una PA clinica nel range normale-alto¹⁷. L'ipertensione mascherata è associata a dislipidemia, alterazioni del metabolismo glucidico, HMOD⁹², attivazione adrenergica ed un aumentato rischio di sviluppare diabete o ipertensione sostenuta^{81,93}. Diverse metanalisi e studi recenti⁶⁸ hanno dimostrato che i soggetti con ipertensione mascherata hanno un rischio maggiore di eventi CV rispetto ai soggetti normotesi e un rischio analogo se non superiore rispetto ai pazienti con ipertensione sostenuta^{68,93-96}. Nei pazienti diabetici l'ipertensione mascherata è associata ad un aumentato rischio di eventi CV e renali, specialmente quando si verifica un innalzamento dei valori pressori nelle ore notturne^{95,97}.

4.8 Screening per l'identificazione dell'ipertensione arteriosa

Essendo prevalentemente asintomatica, l'ipertensione arteriosa può essere meglio identificata mediante programmi di screening strutturati a livello di popolazione o con rilevazioni pressorie opportunistiche. In occasione di programmi di screening strutturati rivolti alla popolazione generale, un allarmante numero di soggetti (>50%) non sapevano di es-

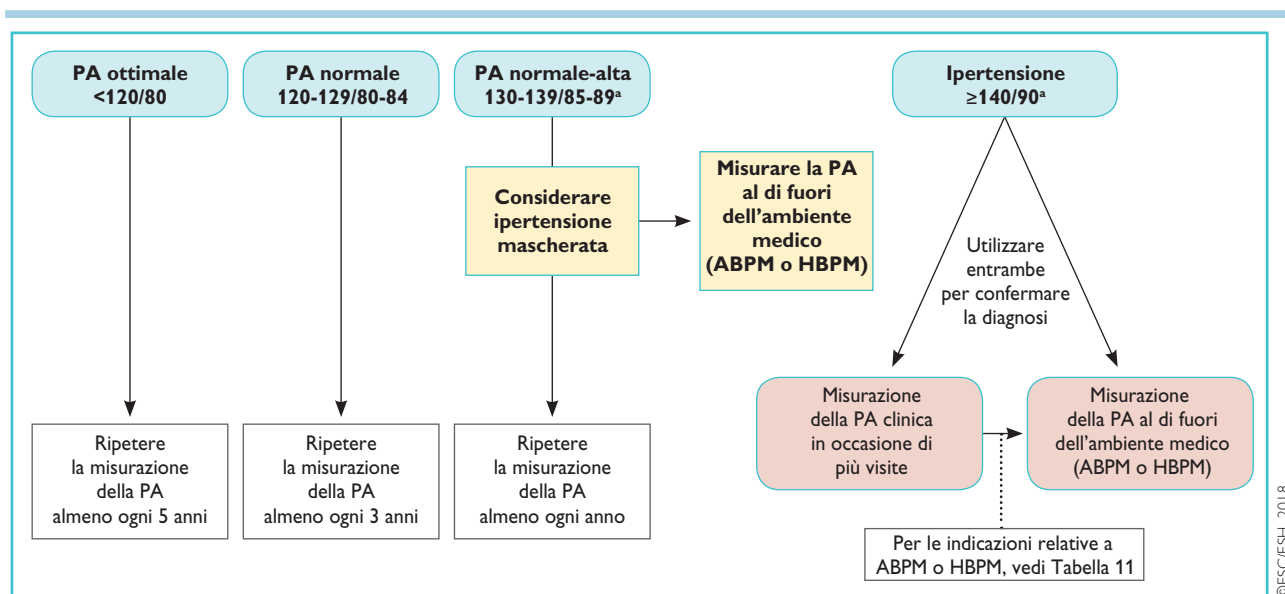
sere ipertesi^{12,98}. Queste percentuali così elevate di mancata identificazione dello stato ipertensivo si riscontrano in tutti i paesi del mondo presi in esame.

Ogni soggetto adulto deve avere la rilevazione dei valori di PA registrata nella cartella clinica e deve essere consapevole dei propri valori pressori, così come devono essere intrapresi regolarmente ulteriori interventi di screening, con una periodicità definita sulla base dei livelli di PA. Nei soggetti sani con PA clinica ottimale (<120/80 mmHg), la PA deve essere misurata almeno ogni 5 anni o più spesso quando ve ne sia l'opportunità. Nei pazienti con normali valori pressori (120-129/80-84 mmHg), la rilevazione deve essere effettuata almeno ogni 3 anni, mentre in quelli con PA normale-alta (130-139/85-89 mmHg) almeno una volta l'anno, tenuto conto dell'elevata incidenza di progressione verso l'ipertensione. Quanto indicato attiene anche ai soggetti con ipertensione mascherata.

4.9 Conferma della diagnosi di ipertensione arteriosa

I valori pressori possono essere estremamente variabili, pertanto la diagnosi di ipertensione non deve essere posta sulla base di una singola misurazione rilevata in occasione di una sola visita medica, a meno che la PA non risulti particolarmente elevata (es. ipertensione di grado 3) o vi sia chiara evidenza di HMOD (retinopatia ipertensiva con essudati ed emorragie, IVS, danno vascolare o renale). Nei restanti casi, che costituiscono la maggior parte, misurazioni ripetute ottenute in occasione di più visite sono state da sempre la strategia che si è consolidata nel tempo per confermare un persistente innalzamento dei valori pressori e per classificare lo stato ipertensivo nella pratica clinica e nei RCT. Il numero e la periodicità delle visite dipendono dalla gravità dell'ipertensione e sono inversamente correlati ad essa, per cui nei pazienti che mostrano un incremento piuttosto marcato dei valori pressori (ipertensione di grado 2 o superiore) sono indicate più visite ravvicinate (nell'arco di alcuni giorni o settimane) in base anche all'eventuale coesistenza di MCV o HMOD, mentre nei pazienti con valori pressori che ricadono nel range dell'ipertensione di grado 1, la periodicità delle misurazioni può essere estesa ad alcuni mesi, specie in presenza di basso rischio e quando non vi sia evidenza di HMOD. Durante tale periodo di misurazione della PA si valuta generalmente il rischio CV e si eseguono i test routinari di screening (v. sezione 3).

Quale strategia alternativa alle rilevazioni ripetute della PA, per confermare la diagnosi di ipertensione queste linee guida incentivano anche, quando logisticamente ed economicamente possibile, l'utilizzo delle misurazioni pressorie ottenute al di fuori dell'ambiente medico (HBPM e/o ABPM) (Figura 2)⁹⁹. Questo approccio è in grado di fornire ulteriori informazioni cliniche importanti, permettendo ad esempio di identificare l'ipertensione da camice bianco (v. sezione 4.7.1), che deve essere sospettata soprattutto nei soggetti senza evidenza di HMOD o MCV che presentano valori di PA clinica classificabili come ipertensione di grado 1¹⁰⁰ (Tabella 11). Particolarmente complessa è l'identificazione dell'ipertensione mascherata (v. sezione 4.7.2), di cui sono affetti più verosimilmente i soggetti con valori pressori nel range normale-alto e nei quali la determinazione della PA al di fuori dell'ambiente medico deve essere presa in considerazione per escluderne la presenza (Tabella 8). Le rilevazioni pressorie al di fuori dell'ambiente medico sono anche indicate in particolari situazioni (v. sezione 4.10 e Tabella 11).



© ESC/ESH 2018

Figura 2. Screening e diagnosi di ipertensione arteriosa.

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; PA, pressione arteriosa.

^aDopo aver identificato una determinata categoria di valori pressori, confermare l'incremento della PA con ripetute misurazioni della PA clinica in occasione di più visite oppure predisporre la rilevazione della PA al di fuori dell'ambiente medico per confermare la diagnosi di ipertensione.

4.10 Indicazioni cliniche per la misurazione della pressione arteriosa al di fuori dell'ambiente medico

L'uso della misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico, in particolare con HBPM e ABPM, per confermare la diagnosi di ipertensione è sempre più diffuso. Come detto in precedenza, questa strategia consente di ottenere importanti informazioni aggiuntive. Le indicazioni cliniche per la misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico sono riportate nella Tabella 11. L'HBPM è sempre più utilizzato dai pazienti per tenere monitorati i valori pressori, il che favorisce il loro coinvolgimento con favorevoli ricadute in termini di migliore aderenza al trattamento e migliore controllo pressorio^{61,101,102}. Probabilmente in futuro questi dispositivi diventeranno di uso comune data la crescente disponibilità ed i costi gradatamente minori.

4.11 Pressione arteriosa durante esercizio fisico e ad alta quota

L'esercizio dinamico e statico comporta un aumento dei valori pressori, più marcato per la PAS rispetto alla PAD¹⁰³, anche se solo la PAS può essere misurata accuratamente con metodica non invasiva. Attualmente non vi è consenso sui valori di PA normali in corso di esercizio fisico. L'aumento della PAS durante esercizio è correlato alla PA a riposo pre-esercizio, all'età, alla rigidità arteriosa e all'obesità addominale ed è in una certa misura maggiore nelle donne rispetto agli uomini e nei soggetti non allenati. Alcune evidenze indicano che un eccessivo innalzamento della PA durante esercizio è predittivo dello sviluppo di ipertensione, indipendentemente dai valori pressori a riposo¹⁰⁴. Ciononostante, l'impiego del test da sforzo non è raccomandato per la valutazione routinaria dell'ipertensione in ragione dei suoi numerosi limiti, fra cui la mancanza di definizioni e metodi standardizzati. È importante sottolineare che, ad eccezione dei soggetti con valori pressori molto ele-

vati (ipertensione di grado 3), i pazienti o gli atleti con ipertensione trattata o meno non devono essere scoraggiati dal praticare regolarmente l'attività fisica, soprattutto l'esercizio di tipo aerobico, per i suoi effetti benefici sulla riduzione dei valori pressori quale parte integrante delle modifiche dello stile di vita (v. sezione 7.4.1).

Tabella 11. Indicazioni cliniche per il monitoraggio domiciliare e ambulatorio della pressione arteriosa.

Condizioni che più frequentemente si associano ad ipertensione da camice bianco, ad esempio:

- Ipertensione di grado 1 alla PA clinica
- Marcato innalzamento della PA clinica in assenza di HMOD

Condizioni che più frequentemente si associano ad ipertensione mascherata, ad esempio:

- PA clinica nel range normale-alto
- Normale PA clinica nei soggetti con HMOD o ad alto rischio CV globale

Ipotensione posturale o post-prandiale in pazienti trattati e non trattati

Valutazione dell'ipertensione resistente

Valutazione del controllo pressorio, in particolare nei pazienti ipertesi trattati ad alto rischio

Abnorme risposta pressoria all'esercizio fisico

In presenza di marcata variabilità della PA clinica

Valutazione dei sintomi compatibili con l'ipotensione in corso di trattamento

Indicazioni specifiche per ABPM piuttosto che per HBPM:

- Valutazione dei valori pressori notturni e del profilo "dipping" (es. sospetto di ipertensione notturna, come nei pazienti con apnee notturne, CKD, diabete, ipertensione endocrina o disfunzione autonoma)

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; CKD, nefropatia cronica; CV, cardiovascolare; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; PA, pressione arteriosa.

TASK FORCE ESC/ESH PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

È stato documentato che, per effetto di una serie di fattori fra cui l'attivazione del sistema nervoso simpatico, la PA aumenta con l'esposizione ad alta quota, in particolare oltre i 3000m se non anche oltre i 2000m¹⁰⁵. I pazienti con ipertensione di grado 2 che presentano un aumentato rischio CV devono monitorare i valori pressori prima e durante l'esposizione ad alta quota (>2500m); quelli con ipertensione di grado 1 che ricevono un'adeguata terapia farmacologica possono verosimilmente raggiungere quote anche molto elevate (>4000m); infine, i pazienti con ipertensione grave non controllata (di grado 3) devono evitare l'esposizione ad altissima quota¹⁰⁵.

4.12 Pressione aortica centrale

Diverse metodiche consentono di derivare la PA aortica (PA centrale) dalla misurazione pressoria a livello periferico utilizzando appositi algoritmi^{106,107}. Alcuni studi e metanalisi hanno dimostrato che nei pazienti ipertesi la PA centrale ha un valore predittivo per gli eventi CV e che i farmaci antipertensivi possono esercitare effetti differenti sulla PA centrale rispetto alla PA brachiale¹⁰⁸. Il valore prognostico incrementale della PA centrale rispetto alla misurazione convenzionale della PA clinica resta tuttavia ancora da chiarire¹⁰⁹. Un'eccezione può essere costituita dall'ipertensione sistolica isolata nei giovani, in cui la PA periferica può essere esageratamente elevata a fronte di normali valori di PA centrale. Questo si verifica in una limitata percentuale di soggetti di giovane età, in particolare di sesso maschile, ma non è del tutto chiaro se tali pazienti presentino un rischio più basso rispetto a quanto indicherebbero i valori di PA brachiale^{110,111}.

5. VALUTAZIONE CLINICA E DEL DANNO D'ORGANO MEDIATO DALL'IPERTENSIONE NEI PAZIENTI IPERTESI

5.1 Valutazione clinica

La valutazione clinica ha lo scopo di stabilire la diagnosi e il grado dell'ipertensione, di effettuare uno screening delle potenziali cause secondarie dell'ipertensione, di identificare i fattori che possono contribuire allo sviluppo di ipertensione (stile di vita, terapie concomitanti, anamnesi familiare), di individuare la coesistenza di fattori di rischio CV (compresi lo stile di vita e l'anamnesi familiare) o di altre patologie, e di accertare l'eventuale presenza di HMOD o di malattie CV, cerebrovascolari o renali.

5.2 Anamnesi

Una anamnesi accurata (Tabella 12) deve prevedere la raccolta delle seguenti informazioni:

- quando è stata posta inizialmente la diagnosi di ipertensione, annotando anche screening medici pregressi, ospedalizzazioni, ecc.,
- valori pressori attuali e pregressi,
- terapia antipertensiva attuale e pregressa,
- anamnesi familiare di ipertensione, MCV, ictus o patologia renale,
- stile di vita, ivi inclusi: livello di attività fisica, variazioni del peso corporeo, abitudini alimentari, anamnesi tabagica, consumo di alcool, uso di droghe a scopo ricreativo, anamnesi dei disturbi del sonno e impatto di eventuali terapie sulla funzione sessuale,

Misurazione della pressione arteriosa

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomandano programmi di screening per l'ipertensione. Ogni soggetto adulto (≥18 anni) deve avere la rilevazione dei valori di PA registrata nella cartella clinica ed essere consapevole dei propri valori pressori ^{12,98} .	I	B
• Se la PA rimane ottimale, è indicata un'ulteriore misurazione almeno ogni 5 anni.	I	C
• Se la PA rimane nella norma, è indicata un'ulteriore misurazione almeno ogni 3 anni.	I	C
• Se la PA rimane nel range normale-alto, è raccomandata un'ulteriore misurazione almeno ogni anno.	I	C
• Nei pazienti di età >50 anni deve essere preso in considerazione uno screening della PA clinica più frequente, a prescindere dalla categoria di PA, in ragione del marcato aumento della PAS che si osserva con l'avanzare dell'età.	Ila	C
Si raccomanda di misurare la PA clinica su entrambe le braccia almeno in occasione della prima visita, in quanto una differenza nei valori pressori di oltre 15 mmHg fra le due braccia è indicativa di malattia aterosclerotica ed è associata ad aumentato rischio CV ⁴⁵ .	I	A
Nel caso di differenze nei valori pressori rilevati alle due braccia, si raccomanda di effettuare le successive misurazioni sul braccio con la pressione più elevata.	I	C
Si raccomanda di basare la diagnosi di ipertensione su:		
• Ripetute misurazioni della PA clinica in occasione di più visite, fatta eccezione per i casi di ipertensione severa (di grado 3 e specie nei pazienti ad alto rischio). Ad ogni visita devono essere effettuate tre rilevazioni a distanza di 1-2 min, seguite da ulteriori misurazioni se le prime due differiscono di oltre 10 mmHg, registrando la PA media delle ultime due rilevazioni.	I	C
Oppure		
• Misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico mediante ABPM e/o HBPM quando logisticamente ed economicamente possibile.	I	C
La misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico (con ABPM o HBPM) è raccomandata in maniera specifica per determinate indicazioni cliniche, ad es. per identificare l'ipertensione da camice bianco e l'ipertensione mascherata, per quantificare gli effetti del trattamento e per individuare le possibili cause di effetti collaterali ^{17,54,62,68,72} (es. ipotensione sintomatica).	I	A
In tutti i pazienti ipertesi si raccomanda di rilevare la frequenza cardiaca a riposo mediante palpazione del polso e ricercare l'eventuale presenza di aritmie come la FA ^{20,47} .	I	C
Possono essere presi in considerazione altri parametri e indici pressori (pressione pulsatoria, variabilità pressoria, PA durante esercizio e PA centrale) anche se attualmente non sono utilizzati di routine nella pratica clinica ma in alcune situazioni possono fornire utili informazioni aggiuntive e rappresentano dei validi strumenti di ricerca.	Ilb	C

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; CV, cardiovascolare; FA, fibrillazione atriale; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Tabella 12. Informazioni fondamentali da raccogliere all'anamnesi personale e familiare.

Fattori di rischio
Anamnesi personale e familiare di ipertensione, MCV, ictus e malattia renale
Anamnesi personale e familiare di fattori di rischio associati (es. ipercolesterolemia familiare)
Abitudine al fumo
Abitudini alimentari e introito di sale
Consumo di alcool
Mancanza di esercizio fisico/stile di vita sedentario
Storia di disfunzione erettile
Anamnesi del sonno, roncopatia, apnea del sonno (informazioni anche dal compagno)
Ipertensione pregressa in gravidanza/preeclampsia
Anamnesi e sintomi di HMOD, MCV, ictus e malattia renale
Cervello e occhi: mal di testa, vertigini, sincope, visione alterata, TIA, deficit sensoriali o motori, ictus, rivascolarizzazione carotidea, disturbi cognitivi, demenza (nell'anziano)
Cuore: dolore toracico, mancanza di respiro, edema, infarto miocardico, rivascolarizzazione coronarica, sincope, storia di palpitazioni, aritmie (in particolare FA), scompenso cardiaco
Rene: sete, poliuria, nicturia, ematuria, infezioni delle vie urinarie
Arterie periferiche: estremità fredde, claudicatio intermittens, assenza di dolore ai piedi, dolore a riposo, rivascolarizzazione periferica
Anamnesi personale o familiare di CKD (es. rene policistico)
Anamnesi di possibile ipertensione secondaria
Insorgenza precoce (<40 anni) di ipertensione di grado 2 o 3, o sviluppo improvviso di ipertensione o rapido peggioramento dei valori pressori nei pazienti di età più avanzata
Anamnesi di malattia renale/delle vie urinarie
Abuso di droghe/sostanze a scopo ricreativo/terapie concomitanti; corticosteroidi, vasocostrittori nasali, chemioterapia, yohimbina, liquirizia
Ripetuti episodi di sudorazione, mal di testa, ansia o palpitazioni, indicativi di feocromocitoma
Anamnesi di ipokaliemia spontanea o indotta da diuretici, episodi di debolezza muscolare e tetania (iperaldosteronismo)
Sintomi suggestivi di malattia tiroidea o iperparatiroidismo
Storia di gravidanza pregressa o attuale ed uso di contraccettivi orali
Storia di apnee notturne
Trattamento farmacologico antipertensivo
Terapia antipertensiva pregressa o attuale, inclusa efficacia ed intolleranza a precedenti farmaci
Aderenza alla terapia

CKD, nefropatia cronica; FA, fibrillazione atriale; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; MCV, malattia cardiovascolare; TIA, attacco ischemico transitorio.

- anamnesi di concomitanti fattori di rischio CV,
- dettagli e sintomi delle comorbidità attuali e pregresse,
- anamnesi specifica di potenziali cause secondarie dell'ipertensione (v. sezione 8.2),
- anamnesi di precedenti gravidanze ed uso di contraccettivi orali,
- menopausa e terapia ormonale sostitutiva,
- consumo di liquirizia,
- uso di farmaci che possono avere un effetto pressorio.

5.3 Esame obiettivo e indagini cliniche

L'esame obiettivo fornisce importanti indicazioni sulle potenziali cause di ipertensione secondaria, sui segni di comorbidità e sull'HMOD. La PA clinica e la frequenza cardiaca devono essere misurate secondo quanto riassunto nella sezione 4. Per confermare la diagnosi di ipertensione sono necessarie generalmente ripetute rilevazioni della PA clinica, a meno che non venga utilizzato l'HBPM o l'ABPM (v. sezione 4).

Nella Tabella 13 sono specificati i requisiti di un accurato esame obiettivo, che andranno adattati in relazione alla gravità dell'ipertensione e alla situazione clinica, mentre nella Tabella 14 sono indicate le indagini cliniche di routine da eseguire.

Tabella 13. Step fondamentali dell'esame obiettivo.

Habitus
Peso e altezza misurati con una scala calibrata, con calcolo del BMI
Circonferenza vita
Segni di HMOD
Valutazione neurologica e stato cognitivo
Esame del fundus oculi per la ricerca di retinopatia ipertensiva
Palpazione e auscultazione cardiaca e carotidea
Palpazione delle arterie periferiche
Confronto dei valori pressori rilevati alle due braccia (almeno una volta)
Ipertensione secondaria
Ispezione della cute: macchie caffè-latte della neurofibromatosi (feocromocitoma)
Palpazione dei reni per rilevare segni di ingrossamento renale (rene policistico)
Auscultazione cardiaca e renale per rilevare la presenza di soffi o rumori indicativi di coartazione aortica o ipertensione renovascolare
Palpazione dei polsi radiale e femorale per identificare un ritardo radio-femorale nei casi di coartazione aortica
Segni della sindrome di Cushing o di acromegalia
Segni di malattia tiroidea

BMI, indice di massa corporea; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione.

Tabella 14. Workup di routine per la valutazione dei pazienti ipertesi.

Test laboratoristici di routine
Emoglobina e/o ematocrito
Glicemia a digiuno ed emoglobina glicata
Profilo lipidico: colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL
Trigliceridemia
Potassiemia e sodiemia
Uricemia
Creatininemia ed eGFR
Test di funzionalità epatica
Esame delle urine: esame microscopico; stick urine per proteinuria o, meglio, rapporto albumina/creatinina
ECG a 12 derivazioni

ECG, elettrocardiogramma; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata.

5.4 Valutazione del danno d'organo mediato dall'ipertensione

Per HMOD si intendono le alterazioni funzionali e/o strutturali a livello vascolare e degli organi bersaglio (cuore, vasi, cervello, occhi e rene) causate da un'elevazione dei valori pressori. L'HMOD rappresenta un marker di MCV preclinica o asintomatica e si riscontra frequentemente nei pazienti con ipertensione severa o di lunga durata, ma può verificarsi anche in presenza di stati ipertensivi meno gravi. L'impiego sempre più diffuso delle metodiche di imaging ha fatto sì che tale condizione sia sempre più facilmente identificabile nei pazienti asintomatici⁴³. La presenza di HMOD comporta un aumento del rischio CV, in particolar modo quando sono coinvolti più organi^{16,113,114}. Alcune forme di HMOD sono reversibili con la terapia antipertensiva, specie se instaurata precocemente, ma nei casi di ipertensione di lunga durata l'HMOD può diventare irreversibile anche quando i valori pressori sono ben controllati^{115,166}. Il trattamento antipertensivo è comunque importante in quanto può rallentare la progressione dell'HMOD, riducendo l'elevato rischio CV che contraddistingue questi pazienti¹¹⁶. In alcuni paesi la limitatezza dei presidi tecnologici e delle risorse economiche può costituire un impedimento alla ricerca dell'HMOD, tuttavia si raccomanda di eseguire lo screening di base per l'HMOD in tutti i pazienti ipertesi, effettuando una valutazione ancor più accurata laddove la presenza di HMOD può condizionare le decisioni terapeutiche. Le indagini da effettuare per la ricerca dell'HMOD sono elencate nella Tabella 15.

5.4.1 Il danno d'organo mediato dall'ipertensione nella stratificazione del rischio del paziente iperteso

Come illustrato nella sezione 3, i pazienti ipertesi affetti da MCV nota, diabete, CKD, ipertensione di grado 3 o elevata colesterolemia (es. ipercolesterolemia familiare) sono da considerarsi automaticamente a rischio CV alto o molto alto (con un rischio di eventi fatali $\geq 10\%$), pertanto la presenza di HMOD difficilmente potrà condizionare la scelta del trattamento dato che in questi pazienti devono comunque essere implementati gli interventi sullo stile di vita, nonché una terapia con farmaci antipertensivi, statine e in alcuni casi antiaggreganti piastrinici (v. sezione 9).

L'identificazione di HMOD ha fondamentalmente il potenziale vantaggio di contribuire a riclassificare i pazienti in una categoria di rischio superiore, da basso a moderato o da moderato ad alto, rispetto a quanto stimato utilizzando il sistema SCORE¹¹⁷, anche se l'impatto preciso della presenza di HMOD¹¹⁴ in tale riclassificazione resta ancora da definire chiaramente. Per il calcolo del rischio, nel sistema SCORE sono già presi in considerazione i valori di PAS, e quindi il grado di ipertensione; inoltre, la presenza di CKD e malattia vascolare ai test di imaging viene già collocata nella categoria di rischio alto o molto alto (Tabella 5). La riclassificazione del rischio sulla base del riscontro di HMOD può rivelarsi estremamente importante non solo nei pazienti ipertesi di mezza età, molti dei quali verrebbero a ricadere nella categoria di rischio moderato se non superiore, ma anche nei pazienti ipertesi più giovani che sono automaticamente classificati a basso rischio

Tabella 15. Valutazione del danno d'organo mediato dall'ipertensione.

Indicazione e interpretazione	
Screening di base per HMOD	
ECG a 12 derivazioni	Per identificare la presenza di IVS o di altre possibili alterazioni cardiache e per documentare la frequenza cardiaca e il ritmo cardiaco
Rapporto albumina/creatinina urinaria	Per identificare un aumento dell'escrezione di albumina indicativo di possibile malattia renale
Creatinina sierica e eGFR	Per identificare l'eventuale presenza di malattia renale
Fundoscopia	Per identificare la presenza di retinopatia ipertensiva, in particolare nei pazienti con ipertensione di grado 2 e 3
Screening specifico per HMOD	
Ecocardiografia	Per valutare la struttura e la funzione cardiaca ai fini della scelta del trattamento
Ecografia delle arterie carotidi	Per determinare la presenza di stenosi o placche carotidee, in particolare nei pazienti con malattia cerebrovascolare o malattia vascolare in altri distretti
Ecografia addominale ed eco-color Doppler	• Per valutare le dimensioni e la struttura dei reni (es. formazione di cicatrici) ed escludere l'ostruzione renale quale possibile causa di CKD e ipertensione • Per valutare l'aorta addominale al fine di evidenziare la presenza di aneurisma e malattia vascolare • Per valutare le ghiandole surrenali al fine di evidenziare la presenza di adenoma o feocromocitoma (per un accertamento più approfondito sono preferibili la TC o la RM); in caso di screening per ipertensione secondaria si rimanda alla sezione 8.2 • Eco-color Doppler delle arterie renali per la ricerca di malattia renovascolare, in particolare quando i reni presentano dimensioni asimmetriche
PWV	È un indice di rigidità aortica e di sottostante aterosclerosi
ABI	Per la ricerca di LEAD
Test di funzionalità cognitiva	Per valutare lo stato cognitivo dei pazienti con sintomi suggestivi di alterata funzione cognitiva
Imaging cerebrale	Per valutare la presenza di danno cerebrale ischemico o emorragico, in particolare nei pazienti con storia di malattia cerebrovascolare o decadimento cognitivo

ABI, indice caviglia-braccio; CKD, nefropatia cronica; ECG, elettrocardiogramma; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; LEAD, arteriopatia degli arti inferiori; PWV, velocità dell'onda di polso; RM, risonanza magnetica; TC, tomografia computerizzata.

dal sistema SCORE. Inoltre, l'identificazione di HMOD nei giovani pazienti con ipertensione di grado 1 fornisce un'evidenza inequivocabile del danno indotto dall'ipertensione, ponendo le basi per l'indicazione alla terapia antipertensiva in quei soggetti che potrebbero essere riluttanti al trattamento. Allo stesso modo, la presenza di HMOD in un paziente con valori pressori nel range normale-alto costituirebbe il razionale per l'adozione di una terapia con farmaci antipertensivi.

Un'altra considerazione importante riguarda la possibilità che determinate manifestazioni di HMOD (es. IVS o CKD) possano influire sulla scelta della terapia antipertensiva. Questo aspetto, ritenuto rilevante nella precedente edizione di queste linee guida¹⁷, viene adesso considerato un aspetto più marginale. Nei pazienti che verosimilmente presentano HMOD (cioè quelli ad alto rischio con ipertensione di grado 1 o con ipertensione di grado 2-3), viene raccomandato di iniziare un trattamento di combinazione con due farmaci, generalmente un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (ARB) in associazione ad un calcioantagonista o un diuretico tiazidico, in quanto ritenuto il trattamento ottimale per qualsiasi forma di HMOD (v. sezione 7).

5.5 Caratteristiche del danno d'organo mediato dall'ipertensione

5.5.1 Cuore

Nei pazienti ipertesi, un sovraccarico cronico del ventricolo sinistro può portare allo sviluppo di IVS, alterato rilasciamento ventricolare sinistro (VS), dilatazione dell'atrio sinistro, un aumentato rischio di aritmie, in particolare FA, e un aumentato rischio di scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata (*heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF) o ridotta (*heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF).

5.5.1.1 Elettrocardiogramma

Un elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni deve essere parte degli esami di routine per tutti i pazienti ipertesi, anche se la sua sensibilità nel rilevare l'IVS è bassa e varia in rapporto al peso corporeo. Il riscontro di IVS all'ECG ha un valore prognostico indipendente, anche dopo aggiustamento per altri fattori di rischio CV e per la massa VS rilevata all'ecocardiografia¹¹⁸. Oltre alla presenza di IVS, anche un quadro di "stiramento" (*strain*) all'ECG è associato ad un rischio più elevato¹¹⁹. La prevalenza di IVS all'ECG aumenta con la severità dell'ipertensione¹²⁰. I criteri elettrocardiografici comunemente impiegati per l'identificazione di IVS sono riportati nella Tabella 16.

Tabella 16. Criteri elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra più comunemente utilizzati e relativi valori cut-off.

Criteri di voltaggio all'ECG	Criteri per IVS
$S_{V1} + R_{V5}$ (criterio di Sokolow-Lyon)	>35 mm
Onda R in aVL	≥11 mm
$S_{V3} + R_{aVL}$ (voltaggio di Cornell) ^a	>28 mm (uomini)
Prodotto del voltaggio di Cornell x durata del QRS ^b	>20 mm (donne) >2440 mm·ms

ECG, elettrocardiogramma; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra.

^aSomma dei voltaggi nelle derivazioni precordiali e periferiche.

^bIn mm·ms.

In ragione della sua scarsa sensibilità, l'ECG non consente di escludere la presenza di IVS. Quando la scelta del trattamento può essere condizionata da informazioni dettagliate sulla struttura e funzione cardiaca, si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico. Il riscontro di IVS all'ECG può essere utilizzato per monitorarne le variazioni nel corso del follow-up nei pazienti sia trattati che non trattati^{121,122}.

5.5.1.2 Ecocardiografia transtoracica

Il riscontro di IVS all'ecocardiografia costituisce un forte predittore di mortalità tanto nei pazienti ipertesi quanto nella popolazione generale^{123,124}, mentre la sua regressione per effetto della terapia antipertensiva si associa ad un miglioramento della prognosi¹²⁵. L'ecocardiografia transtoracica (ETT) bidimensionale consente di ottenere informazioni anche sulla geometria VS, sul volume atriale sinistro, sulle dimensioni della radice aortica, sulla funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, sulla funzione di pompa e sull'impedenza in efflusso^{123,126,127}. Resta da definire se, in aggiunta all'evidenza di un'aumentata massa VS e di dilatazione dell'atrio sinistro, anche altri parametri possono rivelarsi utili ai fini della stratificazione del rischio CV^{123,126,128}. I valori soglia di riferimento per la definizione di IVS all'ecocardiografia sono riportati nella Tabella 17.

L'ETT tridimensionale è una metodica che consente una valutazione quantitativa maggiormente attendibile¹²⁹, soprattutto in riferimento a massa¹³⁰, volumi e frazione di eiezione del ventricolo sinistro, e offre una migliore riproducibilità rispetto all'ETT bidimensionale, anche se il valore prognostico delle informazioni ottenibili risulta meno validato¹³¹. Per ulteriori dettagli sull'impiego dell'ecocardiografia negli stati ipertensivi si rimanda alla voce⁴³. La risonanza magnetica (RM) cardiaca rappresenta il "gold standard" per la valutazione anatomica e funzionale delle camere cardiache¹³²⁻¹³⁴.

Nei pazienti ipertesi, le alterazioni della geometria VS sono associate frequentemente a disfunzione diastolica^{127,135}, la cui valutazione può essere integrata con Doppler transmitralico e tissutale¹³⁶. I pazienti con ipertensione spesso presentano anche un aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro, che comporta un rischio più elevato di eventi CV avversi^{128,137} e di FA¹³⁸ ed è correlato a disfunzione diastolica^{139,140}. Nel corso del workup diagnostico per l'ipertensione secondaria, deve essere acquisita anche una proiezione soprasternale per escludere la presenza di coartazione aortica¹⁴¹.

5.5.2 Vasi

5.5.2.1 Arterie carotidi

L'ispessimento mio-intimale (*intima-media thickness*, IMT) quantificato all'ecografia delle arterie carotidi e/o la presenza di placche sono fattori predittivi di rischio CV^{42,142}. Questo è vero sia per i valori di IMT alla biforcazione carotidea (che riflettono principalmente l'aterosclerosi) che per i valori di IMT a livello dell'arteria carotide comune (che riflettono principalmente l'ipertrofia correlata all'ipertensione). Un IMT carotideo >0.9 è considerato un valore patologico¹⁴³, sebbene il limite superiore di normalità sia variabile a seconda dell'età. La presenza di placche carotidee, definita da un IMT ≥1.5 o da un ispessimento focale di 0.5 mm o del 50% rispetto ai valori adiacenti di IMT¹⁴⁴, ha un forte valore predittivo per l'occorrenza sia di ictus che di infarto miocardico, indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio CV^{42,142}, e conferisce un'accuratezza prognostica maggiore rispetto

Tabella 17. Definizioni ecocardiografiche di ipertrofia ventricolare sinistra, geometria concentrica, dimensioni del ventricolo sinistro e dilatazione dell'atrio sinistro.

Parametro	Misura	Valori soglia
IVS	Massa VS/altezza ^{2,7} (g/m ^{2,7})	>50 (uomini) >47 (donne)
IVS ^a	Massa VS/BSA (g/m ²)	>115 (uomini) >95 (donne)
Geometria concentrica VS	RWT	≥0.43
Dimensioni VS	Diametro telediastolico VS/altezza (cm/m)	>3.4 (uomini) >3.3 (donne)
Dimensioni atrio sinistro (forma ellittica)	Volume atrio sinistro/altezza ² (ml/m ²)	>18.5 (uomini) >16.5 (donne)

BSA, superficie corporea; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; RWT, spessore relativo di parete; VS, ventricolo sinistro.

^aLa massa VS normalizzata per BSA può essere utilizzata nei pazienti normopeso.

all'IMT nel predire lo sviluppo di infarto miocardico¹⁴⁵. Sebbene il riscontro di placche carotidee determini automaticamente una riclassificazione dei pazienti a rischio intermedio nella categoria ad alto rischio^{146,147}, l'imaging carotideo non è tuttavia raccomandato quale indagine di routine a meno che non sia clinicamente indicato [vale a dire in presenza di soffio carotideo, pregresso attacco ischemico transitorio (*transient ischemic attack*, TIA) o malattia cerebrovascolare, o quale parte integrante della valutazione dei pazienti con evidenza di malattia vascolare].

5.5.2.2 Velocità dell'onda di polso

La rigidità delle grandi arterie costituisce il principale determinante fisiopatologico dell'ipertensione sistolica isolata e dell'aumento della pressione pulsatoria associato all'età¹⁴⁸. La velocità dell'onda di polso (*pulse wave velocity*, PWV) carotido-femorale rappresenta il "gold standard" per la misurazione della rigidità delle grandi arterie¹⁴⁹, i cui valori di riferimento sono disponibili per la popolazione sana e per i pazienti ad aumentato rischio CV¹⁵⁰. Un valore di PWV >10 m/s è stato considerato una stima conservativa di alterazioni significative della funzione aortica nei pazienti ipertesi di mezza età¹⁴⁹. Diversi studi hanno confermato il valore predittivo incrementale della PWV, in aggiunta e indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio, incluso il sistema SCORE e il Framingham risk score¹⁵¹. Ciononostante, la misurazione routinaria della PWV non è di comune impiego e non è raccomandata nella pratica quotidiana.

5.5.2.3 Indice caviglia-braccio

L'indice caviglia-braccio (*ankle-brachial index*, ABI) può essere misurato sia con apparecchi automatici, sia con un Doppler ad onda continua e uno sfigmomanometro. Un basso valore di ABI (<0.9) è indicativo di arteriopatia degli arti inferiori (*lower extremity artery disease*, LEAD) ed in generale di aterosclerosi avanzata¹⁵², oltre ad avere un valore predittivo di eventi CV¹⁵³ essendo associato ad un raddoppio circa della mortalità CV a 10 anni e di eventi coronarici maggiori se confrontato con la percentuale complessiva in ciascuna categoria di rischio Framingham¹⁵³. Anche quando asintomatica e identificata da un basso valore di ABI, la LEAD è associata negli uomini ad un'elevata incidenza di morbidità e mortalità CV che si aggira intorno al 20% a 10 anni. L'uso

routinario dell'ABI non è raccomandato nei pazienti ipertesi ma deve essere preso in considerazione nei soggetti con sintomi o segni di LEAD o a rischio moderato nei quali un test positivo comporterebbe una loro riclassificazione nella categoria ad alto rischio.

5.5.3 Rene

L'ipertensione costituisce, dopo il diabete, la seconda causa di CKD, ma può anche rappresentare la prima manifestazione di malattia renale primaria asintomatica. Un'alterazione della funzionalità renale viene per lo più identificata da un aumento della concentrazione di creatinina sierica, un indice tuttavia poco sensibile in quanto l'elevazione dei valori si riscontra solo in seguito ad una marcata compromissione della funzione renale. Inoltre, la riduzione dei valori pressori ottenuta con la terapia antipertensiva spesso determina un aumento anche del 20-30% dei livelli di creatinina sierica, soprattutto quando vengono somministrati i bloccanti del sistema renina-angiotensina (SRA), che generalmente non è espressione di danno renale manifesto ma di un peggioramento solo funzionale, il cui significato clinico a lungo termine resta da definire^{155,156}. La diagnosi di danno renale indotto dall'ipertensione si basa sul riscontro di una ridotta funzione renale e/o di albuminuria. La CKD viene classificata sulla base della velocità di filtrazione glomerulare stimata (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR), calcolata tramite la formula della Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration del 2009¹⁵⁷.

Il rapporto albumina/creatinina (*albumin:creatinine ratio*, ACR), misurato su un campione estemporaneo delle urine (preferibilmente del mattino), rappresenta il metodo preferenziale per quantificare l'escrezione urinaria di albumina. Una progressiva riduzione dei valori di eGFR ed un aumento dell'albuminuria suggeriscono un graduale peggioramento della funzione renale e sono entrambi fattori predittivi indipendenti e additivi di aumentato rischio CV e dello sviluppo di malattia renale¹⁵⁸.

In tutti i pazienti ipertesi devono essere rilevati i valori di eGFR, creatinina sierica e ACR e, qualora venga posta diagnosi di CKD, le relative determinazioni devono essere effettuate almeno una volta l'anno¹⁵⁹. Uno stick urine negativo, a differenza di normali valori di ACR, non esclude la presenza di albuminuria¹⁶⁰.

5.5.4 Retinopatia ipertensiva

Il valore prognostico della retinopatia ipertensiva all'esame fundoscopico è stato ampiamente documentato¹⁶¹. L'identificazione di emorragie retiniche, microaneurismi, essudati duri, spot cotonosi e papilledema ha un'elevata riproducibilità ed è indicativa di severa retinopatia ipertensiva, con un elevato valore predittivo per la mortalità^{161,162}. Viceversa, il riscontro di incroci di arteriole sia focali che generalizzati e di incroci artero-venosi nelle fasi precoci della retinopatia ipertensiva ha un limitato valore predittivo¹⁶³, oltre ad una scarsa riproducibilità inter- e intraosservatore, anche nel caso di operatori esperti¹⁶⁴. L'esame fundoscopico deve essere eseguito nei pazienti con ipertensione di grado 2 e 3 o nei pazienti ipertesi diabetici, i quali tendono più frequentemente a sviluppare una significativa retinopatia. La fundoscopia può essere presa in considerazione anche in altri pazienti ipertesi. Il crescente affermarsi di nuove tecnologie per la visualizzazione del fundus oculi tramite smartphone dovrebbe tradursi in un impiego maggiormente routinario della fundoscopia¹⁶⁵.

5.5.5 Cervello

L'ipertensione è associata ad un'aumentata prevalenza di danno cerebrale, le cui manifestazioni cliniche acute più devastanti sono l'ictus e il TIA. Nella fase asintomatica, il danno cerebrale può essere rilevato alla RM sulla base del riscontro di iperintensità della materia bianca, microinfarti silenti (la maggior parte dei quali sono piccoli e profondi, cioè sono infarti lacunari), microsanguiamenti e atrofia cerebrale^{166,167}. La presenza di iperintensità della materia bianca e di infarti silenti è associata ad un aumentato rischio di ictus e di decadimento cognitivo dovuto a demenza vascolare di tipo degenerativo¹⁶⁶⁻¹⁶⁹. La disponibilità e il costo non permettono un uso su larga scala della RM per la valutazione dei pazienti ipertesi, ma l'iperintensità della materia bianca e gli infarti cerebrali silenti devono essere sospettati in tutti gli ipertesi con disturbi neurologici, deficit cognitivo ed in particolare con perdita di memoria^{168,169}. Un'anamnesi familiare di emorragia cerebrale verificatasi durante la mezza età e di demenza precoce deve indurre ad eseguire una RM. Essendo i disturbi cognitivi nell'anziano, almeno in parte, correlati all'ipertensione, i test cognitivi devono essere presi in considerazione nella valutazione clinica dei pazienti ipertesi con storia suggestiva di disturbo cognitivo precoce. Il

metodo più utilizzato nei trial clinici è il Mini-Mental State Examination, che sta tuttavia lasciando il posto ad altri test cognitivi più sofisticati che si prestano maggiormente all'uso nelle visite mediche di routine¹⁷⁰.

5.6 Regressione del danno d'organo mediato dall'ipertensione e riduzione del rischio cardiovascolare mediante trattamento antipertensivo

Come riportato in precedenza, la valutazione dell'HMOD può rivestire un ruolo nella stratificazione del rischio dei pazienti ipertesi. Alcune analisi post-hoc hanno evidenziato che la regressione di alcune (ma non tutte) manifestazioni di HMOD asintomatico per effetto del trattamento antipertensivo si associa ad una riduzione del rischio CV, fornendo quindi informazioni aggiuntive sull'efficacia del trattamento in determinati pazienti^{16,104,171}. Questo è stato già ben documentato per la regressione dell'IVS indotta dal trattamento rilevata sia all'ECG che all'ecocardiogramma^{125,172,173}. Una minore incidenza di eventi CV ed un rallentamento della progressione della patologia renale sono stati riscontrati in associazione ad una ridotta escrezione urinaria di proteine indotta dal trattamento, in particolare di albumina, in pazienti sia diabetici che non diabetici, anche se i risultati degli studi non sono univoci¹⁷⁵⁻¹⁷⁹. Alcune evidenze indicano anche che le variazioni di eGFR indotte dal trattamento costituiscono un fattore predittivo di eventi CV¹⁸⁰ e di progressione della malattia renale alla fase terminale^{181,182}. Due metanalisi^{183,184} non sono riuscite a dimostrare alcun valore predittivo per gli eventi CV della riduzione dell'IMT carotideo indotta dal trattamento. Non ci sono invece evidenze, o sono scarse, a favore del potere predittivo dei cambiamenti indotti dal trattamento di altri indici di HMOD (PWV e ABI). Anche quando la PA è ben controllata, l'HMOD può non essere reversibile, specie quando è già in uno stadio avanzato, in quanto alcune delle alterazioni diventano irreversibili.

Le informazioni disponibili sulla sensibilità e il tempo di modificazione dell'HMOD durante trattamento antipertensivo sono riassunte nella Tabella 18. Se, quando e con quale frequenza deve essere effettuata una valutazione dell'HMOD non è stato ancora validato in studi di follow-up. L'HMOD può svilupparsi anche nel corso del trattamento antipertensivo, il che può comportare un aumento del rischio¹⁸⁶⁻¹⁸⁸.

Tabella 18. Sensibilità nell'identificare le modificazioni indotte dal trattamento, riproducibilità e operatore-indipendenza, tempo di modificazione e valore prognostico dei vari marker di danno d'organo mediato dall'ipertensione.

Marker di HMOD	Sensibilità alle modificazioni	Riproducibilità e operatore-indipendenza	Tempo di modificazione	Valore prognostico delle modificazioni
IVS all'ECG	Bassa	Alta	Moderato (>6 mesi)	Sì
IVS all'ecocardiogramma	Moderata	Moderata	Moderato (>6 mesi)	Sì
IVS alla RMC	Alta	Alta	Moderato (>6 mesi)	Dati non disponibili
eGFR	Moderata	Alta	Molto lento (anni)	Sì
Escrezione urinaria di proteine	Alta	Moderata	Veloce (settimane/mesi)	Moderato
IMT carotideo	Molto bassa	Bassa	Lento (>12 mesi)	No
PWV	Alta	Bassa	Veloce (settimane/mesi)	Dati limitati
Indice caviglia-braccio	Bassa	Moderata	Lento (>12 mesi)	Moderato

eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; IMT, ispessimento mio-intimale; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; PWV, velocità dell'onda di polso; RMC, risonanza magnetica cardiaca.

5.7 Quando indirizzare un paziente iperteso alle cure ospedaliere

L'ipertensione è una condizione molto comune e la maggior parte dei pazienti ipertesi, nella maggioranza dei sistemi sanitari, viene gestita dai medici di medicina generale. Tuttavia, per quanto le visite in ambulatorio o nello studio dello specialista possano variare in base all'organizzazione del sistema sanitario di ciascun paese, in alcuni casi può essere necessario indirizzare il paziente ad una struttura ospedaliera per la valutazione routinaria e per il trattamento:

- Pazienti con sospetta ipertensione secondaria (v. sezione 8.2)
- Pazienti giovani (<40 anni) con ipertensione di grado 2 o superiore nei quali debba essere esclusa la presenza di ipertensione secondaria
- Pazienti con ipertensione resistente al trattamento (v. sezione 8.1)
- Pazienti nei quali una valutazione più accurata dell'HMOD può influire sulla scelta del trattamento
- Pazienti con insorgenza improvvisa di ipertensione a fronte di valori pressori precedentemente normali
- Altre circostanze cliniche per le quali il medico ritiene opportuna una valutazione da parte dello specialista.

In alcuni rari casi, il paziente iperteso deve essere indirizzato alla struttura ospedaliera per cure d'emergenza, che spesso comportano l'ospedalizzazione (v. sezione 8.3).

Valutazione clinica e dell'HMOD

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Cuore		
In tutti i pazienti ipertesi è raccomandato un ECG a 12 derivazioni ¹²⁰ .	I	B
Ecocardiogramma:		
• È raccomandato nei pazienti ipertesi con alterazioni ECG o segni o sintomi di disfunzione VS ^{42,134} .	I	B
• Può essere preso in considerazione quando l'identificazione di IVS può influenzare la scelta del trattamento ^{42,134} .	IIb	B
Vasi		
L'ecografia delle arterie carotidee:		
• Può essere presa in considerazione per l'identificazione di aterosclerosi asintomatica o di stenosi carotidea nei pazienti con documentata malattia vascolare in altri distretti ⁴² .	IIb	B
La misurazione della PWV può essere presa in considerazione per determinare la rigidità arteriosa ^{109,189} .	IIb	B
La misurazione dell'ABI può essere presa in considerazione per rilevare la presenza di LEAD in stadio avanzato ^{153,190} .	IIb	B
Rene		
In tutti i pazienti ipertesi è raccomandata la determinazione della creatinina sierica e dell'eGFR ¹⁸⁰ .	I	B
In tutti i pazienti ipertesi è raccomandata la determinazione del rapporto albumina/creatinina ^{43,180} .	I	B
Nei pazienti con disfunzione renale, albuminuria o sospetta ipertensione secondaria deve essere presa in considerazione l'ecografia e l'eco-color Doppler delle arterie renali.	IIa	C
Esame del fundus oculi		
È raccomandato in tutti i pazienti con ipertensione di grado 2 e 3 e in tutti i pazienti ipertesi diabetici.	I	C
Può essere preso in considerazione in altri pazienti ipertesi.	IIb	C
Cervello		
Nei pazienti ipertesi con sintomi neurologici e/o decadimento cognitivo possono essere prese in considerazione la RM o la TC per la rilevazione di infarti cerebrali, microangiopatie e lesioni della materia bianca ^{168,169} .	IIa	B

ABI, indice caviglia-braccio; ECG, elettrocardiogramma; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; LEAD, arteriopatia degli arti inferiori; PWV, velocità dell'onda di polso; RM, risonanza magnetica; TC, tomografia computerizzata; VS, ventricolare sinistra.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

6. GENETICA E IPERTENSIONE ARTERIOSA

Un'anamnesi familiare positiva rappresenta un riscontro frequente nei pazienti ipertesi, con un'ereditarietà stimata che varia tra il 35% e il 50% nella maggior parte degli studi^{191,192}. Tuttavia, l'ipertensione è un disturbo estremamente eterogeneo con un'eziologia multifattoriale. Alcuni studi genomici di associazione e le relative metanalisi hanno identificato 120 loci che sono associati alla regolazione della PA, ma che nel loro complesso rendono ragione solo di circa il 3.5% della varianza genetica¹⁹³. Sono state descritte alcune rare forme monogeniche di ipertensione, come l'iperaldosteronismo glucocorticoido-correggibile, la sindrome di Liddle e altre, dove una singola mutazione genetica può spiegare la patogenesi dell'ipertensione e determina la modalità di trattamento¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. Altre rare cause di ipertensione comprendono forme ereditarie di feocromocitoma e paraganglioma¹⁹⁷⁻²⁰⁰. Fatta eccezio-

Test genetici e ipertensione arteriosa

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
I test genetici da effettuarsi presso centri specialistici devono essere presi in considerazione nei pazienti nei quali si sospettino cause monogeniche rare di ipertensione secondaria o in quelli con feocromocitoma ¹⁹⁸ .	IIa	B
Nei pazienti ipertesi non è raccomandato eseguire di routine i test genetici.	III	C

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

ne per le strutture specialistiche dedite alla valutazione dei pazienti che presentano queste rare cause di ipertensione, i test genetici non hanno alcun ruolo nell'assistenza clinica di routine dei pazienti ipertesi.

7. TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

7.1 Benefici della terapia antipertensiva

Gli interventi sullo stile di vita e il trattamento farmacologico costituiscono le due strategie ormai ampiamente riconosciute per ridurre i valori pressori; stanno gradatamente emergendo alcune evidenze relative alla terapia con dispositivi ma non esistono dati che ne comprovino l'efficacia quale opzione terapeutica. Gli interventi sullo stile di vita sono indubbiamente in grado di abbassare i valori pressori e, in alcuni casi, anche il rischio CV (v. sezione 7.4.1), ma nella maggior parte dei pazienti ipertesi si rende necessario il trattamento farmacologico, che si basa su solidissime evidenze supportate dal più ampio numero di RCT di outcome mai effettuato in medicina clinica. Le metanalisi di RCT, che hanno incluso centinaia di migliaia di pazienti, hanno dimostrato che una riduzione di 10 mmHg della PAS o di 5 mmHg della PAD si traduce in una riduzione dell'incidenza di tutti gli eventi CV maggiori del 20%, della mortalità da ogni causa del 10-15%, dell'ictus del 35%, degli eventi coronarici del 20% e dello scompenso cardiaco del 40%^{2,8}. Tali riduzioni del rischio relativo sono state ripetutamente confermate, a prescindere dal grado di ipertensione, dal livello di rischio CV, dalla presenza di comorbidità (es. diabete e CKD), dall'età, dal sesso e dall'etnia^{2,201}.

Le riduzioni del rischio relativo calcolate in due recenti metanalisi sono risultate analoghe a quelle emerse nella prima metanalisi del 1994 che aveva valutato gli effetti della terapia antipertensiva sull'outcome²⁰², evidenziando come i benefici del trattamento antipertensivo non si siano attenuati contestualmente al diffondersi della prescrizione di terapie ipolipemizzanti e antiaggreganti piastriniche della medicina contemporanea.

Un altro importante obiettivo della terapia antipertensiva è quello di rallentare la progressione della CKD, ma tenuto conto che nella maggior parte dei pazienti ipertesi il deterioramento della funzione renale avviene molto lentamente, è difficile poter dimostrare i potenziali benefici della terapia antipertensiva; ne consegue che l'effetto protettivo sulla funzione renale derivante da una riduzione dei valori pressori può non essere così evidente, limitandosi ai pazienti diabetici o nefropatici nei quali si assiste ad una progressione più rapida della malattia²⁰³. In alcuni RCT, anche se non tutti, è stato anche documentato un effetto protettivo della terapia antipertensiva sulla progressione della CKD verso lo stadio terminale nei pazienti con e senza diabete².

Le raccomandazioni riportate di seguito sono basate sulle evidenze disponibili derivate dai RCT. Tuttavia, occorre sottolineare che i RCT basati su outcome clinici non sono esenti da alcune limitazioni, in particolare i dati sono per lo più circoscritti a pazienti anziani o ad alto rischio, arruolati in una numerosità tale da aumentare la potenza statistica, e la loro durata è relativamente breve non superando quasi mai i 5 anni di follow-up. Questo fa sì che le raccomandazioni per il trattamento a tempo indefinito nei pazienti più giovani e a basso rischio siano basate in gran parte su estrapolazioni. Oggi, i big data generati dai registri dei sistemi sanitari

nazionali, le compagnie assicurative e il prolungamento dei follow-up dei RCT rappresentano un'importante fonte di informazioni a lungo termine sugli effetti del trattamento cronico²⁰⁴ che vanno ad integrare quanto già riportato dagli studi osservazionali nel corso di decenni²⁰⁵⁻²⁰⁷. Tali evidenze indicano che il beneficio conferito dal trattamento continuativo rimane inalterato per decine di anni²⁰⁶.

7.2 Quando iniziare il trattamento antipertensivo

7.2.1 Raccomandazioni delle precedenti linee guida

Tutte le linee guida sono concordi nel ritenere che i pazienti con ipertensione di grado 2 e 3 debbano ricevere un trattamento farmacologico antipertensivo unitamente a interventi sullo stile di vita²⁰⁸, così come sono univoche nel raccomandare di sottoporre a trattamento antipertensivo tutti i pazienti con ipertensione di grado 1 ad alto rischio CV o con HMOD. Viceversa, meno certo è se il trattamento con farmaci antipertensivi debba essere offerto ai pazienti ipertesi di grado 1 a rischio CV moderato-basso o ai pazienti con ipertensione di grado 1 di età avanzata (>60 anni), nonché a quelli con valori pressori nel range normale-alto^{17,209,210}. Tali aree di incertezza derivano dal fatto che i pazienti a basso rischio con PA normale-alta o con ipertensione di grado 1 sono stati raramente arruolati nei RCT, mentre per quanto riguarda i soggetti di età avanzata i RCT hanno sistematicamente arruolato pazienti con ipertensione di grado 2 o superiore. Su questi aspetti oggi sono disponibili dati provenienti da nuove analisi e RCT che sono discussi qui di seguito.

7.2.2 Trattamento farmacologico nei pazienti con ipertensione di grado 1 a rischio cardiovascolare moderato-basso

Recenti metanalisi hanno dimostrato una significativa riduzione indotta dal trattamento degli eventi CV e della mortalità nei pazienti con ipertensione di grado 1^{8,201,212}. Tuttavia, la prima di queste analisi ha incluso un numero rilevante di pazienti che presentavano ipertensione di grado 1 malgrado fossero già in trattamento, i cui valori iniziali di PA quindi rientravano verosimilmente nel range pressorio che caratterizza l'ipertensione di grado più elevato. Inoltre, molti dei pazienti erano affetti da diabete ed erano pertanto ad alto rischio CV²¹¹. La seconda metanalisi, che ha incluso 5 RCT condotti in pazienti ipertesi di grado 1 a rischio moderato-basso (n=8974), ha evidenziato una significativa riduzione degli eventi CV maggiori indotta dal trattamento farmacologico antipertensivo [riduzione dell'incidenza di ictus + malattia coronarica (*coronary artery disease*, CAD) del 34% e della mortalità per tutte le cause del 19% a fronte di una riduzione della PAS di circa 7 mmHg]⁸. In una terza analisi, i benefici derivanti dalla terapia antipertensiva in termini di ridotta mortalità e minore incidenza di MCV erano circoscritti unicamente ai pazienti con valori basali di PA $\geq 140/90$ mmHg²⁰¹. Queste evidenze sono state confermate dai risultati dell'analisi per sottogruppi del trial HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)-3, che ha dimostrato una significativa riduzione degli eventi CV maggiori pari al 27% nei pazienti a rischio CV moderato che presentavano valori basali di PAS nel range dell'ipertensione di grado 1 [>143.5 mmHg (media 154 mmHg)] e nei quali il trattamento farmacologico aveva comportato una riduzione della PAS mediamente di 6 mmHg²¹².

Sulla scorta di queste nuove evidenze, la Task Force raccomanda di accompagnare i consigli sullo stile di vita con il

trattamento farmacologico antipertensivo nei pazienti ipertesi di grado 1 a rischio CV moderato-basso.

7.2.3 Quando iniziare il trattamento farmacologico antipertensivo nei pazienti anziani con ipertensione di grado 1

Il dibattito sul trattamento del paziente "anziano" o "di età avanzata" è stato reso complesso dalle diverse definizioni adottate nei vari RCT. Ad esempio, nei primissimi trial, l'età avanzata era definita da un'età >60 anni, mentre negli studi successivi da un'età di 65, 70 e infine 75 o 80 anni²¹³. L'età anagrafica costituisce spesso un surrogato inadeguato dell'età biologica, in quanto non tiene conto di determinati fattori quali la fragilità e l'autonomia che possono impattare sulla tollerabilità dei farmaci antipertensivi. Ai fini di queste linee guida, i pazienti "anziani" sono definiti da un'età ≥65 anni e quelli "molto anziani" da un'età ≥80 anni. Nelle precedenti linee guida¹⁷ era stato sottolineato come tutte le evidenze disponibili sull'efficacia del trattamento antipertensivo nel ridurre l'incidenza di eventi CV nei soggetti anziani fosse stato ottenuto in pazienti con PAS basale ≥160 mmHg e come le evidenze disponibili deponessero per l'instaurazione del trattamento con farmaci antipertensivi in questa popolazione^{210,214}.

Ci sono certamente anche RCT che hanno riportato un beneficio sull'outcome indotto dal trattamento antipertensivo in pazienti anziani con valori di PAS in condizioni basali nel range pressorio anche più basso, ma nelle maggior parte dei casi questi pazienti erano randomizzati mantenendo invariata la terapia antipertensiva di base, non potendo quindi essere definiti come affetti da vera ipertensione di grado 1. Questo attiene anche ai recenti dati pubblicati dello studio SPRINT, che ha incluso una popolazione di pazienti di età >75 anni nei quali un trattamento antipertensivo più intensivo ha determinato una riduzione del rischio di eventi CV maggiori e della mortalità^{51,215}. Tuttavia, nella maggior parte dei RCT che hanno evidenziato un effetto protettivo della terapia antipertensiva nei soggetti non trattati con valori pressori nel range dell'ipertensione di grado 1 alla randomizzazione, i pazienti anziani erano ben rappresentati. Ad ulteriore conferma di tali osservazioni, lo studio HOPE-3 ha recentemente dimostrato il beneficio derivante dal trattamento antipertensivo in termini di riduzione degli eventi CV in una popolazione per buona parte costituita da pazienti affetti da ipertensione di grado 1 (PAS >143 mmHg con PA media 154 mmHg), di età media ~66 anni, e di cui solamente il 22% assumeva farmaci antipertensivi al basale²¹².

Le evidenze disponibili inducono a raccomandare di istituire il trattamento antipertensivo nei pazienti di età avanzata (>65 anni, inclusi gli ultra ottantenni) che presentano valori di PAS ≥160 mmHg. Allo stato attuale appare anche giustificato raccomandare il trattamento antipertensivo nei pazienti anziani (età compresa tra >65 e <80 anni) con valori pressori anche più bassi (ipertensione di grado 1; PAS 140-159 mmHg)²⁰¹. La somministrazione di farmaci antipertensivi non deve essere interrotta unicamente in base all'età, considerato che è ormai accertato che la sospensione del trattamento antipertensivo comporta un marcato aumento del rischio CV. Ciò è stato esemplificato da una recente analisi per sottogruppi dello studio HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial)²¹³, condotto in pazienti di età ≥80 anni, nella quale la maggiore riduzione del rischio CV è stata riscontrata nei pazienti che hanno proseguito il trattamento rispetto a quelli che lo avevano so-

speso²¹⁶. Come precisato in precedenza, queste raccomandazioni devono intendersi valide per i pazienti di età avanzata relativamente in buona salute e autosufficienti, in quanto i pazienti mentalmente e fisicamente fragili o istituzionalizzati sono stati esclusi dalla maggior parte dei RCT condotti in pazienti ipertesi²¹⁴. Ulteriori dettagli sul trattamento dei pazienti anziani o molto anziani sono forniti nella sezione 8.8.

7.2.4 Quando iniziare il trattamento farmacologico antipertensivo nei pazienti con pressione arteriosa normale-alta

Le precedenti linee guida del 2013¹⁷ raccomandavano di non iniziare il trattamento antipertensivo nei soggetti con PA normale-alta a rischio CV moderato-basso. Tale raccomandazione è oggi supportata da ulteriori evidenze:

1. In tutti i RCT (incluso lo SPRINT)⁵¹ e in tutte le metanalisi² che hanno riportato una riduzione degli outcome maggiori per effetto di una riduzione della PA nel range normale-alto al "basale", la determinazione dei valori pressori "basali" era stata effettuata generalmente in soggetti che già ricevevano farmaci antipertensivi; pertanto questi studi non forniscono evidenze a supporto dell'inizio del trattamento nei pazienti senza ipertensione⁸.
2. Lo studio HOPE-3²¹², nel quale solamente il 22% dei pazienti a rischio CV moderato assumeva già farmaci antipertensivi alla randomizzazione, ha dimostrato che il trattamento antipertensivo non determina una riduzione del rischio di eventi CV maggiori nei pazienti con valori pressori basali nel range normale-alto.
3. Una metanalisi di 13 RCT o le analisi per sottogruppi di RCT (per un totale di 21 128 soggetti) condotti in pazienti a rischio CV moderato-basso con valori pressori nella norma o nel range normale-alto in assenza di trattamento antipertensivo, non hanno documentato alcun beneficio della terapia antipertensiva sugli outcome CV²¹⁷.
4. Un'altra recente analisi su pazienti con PA normale-alta ha concluso che la riduzione dei valori pressori in prevenzione primaria si associa ad una minore mortalità e ad un rischio più basso di MCV solo nei soggetti con PAS ≥140 mmHg al basale, mentre in quelli con valori pressori inferiori [vale a dire con PA normale-alta (<140/90 mmHg)] il trattamento non comporta alcun beneficio²⁰¹.
5. La situazione può essere diversa per i pazienti a rischio molto alto con PA normale-alta e MCV accertata. In una metanalisi di 10 RCT o nelle analisi per sottogruppi di RCT che hanno incluso anche soggetti a rischio CV alto o molto alto, prevalentemente con preesistente MCV e valori pressori normali o nel range normale-alto in assenza di trattamento antipertensivo (n=26 863), il trattamento con farmaci antipertensivi ha comportato un calo della PAS di 4 mmHg che si è tradotto in una riduzione del rischio di ictus ma non degli altri eventi CV²¹⁷. In un'altra analisi di trial condotti in pazienti con preesistente CAD e una PAS media al basale di 138 mmHg, il trattamento è risultato associato ad una riduzione del rischio di eventi CV maggiori (rischio relativo 0.90; intervallo di confidenza 95% 0.84-0.97) ma non ad un aumento della sopravvivenza (rischio relativo 0.98; intervallo di confidenza 95% 0.89-1.07)²⁰¹. Pertanto, il beneficio derivante dal trattamento nei pazienti con PA normale-alta sembra marginale e, quando presente, sembra limitato unicamente ai pazienti a rischio CV molto alto con MCV accertata, in particolare con CAD.

Nei pazienti a rischio CV moderato-basso con PA normale-alta, si raccomanda di fornire i consigli sullo stile di vita, in quanto riducono il rischio di progressione verso l'ipertensione conclamata e possono ridurre ulteriormente il rischio CV. In questa categoria di pazienti non deve essere istituito il trattamento con farmaci antipertensivi ma, sulla base dei dati dello studio HOPE-3, il trattamento farmacologico può essere preso in considerazione quando persistano valori pressori prossimi alla soglia di riferimento per la diagnosi di ipertensione (140/90 mmHg) anche dopo prolungati tentativi di conseguire il controllo pressorio mediante le modifiche dello stile di vita.

Il trattamento con farmaci antipertensivi può essere preso in considerazione nei pazienti con PA normale-alta e MCV accertata, in particolare con CAD, nei quali può essere sufficiente adottare una monoterapia.

7.2.5 Il trattamento farmacologico antipertensivo deve essere iniziato in base ai valori pressori o in base al livello di rischio cardiovascolare globale?

Due recenti metanalisi di RCT^{8,218} hanno dimostrato che quando la riduzione pressoria viene stratificata sulla base del rischio CV, la riduzione del rischio relativo non differisce fra le varie classi di rischio e, come immaginabile, la riduzione del rischio assoluto è tanto più elevata quanto più elevato è il rischio CV in condizioni basali. Partendo da questi dati è stato ipotizzato che il trattamento antipertensivo dovesse essere basato sul rischio CV ed essere rivolto ai soggetti a più alto rischio CV, indipendentemente dai loro valori pressori²¹⁸. Tuttavia, recentemente è emerso che se da un lato il trattamento antipertensivo determina una maggiore riduzione del rischio assoluto di eventi CV nei pazienti a rischio CV alto o molto alto, dall'altro questi soggetti mostrano un rischio residuo più elevato, stando ad indicare che il trattamento non è in grado di conferire una completa protezione⁸. La Task Force ritiene che questi dati giustifichino l'instaurazione tempestiva

del trattamento nei pazienti con valori di PAS o PAD >140/90 mmHg che presentano un livello di rischio CV ancora moderato-basso al fine di prevenire la comparsa di HMOD e di non incorrere in elevati tassi di insuccesso del trattamento (rischio residuo), che si verificherebbero se instaurato più tardivamente sulla base di un approccio incentrato solamente sul livello di rischio CV. La strategia più efficace di riduzione del rischio consiste nell'attuare tempestivamente il trattamento per prevenire lo sviluppo di situazioni ad alto rischio CV. La valutazione del rischio CV costituisce il fondamento della strategia di trattamento raccomandata da queste linee guida in ragione della frequente coesistenza nei pazienti ipertesi di multipli fattori di rischio CV e nell'ottica dell'utilizzo concomitante di altri farmaci (es. statine, antiaggreganti, ecc., v. sezione 9) per ridurre il rischio CV. In conclusione, in linea generale la decisione su quando iniziare il trattamento antipertensivo non deve basarsi esclusivamente sul livello di rischio CV in quanto persino nei pazienti a rischio più elevato (con MCV nota), quando la PA basale è <140/90 mmHg, i benefici del trattamento antipertensivo sono tutt'al più marginali e maggiormente evidenti nei soggetti coronaropatici con valori pressori che si collocano nel limite superiore del range normale-alto²⁰¹.

7.2.6 Quando iniziare il trattamento farmacologico antipertensivo

Nei pazienti con ipertensione di grado 2 o 3 così come nei pazienti ipertesi di grado 1 ad alto rischio o con HMOD si raccomanda di iniziare il trattamento con farmaci antipertensivi contestualmente agli interventi sullo stile di vita, mentre nei pazienti ipertesi di grado 1 a basso rischio il trattamento farmacologico deve essere instaurato dopo 3-6 mesi se le modifiche dello stile di vita non siano state sufficienti a conseguire un adeguato controllo pressorio (Figura 3). I valori soglia di PA ai fini dell'inizio del trattamento farmacologico antipertensivo sono indicati nella Tabella 19.

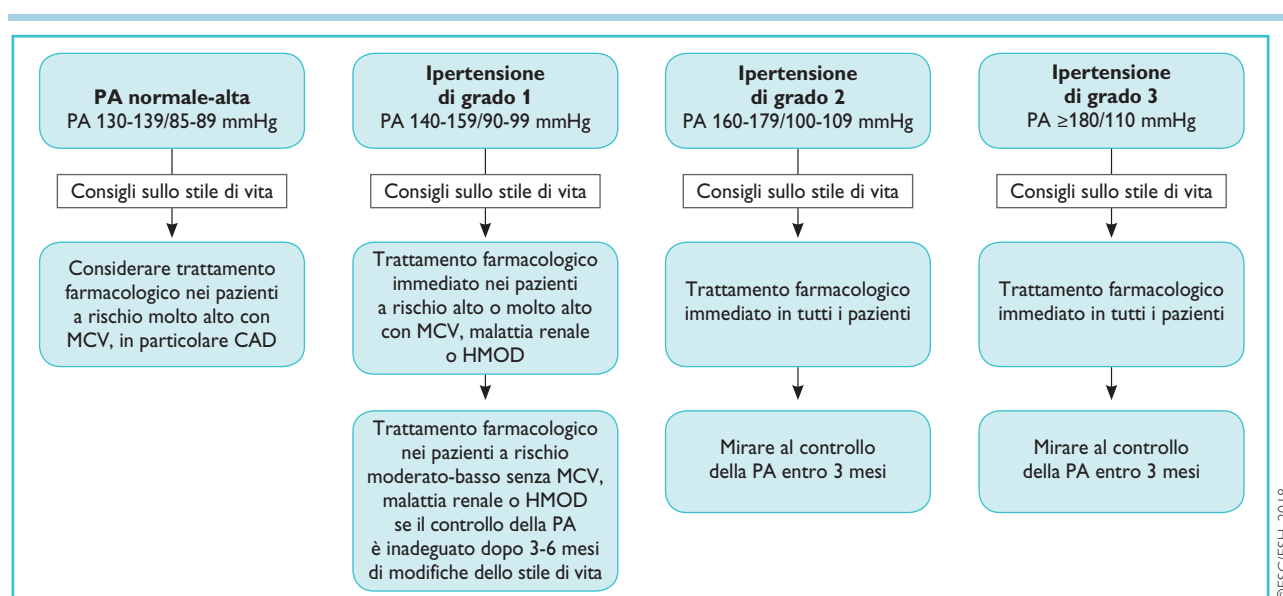


Figura 3. Quando iniziare il trattamento antipertensivo (modifiche dello stile di vita e terapia farmacologica) in base ai differenti valori di partenza di pressione arteriosa clinica.
CAD, malattia coronarica; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa.

TASK FORCE ESC/ESH PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

Tabella 19. Valori pressori soglia ai fini dell'inizio del trattamento.

Fascia di età	Valore soglia di PAS clinica (mmHg)					Valore soglia di PAD clinica (mmHg)
	Iperensione	+ Diabete	+ CKD	+ CAD	+ Ictus/TIA	
18-65 anni	≥140	≥140	≥140	≥140 ^a	≥140 ^a	≥90
65-79 anni	≥140	≥140	≥140	≥140 ^a	≥140 ^a	≥90
≥80 anni	≥140	≥160	≥160	≥160	≥160	≥90
Valore soglia di PAD clinica (mmHg)	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	

CAD, malattia coronarica; CKD, nefropatia cronica; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; TIA, attacco ischemico transitorio.

^aIl trattamento può essere preso in considerazione in questi pazienti a rischio molto alto con PAS nel range normale-alto (130-140 mmHg).

Quando iniziare il trattamento antipertensivo sulla base dei valori di PA clinica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con ipertensione di grado 2 e 3 e con qualsiasi livello di rischio CV si raccomanda di iniziare tempestivamente il trattamento farmacologico antipertensivo contestualmente agli interventi sullo stile di vita ^{2,8} .	I	A
Nei pazienti con ipertensione di grado 1:		
• Gli interventi sullo stile di vita sono raccomandati ai fini del controllo pressorio ²¹⁹ .	II	B
• Nei pazienti con ipertensione di grado 1 a rischio moderato-basso e senza evidenza di HMOD è raccomandato il trattamento farmacologico antipertensivo in caso di persistente ipertensione nonostante le modifiche dello stile di vita ^{211,212} .	I	A
• Nei pazienti con ipertensione di grado 1 ad alto rischio o con evidenza di HMOD si raccomanda di iniziare tempestivamente il trattamento farmacologico antipertensivo contestualmente agli interventi sullo stile di vita ^{211,212} .	I	A
Nei pazienti anziani ipertesi in buona salute (anche di età >80 anni) si raccomandano il trattamento farmacologico antipertensivo e gli interventi sullo stile di vita quando presentano valori di PAS ≥160 mmHg ^{210,220,221} .	I	A
Nei pazienti anziani ipertesi in buona salute (di età compresa tra >65 e <80 anni) si raccomandano il trattamento farmacologico antipertensivo e gli interventi sullo stile di vita quando presentano valori di PAS nel range dell'ipertensione di grado 1 (140-159 mmHg), a condizione che il trattamento sia ben tollerato ²¹² .	I	A
Il trattamento antipertensivo può essere preso in considerazione anche nei pazienti anziani fragili a condizione che sia tollerato ²¹⁵ .	IIb	B
Non è raccomandata la sospensione del trattamento farmacologico antipertensivo sulla base dell'età, anche nei pazienti ultra ottantenni, a condizione che il trattamento sia ben tollerato ²¹³ .	III	A
Nei pazienti con PA normale-alta (130-139/85-89 mmHg):		
• Sono raccomandati gli interventi sullo stile di vita ^{17,35} .	I	A
• Può essere preso in considerazione il trattamento farmacologico quando presentano un rischio CV molto alto a causa di MCV accertata, in particolare CAD ²¹⁷ .	IIb	A

CAD, malattia coronarica; CV, cardiovascolare; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; PAS, pressione arteriosa sistolica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cNei pazienti con ipertensione di grado 1 a rischio moderato-basso, il trattamento farmacologico può essere preceduto dall'attuazione prolungata di modifiche dello stile di vita per verificare se queste siano sufficienti a normalizzare i valori pressori. La durata degli interventi sullo stile di vita dipenderà dal livello nel quale si collocano i valori di PA all'interno del range pressorio che caratterizza l'ipertensione di grado 1, quindi dalla probabilità di conseguire il controllo pressorio mediante le sole modifiche dello stile di vita e dalla possibilità di ciascun paziente di poter attuare sostanziali modifiche dello stile di vita.

7.3 Target pressori del trattamento

7.3.1 Nuove evidenze sui target di pressione arteriosa sistolica e diastolica

Le linee guida ESH/ESC del 2013¹⁷ raccomandavano un obiettivo pressorio <140/90 mmHg, a prescindere del numero di comorbidità e dal livello di rischio CV, rifacendosi specificatamente ai dati derivati da RCT, metanalisi e analisi post-hoc di RCT di grandi dimensioni che dimostravano in maniera univoca l'assenza di un beneficio incrementale nel conseguire livelli pressori <130/80 mmHg. Da allora sono state acquisite nuove informazioni sulla base di analisi post-hoc di ampi trial di outcome in pazienti ad alto rischio CV²²²⁻²²⁴, di registri su pazienti coronaropatici e, ancor più importante, di ulteriori RCT e metanalisi che hanno incluso tutte le evidenze fornite

dai RCT. Nelle analisi post-hoc di RCT e nei registri, un trattamento volto a conseguire un target di PAS al di sotto dei 130 mmHg, rispetto ad un target pressorio compreso tra 130 e 139 mmHg, in linea generale non è risultato associato ad alcun beneficio aggiuntivo in termini di riduzione degli eventi CV maggiori, fatta eccezione forse per una minore incidenza di ictus. Una riduzione della PAS al di sotto di 120 mmHg è risultata consistentemente associata ad un aumento dell'incidenza di eventi CV e della mortalità.

Nel recente studio SPRINT, dedicato specificatamente alla questione degli obiettivi pressori da conseguire e nel quale sono stati confrontati due target di PAS (<140 o <120 mmHg) in oltre 9000 pazienti ad alto rischio CV senza diabete o pregresso ictus, un trattamento antipertensivo più intensivo (PAS

conseguita di 121 vs 136 mmHg) è risultato associato ad una riduzione degli eventi CV maggiori del 25% e ad una riduzione della mortalità per tutte le cause del 27% (in assenza tuttavia di una riduzione significativa dell'incidenza di ictus e infarto miocardico)⁵¹. Questi risultati, se da un lato costituiscono una prova inconfutabile a sostegno dei benefici derivanti da una strategia di trattamento antipertensivo più intensivo nei pazienti ad alto rischio, dall'altro non definiscono chiaramente quali siano gli obiettivi pressori ottimali da conseguire, in quanto la modalità di misurazione della PA clinica nello SPRINT (mediante apparecchio automatico senza la presenza del medico o di personale sanitario) non era mai stata adottata in precedenza nei vari RCT, sulle cui evidenze è stato basato il trattamento dell'ipertensione²²⁵. Questo perché con la rilevazione "unattended" della PA clinica, per l'assenza dell'effetto camice bianco, i valori pressori risultano più bassi rispetto alla modalità di misurazione convenzionale^{52,54}. Pertanto, è stato suggerito che i valori pressori riportati nello SPRINT potrebbero corrispondere ad una PAS clinica rilevata con metodo convenzionale nel range compreso tra 130-140 e 140-150 mmHg nel gruppo sottoposto, rispettivamente, a trattamento antipertensivo più intensivo o meno intensivo.

Alcune nuove informazioni sui target di PAS e PAD da conseguire con il trattamento farmacologico derivano da due recenti ampie metanalisi di RCT, nella prima delle quali i valori conseguiti di PAS sono stati stratificati sulla base di tre range target di PAS (149-140 mmHg, 139-130 mmHg e <130 mmHg)²²⁶. Una riduzione della PAS al di sotto di 140 mmHg è risultata associata ad una riduzione del rischio relativo di tutti gli eventi CV maggiori (inclusa la mortalità); analoghi benefici sono stati riscontrati con il conseguimento di valori di PAS <130 mmHg (PAS media 126 mmHg), anche quando i valori di PAS raggiunti nel gruppo di confronto erano compresi tra 130 e 139 mmHg. Sempre sulla base dei dati dei RCT, anche la stratificazione dei valori conseguiti di PAD in 89-80 mmHg o <80 mmHg ha evidenziato per entrambi i range pressori una riduzione di qualsiasi outcome CV rispetto a valori più elevati²²⁶.

Nella seconda metanalisi che ha incluso anche lo studio SPRINT², per ogni riduzione di 10 mmHg della PAS è stata osservata una minore incidenza di eventi CV maggiori e una minore mortalità sia nei pazienti con PAS basale >160 mmHg sia in quelli con PAS basale compresa tra 130 e 139 mmHg, deponendo quindi per un beneficio derivante dal conseguimento di valori di PAS <130 mmHg. Per ogni riduzione di 10 mmHg della PAS, un analogo beneficio è stato anche riportato nei pazienti con PAS basale <130 mmHg, che hanno pertanto conseguito valori <120 mmHg. È da sottolineare, tuttavia, che i risultati osservati in quest'ultimo gruppo di pazienti, caratterizzato anche da una limitata numerosità campionaria, sono stati fortemente condizionati dai valori pressori insolitamente bassi registrati nello SPRINT in conseguenza della modalità di misurazione adottata (v. sopra). Altro aspetto rilevante di questa analisi risiede nel fatto che il beneficio derivante da un trattamento antipertensivo intensivo è stato riscontrato consistentemente in tutti i pazienti a prescindere dal loro livello di rischio, inclusi quelli con o senza MCV, ictus, diabete e CKD.

Infine, nella prima metanalisi²²⁶, il beneficio incrementale della riduzione pressoria sugli eventi è andato progressivamente diminuendo con il ridursi del target pressorio. Inoltre, in un'ulteriore metanalisi condotta dagli stessi autori, i tassi di interruzione definitiva del trattamento a causa di effetti

collaterali sono risultati più elevati nei soggetti randomizzati a target pressori più bassi²²⁷. Pertanto, l'incentivazione di obiettivi pressori troppo bassi deve essere vista nell'ottica di un maggior rischio di interruzione del trattamento a causa degli effetti avversi, che porta verosimilmente a neutralizzare, del tutto o in parte, la modesta riduzione incrementale del rischio di eventi CV.

Nel prendere in considerazione i target pressori, è necessario tenere presente che un obiettivo di PAS clinica <140 mmHg viene conseguito in meno del 50% dei pazienti ipertesi in trattamento^{11,12}, il che costituisce una delle più grandi occasioni mancate per prevenire lo sviluppo di MCV in milioni di persone nel mondo.

Quando deve essere instaurato un trattamento con farmaci antipertensivi, questa Task Force raccomanda di perseguire inizialmente in tutti i pazienti un target pressorio <140/90 mmHg; qualora il trattamento sia ben tollerato, nella maggior parte dei casi l'obiettivo pressorio può essere ridotto a ≤130/80 mmHg, anche se per alcune categorie di pazienti le evidenze a supporto sono meno vincolanti. Nei pazienti anziani (>65 anni) devono essere perseguiti valori di PAS compresi tra 130 e 140 mmHg e valori di PAD <80 mmHg, con un target di PAS mai al di sotto di 120 mmHg.

Occorre sottolineare che vengono specificati target di range pressori in quanto il limite inferiore di sicurezza assume particolare rilevanza quando debbano essere perseguiti obiettivi pressori bassi. Inoltre, in linea generale, quando la PAS viene ridotta al di sotto di 120 mmHg nelle tipologie di pazienti arruolati nei RCT (cioè nei pazienti anziani e ad alto rischio, spesso con comorbidità e MCV), il rischio di effetti avversi sembra aumentare ed essere superiore ai potenziali benefici²²².

7.3.2 Target pressori in determinate categorie di pazienti ipertesi

7.3.2.1 Pazienti diabetici

I RCT condotti in pazienti con diabete mellito di tipo 1 hanno dimostrato che il trattamento antipertensivo esercita un effetto renoprotettivo²²⁸, ma in considerazione del fatto che i pazienti arruolati sono tendenzialmente di giovane età, i precedenti RCT non possedevano un'adeguata potenza statistica per valutare gli outcome CV e definire quali fossero i target pressori ottimali da perseguire.

Al contrario, esistono numerosi RCT che hanno valutato il trattamento antipertensivo specificatamente nei pazienti con diabete di tipo 2 o numerosi studi sull'ipertensione che hanno incluso ampie coorti di pazienti con diabete di tipo 2². Nella maggior parte di questi RCT, una riduzione della PA a valori <140/85 mmHg ha dimostrato di esercitare effetti favorevoli nei pazienti ipertesi diabetici, ma resta ancora da definire chiaramente se il conseguimento di valori pressori più bassi comporti ulteriori benefici. Le evidenze attualmente disponibili possono essere così sintetizzate:

- Un RCT di ampie dimensioni condotto in pazienti diabetici di tipo 2 ha dimostrato che il conseguimento di una PAS <135 mmHg, rispetto a valori ~140 mmHg, si associa ad una significativa riduzione della mortalità CV e per tutte le cause²²⁹.
- In un altro ampio RCT in pazienti diabetici di tipo 2, una riduzione della PAS a valori di 121 mmHg, rispetto a valori in trattamento di circa 135 mmHg, non ha comportato alcuna riduzione della mortalità e morbidità CV, né della

mortalità per tutte le cause ma è risultata associata ad un rischio nettamente inferiore di ictus²³⁰.

- (c) Una recente metanalisi è giunta alla conclusione che la maggior parte dei benefici derivanti da una riduzione della PA si rilevano solo per obiettivi pressori più elevati (<150 mmHg ma non <140 mmHg)²³¹, viceversa altre metanalisi di ampie dimensioni hanno confermato che nei pazienti diabetici di tipo 2 una riduzione della PAS a valori <140 mmHg si associa ad una riduzione di tutti gli eventi CV maggiori^{1,232-234}.
- (d) In due di queste metanalisi, il beneficio complessivo conferito dal trattamento antipertensivo nei pazienti diabetici di tipo 2 (a differenza dei pazienti senza diabete) svanisce quasi completamente se la PAS viene ridotta a valori <130/80 mmHg^{1,235}, ad eccezione del beneficio incrementale sulla riduzione del rischio di ictus.
- (e) Analoghi benefici in termini di riduzione del rischio con il conseguimento di valori di PAS più bassi sono stati riportati in analisi post-hoc sui pazienti diabetici arruolati nello studio ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). Inoltre, in una rianalisi dello studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)²³⁰ condotto in pazienti con diabete di tipo 2, dopo aver circoscritto l'analisi agli effetti del trattamento antipertensivo escludendo l'interazione con il trattamento ipoglicemizzante intensivo, nei pazienti che hanno conseguito una riduzione della PAS a valori <130 mmHg è stata documentata una minore incidenza complessiva di eventi CV²³⁶.
- (f) Ulteriori recenti analisi dello studio ACCORD hanno dimostrato che una riduzione della PAS a valori <120 mmHg è associata ad un aumentato rischio di eventi CV maggiori²³⁶.
- (g) Relativamente alla PAD, le evidenze iniziali avevano indicato che una riduzione a valori <85 mmHg si associava ad una minore incidenza di eventi CV maggiori^{237,238} e, più recentemente, nello studio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron – MR Controlled Evaluation)²²⁹ i benefici sull'outcome CV sono stati riscontrati a fronte di valori di PAD di 75 mmHg. Questi risultati sono in linea con quanto riportato nelle metanalisi menzionate in precedenza, dove una riduzione della PAD a valori <80 mmHg si è dimostrata sicura ed efficace nei pazienti con diabete di tipo 2.

Riassumendo, nei pazienti diabetici sottoposti a trattamento con farmaci antipertensivi si raccomanda il conseguimento di valori target di PAS di 130 mmHg²²⁹ o inferiori quando tollerati. Nei pazienti anziani (≥65 anni), il target di PAS deve essere compreso tra 130 e 140 mmHg²¹³ quando tollerato. Non devono essere perseguiti target di PAS <120 mmHg, mentre la PAD deve essere ridotta a valori al di sotto di 80 mmHg. Inoltre, deve essere posta attenzione al costante mantenimento del controllo pressorio, in quanto la variabilità pressoria tra le visite è associata ad un aumento delle patologie CV e renali. Inoltre, è stato osservato un maggior effetto cardioprotettivo quando il controllo pressorio si accompagnava ad una limitata variabilità da visita a visita²³⁹⁻²⁴¹.

7.3.2.2 Pazienti anziani

La definizione di "anziano" è complessa e, con l'invecchiamento della popolazione si assiste ad una sempre maggiore discrepanza tra l'età anagrafica di un paziente e il suo stato

funzionale, passando da condizioni di buona salute e vita attiva e autonoma fino a condizioni di fragilità e di non autosufficienza. I benefici previsti vs gli effetti potenzialmente nocivi del trattamento antipertensivo nel paziente anziano saranno condizionati dalla sua capacità di tollerare il trattamento e dal suo stato funzionale e di salute. Ai fini di queste linee guida, il paziente "anziano" è definito da un'età ≥65 anni.

Nelle precedenti linee guida ESH/ESC del 2013, per il paziente anziano era stato stabilito un target di PAS di 140-150 mmHg, che corrispondeva al range pressorio sistolico conseguito nei maggiori studi di outcome dove era stato evidenziato un beneficio del trattamento antipertensivo in questa categoria di pazienti. Analoghi valori target di PAS erano stati suggeriti dallo studio HYVET, che ha riportato una significativa riduzione della mortalità e dell'incidenza di ictus fatale e scompenso cardiaco riducendo la PAS a valori <150 mmHg (conseguendo una PAS media di 144 mmHg) in pazienti ottuagenari, anche se occorre sottolineare che i pazienti "molto anziani" inclusi in questo studio conducevano una vita attiva e autosufficiente²¹³. Evidenze più recenti avallano il conseguimento di valori target di PAS più bassi nei pazienti anziani (≥65 anni):

1. Nello studio SPRINT, che ha arruolato un gran numero di pazienti di età >75 anni (n=2636), un trattamento antipertensivo più intensivo (PA media conseguita 124/62 mmHg) rispetto al trattamento standard (PA media conseguita 135/67 mmHg) è risultato associato ad una significativa riduzione della mortalità e dell'incidenza di eventi CV maggiori e di scompenso cardiaco (pari al 30% per tutti gli outcome)²¹⁵. Come riportato in precedenza, la modalità di misurazione della PA adottata nello SPRINT ha generato valori pressori più bassi rispetto a quelli che si ottengono con la rilevazione convenzionale della PA clinica^{225,242} e, di conseguenza, i valori di PAS di 124 mmHg conseguiti nei pazienti anziani sottoposti a trattamento intensivo verosimilmente corrispondono a valori di PA clinica convenzionale nel range di 130-139 mmHg.
2. Per quanto sia lo studio HYVET che la maggior parte degli altri RCT abbiano arruolato pazienti anziani relativamente in buona salute e autosufficienti, dallo studio SPRINT è emerso che i benefici conferiti da un trattamento antipertensivo più intensivo si estendevano anche a quei pazienti anziani arruolati nello studio che si collocavano all'estremo dello spettro caratterizzati da fragilità e ridotta velocità del cammino²¹⁵.

Sulla base di questi nuovi dati, i target pressori indicati nelle precedenti linee guida si ritengono oggi troppo conservativi per molti dei pazienti anziani e molto anziani, in particolar modo per coloro che conducono una vita attiva e autosufficiente. Pertanto, nei pazienti anziani sottoposti a trattamento antipertensivo si raccomanda di conseguire una riduzione della PA a valori <140/80 mmHg ma non inferiori a 130 mmHg per la PAS, monitorando attentamente l'impatto del trattamento sullo stato di salute generale in quanto, nel paziente anziano, l'aumento del rischio di eventi avversi (es. danni da caduta) che si associa a valori pressori più bassi può essere più marcato in un contesto "real life" rispetto alle situazioni di stretto monitoraggio dei RCT. Ulteriori dettagli sull'approccio terapeutico nei pazienti anziani fragili sono riportati nella sezione 8.8.

7.3.2.3 Target di pressione arteriosa clinica vs ambulatoria e domiciliare

Non esistono RCT di outcome che abbiano utilizzato l'ABPM o l'HBPM per guidare il trattamento dell'ipertensione, pertanto i target di ABPM/HBPM sono basati su estrapolazione da studi osservazionali. Per quanto non sia possibile fornire specifici target pressori da conseguire con l'impiego di ABPM/ HBPM nei pazienti in trattamento, si deve tenere presente quanto segue:

1. In studi di popolazione, la differenza tra PA clinica e PA rilevata al di fuori dell'ambiente medico diminuisce col decrescere della PA clinica, fino al raggiungimento di valori pressori di circa 115-120/70 mmHg in cui i valori medi della PA clinica e dell'ABPM delle 24 h sono generalmente simili⁵⁴.
2. Tale convergenza è stata anche confermata nei pazienti trattati²⁴³, nei quali la differenza tra i valori di PA clinica e ambulatoria diminuisce fino a divenire irrisoria al raggiungimento di una PAS di circa 120 mmHg.
3. Nei pazienti trattati, un target di PAS clinica di 130 mmHg può verosimilmente corrispondere a valori medi di PAS all'ABPM delle 24 h leggermente inferiori, pari a circa 125 mmHg.
4. Per quanto non vi siano dati disponibili, un target di PAS clinica di 130 mmHg può verosimilmente corrispondere anche ad un target di PAS domiciliare più basso.

7.4 Trattamento dell'ipertensione arteriosa

7.4.1 Modifiche dello stile di vita

L'adozione di uno stile di vita salutare può prevenire o ritardare l'insorgenza di ipertensione, oltre che ridurre il rischio CV^{17,35}. L'attuazione di efficaci modificazioni dello stile di vita può essere sufficiente a ritardare o prevenire l'instaurazione della terapia farmacologica nei pazienti con ipertensione di grado 1, così come può potenziare gli effetti della terapia antipertensiva nei pazienti trattati, ma non deve mai ritardare l'inizio della terapia farmacologica nei pazienti con HMOD o ad alto rischio CV. Uno dei maggiori svantaggi delle modifiche dello stile di vita risiede nella scarsa aderenza nel corso del tempo^{245,246}. Gli interventi raccomandati sullo stile di vita che si sono dimostrati in grado di ridurre i valori pressori sono la restrizione sodica, un ridotto consumo di alcool, un elevato consumo di frutta e verdura, la

riduzione e il mantenimento del peso corporeo e la pratica regolare di attività fisica¹⁷. In aggiunta, il fumo di sigaretta induce un effetto pressorio acuto prolungato che può aumentare la PA ambulatoria diurna, ma la cessazione del fumo così come altre misure atte a promuovere le modifiche dello stile di vita sono importanti a prescindere dai valori pressori (es. per la prevenzione delle MCV e delle neoplasie)³⁵.

7.4.2 Restrizione sodica

Esistono evidenze di una relazione causale tra introito di sodio e PA; inoltre, è stato dimostrato che un consumo eccessivo di sodio (>5 g/die, pari a un cucchiaino da tè di sale al giorno) ha un effetto pressorio e si associa ad una maggiore prevalenza di ipertensione e ad un innalzamento della PAS con l'età²⁴⁷. Viceversa, in numerosi trial la restrizione sodica è risultata esercitare un effetto favorevole in termini di riduzione dei valori pressori. Una recente metanalisi di questi studi ha evidenziato che una riduzione del consumo di sodio di circa 1.75 g/die (pari a 4.4 g/die di sale) si associa ad una riduzione media della PAS/PAD di 4.2/2.1 mmHg, con un effetto più pronunciato nei pazienti ipertesi (-5.4/-2.8 mmHg)²⁴⁸. I benefici di un ridotto introito di sodio sulla PA tende a diminuire nel tempo, in parte a causa di una scarsa aderenza al regime dietetico. L'effetto della restrizione sodica sui valori pressori è maggiore nei soggetti di razza nera, negli anziani e nei pazienti con diabete, sindrome metabolica o CKD²⁴⁹. Nei soggetti in trattamento antipertensivo, un'efficace restrizione sodica può verosimilmente ridurre il numero o il dosaggio dei farmaci antipertensivi necessari a conseguire il controllo pressorio^{250,251}.

L'effetto di un ridotto apporto di sodio nella dieta sugli eventi CV resta ancora da chiarire²⁵²⁻²⁵⁵. Studi di coorte prospettici hanno riportato un aumento del rischio complessivo di morte ed eventi CV con un introito elevato di sodio, ma hanno anche documentato che la riduzione dell'apporto di sodio al di sotto di un determinato livello (circa 3 g/die), se da un lato contribuiva a ridurre ulteriormente i valori di PA, dall'altro paradossalmente si associava ad un aumentato rischio di mortalità CV e da ogni causa sia nella popolazione generale che nei pazienti ipertesi, deponendo per l'esistenza di una curva J²⁵⁶. Il meccanismo alla base di questo aumento del rischio a fronte di un ridotto introito di sodio non è chiaro e potrebbe derivare dalla possibilità di una causalità inversa. Non vi sono evidenze da studi epidemiologici che un

Target di PA clinica nei pazienti ipertesi

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In tutti i pazienti ipertesi si raccomanda inizialmente di conseguire un target pressorio <140/90 mmHg e, se il trattamento è ben tollerato, nella maggior parte dei casi si deve mirare ad un target pressorio ≤130/80 mmHg o inferiore ^{2,8} .	I	A
Nella maggior parte dei pazienti di età <65 anni in trattamento farmacologico antipertensivo si raccomanda di conseguire un target di PAS nel range di 120-129 mmHg ^{c,215,229} .	I	A
Nei pazienti anziani (età ≥65 anni) in trattamento farmacologico antipertensivo:		
• Si raccomanda di conseguire un target di PAS nel range di 130-139 mmHg ^{2,235,244} .	I	A
• Si raccomanda uno stretto monitoraggio degli effetti avversi.	I	C
• Si raccomandano questi target pressori a prescindere dal livello di rischio CV e dalla presenza o meno di MCV accertata ^{2,8} .	I	A
In tutti i pazienti ipertesi deve essere preso in considerazione un target di PAD <80 mmHg, indipendentemente dal livello di rischio e dalla presenza di comorbidità ^{226,235} .	Ila	B

CV, cardiovascolare; MCV, malattia cardiovascolare; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cEsistono evidenze più limitate per questo target pressorio nei pazienti a rischio moderato-basso.

apporto limitato di sodio possa avere effetti nocivi²⁵⁷. Alcuni trial e metanalisi hanno riportato una riduzione del rischio di eventi CV in seguito ad un minor apporto di sale da elevato a moderato^{254,255,258} ma, allo stato attuale, non esistono RCT prospettici che abbiano fornito evidenze conclusive su quale sia l'apporto di sodio ottimale per ridurre al minimo gli eventi CV e la mortalità. Un elevato introito di potassio è associato ad una riduzione dei valori pressori e può esercitare un effetto protettivo, modificando quindi l'associazione tra apporto di sodio, PA e MCV²⁵⁹.

A livello globale, l'introito abituale di sodio è di 3.5-5.5 g/die (pari a 9-12 g di sale/die), con notevoli differenze tra i vari paesi e persino tra regioni dello stesso paese. Si raccomanda di limitare l'introito di sodio a ~2.0 g/die (pari a ~5.0 g/die di sale) nella popolazione generale e di provare a conseguire lo stesso obiettivo in tutti i pazienti ipertesi. Non è facile attuare un'efficace restrizione sodica e spesso si ha una scarsa conoscenza di quali alimenti contengano elevate quantità di sale ed è pertanto necessario fornire consigli per evitare alimenti con sali aggiunti o ad alto contenuto sodico. Una riduzione dell'introito di sale a livello globale rimane una priorità della salute pubblica, ma richiede l'impegno congiunto dell'industria alimentare, dei governi e della popolazione in generale, essendo l'80% del consumo di sale derivato da cibi conservati.

7.4.3 Riduzione del consumo di alcool

Esiste una ben riconosciuta relazione lineare positiva tra consumo di alcool, PA, prevalenza di ipertensione e rischio CV. Il consumo episodico eccessivo ("binge drinking") può avere un forte effetto pressorio¹⁷. Lo studio PATHS (Prevention and Treatment of Hypertension Study) ha valutato gli effetti della riduzione del consumo di alcool sui valori pressori, riportando una lieve riduzione della PA (1.2/0.7 mmHg) nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo a 6 mesi di follow-up²⁶⁰. Una metanalisi di randomizzazione mendeliana che ha incluso 56 studi epidemiologici ha evidenziato che una riduzione del consumo di alcool, anche nei bevitori leggeri o moderati, può avere effetti positivi sulla salute CV²⁶¹. Ai pazienti ipertesi di sesso maschile deve essere consigliato di ridurre il consumo di alcool a 14 unità alla settimana e a quelli di sesso femminile a 8 unità alla settimana (1 unità è pari a 125 ml di vino o 250 ml di birra), così come deve essere incoraggiata l'astensione dall'alcool per alcuni giorni della settimana, evitando il "binge drinking"³⁵.

7.4.4 Altre modifiche dietetiche

I pazienti ipertesi devono essere incoraggiati ad adottare un'alimentazione salutare e bilanciata costituita da verdura, legumi, frutta fresca, prodotti a basso contenuto di grassi, cereali integrali, pesce e acidi grassi insaturi (in particolare olio d'oliva), riducendo il consumo di carne rossa e di acidi grassi saturi²⁶²⁻²⁶⁴. Il modello di dieta mediterranea racchiude molti di questi nutrienti e alimenti, nonché prevede un consumo moderato di alcool (prevalentemente vino da assumere durante i pasti). Una serie di studi e metanalisi²⁶²⁻²⁶⁵ hanno dimostrato che la dieta mediterranea si associa ad una riduzione degli eventi CV e della mortalità per tutte le cause. In un RCT condotto in soggetti ad alto rischio, l'osservanza per 5 anni di un regime alimentare basato sulla dieta mediterranea determinava, rispetto ad una dieta di controllo, una riduzione del rischio di MCV del 29% e di ictus del 39%²⁶⁵. La dieta

mediterranea è risultata inoltre associata ad una significativa riduzione della PA ambulatoria e dei livelli glicemici e lipidici²⁶⁶. Questo regime alimentare deve essere accompagnato da altre modifiche dello stile di vita, quali l'attività fisica e la perdita di peso³⁵.

In merito all'assunzione di caffè, è stato dimostrato che la caffeina ha un effetto pressorio acuto²⁶⁷ ma esercita anche benefici CV, come evidenziato da una recente revisione sistematica di studi di coorte prospettici che ha incluso più di un milione di partecipanti per un totale di 36352 eventi CV²⁶⁷. Anche il consumo di tè verde o nero può avere un effetto antipertensivo significativo seppur limitato^{268,269}.

Il regolare consumo di bevande analcoliche zuccherate è risultato associato a condizioni di sovrappeso, sindrome metabolica, diabete di tipo 2 e ad un aumento del rischio CV; pertanto, il consumo di queste bevande deve essere scoraggiato³⁵.

L'adozione di un'alimentazione salutare e bilanciata, quindi, può contribuire a conseguire una riduzione dei valori pressori e del rischio CV.

7.4.5 Calo ponderale

Un eccessivo peso corporeo si associa allo sviluppo di ipertensione, mentre il calo ponderale volto al raggiungimento di un peso corporeo ottimale determina una riduzione della PA²⁷⁰. In una metanalisi, una riduzione media di peso corporeo di 5.1 kg è risultata associata ad una riduzione della PAS/PAD pari a 4.4/3.6 mmHg²⁷¹. Tanto il sovrappeso quanto l'obesità sono associati ad un aumentato rischio di morte CV e per tutte le cause. La riduzione del peso corporeo è raccomandata nei soggetti sovrappeso ed obesi con ipertensione ai fini del controllo dei fattori di rischio metabolici, ma in molti casi la stabilizzazione del peso può essere un target ragionevole. La Prospective Studies Collaboration²⁷² ha concluso che la mortalità è più bassa in presenza di un indice di massa corporea (*body mass index*, BMI) di circa 22.5-25 kg/m², mentre una metanalisi più recente ha concluso che la mortalità è inferiore nei soggetti sovrappeso^{273,274}. Sebbene resti da definire quale sia il valore di BMI ottimale, il mantenimento di un peso corporeo (BMI ~20-25 kg/m² nei soggetti di età <60 anni; più elevato nei soggetti anziani) e di una circonferenza vita (<94 cm negli uomini e <80 cm nelle donne) ideali è raccomandato nei soggetti normotesi per prevenire l'insorgenza di ipertensione e nei soggetti ipertesi per ridurre i valori pressori³⁵. Il calo ponderale può inoltre migliorare l'efficacia del trattamento antipertensivo e il profilo di rischio CV. Il calo ponderale deve assumere un approccio multidisciplinare che includa accorgimenti dietetici, attività fisica regolare e counseling motivazionale^{32,275}. Inoltre, i risultati a breve termine spesso non vengono mantenuti a lungo termine. Il calo ponderale può anche essere ottenuto con farmaci anti-obesità e, in maggior misura, con la chirurgia bariatrica, che sembra in grado di ridurre il rischio CV negli obesi severi. Ulteriori dettagli sono reperibili in un recente documento dell'ESC e della European Association for the Study of Obesity²⁷⁶.

7.4.6 Attività fisica regolare

L'attività fisica induce un aumento acuto della PA, in particolare della PAS, seguito da un transitorio calo dei valori pressori al di sotto di quelli basali. Studi epidemiologici indicano che l'esercizio fisico regolare di tipo aerobico possa conferire dei benefici in termini sia di prevenzione che di trattamento dell'ipertensione, contribuendo a ridurre il rischio CV e la mortalità.

Interventi sullo stile di vita nei pazienti ipertesi o con valori di PA nel range normale-alto

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di limitare il consumo di sale a <5 g/die ^{248,250,255,258} .	I	A
Si raccomanda di limitare il consumo di alcool a: <14 unità alla settimana negli uomini. <8 unità alla settimana nelle donne³⁵.	I	A
Si raccomanda di evitare il "binge drinking".	III	C
Si raccomanda di aumentare il consumo di verdura, frutta fresca, pesce, noci e acidi grassi insaturi (olio d'oliva) e di ridurre il consumo di carne rossa. Si raccomanda anche il consumo di latticini magri.	I	A
È indicato il controllo del peso corporeo per prevenire l'obesità (BMI >30 kg/m ² o circonferenza vita >102 cm negli uomini e >88 nelle donne), mirando a valori ideali di BMI (~20-25 kg/m ²) e circonferenza vita (<94 cm negli uomini e <80 cm nelle donne) al fine di ridurre la PA e il rischio CV ^{262,271,273,290} .	I	A
Si raccomanda di praticare regolarmente attività fisica aerobica (es. almeno 30 min di esercizio dinamico di intensità moderata per 5-7 giorni alla settimana) ^{262,278,279} .	I	A
Si raccomanda la cessazione del fumo, la terapia di supporto e la partecipazione a programmi di cessazione del fumo ^{286,288,291} .	I	B

BMI, indice di massa corporea; CV, cardiovascolare; PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza prevalentemente in base agli effetti sulla PA e/o sul profilo di rischio CV.

Una metanalisi di RCT basati sull'esercizio fisico auto-rapportato e condotti necessariamente in aperto, ha dimostrato che l'allenamento di resistenza aerobico, l'esercizio di resistenza dinamico e l'esercizio isometrico inducono una riduzione della PAS/PAD a riposo rispettivamente di 3.5/2.5, 1.8/3.2 e 10.9/6.2 mmHg nella popolazione generale²⁷⁷. Inoltre, l'allenamento di resistenza, a differenza degli altri tipi di allenamento, comporta una maggiore riduzione della PA nei partecipanti ipertesi (8.3/5.2 mmHg). L'attività fisica regolare di bassa intensità e durata determina una minore riduzione della PA rispetto all'allenamento di moderata e alta intensità ma risulta associata ad una riduzione della mortalità di almeno il 15% negli studi di coorte^{278,279}. Queste evidenze stanno ad indicare che i pazienti ipertesi devono essere incoraggiati a praticare almeno 30 min di esercizio aerobico dinamico di moderata intensità (camminata, jogging, ciclismo o nuoto) per 5-7 giorni alla settimana. Può anche essere consigliato di praticare un'attività fisica di resistenza per 2-3 giorni alla settimana. Per ottenere ulteriori benefici negli adulti sani, si raccomanda di incrementare gradualmente l'attività fisica aerobica di moderata intensità a 300 min alla settimana e quella di alta intensità a 150 min alla settimana, o una combinazione equivalente di entrambe³⁵. L'impatto dell'esercizio isometrico sui valori pressori e sul rischio CV è ancora da definire chiaramente²⁸⁰.

7.4.7 Cessazione del fumo

Il fumo rappresenta uno dei principali fattori di rischio per MCV e cancro. Sebbene la percentuale di fumatori, soprattutto maschi, si sia ridotta nella maggior parte dei paesi europei, l'abitudine al fumo è ancora diffusa in molte regioni e gruppi di età, con una prevalenza elevata in Europa che si attesta al 20-35%²⁸¹. Esistono inoltre evidenze sugli effetti negativi del fumo passivo²⁸². 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 fumatori²⁸³. Non sono riportati effetti cronici del fumo di sigaretta per la PA clinica²⁸⁴, in quanto questa variabile non viene ridotta dalla cessazione del fumo. Dopo la PA, il fumo costituisce il secondo fattore che impatta maggiormente sul "burden" globale di malattia e la cessazione del fumo è probabilmente la modifica dello stile di vita più efficace per la

prevenzione delle MCV, tra cui l'ictus, l'infarto miocardico e l'arteriopatia periferica^{285,286}. Pertanto, l'abitudine al fumo deve essere valutata ad ogni visita del paziente ed ai fumatori ipertesi deve essere offerto un counseling per la cessazione del fumo.

Interventi brevi del medico volti a fornire consigli sulla cessazione del fumo hanno un effetto limitato ma significativo, determinando un aumento dei tassi di cessazione dell'1-3% ad 1 anno²⁸⁷. L'utilizzo di presidi farmacologici può contribuire a migliorare i tassi di cessazione, dove la vareniclina o le formulazioni combinate di terapia sostitutiva della nicotina si rivelano superiori al bupropione o alla terapia sostitutiva della nicotina da sola²⁸⁸. Rispetto al placebo, la terapia sostitutiva della nicotina o il trattamento con bupropione raddoppiano le probabilità di smettere di fumare, mentre la vareniclina o le formulazioni combinate di terapia sostitutiva della nicotina le triplicano. Il supporto comportamentale in associazione alla farmacoterapia aumentano le probabilità di successo del 70-100% rispetto ai soli interventi brevi²⁸⁹.

7.5 Terapia farmacologica dell'ipertensione arteriosa

7.5.1 Farmaci antipertensivi

Nella maggior parte dei pazienti si rende necessaria una terapia farmacologica in aggiunta agli interventi sullo stile di vita per conseguire un controllo ottimale della PA. Nelle precedenti linee guida sono state raccomandate 5 classi di farmaci principali per il trattamento dell'ipertensione: ACE-inibitori, ARB, betabloccanti, calcioantagonisti e diuretici (tiazidici e simil-tiazidici come il clortalidone e l'indapamide), sulla base (a) della loro comprovata capacità di ridurre i valori pressori, (b) delle evidenze derivate da studi controllati vs placebo dove è stata documentata una riduzione degli eventi CV, e (c) di evidenze che attestano effetti pressoché equivalenti sulla morbidità e mortalità CV, essendo i benefici prevalentemente determinati da una riduzione della PA. Queste conclusioni sono state successivamente confermate da recenti metanalisi^{1,2,217,292} che hanno riportato delle differenze sull'outcome per cause specifiche tra alcune classi di farmaci (es. minore efficacia dei betabloccanti nel prevenire l'ictus e minore effica-

TASK FORCE ESC/ESH PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

cia dei calcioantagonisti nel prevenire lo scompenso cardiaco), ma nel complesso gli outcome CV e la mortalità sono risultati simili quando il trattamento iniziale è stato instaurato con una delle 5 classi di farmaci. Pertanto, anche queste linee guida raccomandano di utilizzare queste stesse 5 classi di farmaci quale fondamento della terapia antipertensiva. Per ciascuna di esse esistono delle controindicazioni assolute o relative (Tabella 20) e di seguito verrà discusso l'uso preferenziale di alcuni di questi farmaci per determinate condizioni. Sono state anche documentate alcune differenze fra le principali classi di farmaci in termini di tassi di aderenza al trattamento e di interruzione della terapia^{293,294}.

Altre classi di farmaci, sebbene siano state più raramente oggetto di valutazione in RCT di outcome o si siano dimostrate associate ad un rischio più elevato di effetti avversi [es. gli alfabloccanti, che agiscono a livello centrale, e gli antagonisti recettoriali dei mineralocorticoidi (*mineralocorticoid receptor antagonists*, MRA)], possono comunque rivelarsi un utile presidio nell'armamentario terapeutico per il trattamento di quei pazienti nei quali le combinazioni di comprovata efficacia delle principali classi di farmaci sopramenzionate non consentono di ottenere un adeguato controllo pressorio.

7.5.1.1 Bloccanti del sistema renina-angiotensina (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e antagonisti recettoriali dell'angiotensina II)

Sia gli ACE-inibitori che gli ARB sono fra le classi di farmaci maggiormente impiegate nel trattamento dell'ipertensione, esercitando un'analoga efficacia sulla mortalità e sugli eventi CV maggiori^{295,296} anche in rapporto alle altre principali classi di farmaci^{2,292}. Gli ARB sono associati a tassi significa-

tivamente inferiori di interruzione del trattamento per effetti avversi rispetto a qualsiasi altro farmaco antipertensivo²⁹⁷ e a tassi invece simili a quelli del placebo²⁹⁴. Gli ACE-inibitori non devono essere somministrati in associazione agli ARB per il trattamento dell'ipertensione in quanto la loro combinazione non si traduce in un beneficio additivo sull'outcome e comporta un eccesso di eventi avversi a livello renale^{298,299}. La duplice combinazione con bloccanti del SRA ha portato all'interruzione anticipata di un trial²⁹¹ a causa degli effetti avversi riscontrati quando l'aliskiren, un inibitore della renina, è stato somministrato in associazione ad un ACE-inibitore o ad un ARB in pazienti diabetici. Questi risultati hanno fatto sì che non siano stati condotti ulteriori studi sull'utilità clinica dell'aliskiren nel trattamento dell'ipertensione.

Tanto gli ACE-inibitori quanto gli ARB sono efficaci nel ridurre l'albuminuria più di qualsiasi altro farmaco antipertensivo, così come sono efficaci nel rallentare la progressione della CKD diabetica e non diabetica²¹⁷. In una recente metanalisi, i bloccanti del SRA sono risultati gli unici agenti antipertensivi per i quali sia stata documentata la capacità di ridurre il rischio di insufficienza renale terminale²¹⁷.

Gli ACE-inibitori e gli ARB sembrano anche essere efficaci nel prevenire la comparsa di HMOD (es. IVS o rimodellamento dei piccoli vasi) e nel determinarne la sua regressione a fronte di un'analoga riduzione dei valori pressori²⁹². Entrambi i farmaci riducono l'incidenza di FA di nuova insorgenza, probabilmente per effetto di un miglioramento della funzione VS e di una maggiore regressione delle alterazioni strutturali del ventricolo sinistro²⁹². Gli ACE-inibitori e gli ARB trovano indicazione anche nei pazienti post-infartuati o con HFrEF cronico, due condizioni di frequente riscontro nell'ipertensione.

Tabella 20. Controindicazioni assolute e relative all'uso di determinati farmaci antipertensivi.

Farmaco	Controindicazioni	
	Absolute	Relative
Diuretici (tiazidici, simil-tiazidici, es. clortalidone e indapamide)	Gotta	- Sindrome metabolica - Intolleranza glucidica - Gravidanza - Ipercalcemia - Ipokaliemia
Betabloccanti	- Asma - Blocco senoatriale o atrioventricolare di grado elevato - Bradycardia (frequenza cardiaca <60 b/min)	- Sindrome metabolica - Intolleranza glucidica - Atleti e pazienti fisicamente attivi
Calcioantagonisti (diidropiridinici)		- Tachiaritmia - Scompenso cardiaco (HFrEF, classe III o IV) - Edema severo degli arti inferiori preesistente
Calcioantagonisti (verapamil, diltiazem)	- Blocco senoatriale o atrioventricolare di grado elevato - Disfunzione VS severa - Bradycardia (frequenza cardiaca <60 b/min)	Costipazione
ACE-inibitori	- Gravidanza - Angioedema pregresso - Iperkaliemia (potassio >5.5 mmol/l) - Stenosi bilaterale delle arterie renali	Donne in età fertile che non fanno uso di una contraccezione affidabile
ARB	- Gravidanza - Iperkaliemia (potassio >5.5 mmol/l) - Stenosi bilaterale delle arterie renali	Donne in età fertile che non fanno uso di una contraccezione affidabile

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; VS, ventricolo sinistro.

Gli ACE-inibitori determinano un rischio lievemente superiore di angioedema, in particolare nei pazienti di razza nera di origine africana, e in queste circostanze può essere preferibile un ARB qualora vengano utilizzati i bloccanti del SRA.

7.5.1.2 Calcioantagonisti

I calcioantagonisti sono ampiamente utilizzati per il trattamento dell'ipertensione ed hanno un'efficacia analoga a quella delle altre principali classi di farmaci in termini di riduzione dei valori pressori e di miglioramento degli esiti CV maggiori e della mortalità^{2,292}. Questi farmaci si associano ad una riduzione dell'incidenza di ictus superiore a quanto atteso in rapporto alla riduzione della PA conseguita, ma di contro possono rivelarsi meno efficaci nel prevenire l'insorgenza di HFrEF^{2,292}. Tuttavia, gli studi che hanno valutato il trattamento antipertensivo hanno preso in considerazione lo scompenso cardiaco di nuova insorgenza che, per quanto sia un evento estremamente rilevante dal punto di vista clinico, costituisce un endpoint difficile da quantificare con esattezza, sia perché i sintomi ed i segni sono relativamente aspecifici sia perché lo sviluppo di edema associato alla somministrazione di calcioantagonisti può portare ad un'errata diagnosi. Anche il confronto con i diuretici può non essere semplice, in quanto la perdita di liquidi può mascherare i segni ed i sintomi d'esordio dello scompenso cardiaco invece di prevenirlo. I calcioantagonisti sono stati confrontati anche con altri farmaci antipertensivi negli studi che hanno valutato l'HMOD e si sono dimostrati più efficaci dei betabloccanti nel rallentare la progressione dell'aterosclerosi carotidea e nel ridurre l'IVS e la proteinuria¹⁷.

I calcioantagonisti sono una classe eterogenea di farmaci. La maggior parte dei RCT che ne hanno documentato i benefici sull'outcome hanno utilizzato i calcioantagonisti diidropiridinici (in particolare amlodipina), mentre quelli non diidropiridinici (verapamil e diltiazem) sono stati confrontati con altri farmaci solamente in un numero ristretto di RCT. Le metanalisi che hanno valutato entrambe le sottoclassi (in rapporto ad altri farmaci) non hanno riportato differenze sostanziali in termini di efficacia²⁹².

7.5.1.3 Diuretici tiazidici e simil-tiazidici (clortalidone e indapamide)

I diuretici sono rimasti il fondamento del trattamento antipertensivo fin dalla loro introduzione negli anni '60 e numerosi RCT e metanalisi hanno confermato la loro efficacia nel prevenire qualsiasi tipo di morbidità CV e la mortalità³⁰⁰. Inoltre, i diuretici sembrano anche più efficaci di altre classi di farmaci nel prevenire l'insorgenza di insufficienza cardiaca²⁹². Si è dibattuto se i diuretici simil-tiazidici come il clortalidone e l'indapamide debbano essere impiegati in via preferenziale rispetto ai diuretici tiazidici convenzionali (idroclorotiazide e bendrofluazide), ma la loro maggiore efficacia sull'outcome non è stata mai testata in RCT di confronto diretto. Il clortalidone e l'indapamide sono stati valutati in diversi RCT che ne hanno documentato il beneficio CV, risultando più efficaci dell'idroclorotiazide nel ridurre i valori pressori e dotati di una durata d'azione più prolungata rispetto all'idroclorotiazide, a fronte di un'analoga incidenza di effetti collaterali³⁰¹. Maggiori dati da RCT sono disponibili anche per i diuretici simil-tiazidici a basse dosi (che caratterizzano i moderni regimi terapeutici antipertensivi), i quali si sono dimostrati più efficaci dei diuretici tiazidici a basse dosi nel ridurre gli eventi CV e la

mortalità³⁰². Anche l'idroclorotiazide da solo o in associazione ad un agente risparmiatore di potassio è stato utilizzato in RCT sull'ipertensione, con risultati positivi³⁰³. In una recente metanalisi di studi controllati vs placebo che hanno valutato la terapia con diuretici tiazidici, clortalidone e indapamide, i tre tipi di diuretici hanno avuto analoghi effetti sull'outcome CV³⁰⁰. Pertanto, in assenza di evidenze da RCT di confronto diretto e tenuto conto che molte delle terapie di combinazione in compressa singola (*single-pill combination*, SPC) attualmente approvate prevedono l'impiego di idroclorotiazide (v. più avanti), si raccomanda di considerare sia i diuretici tiazidici che il clortalidone e l'indapamide quali farmaci antipertensivi appropriati. Entrambe le classi di diuretici tiazidici e simil-tiazidici sono efficaci nel ridurre le concentrazioni di potassio sierico, ma hanno un profilo di tollerabilità meno favorevole rispetto ai bloccanti del SRA, il che verosimilmente rende ragione del maggior tasso di sospensione del trattamento che si registra con questi farmaci^{293,300}. Hanno anche effetti dismetabolici che inducono più frequentemente insulino-resistenza e aumentano il rischio di diabete di nuova insorgenza. Le supplementazioni di potassio sembrano poter mitigare tali effetti³⁰⁴, tanto che in un recente studio l'aggiunta di un farmaco risparmiatore di potassio si è dimostrata in grado di attenuare gli effetti avversi dei tiazidici sul metabolismo glucidico³⁰⁵. Sia i diuretici tiazidici che simil-tiazidici esercitano una minore efficacia antipertensiva nei pazienti con ridotti valori di eGFR (<45 ml/min) fino a diventare del tutto inefficaci in presenza di un eGFR <30 ml/min. In tali circostanze, per poter ottenere un effetto antipertensivo, questi farmaci devono essere sostituiti dai diuretici dell'ansa come la furosemide (o la torasemide).

7.5.1.4 Betabloccanti

Numerosi RCT e metanalisi hanno dimostrato che i betabloccanti, rispetto al placebo, determinano una significativa riduzione del rischio di ictus, scompenso cardiaco ed eventi CV maggiori nei pazienti ipertesi³⁰⁰. Se rapportati agli altri farmaci antipertensivi, i betabloccanti hanno generalmente un'analoga efficacia nel prevenire gli eventi CV maggiori, fatta eccezione per l'ictus verso il quale il minor effetto preventivo è stato ampiamente dimostrato^{1,2,217}, verosimilmente ascrivibile alle piccole differenze nei valori pressori conseguiti (compresi quelli di PAS centrale¹⁰⁸) alle quali tuttavia gli eventi cerebrovascolari possono essere particolarmente sensibili. I RCT focalizzati sulla valutazione dell'HMOD hanno anche riportato che i betabloccanti sono in qualche modo meno efficaci dei bloccanti del SRA e dei calcioantagonisti nel prevenire o limitare l'IVS, l'IMT carotideo, la rigidità aortica e il rimodellamento dei piccoli vasi¹⁷. Inoltre, restano incerti anche i loro benefici in termini di riduzione della mortalità nei pazienti post-infartuati senza disfunzione VS³⁰⁶. I betabloccanti, al pari dei diuretici e specie se usati in combinazione ad essi, sono associati anche ad un aumentato rischio di diabete di nuova insorgenza nei pazienti predisposti (affetti da sindrome metabolica per la maggior parte dei casi) e hanno un profilo di tollerabilità in qualche modo meno favorevole rispetto ai bloccanti del SRA, a cui corrispondono tassi di interruzione del trattamento più elevati nei contesti "real-life"²⁹³. I betabloccanti si sono dimostrati particolarmente utili nel trattamento dell'ipertensione in determinate situazioni, come in presenza di angina sintomatica, per il controllo della frequenza cardiaca, nei pazienti post-infartuati o con HFrEF, e quale alternativa agli ACE-inibi-

tori o agli ARB nelle giovani donne ipertese in età fertile o che stanno pianificando una gravidanza.

Infine, i betabloccanti non sono una classe di farmaci omogenea. Negli anni recenti si è andato diffondendo l'impiego di betabloccanti con effetto vasodilatatore – come labetalolo, nebivololo, celiprololo e carvedilolo. Studi condotti con nebivololo ne hanno documentato la capacità di esercitare benefici maggiori sulla PA centrale, sulla rigidità aortica, sulla disfunzione endoteliale, ecc., senza comportare un aumentato rischio di sviluppare diabete e a fronte di un profilo di tollerabilità più favorevole rispetto ai classici betabloccanti^{307,308}, inclusi minori effetti avversi sulla funzione sessuale. Diversi RCT hanno dimostrato l'efficacia di bisoprololo, carvedilolo e nebivololo nel migliorare l'outcome dei pazienti con scompenso cardiaco¹³⁶; viceversa, non sono disponibili RCT che abbiano valutato questi betabloccanti nei pazienti ipertesi.

7.5.1.5 Altri farmaci antipertensivi

I farmaci ad azione centrale sono stati ampiamente utilizzati nei primi decenni dall'introduzione del trattamento antipertensivo quando non erano ancora disponibili trattamenti alternativi, mentre oggi sono utilizzati meno frequentemente in ragione per lo più della loro scarsa tollerabilità rispetto alle nuove principali classi di farmaci. L'alfabloccante doxazosina si è dimostrato efficace quale terapia di terzo ordine (senza aumentare il rischio di scompenso cardiaco) nello studio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)³⁰⁹ ed è risultato più efficace del placebo ma meno efficace dello spironolattone nel ridurre i valori pressori nei pazienti con ipertensione resistente arruolati nello studio PATHWAY-2 (Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy-2)³¹⁰. Gli alfabloccanti possono trovare indicazione anche in particolari condizioni (es. per il trattamento dell'ipertrofia prostatica sintomatica). Ad eccezione delle principali classi di farmaci antipertensivi riportate nelle precedenti sezioni, gli altri agenti antipertensivi non sono più raccomandati per il trattamento routinario dell'ipertensione e il loro impiego è fondamentalmente circoscritto alla terapia "add-on" nei rari casi di ipertensione resistente, laddove le altre opzioni terapeutiche non abbiano avuto successo.

7.5.2 Strategie di trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa

Le linee guida hanno prodotto una serie di diverse strategie per iniziare ed intensificare il trattamento farmacologico antipertensivo al fine di migliorare i tassi di controllo pressorio. Nelle passate edizioni era stato posto l'accento sull'impiego iniziale di differenti monoterapie, su come incrementarne il dosaggio e sulla loro sostituzione con altre monoterapie. Tuttavia, l'incremento del dosaggio di una monoterapia si traduce in una riduzione ulteriore della PA piuttosto limitata, potendo invece comportare un aumentato rischio di effetti avversi, così come il passaggio da una monoterapia all'altra si rivela frustrante, richiede tempo ed è spesso inefficace. Per tali motivi, le linee guida più recenti si sono sempre più focalizzate su un approccio di cura a step progressivi, che prevede l'instaurazione iniziale di una monoterapia seguita in maniera sequenziale da altri farmaci fino al conseguimento di un adeguato controllo della PA. Malgrado ciò, i tassi di controllo pressorio nel mondo sono tuttora scarsi. Come documentato da recenti osservazioni, indipendentemente dal paese, sia esso a basso o ad alto reddito, o dal livello di qualità delle

prestazioni sanitarie erogate, solo il 40% circa dei pazienti ipertesi viene trattato e, di questi, solo il 35% circa consegue un controllo della PA a valori <140/90 mmHg¹². Questo insuccesso nel conseguire il controllo pressorio nella maggior parte dei pazienti ipertesi, nonostante le numerose reiterazioni delle passate linee guida, sta ad indicare che queste strategie di trattamento non funzionano e che deve essere adottato un approccio diverso. Questa Task Force ritiene che una delle questioni più importanti da affrontare in queste linee guida sia quella di "come poter migliorare il controllo pressorio nei pazienti ipertesi già in trattamento". Fornire una soluzione a tale questione è divenuta un'esigenza sempre più impellente tenuto conto che, sulla base di nuove evidenze, in queste linee guida si raccomanda un controllo pressorio ancora più restrittivo (valori in trattamento di $\leq 130/80$ mmHg nella popolazione generale e $\leq 140/90$ mmHg nel paziente anziano iperteso) che renderà ancor più problematico il conseguimento del controllo pressorio.

Diversi aspetti devono essere presi in considerazione per comprendere le motivazioni alla base dell'insuccesso dell'attuale strategia di trattamento nel conseguire un miglioramento dei tassi di controllo pressorio:

1. **Efficacia delle terapie farmacologiche.** I migliori trattamenti disponibili, in qualsiasi combinazione, sono forse incapaci di conseguire il controllo della PA nella maggior parte dei pazienti? Le evidenze derivate dai RCT dimostrano che il controllo pressorio è raggiunto dalla maggioranza dei pazienti arruolati e che solo il 5-10% di essi mostra una resistenza al regime terapeutico selezionato, il che lascia intendere che l'origine del problema non risiede nell'inefficacia delle terapie farmacologiche.
2. **Inerzia del medico o inerzia terapeutica** (es. inadeguata titolazione della terapia). Le evidenze disponibili indicano che l'inerzia³¹¹ influisce negativamente sul controllo della PA, cosicché molti pazienti rimangono in monoterapia e/o assumono dosi subottimali malgrado un inadeguato controllo pressorio¹².
3. **Aderenza al trattamento.** Si stanno accumulando sempre più evidenze che dimostrano come l'aderenza sia di gran lunga molto più importante di quanto ritenuto in passato. Dagli studi che hanno misurato la concentrazione plasmatica e urinaria dei farmaci assunti sono emersi tassi di aderenza bassi, confermati anche da studi condotti nella popolazione generale dove l'aderenza al trattamento, valutata sulla base della frequenza delle riprescrizioni dei farmaci, è risultata al di sotto del 50% nella metà dei pazienti³¹². In diversi studi è stato dimostrato inoltre che una scarsa aderenza si associa ad un aumento del rischio CV³¹³ (v. sezione 10).
4. **Scarso utilizzo della terapia di associazione.** La PA è una variabile dinamica che subisce l'influenza di molteplici meccanismi compensatori. Di conseguenza, nella maggior parte dei pazienti ipertesi sono necessarie combinazioni di farmaci che agiscono attraverso diversi meccanismi per ottenere una riduzione dei valori pressori. Pertanto, la monoterapia sembrerebbe inadeguata per la maggioranza dei pazienti e, di fatto, quasi tutti i pazienti inclusi nei RCT hanno necessitato di una terapia di associazione per conseguire il controllo della PA³¹⁴.
5. **Complessità delle attuali strategie di trattamento.** Esistono evidenze che dimostrano anche come la complessità del regime terapeutico prescritto possa impattare

negativamente sull'aderenza al trattamento. In uno studio recente, l'aderenza al trattamento è risultata fortemente influenzata dal numero di compresse prescritte per il trattamento dell'ipertensione³¹⁵. La mancata aderenza è generalmente <10% con una singola compressa, ~20% con due compresse e ~40% con tre compresse, fino a raggiungere percentuali altissime di non aderenza totale o parziale nei pazienti che assumono 5 o più compresse³¹⁵.

Sulla base di tali considerazioni, la strategia di trattamento "evidence-based" più efficace per migliorare il controllo pressorio è quella che: (a) incentiva l'impiego della terapia di associazione per la maggior parte dei pazienti, in particolare quando devono essere perseguiti target pressori più bassi; (b) consente l'utilizzo della SPC per la maggior parte dei pazienti al fine di incrementare l'aderenza al trattamento; e (c) segue un algoritmo di trattamento semplice, facile da applicare a tutti i pazienti e pratico, che prevede inizialmente l'uso della SPC per la maggior parte dei pazienti, fatta eccezione per quelli con PA nel range normale-alto o nei pazienti anziani fragili (v. più avanti).

7.5.2.1 Associazioni farmacologiche per il trattamento dell'ipertensione

Fra i numerosi RCT condotti nel campo della terapia antipertensiva, solamente pochi hanno fatto un confronto diretto tra differenti combinazioni di due farmaci utilizzando sistematicamente due terapie di associazione in entrambi i bracci di

trattamento. In altri trial, era stata instaurata inizialmente una monoterapia in entrambi i bracci, aggiungendo generalmente in maniera non randomizzata un altro farmaco (o più di uno), a seconda dell'algoritmo di trattamento predefinito. In un numero limitato di trial sono state valutate multiple monoterapie che precludevano l'impiego di quelle che possono definirsi le combinazioni ottimali [es. nello studio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Attack Trial), alla monoterapia con diuretici, calcioantagonisti, ACE-inibitori o alfabloccanti è stato aggiunto un betabloccante, la clonidina o la reserpina].³¹⁶

Ciò premesso, la Tabella 21 mostra che svariate combinazioni sono state impiegate almeno in uno dei due bracci di trattamento attivo vs placebo, risultando associate ad un significativo beneficio in termini di riduzione degli eventi CV maggiori. Nei trial che hanno confrontato diversi regimi terapeutici (Tabella 22), tutte le combinazioni sono state utilizzate in un numero sia limitato che ampio di pazienti, senza che emergessero particolari differenze nel beneficio conferito. Le sole eccezioni riguardano due trial in cui una buona parte dei pazienti è stata trattata con l'associazione di un ARB con un diuretico³¹⁷ o la combinazione di un ACE-inibitore con un calcioantagonista³¹⁸, entrambe dimostrate più efficaci dell'associazione betabloccante + diuretico nel migliorare l'outcome CV. Tuttavia, in altri sei trial (con sette confronti), la combinazione di un betabloccante seguito da un diuretico o quella di un diuretico seguito da un betabloccante non sono risultate associate ad un rischio

Tabella 21. Principali associazioni utilizzate nei trial di intervento in un approccio "stepped" o come associazioni randomizzate (associazione vs placebo o monoterapia).

Trial	Comparatore	Tipo di paziente	Differenza di PAS (mmHg)	Outcome [variazione del rischio relativo (%)]
Associazione ACE-inibitore + diuretico				
PROGRESS ²⁷	Placebo	Pregresso ictus o TIA	-9	-28% ictus (p<0.001)
ADVANCE ²²⁹	Placebo	Diabete	-5.6	-9% eventi micro/macrovaskolari (p=0.04)
HYVET ²²⁰	Placebo	Iptesi di età ≥80 anni	-15	-34% eventi CV (p<0.001)
Associazione ARB + diuretico				
SCOPE ³³⁰	Diuretico + placebo	Iptesi di età ≥70 anni	-3.2	-28% ictus non fatale (p=0.04)
Associazione CCB + diuretico				
FEVER ³³¹	Diuretico + placebo	Iptesi	-4	-27% eventi CV (p<0.001)
Associazione ACE-inibitore + CCB				
Syst-Eur ³³²	Placebo	Anziani con ISH	-10	-31% eventi CV (p<0.001)
Syst-China ³³³	Placebo	Anziani con ISH	-9	-37% eventi CV (p<0.004)
Associazione BB + diuretico				
Coope e Warrender ³²²	Placebo	Anziani iptesi	-18	-42% ictus (p<0.03)
SHEP ³²³	Placebo	Anziani con ISH	-13	-36% ictus (p<0.001)
STOP-H ³²⁴	Placebo	Anziani iptesi	-23	-40% eventi CV (p=0.003)
STOP-H 2 ³³⁴	ACE-inibitore o antipertensivo convenzionale	Iptesi	0	Differenze NS in eventi CV
Associazione di due bloccanti del SRA/ACE-inibitore + ARB o bloccante del SRA + inibitore della renina				
ONTARGET ²⁹⁹	ACE-inibitore o ARB	Pazienti ad alto rischio		Più eventi renali
ALTITUDE ²⁹¹	ACE-inibitore o ARB	Diabetici ad alto rischio		Più eventi renali

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ADVANCE, Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon – MR Controlled Evaluation; ALTITUDE, Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; BB, betabloccante; CCB, calcioantagonista; CV, cardiovascolare; FEVER, Felodipine Event Reduction; HYVET, Hypertension in the Very Elderly Trial; ISH, ipertensione sistolica isolata; NS, non significativo; ONTARGET, Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial; PAS, pressione arteriosa sistolica; PROGRESS, Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study; SCOPE, Study on Cognition and Prognosis in the Elderly; SHEP, Systolic Hypertension in the Elderly Program; SRA, sistema renina-angiotensina; STOP-H, Swedish Trial in Old Patients with Hypertension; Syst-China, Systolic Hypertension in China; Syst-Eur, Systolic Hypertension in Europe; TIA, attacco ischemico transitorio.

TASK FORCE ESC/ESH PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

Tabella 22. Principali associazioni utilizzate nei trial di intervento in un approccio "stepped" o come associazioni randomizzate (associazione vs altra associazione).

Trial	Comparatore	Tipo di paziente	Differenza di PAS (mmHg)	Outcome [variazione del rischio relativo (%)]
Associazione ACE-inibitore + diuretico				
CAPP ³³⁵	BB + diuretico	Ipertesi	+3	+5% eventi CV (p=NS)
ACCOMPLISH ³²⁷	ACE-inibitore + CCB	Ipertesi con fattori di rischio	+1	+21% eventi CV (p<0.001)
Associazione ARB + diuretico				
LIFE ³¹⁷	BB + diuretico	Ipertesi con IVS	-1	-26% ictus (p<0.001)
Associazione CCB + diuretico				
ELSA ³³⁶	BB + diuretico	Ipertesi	0	Differenze NS in eventi CV
CONVINCE ²³³	BB + diuretico	Ipertesi con fattori di rischio	0	Differenze NS in eventi CV
VALUE ³³⁷	ARB + diuretico	Ipertesi ad alto rischio	-2.2	-3% eventi CV (p=NS)
COPE ³³⁸	CCB + BB		+0.7	Differenze NS in eventi CV e ictus
Associazione ACE-inibitore + CCB				
NORDIL ³³⁹	BB + diuretico	Ipertesi	+3	Differenze NS in eventi CV
INVEST ³⁴⁰	BB + diuretico	Ipertesi con CAD	0	Differenze NS in eventi CV
ASCOT ³¹⁸	BB + diuretico	Ipertesi con fattori di rischio	-3	-16% eventi CV (p<0.001)
ACCOMPLISH ³²⁷	ACE-inibitore + diuretico	Ipertesi con fattori di rischio	-1	-21% eventi CV (p<0.001)
Associazione BB + diuretico				
CAPP ³³⁵	ACE-inibitore + diuretico	Ipertesi	-3	-5% eventi CV (p=NS)
LIFE ³¹⁷	ARB + diuretico	Ipertesi con IVS	+1	+26% ictus (p<0.001)
ALLHAT ³¹⁶	ACE-inibitore + BB	Ipertesi con fattori di rischio	-2	Differenze NS in eventi CV
ALLHAT ³¹⁶	CCB + BB	Ipertesi con fattori di rischio	-1	Differenze NS in eventi CV
CONVINCE ²³³	CCB + diuretico	Ipertesi con fattori di rischio	0	Differenze NS in eventi CV
NORDIL ³³⁹	ACE-inibitore + CCB	Ipertesi	-3	Differenze NS in eventi CV
INVEST ³⁴⁰	ACE-inibitore + CCB	Ipertesi con CAD	0	Differenze NS in eventi CV
ASCOT ³¹⁸	ACE-inibitore + CCB	Ipertesi con fattori di rischio	+3	+16% eventi CV (p<0.001)
Associazione BB + CCB				
COPE ³²⁹	ARB + CCB	Ipertesi	+0.8	Differenze NS in eventi CV e ictus
Associazione ARB + CCB				
COPE ³²⁹	CCB + diuretico	Ipertesi	-0.7	Differenze NS in eventi CV e ictus
COPE ³²⁹	CCB + BB	Ipertesi	-0.8	Differenze NS in eventi CV e ictus
COLM ³²⁸	ARB + diuretico	Anziani ipertesi	0	Differenze NS in eventi CV

ACCOMPLISH, Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension; ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ALLHAT, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; ASCOT, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; BB, betabloccante; CAD, malattia coronarica; CAPP, Captopril Prevention Project; CCB, calcioantagonista; COLM, Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients; CONVINCE, Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points; COPE, Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events; CV, cardiovascolare; ELSA, European Lacidipine Study on Atherosclerosis; INVEST, International Verapamil-Trandolapril Study; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; LIFE, Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension; NORDIL, Nordic Diltiazem; NS, non significativo; PAS, pressione arteriosa sistolica; VALUE, Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation.

di eventi CV significativamente diverso^{233,234,316,319-321}, mentre in tre trial la combinazione betabloccante + diuretico è risultata più efficace del placebo³²²⁻³²⁴. Occorre tuttavia tenere presente che, rispetto ad altre associazioni, la combinazione betabloccante + diuretico può indurre più frequentemente diabete di nuova insorgenza in soggetti predisposti³²⁵. L'associazione di un tiazidico con un diuretico risparmiatore di potassio (amiloride), seppur impiegata di rado, si è dimostrata altrettanto efficace della monoterapia con calcioantagonisti^{310,326}, comportando in uno studio recente anche minori effetti metabolici avversi rispetto alla monoterapia con un diuretico tiazidico (minore incidenza di ipokaliemia e intolleranza glucidica)³⁰⁵.

Sono stati condotti tre studi di outcome che hanno valutato due diverse terapie di associazione, in ciascuno dei quali la combinazione di un bloccante del SRA (ACE-inibitore o ARB) con un calcioantagonista è stata messa a confronto diretto con

un'altra associazione. Nello studio ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension), la combinazione ACE-inibitore + calcioantagonista si è dimostrata superiore rispetto allo stesso ACE-inibitore associato ad un diuretico tiazidico nel prevenire gli eventi CV maggiori, a fronte apparentemente di un'analoga efficacia antipertensiva³²⁷. Queste osservazioni non hanno trovato conferma in due studi successivi, il COLM (Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients)³²⁸ e il COPE (Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events)³²⁹, dove non sono state riscontrate differenze significative nell'outcome CV tra la terapia di associazione con bloccante del SRA + calcioantagonista e quella con bloccante del SRA + diuretico tiazidico, anche se entrambi gli studi non erano dotati di sufficiente potenza statistica.

Sulla base dei risultati di RCT di outcome e di recenti metanalisi, nonché della loro comprovata efficacia antipertensiva, tutte e 5 le principali classi di farmaci possono in linea di principio essere combinate fra loro, ad eccezione degli ACE-inibitori e degli ARB, la cui associazione può tradursi in un aumento degli effetti avversi senza alcun beneficio aggiuntivo e, pertanto, non è consigliata. Si raccomanda di impostare il trattamento antipertensivo preferenzialmente associando un ACE-inibitore/ARB ad un calcioantagonista e/o un diuretico tiazidico o simil-tiazidico. Queste combinazioni sono oggi disponibili in compressa singola e a diverso dosaggio, semplificando così la terapia, rendendo più flessibile la prescrizione e facilitando la titolazione. Le terapie che prevedono un ACE-inibitore/ARB in associazione ad un calcioantagonista o a un diuretico tiazidico/simil-tiazidico sono complementari in quanto sia i calcioantagonisti che i diuretici agiscono sul SRA, la cui attività viene inibita dalla loro associazione con un ACE-inibitore/ARB. Queste associazioni, inoltre, non solo prevengono i potenziali effetti avversi che contraddistinguono le monoterapie con diuretici o calcioantagonisti, riducendo nel primo caso il rischio di ipokaliemia e nel secondo caso la prevalenza di edema periferico, ma inibiscono anche l'attività del SRA quale parte della strategia di trattamento, il che rappresenta un aspetto rilevante per molte categorie di pazienti (es. diabetici, con IVS o proteinuria).

Esistono anche evidenze da RCT a sostegno dell'impiego di altre associazioni, quali ad esempio quella di un calcioantagonista con un diuretico^{233,329}, ma queste sono più raramente disponibili come SPC e non prevedono l'inibizione del SRA, che viceversa può essere opportuna in numerose categorie di pazienti.

Le combinazioni con i betabloccanti devono essere preferibilmente riservate per particolari indicazioni cliniche (es. in pazienti con angina sintomatica, o per il controllo della frequenza cardiaca, nei pazienti post-infartuati o con HFrEF cronico, o in alternativa agli ACE-inibitori/ARB nelle giovani donne ipertese in età fertile o che stanno pianificando una gravidanza). Attualmente sono disponibili SPC con betabloccanti in associazione ad un ACE-inibitore, calcioantagonista o diuretico.

7.5.2.2 Razionale per iniziare la terapia di associazione con due farmaci nella maggior parte dei pazienti

Come riportato in precedenza e tenendo conto dell'importanza che viene attribuita da queste linee guida al conseguimento di un target di PA <130/80 mmHg in quasi tutti i pazienti, nella maggioranza dei casi si renderà necessaria una terapia di associazione, che è comunque più efficace della monoterapia nel ridurre i valori pressori, persino quando somministrata a basse dosi rispetto alla monoterapia alle dosi massimali³⁴¹. Inoltre, le combinazioni di farmaci che agiscono su più meccanismi, ad esempio inibendo il SRA o esercitando un'azione dilatatrice e/o diuretica, riducono la variabilità della risposta pressoria al trattamento iniziale, con un effetto dose-risposta più evidente di quanto si osserva con la progressiva titolazione della monoterapia³⁴². Infine, l'associazione di due farmaci quale terapia iniziale si è dimostrata sicura e ben tollerata, a fronte di un aumento minimo o se non assente del rischio di episodi ipotensivi³⁴¹, anche quando prescritta a pazienti ipertesi di grado 1³⁴³ nei quali si verificano raramente eventi avversi tali da portare all'interruzione del trattamento²⁹⁴.

Ad oggi non sono disponibili RCT che abbiano confrontato una terapia di associazione iniziale con una monoterapia in termini di incidenza di eventi CV maggiori, ma dati osservazionali indicano che il tempo che intercorre per conseguire il controllo pressorio rappresenta un importante determinante dell'outcome clinico, in particolar modo nei pazienti ad alto rischio, e che tanto più rapidamente viene raggiunto tanto più basso è il rischio³⁴⁴. Inoltre, evidenze derivate dalla popolazione più generale di pazienti ipertesi dimostrano che coloro che iniziano il trattamento antipertensivo con una combinazione di due farmaci conseguono più frequentemente il controllo pressorio dopo 1 anno rispetto a coloro che ricevono inizialmente una monoterapia^{341,345}, probabilmente perché la terapia di combinazione con due farmaci si associa nel lungo termine ad una migliore aderenza al regime prescritto³⁴⁶ e previene l'inerzia terapeutica (cioè la riluttanza del medico ad intensificare lo schema terapeutico da uno a più farmaci nonostante l'inadeguato controllo della PA)³⁴⁷. In studi condotti su ampie coorti di pazienti ipertesi in contesti di "usual care", la terapia di combinazione iniziale è risultata associata a tassi inferiori di interruzione del trattamento e ad un minor rischio di eventi CV rispetto alla monoterapia iniziale seguita dal classico approccio a step progressivi^{312,346}. I contesti di "usual care" possono rivelarsi particolarmente adatti per valutare il reale impatto delle strategie di trattamento sull'aderenza e l'inerzia terapeutica, in quanto difficilmente replicabili nei RCT tradizionali dove le motivazioni dello staff medico e dei pazienti così come il monitoraggio del trattamento sono estremamente differenti dalla "usual care". Per tale motivo, i risultati di questi studi "real-life" relativi all'impatto della terapia di associazione iniziale sull'aderenza, sul controllo pressorio e sull'outcome CV possono avere una grande rilevanza³⁴⁸.

In queste linee guida è stata presa in considerazione l'eventualità di insistere con l'attuale approccio a step progressivi per il trattamento dell'ipertensione, il che avrebbe voluto dire raccomandare la monoterapia come trattamento iniziale per la maggior parte dei pazienti, in linea con la pratica clinica corrente. Infatti, nelle precedenti linee guida è stata riconosciuta la possibilità di iniziare la terapia di associazione nei pazienti ipertesi di grado 2 o 3 o in quelli ad alto o altissimo rischio, raccomandando in pratica la monoterapia iniziale solo per i pazienti ipertesi di grado 1 o a rischio moderato-basso. In realtà, quindi, l'accento di questa nuova indicazione si è spostato di poco, ma rendere concreto il concetto di dover iniziare la terapia con una combinazione di due farmaci nella maggior parte dei pazienti ipertesi verosimilmente si tradurrà in un maggiore effetto sulla pratica clinica con conseguente miglioramento del controllo pressorio, che sarà anche conseguito in tempi più rapidi. Si conviene che alcuni pazienti ipertesi di grado 1 a rischio moderato-basso possano conseguire il loro target di PA con la monoterapia, ma ciò difficilmente sarà possibile nei pazienti con valori iniziali di PAS >150 mmHg, nei quali occorre perseguire una riduzione della PA di almeno 20 mmHg. Inoltre, l'indicazione ad iniziare con una terapia di associazione con due farmaci a basse dosi, persino nei pazienti ipertesi di grado 1 a rischio moderato-basso, è supportata dai risultati dello studio HOPE-3 dove è stata evidenziata una riduzione degli eventi CV nei pazienti in terapia di combinazione nel terzile più alto (ipertensione di grado 1)²¹². La monoterapia come trattamento iniziale può essere appropriata nei pazienti ad alto rischio CV con PA normale-alta e nei pazienti

anziani fragili, in quanto nei primi può essere sufficiente solo una lieve riduzione della PA per conseguire il target pressorio mentre nei secondi si osserva spesso una ridotta sensibilità baroriflessa e un rischio più elevato di ipotensione.

7.5.2.3 Titolazione del trattamento con l'associazione di tre farmaci

Alcuni studi indicano che l'associazione di due farmaci consente di ottenere il controllo pressorio in due terzi circa dei pazienti³⁴¹, mentre nei restanti pazienti nei quali tale combinazione si rivela inefficace nel conseguire il controllo della PA, l'opzione più logica è quella di aggiungere alla terapia un terzo farmaco, generalmente un bloccante del SRA, un calcioantagonista o un diuretico. In alcuni studi, l'associazione di tre farmaci è stata in grado di ottenere il controllo della PA in oltre l'80% dei pazienti^{349,350}, un tasso di controllo pressorio di gran lunga superiore a quanto si riscontra attualmente fra i pazienti ipertesi in trattamento di tutta Europa. La terapia di associazione con tre farmaci non viene raccomandata quale strategia di trattamento iniziale.

7.5.2.4 Razionale per l'impiego della terapia di associazione in compressa singola come trattamento antipertensivo standard

Nelle linee guida ESH/ESC del 2013¹⁷ è stato incoraggiato l'impiego della terapia di associazione con due farmaci antipertensivi in compressa singola, giacché la riduzione del numero di compresse da assumere quotidianamente porta ad una maggiore aderenza al trattamento, consentendo di migliorare i tassi di controllo pressorio^{346,351}. Tale approccio viene raccomandato anche da queste linee guida, essendo supportato anche da ulteriori recenti studi che hanno utilizzato diversi metodi per valutare l'aderenza al trattamento, compresa la determinazione della concentrazione plasmatica e urinaria dei farmaci assunti^{352,353}, il conteggio delle pillole o la frequenza di rinnovo delle prescrizioni che, per quanto rappresentino delle misure indirette, consentono una stima dell'aderenza a lungo termine che tiene conto della variabilità nel tempo^{347,354}. Questi studi hanno dimostrato in maniera incontrovertibile una relazione inversa diretta tra il numero di compresse prescritte e la probabilità di aderenza al trattamento. Questo approccio è oggi facilitato dalle SPC disponibili in diversi dosaggi, che consentono di superare quello che spesso è stato definito il maggiore inconveniente di questo tipo di terapia, e cioè l'impossibilità di incrementare la dose di uno solo dei due farmaci in essa contenuti. Altro aspetto positivo è che le SPC più diffuse sono costituite da associazioni delle principali classi di farmaci raccomandate da queste linee guida. L'impiego della SPC quale approccio standard per il trattamento dell'ipertensione ha il vantaggio di consentire ai pazienti di aumentare progressivamente il numero dei farmaci da assumere mantenendo un regime terapeutico semplice grazie alla singola compressa, facilitando così l'aderenza al trattamento e il raggiungimento del controllo pressorio. Tale approccio potrebbe verosimilmente raddoppiare i tassi di controllo della PA nei pazienti in trattamento, che si attestano attualmente a non più del 40%. Ad oggi le SPC con due farmaci sono prevalentemente costituite da un bloccante del SRA associato ad un calcioantagonista o un diuretico ed è pertanto auspicabile che in futuro venga sviluppato un range più ampio di SPC a basso costo, che preveda diverse formulazioni in funzione delle varie esigenze cliniche.

Anche l'impiego della polipillola (cioè una combinazione fissa di uno o più farmaci antipertensivi con una statina e una bassa dose di aspirina) si è andato affermando come SPC, con il razionale che il paziente iperteso presenta spesso un rischio CV tale da trarre beneficio dalla terapia statinica. Studi di bioequivalenza hanno dimostrato che ciascun farmaco, fra quelli associati nella polipillola, mantiene la maggior parte, se non tutti, gli effetti attesi³⁵⁵. Inoltre, studi condotti nel contesto della prevenzione secondaria, in particolare in pazienti con pregresso infarto miocardico, hanno evidenziato che l'uso della polipillola si accompagna ad un miglioramento dell'aderenza al trattamento rispetto a quando i farmaci vengono somministrati separatamente³⁵⁶. Nelle linee guida per la gestione dei pazienti con infarto miocardico è stato raccomandato l'impiego della polipillola al fine di accrescere l'aderenza alla terapia prescritta (con raccomandazione di classe IIa, livello di evidenza B)³⁵³. Sebbene non vi siano studi condotti nel contesto della prevenzione primaria in pazienti ipertesi, in ragione del vantaggio derivante dalla semplificazione del trattamento e dalla maggiore aderenza, la polipillola può essere presa in considerazione nei pazienti ipertesi quale terapia sostitutiva una volta che sia stata accertata la necessità di utilizzo e l'efficacia di ogni suo componente precedentemente somministrato singolarmente³⁵⁵.

7.5.2.5 Ulteriore titolazione della terapia antipertensiva

Quando la terapia di combinazione con tre farmaci risulta inefficace nel conseguire il controllo della PA, il paziente viene classificato come affetto da ipertensione resistente, dando per scontato che siano state escluse eventuali cause secondarie dello stato ipertensivo e la presenza di scarsa aderenza al trattamento e che i valori pressori persistentemente elevati siano stati confermati da ripetute misurazioni della PA clinica o mediante ABPM/HBPM (v. sezione 8.1). Questa categoria di pazienti deve essere indirizzata a visita specialistica. Ulteriori opzioni di trattamento comprendono l'aggiunta di spironolattone a basse dosi (25-50 mg/die)³¹⁰ o un'altra terapia diuretica aggiuntiva [amiloride ad alte dosi (10-20 mg/die)³⁵⁷, diuretico tiazidico o simil-tiazidico ad alte dosi (10-20 mg/die), diuretici dell'ansa nei pazienti con significativa compromissione renale (eGFR <45 ml/min/m²), betabloccanti, alfabloccanti, agenti ad azione centrale (es. clonidina) o, più di rado, minoxidil] (v. sezione 8.1).

7.5.3 Algoritmo di trattamento farmacologico antipertensivo

In considerazione delle evidenze soprariportate e della necessità impellente di rivolgere l'attenzione sui fattori che contribuiscono allo scarso controllo pressorio nei pazienti ipertesi trattati (v. sezione 7.5.1), è stato sviluppato il seguente algoritmo terapeutico al fine di fornire indicazioni semplici e pratiche per il trattamento farmacologico antipertensivo basate su alcune raccomandazioni fondamentali:

1. Nella maggior parte dei pazienti iniziare il trattamento con una SPC con l'associazione di due farmaci al fine di accelerare il conseguimento, l'efficienza e la prevedibilità del controllo pressorio.
2. Prediligere le combinazioni di due farmaci costituite da un bloccante del SRA in associazione ad un calcioantagonista o un diuretico. I betabloccanti in associazione ad un diuretico o ad un agente appartenente alle altre principali classi di farmaci possono costituire un'alternativa laddove vi sia

una specifica indicazione per il loro impiego, ad esempio in presenza di angina, nei pazienti post-infartuati o con scompenso cardiaco, o per il controllo della frequenza cardiaca.

3. Utilizzare la monoterapia nei pazienti ipertesi di grado 1 a basso rischio con valori di PAS <150 mmHg, nei pazienti con PA normale-alta ad altissimo rischio o nei pazienti anziani fragili.
4. Utilizzare la SPC con l'associazione di tre farmaci costituita da un bloccante del SRA, un calcioantagonista e un diuretico quando la SPC con due farmaci risulta inefficace nel conseguire il controllo pressorio.
5. In assenza di controindicazioni (v. sezione 8.1.4), aggiungere la somministrazione di spironolattone per il trattamento dell'ipertensione resistente.
6. Nei rari casi in cui i precedenti trattamenti risultino inefficaci nel conseguire il controllo pressorio, possono essere utilizzate altre classi di farmaci antipertensivi.
7. Le informazioni sulla disponibilità e sui dosaggi raccomandati di ciascun farmaco, così come sulle SPC e sulle associazioni libere, possono essere reperite nei formulari nazionali.

Questo algoritmo terapeutico è incentrato sulle 5 principali classi di farmaci: ACE-inibitori, ARB, calcioantagonisti, diuretici tiazidici o simil-tiazidici e betabloccanti. Nell'algoritmo si raccomanda di iniziare il trattamento con una combinazione di due farmaci nella maggior parte dei pazienti, meglio ancora se con SPC. Le variazioni rispetto alla strategia primaria per il trattamento dell'ipertensione non complicata illustrata nella Figura 4 sono precisate nelle Figure 5-8. I target pressori raccomandati per i pazienti ipertesi in trattamento antipertensivo sono riportati nella Tabella 23.

La strategia di trattamento farmacologico per i pazienti ipertesi deve attenersi a quanto illustrato in ciascun algoritmo (Figure 4-8), a meno che non sussistano delle controindicazioni ai farmaci da utilizzare (Tabella 20) o delle condizioni o patologie concomitanti che richiedano specifiche modifiche dei farmaci, come sottolineato nelle raccomandazioni che seguono.

7.6 Trattamento dell'ipertensione arteriosa con dispositivi

Si stanno rendendo disponibili diverse terapie basate sull'utilizzo di dispositivi, essenzialmente rivolte al trattamento dell'ipertensione resistente, che vengono discusse qui di seguito.

7.6.1 Stimolazione barocettiva carotidea (con stimolatore impiantabile o transcatetere)

La stimolazione barocettiva carotidea o terapia di amplificazione del baroriflesso – mediante un generatore di impulsi impiantabile o dispositivi impiantabili volti ad esercitare un'azione di distensione sul seno carotideo – è in grado di ridurre la PA nei pazienti con ipertensione resistente. In un RCT, l'impiego di un generatore di impulsi impiantabile di prima generazione si è dimostrato efficace nell'indurre una marcata riduzione della PA (e nell'inibire il sistema nervoso simpatico), sollevando tuttavia alcune preoccupazioni circa la sicurezza della procedura e la persistenza dei risultati più a lungo termine³⁵⁸. Al fine di superare tali perplessità ed accrescere l'efficacia del trattamento, è stato sviluppato un dispositivo di seconda generazione ad impianto monolaterale. Ad una analisi comparativa tra i due sistemi con metodologia "propensity score matching", è stata osservata una analoga riduzione pressoria ad 1 anno post-impianto, con un profilo di sicurezza maggiormente a favore del dispositivo di seconda generazione³⁵⁹. Attualmente non vi sono RCT che abbiano

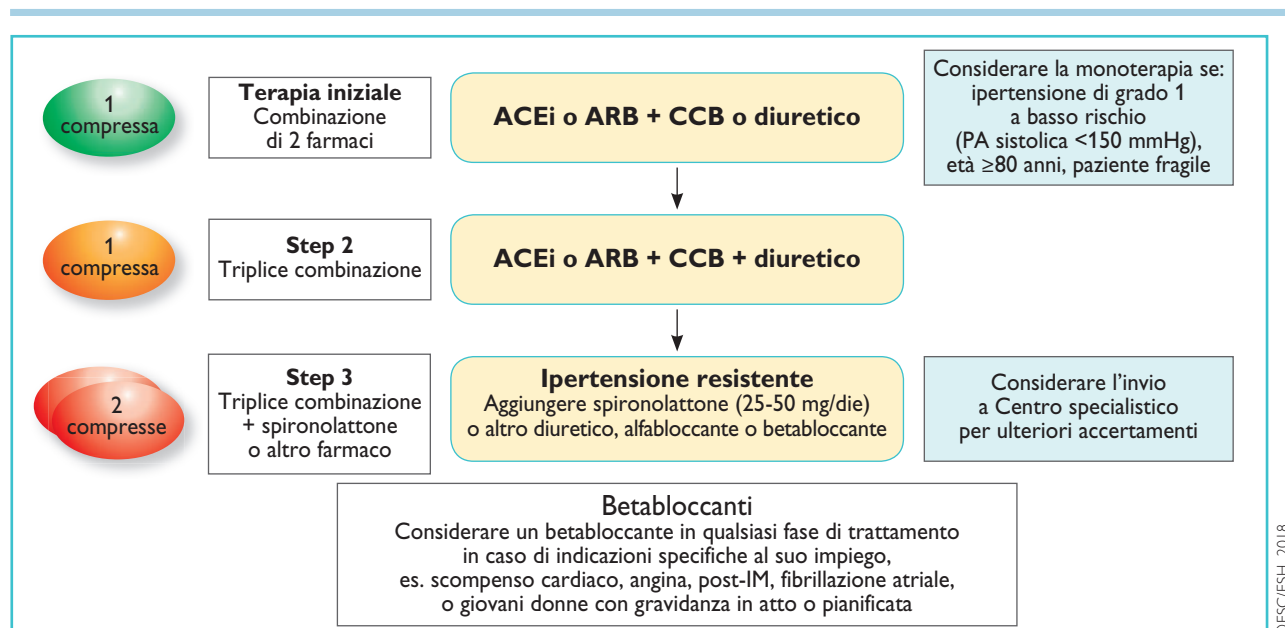


Figura 4. Strategia primaria per il trattamento farmacologico dell'ipertensione non complicata. Questo algoritmo centrale è applicabile anche alla maggior parte dei pazienti con danno d'organo mediato dall'ipertensione, malattia cerebrovascolare, diabete o arteriopatia periferica. ACEi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; CCB, calcioantagonista; IM, infarto miocardico; PA, pressione arteriosa.

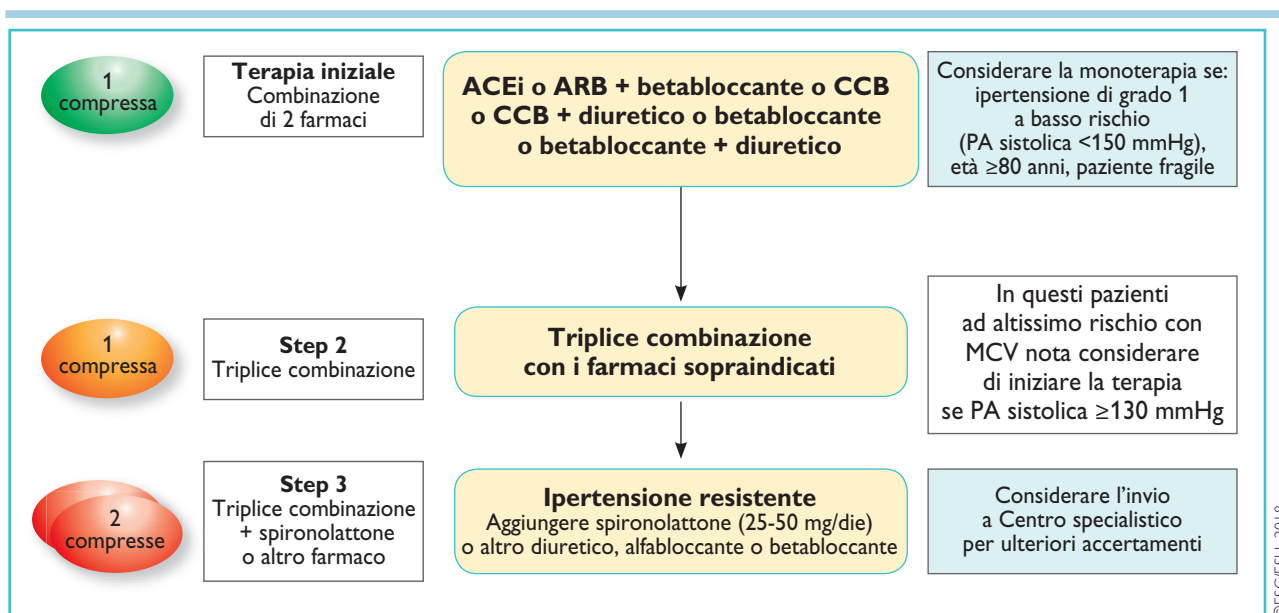


Figura 5. Strategia per il trattamento farmacologico antipertensivo nei pazienti con malattia coronarica.

ACEi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; CCB, calcioantagonista; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa.

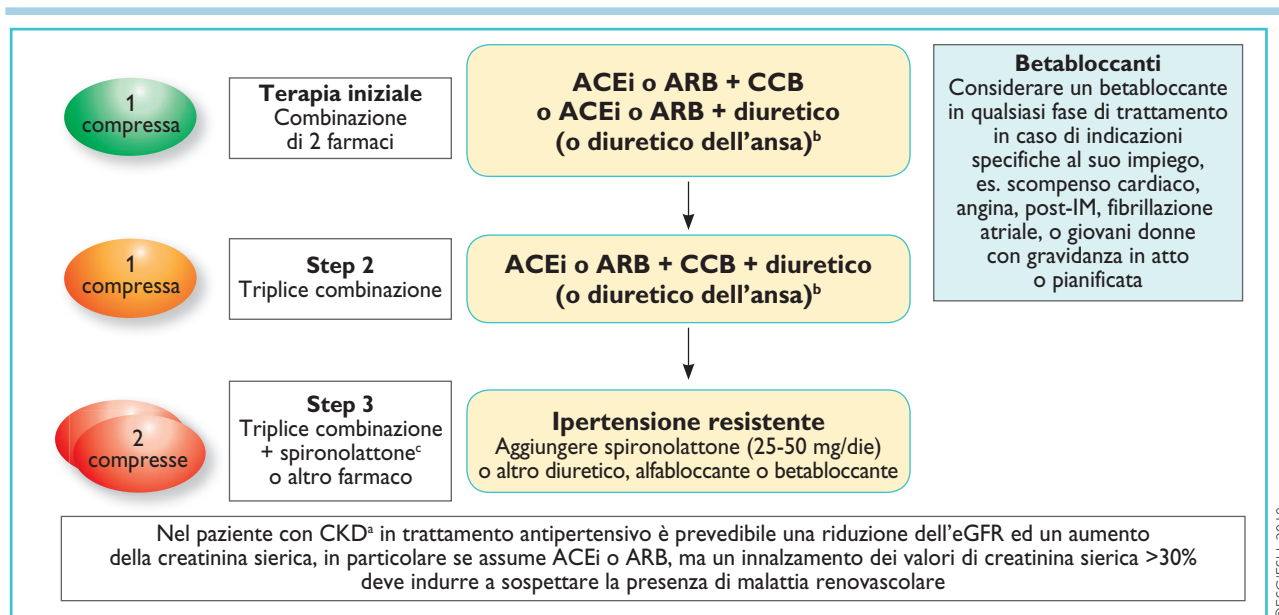


Figura 6. Strategia per il trattamento farmacologico antipertensivo nei pazienti con nefropatia cronica.

ACEi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; CCB, calcioantagonista; CKD, nefropatia cronica; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare; IM, infarto miocardico.

^aLa presenza di CKD è definita da valori di eGFR <60 ml/min/1.72 m² associati o meno a proteinuria.

^bUtilizzare i diuretici dell'ansa se si riscontrano valori di eGFR <30 ml/min/1.72 m² in quanto i diuretici tiazidici o simil-tiazidici sono molto meno efficaci o più inefficaci in presenza di valori così ridotti di eGFR.

^cAttenzione al rischio di iperkaliemia quando viene somministrato lo spironolattone, in particolare in presenza di valori di eGFR <45 ml/min/1.72 m² o di potassiemia basale ≥4.5 mmol/l.

valutato tale dispositivo di seconda generazione ed occorre anche tenere presente che l'impianto comporta costi elevati ed una procedura chirurgica complessa. Per tale motivo, è stato sviluppato un dispositivo endovascolare di amplificazione del baroriflesso carotideo, dotato di un particolare catetere introduttore, in grado di esercitare un'azione di stiramento

sul seno carotideo aumentando la sensibilità baroriflessa. Dati preliminari nell'uomo hanno mostrato l'efficacia di tale approccio nell'indurre una diminuzione dei valori di PA³⁶⁰, ma è necessario attendere i risultati degli studi in corso prima di poterne definire in maniera conclusiva l'efficacia e la sicurezza di impiego nel lungo termine.

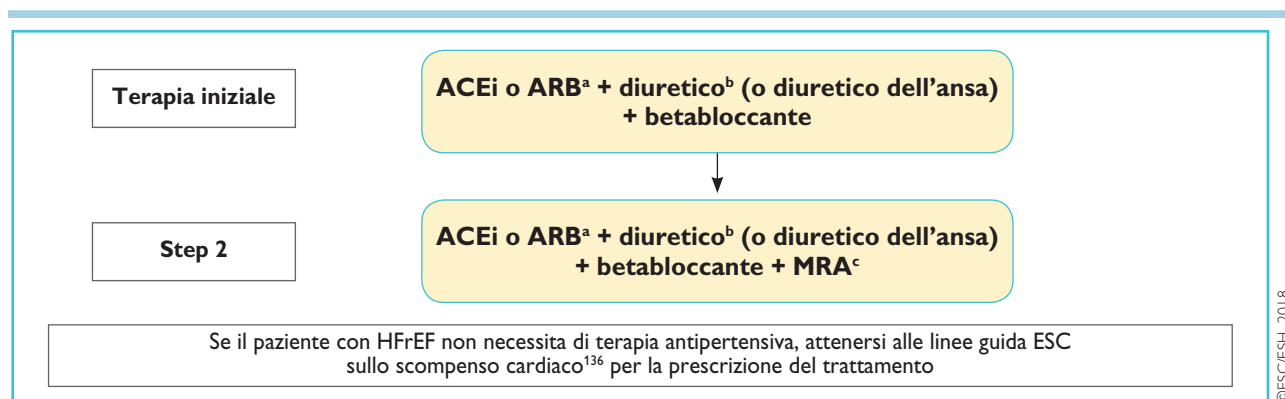


Figura 7. Strategia per il trattamento farmacologico antipertensivo nei pazienti con scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione. Non utilizzare i calcioantagonisti non diidropiridinici (es. verapamil o diltiazem).

ACEi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; CCB, calcioantagonista; ESC, Società Europea di Cardiologia; HFrEF, scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione; MRA antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi.

^aConsiderare un inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilina in sostituzione dell'ACEi/ARB secondo quanto indicato nelle linee guida ESC sullo scompenso cardiaco¹³⁶.

^bDa intendersi diuretico tiazidico o simil-tiazidico. I diuretici dell'ansa possono essere presi in considerazione quale alternativa nei pazienti con edema.

^cMRA: spironolattone o eplerenone.

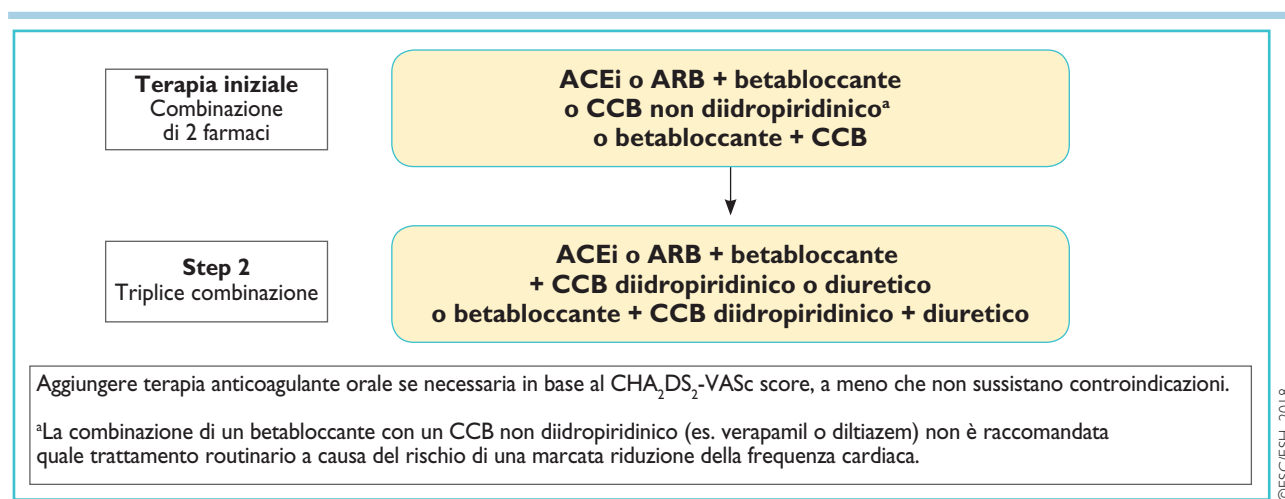


Figura 8. Strategia per il trattamento farmacologico antipertensivo nei pazienti con fibrillazione atriale.

ACEi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; CCB, calcioantagonista; CHA₂DS₂-VASc, scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa, età ≥75 anni (2 punti), diabete, ictus (2 punti) – malattia vascolare, età 65-74 anni e sesso femminile.

^aCCB non diidropiridinici: verapamil o diltiazem.

7.6.2 Denervazione renale

Il razionale della denervazione renale risiede nell'influenza del sistema nervoso simpatico su resistenze vascolari renali, rilascio di renina e riassorbimento del sodio³⁶¹, nell'aumento del tono simpatico a livello renale e di altri organi osservato nei pazienti ipertesi³⁶¹ e negli effetti pressori delle fibre afferenti renali documentati in modelli animali sperimentali³⁶². La denervazione renale con catetere a radiofrequenza, ultrasuoni o infusione nello spazio perivascolare di agenti neurotossici come l'alcool è stata introdotta quale opzione di trattamento mini-invasivo per i pazienti con ipertensione resistente³⁶³. Le evidenze a supporto dell'efficacia di tale tecnica nel ridurre i valori pressori sono tuttavia discordanti. Sia studi osservazionali che registri nazionali e internazionali³⁶⁴ ne hanno confermato l'efficacia inizialmente suggerita nei trial Symplicity

HTN-1 e HTN-2³⁶⁵, così come è stata anche riportata una riduzione dell'attività del sistema nervoso simpatico post-procedura³⁶⁶. In due RCT^{367,368}, tuttavia, non è emersa una significativa riduzione della PA nei pazienti sottoposti ad intervento di denervazione renale rispetto al gruppo di controllo sottoposto a procedura "sham", ma veniva comunque confermata la sicurezza dell'intervento. In un altro RCT, il DENERHTN (Renal Denervation for Hypertension)³⁶⁹, la denervazione renale associata a terapia medica ottimale si è dimostrata superiore alla sola terapia medica ottimale, mentre nello studio PRA-GUE-15³⁷⁰ la denervazione renale è risultata altrettanto efficace nel ridurre la PA rispetto alla terapia medica ottimale (che contemplava prevalentemente l'aggiunta di spironolattone) a fronte anche di una minore incidenza di effetti collaterali e di interruzione del trattamento. Oltre al contesto dell'iperten-

TASK FORCE ESC/ESH PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

Tabella 23. Range pressori target del trattamento.

Fascia di età	Range target di PAS clinica (mmHg)					Range target di PAD clinica (mmHg)
	Iperensione	+ Diabete	+ CKD	+ CAD	+ Ictus ^a /TIA	
18-65 anni	≤130 se tollerato ma non <120	≤130 se tollerato ma non <120	Tra <140 e 130 se tollerato	≤130 se tollerato ma non <120	≤130 se tollerato ma non <120	70-79
65-79 anni ^b	130-139 se tollerato	130-139 se tollerato	130-139 se tollerato	130-139 se tollerato	130-139 se tollerato	70-79
≥80 anni ^b	130-139 se tollerato	130-139 se tollerato	130-139 se tollerato	130-139 se tollerato	130-139 se tollerato	70-79
Range target di PAD clinica (mmHg)	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

CAD, malattia coronarica; CKD, nefropatia cronica (inclusa la nefropatia diabetica e non diabetica); PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; TIA, attacco ischemico transitorio.

^aÈ riferito ai pazienti con ictus pregresso e non al target pressorio immediatamente successivo all'evento acuto.

^bNel paziente anziano fragile ma autosufficiente può essere necessario modificare il trattamento e il target pressorio.

Strategia di trattamento farmacologico antipertensivo

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Fra tutti i farmaci antipertensivi, gli ACE-inibitori, gli ARB, i betabloccanti, i calcioantagonisti ed i diuretici (tiazidici e simil-tiazidici come il clortalidone e l'indapamide) si sono dimostrati efficaci nel ridurre i valori pressori e l'incidenza di eventi CV nei RCT e, pertanto, sono indicati quale strategia primaria di trattamento antipertensivo ² .	I	A
Per la maggior parte dei pazienti ipertesi si raccomanda inizialmente di instaurare una terapia di associazione, prediligendo la combinazione di un bloccante del SRA (ACE-inibitore o ARB) con un calcioantagonista o un diuretico, ma possono essere utilizzate altre combinazioni delle cinque principali classi di farmaci ^{233,318,327,329,341-345} .	I	A
Si raccomanda di associare i betabloccanti con una delle altre principali classi di farmaci in caso di indicazioni specifiche al loro utilizzo, es. in presenza di angina, nei pazienti post-infartuati o con scompenso cardiaco, o per il controllo della frequenza cardiaca ^{300,341} .	I	A
Si raccomanda di iniziare il trattamento antipertensivo con una associazione di due farmaci, preferibilmente con SPC, fatta eccezione per i pazienti anziani e fragili e per quelli a basso rischio con ipertensione di grado 1 (specie in presenza di PAS <150 mmHg) ^{342,346,351} .	I	B
Qualora la terapia di associazione con due farmaci sia inefficace nel conseguire il controllo pressorio ^c , si raccomanda di intensificare il trattamento passando ad una triplice combinazione costituita generalmente da un bloccante del SRA associato a un calcioantagonista e un diuretico tiazidico o simil-tiazidico, preferibilmente come SPC ^{349,350} .	I	A
Qualora la triplice combinazione sia inefficace nel conseguire il controllo pressorio ^c , si raccomanda di intensificare il trattamento aggiungendo lo spironolattone o, in caso di intolleranza, un altro diuretico come l'amiloride o un altro diuretico ad alte dosi, un betabloccante o un alfabloccante ³¹⁰ .	I	B
Non è raccomandata l'associazione di due bloccanti del SRA ^{291,298,299} .	III	A

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; CV, cardiovascolare; PAS, pressione arteriosa sistolica; RCT, studio randomizzato controllato; SPC, terapia di combinazione in compressa singola; SRA, sistema renina-angiotensina.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cDopo aver verificato l'aderenza al trattamento.

sione resistente, i dati provvisori sui primi 80 pazienti ipertesi non in trattamento antipertensivo sottoposti a denervazione renale hanno dimostrato un effetto limitato di tale intervento sulla PA ambulatoria delle 24 h dopo 3 mesi rispetto alla procedura "sham"³⁶⁶. Lo studio è tuttora in corso.

L'efficacia della denervazione renale è complessa da valutare in quanto la procedura deve essere testata in una popolazione con un'alta probabilità di risposta pressoria e ciò è reso problematico (a) dalla complessa fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa, (b) dalla mancanza di misure clinicamente applicabili dell'attività del sistema nervoso simpatico, (c) dall'assenza di fattori in grado di predire la risposta pressoria a lungo termine post-procedura, e (d) dall'assenza di marcatori affidabili di successo procedurale che consentano di stabilire nell'immediato se la denervazione abbia avuto esito positivo³⁷¹. Alcune evidenze indicano che l'ipertensione sistolica

isolata, caratterizzata da un aumento della rigidità aortica, si associa ad una scarsa risposta alla denervazione renale^{372,372} e alla stimolazione barocettiva (v. sopra). Con l'eccezione di rari problemi correlati alla procedura transcateretere (complicanze al sito di accesso, dissecazione del vaso, ecc.), non sono state riportate complicanze maggiori o deterioramento della funzione renale.

Le principali incertezze da chiarire riguardano il ruolo clinico della denervazione renale al di fuori del contesto degli studi clinici, in considerazione del fatto che richiede un'accurata selezione dei pazienti e che deve essere eseguita presso centri specialistici e da operatori esperti.

7.6.3 Creazione di una fistola artero-venosa

Il confezionamento di una anastomosi artero-venosa centrale dal diametro fisso (di 4 mm) tra arteria e vena iliaca ester-

na mediante il posizionamento di un particolare stent al nitrato (l'accoppiatore artero-venoso ROX Coupler)^{374,376}, il cui rilascio può essere monitorato ed è retraibile, determina un deflusso del sangue (0.8-1 l/min) nella circolazione venosa, con una riduzione immediata e documentabile della PA^{374,375}. L'effetto antipertensivo dell'anastomosi artero-venosa è stato inizialmente osservato in uno studio su pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), nei quali è stato dimostrato un miglioramento al test del cammino di 6 min³⁷⁶. Nello studio ROX CONTROL HTN, i pazienti con ipertensione sono stati randomizzati a ricevere la terapia medica standard o il dispositivo ROX Coupler in associazione alla terapia medica standard³⁷⁷. A 6 mesi dalla procedura è stata osservata una significativa riduzione della PA clinica e ambulatoria nel gruppo che ha ricevuto il ROX Coupler rispetto al gruppo di controllo. Devono tuttavia essere fatte alcune considerazioni in termini di sicurezza, in quanto il 29% dei pazienti è andata incontro a stenosi venosa iliaca in sede ipsilaterale, che ha necessitato di venoplastica e/o impianto di stent. Nel breve termine non sono stati riportati casi di scompenso cardiaco destro o ad alta gittata, ma ovviamente è necessario un follow-up a più lungo termine^{377,378}.

7.6.4 Altri dispositivi

Il globo carotideo, localizzato a livello della biforcazione dell'arteria carotide comune, è innervato da fibre provenienti dal nervo vago attraverso il ganglio cervicale e il nervo del seno carotideo³⁷⁹ e la sua stimolazione provoca un'attivazione del tono simpatico, con conseguente aumento della PA e della ventilazione. Nei pazienti con scompenso cardiaco, la resezione chirurgica dei corpi carotidei è associata ad una diminuzione della PA³⁸⁰ e ad iperattività del sistema nervoso simpatico³⁸¹. Sono stati sviluppati dispositivi endovascolari per l'ablazione dei corpi carotidei mediante ultrasuoni, che sono attualmente in corso di valutazione.

In conclusione, la terapia con dispositivi per il trattamento dell'ipertensione è un settore che si sta muovendo rapidamente, ma sono necessari ulteriori studi controllati vs "sham" prima che tali terapie possano essere raccomandate per il trattamento routinario dei pazienti ipertesi al di fuori del contesto dei trial clinici.

Trattamento dell'ipertensione arteriosa con dispositivi

Raccomandazione	Classe ^a	Livello ^b
Fino a quando non saranno disponibili ulteriori evidenze sulla loro sicurezza ed efficacia, la terapia con dispositivi non è raccomandata per il trattamento routinario dell'ipertensione arteriosa, se non nel contesto di studi clinici e RCT ^{367,368} .	III	B

RCT, studio randomizzato controllato.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8. L'IPERTENSIONE ARTERIOSA IN SITUAZIONI PARTICOLARI

8.1 Ipertensione resistente

8.1.1 Definizione di ipertensione resistente

L'ipertensione si definisce resistente al trattamento quando la strategia terapeutica raccomandata, costituita da appropriati interventi sullo stile di vita e da una terapia medica ottimale o alle dosi meglio tollerate con tre o più farmaci (un diuretico,

solitamente un ACE-inibitore o un ARB e un calcioantagonista), risulta inefficace nel ridurre i valori di PA clinica al di sotto di 140/90 mmHg nei pazienti ipertesi aderenti al trattamento, i cui valori pressori inadeguati siano stati confermati all'ABPM/HBPM. Occorre inoltre escludere la presenza di ipertensione pseudo-resistente (v. sotto) e di cause secondarie dell'ipertensione (v. sezione 8.2).

Gli studi di prevalenza hanno il limite di aver utilizzato differenti definizioni di ipertensione resistente, riportando una prevalenza variabile compresa tra il 5% e il 30% nei pazienti trattati, ma applicando una definizione rigorosa (v. sopra) e dopo aver escluso eventuali cause di ipertensione pseudo-resistente (v. sezione 8.1.2), la reale prevalenza di ipertensione resistente nei pazienti trattati sembrerebbe attestarsi al di sotto del 10%. L'ipertensione resistente è associata ad un rischio più elevato di HMOD, CKD ed eventi CV prematuri³⁸².

8.1.2 Ipertensione pseudo-resistente

L'ipertensione pseudo-resistente può essere dovuta a diverse cause che devono essere escluse prima di poter confermare la diagnosi di ipertensione resistente:

1. La **scarsa aderenza al trattamento prescritto** è una delle frequenti cause di ipertensione pseudo-resistente, che si riscontra fino al 50% dei casi sulla base del monitoraggio del trattamento farmacologico ed è direttamente correlata al numero di compresse prescritte³¹⁵ (v. sezione 10).
2. L'**effetto camice bianco** (in base al quale la PA clinica risulta elevata rispetto ai valori pressori adeguati documentati all'ABPM/HBPM) non è infrequente in questa categoria di pazienti, per cui si raccomanda di confermare gli elevati valori di PA clinica mediante ABPM/HBPM prima di porre diagnosi di ipertensione resistente.
3. L'**impiego di apparecchi inadeguati per la misurazione della PA clinica**, compreso l'uso di bracciali troppo piccoli rispetto alla circonferenza del braccio, può causare un'elevazione spuria della PA.
4. **Marcata calcificazione dell'arteria brachiale**, in particolare modo nei pazienti anziani con arterie diffusamente calcifiche.
5. **Inerzia clinica**, che si traduce in dosaggi inadeguati o combinazioni insensate della terapia farmacologica antiipertensiva.

Altre cause di ipertensione resistente

1. Fattori legati allo stile di vita, quali obesità, marcato incremento ponderale, eccessivo consumo di alcool ed elevato introito di sale.
2. Assunzione di vasopressori o sostanze sodio-ritentive, di farmaci prescritti per altre condizioni, di alcuni preparati a base di erbe o l'uso di droghe (cocaina, steroidi anabolizzanti, ecc.) (Tabella 24).
3. Sindrome delle apnee ostruttive notturne (generalmente, ma non sempre, associata all'obesità).
4. Forme non riconosciute di ipertensione secondaria (v. sezione 8.2).
5. HMOD avanzato, in particolare in presenza di CKD o rigidità delle grandi arterie.

L'ipertensione resistente è associata ad età avanzata (in particolar modo >75 anni), sesso maschile, razza nera, valori iniziali di PA elevati al momento della diagnosi di ipertensione, un'elevazione della PA mai verificatasi nel corso della vita,

Tabella 24. Caratteristiche, cause secondarie e fattori predisponenti dell'ipertensione resistente (adattata da³⁸⁵).

Caratteristiche dei pazienti con ipertensione resistente	Cause secondarie di ipertensione resistente	Farmaci e sostanze che possono indurre un'elevazione della PA
Demografiche - Età avanzata (specie >75 anni) - Obesità - Più frequente negli ipertesi di razza nera - Eccessivo introito di sale con la dieta - Valori basali di PA elevati e cronicità dell'ipertensione non controllata	Cause più frequenti - Iperaldosteronismo primario - Malattia renovascolare aterosclerotica - Sindrome delle apnee notturne - CKD	Farmaci con prescrizione - Contraccettivi orali - Agenti simpaticomimetici (es. decongestionanti nasali) - Farmaci antinfiammatori non steroidei - Ciclosporina - Eritropoietina - Steroidi (es. prednisolone e idrocortisone) - Alcune terapie oncologiche
Malattie concomitanti - HMOD: IVS e/o CKD - Diabete - Malattia vascolare aterosclerotica - Rigidità aortica e ipertensione sistolica isolata	Cause meno frequenti - Feocromocitoma - Displasia fibromuscolare - Coartazione aortica - Malattia di Cushing - Iperparatiroidismo	Farmaci senza prescrizione - Droghe (es. cocaina, amfetamine e steroidi anabolizzanti) - Eccessivo consumo di liquirizia - Preparati a base di erbe (es. efedra ed efedrina)

CKD, nefropatia cronica; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; PA, pressione arteriosa.

frequenti visite ambulatoriali, obesità, diabete, aterosclerosi, HMOD, CKD e un rischio di eventi CV a 10 anni secondo lo score di Framingham >20%^{383,384}.

8.1.3 Approccio diagnostico all'ipertensione resistente

Per porre diagnosi di ipertensione resistente è necessario reperire informazioni dettagliate su:

1. Anamnesi del paziente, inclusi lo stile di vita, l'assunzione di alcool e sale nell'alimentazione, l'eventuale assunzione di farmaci o sostanze interferenti e le abitudini del sonno.
2. Tipo e dosaggio del trattamento antipertensivo.
3. Esame obiettivo, con particolare attenzione nel rilevare la presenza di HMOD e segni di ipertensione secondaria.
4. Conferma della resistenza al trattamento mediante misurazioni della PA al di fuori dell'ambiente medico (ABPM o HBPM).
5. Test di laboratorio per identificare la presenza di alterazioni elettrolitiche (ipokaliemia), fattori di rischio associati (diabete), danno d'organo (disfunzione renale avanzata) ed ipertensione secondaria.
6. Conferma dell'aderenza alla terapia antipertensiva.

I pazienti devono essere sottoposti a screening per forme secondarie di ipertensione, in particolare iperaldosteronismo primario³⁸⁶ o stenosi dell'arteria renale di natura aterosclerotica, soprattutto se anziani o affetti da CKD. Deve essere presa in considerazione la possibilità di una scarsa aderenza al trattamento, anche se la sua identificazione può rivelarsi difficile nella pratica clinica routinaria³⁸⁷, in quanto alcuni metodi, seppur facili da utilizzare, hanno un valore limitato (es. questionari standardizzati) mentre altri, come la concentrazione plasmatica e urinaria dei farmaci, sono promettenti ma non ancora largamente disponibili³⁸⁸. Un altro metodo prevede la rilevazione dei valori pressori dopo l'assunzione sotto osservazione diretta della terapia³⁸⁹, spesso adottato nei trial clinici³⁹⁰ ma più difficilmente attuabile nella pratica clinica quotidiana.

8.1.4 Trattamento dell'ipertensione resistente

Un trattamento efficace deve comprendere le modifiche dello stile di vita (in particolare la riduzione dell'introito di sale), la

sospensione dei farmaci interferenti e l'aggiunta progressiva di farmaci antipertensivi alla triplice combinazione iniziale. In ultimo, si raccomanda di somministrare tutti i farmaci adottando un regime terapeutico più semplice ricorrendo all'uso della SPC al fine di ridurre il numero delle compresse da assumere e migliorare l'aderenza al trattamento. Solamente pochi studi sono stati dedicati a valutare il trattamento farmacologico ottimale dell'ipertensione resistente. La strategia più efficace sembra essere quella di intensificare la terapia diuretica così da ridurre il sovraccarico di volume, oltre che limitare l'apporto di sodio, specie nei pazienti con CKD. Un miglior controllo pressorio può essere conseguito aumentando ulteriormente il dosaggio dello stesso diuretico o passando ad un diuretico simil-tiazidico più potente (clortalidone o indapamide). In caso di valori di eGFR <30 ml/min, il diuretico tiazidico o simil-tiazidico deve essere sostituito con un diuretico dell'ansa. Sebbene l'ipertensione resistente possa mostrare una riduzione della PA a fronte di un dosaggio più alto del diuretico, nella maggior parte dei pazienti si rende necessaria la somministrazione di ulteriori farmaci. Evidenze sempre più numerose indicano che il trattamento di quarta linea deve esercitare un'azione inibitrice degli effetti biologici dell'aldosterone mediante l'utilizzo di un MRA (spironolattone fino a un dosaggio di 50 mg/die), come già dimostrato dallo studio PATHWAY-2³⁵⁷ e riportato da altri studi e loro metanalisi³⁹²⁻³⁹⁴. Lo spironolattone può non essere tollerato da tutti i pazienti a causa dei suoi effetti collaterali antiandrogeni che inducono tensione mammaria o ginecomastia (nel ~6% dei casi), impotenza negli uomini e irregolarità del ciclo mestruale nelle donne. Inoltre, l'efficacia e la sicurezza dello spironolattone per il trattamento dell'ipertensione resistente non sono state ancora accertate nei pazienti con significativa compromissione renale e, pertanto, la sua somministrazione deve essere generalmente circoscritta ai pazienti che presentano valori di eGFR ≥45 ml/min ed una concentrazione sierica di potassio ≤4.5 mmol/l, monitorando gli elettroliti e l'eGFR subito dopo l'inizio del trattamento ed almeno una volta l'anno. In linea teorica, come terapia diuretica aggiuntiva, in alternativa allo spironolattone (qualora non tollerato per gli effetti collaterali androgeni) può essere impiegato l'MRA eplerenone (50-100 mg/die). Nel recente studio PATHWAY-2, l'amiloride (10-20 mg/die) ha dimostrato un effetto antipertensivo analogo a

Ipertensione resistente

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di definire l'ipertensione come resistente al trattamento (ipertensione resistente) quando: • Una strategia terapeutica appropriata alle dosi ottimali (o alle dosi meglio tollerate), che deve comprendere un diuretico (solitamente un ACE-inibitore o un ARB in associazione ad un calcioantagonista e un diuretico tiazidico o simil-tiazidico), risulta inefficace nel ridurre i valori di PA clinica al di sotto di 140/90 mmHg; e • Il controllo inadeguato della PA sia stato confermato mediante ABPM/HBPM; e • Siano state escluse le diverse cause di ipertensione pseudo-resistente (in particolare scarsa aderenza al trattamento) e di ipertensione secondaria.	I	C
Il trattamento raccomandato per l'ipertensione resistente deve prevedere: • L'intensificazione delle modifiche dello stile di vita, con particolare riferimento alla restrizione sodica³⁹⁵; • L'aggiunta di spironolattone a basse dosi^c al trattamento già in atto^{310,392,394}; • L'intensificazione della terapia diuretica in caso di intolleranza allo spironolattone, somministrando eplerenone^c, amiloride^c, un diuretico tiazidico o simil-tiazidico a dosi più elevate o un diuretico dell'ansa^{d 357}; • O l'aggiunta di bisoprololo o doxazosina³¹⁰.	I	B

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cIn caso di intolleranza allo spironolattone, utilizzare l'amiloride o l'eplerenone. L'impiego di questi farmaci deve essere circoscritto ai pazienti con valori di velocità di filtrazione glomerulare stimata ≥ 45 ml/min e una concentrazione plasmatica di potassio ≤ 4.5 mmol/l in ragione del rischio di iperkaliemia.

^dI diuretici tiazidici o simil-tiazidici devono essere sostituiti da un diuretico dell'ansa in presenza di valori di velocità di filtrazione glomerulare stimata < 30 ml/min.

quello dello spironolattone (25-50 mg/die)³⁵⁷. Da sottolineare che anche questi farmaci devono essere somministrati con prudenza nei pazienti con ridotta eGFR e valori basali di potassio > 4.5 mmol/l. Nello studio PATHWAY-2 sono stati valutati anche il bisoprololo (5-10 mg/die) e la doxazosina a rilascio modificato (4-8 mg/die) in alternativa allo spironolattone, ma rispetto a quest'ultimo sono risultati meno efficaci; viceversa hanno indotto una significativa riduzione dei valori di PA rispetto al placebo quando aggiunti alla terapia di base nei pazienti con ipertensione resistente³¹⁰. Pertanto, l'impiego del bisoprololo e della doxazosina trovano un giustificato utilizzo per il trattamento dell'ipertensione resistente quando lo spironolattone sia controindicato o non tollerato. I vasodilatatori diretti, come l'idralazina o il minoxidil, sono usati di rado in quanto possono causare grave ritenzione idrica e tachicardia.

Nuovi farmaci antipertensivi (donatori di ossido nitrico, antagonisti della vasopressina, inibitori della sintesi dell'aldosterone, inibitori dell'endopeptidasi neutra e antagonisti dell'endotelina) sono attualmente in corso di valutazione³⁸⁸.

8.2 Ipertensione secondaria

L'ipertensione viene definita secondaria quando dovuta a cause identificabili che possono essere trattate con un intervento mirato. Un alto indice di sospetto e l'identificazione tempestiva delle cause secondarie dell'ipertensione sono determinanti in quanto gli interventi possono essere curativi, soprattutto nei pazienti più giovani [es. chirurgia correttiva della coartazione aortica, angioplastica renale nei giovani pazienti con displasia fibromuscolare delle arterie renali, eliminazione di cause endocrine dello stato ipertensivo (es. asportazione di un adenoma renale) o trattamento farmacologico mirato di malattie monogeniche dovute ad alterazioni di determinati canali ionici (es. uso selettivo dell'amiloride nella sindrome di Liddle)]. Tanto più tardivamente saranno effettuati gli interventi per rimuovere le cause secondarie dell'ipertensione, tanto più difficilmente risulteranno curativi (cioè difficilmente potrà essere sospesa la terapia antiipertensiva), in quando il perdurare dell'ipertensione provoca danno vascolare o ad altri organi, che contribuisce a mantenere elevati i valori pressori. Cionondimeno, gli interventi

sono comunque importanti in quanto spesso aiutano ad ottenere un miglior controllo pressorio, consentendo di ridurre il numero di farmaci.

La prevalenza dell'ipertensione secondaria è nel range del 5-15%³⁹⁶. Lo screening di tutti i pazienti ipertesi per la ricerca di forme secondarie dell'ipertensione non è fattibile, né è costo-efficace ma, previa conferma degli elevati valori di PA mediante ABPM, deve essere preso in considerazione in quei pazienti che presentano alcune caratteristiche generali fortemente suggestive di ipertensione secondaria (Tabella 25).

Non rientra nello scopo di queste linee guida descrivere dettagliatamente la gestione clinica delle cause specifiche di ipertensione secondaria, ma nella Tabella 26 sono riportate le cause più frequenti, l'anamnesi clinica ed i test da eseguire, mentre nella Tabella 27 è indicata la tipica distribuzione in classi di età di tali cause. Da queste tabelle si può dedurre come lo screening preveda per lo più l'analisi del sangue e delle urine, l'ecografia addominale e l'esame ecocardiografico. Per ulteriori accertamenti si raccomanda di indirizzare il paziente ad un centro specialistico per confermare la diagnosi di sospetta

Tabella 25. Caratteristiche dei pazienti che devono indurre a sospettare la presenza di ipertensione secondaria.

Caratteristiche
Pazienti giovani (età < 40 anni) con ipertensione di grado 2 o con ipertensione di qualsiasi grado insorta nell'adolescenza
Aggravamento improvviso dell'ipertensione in pazienti con precedente documentazione di ipertensione cronica ben controllata
Ipertensione resistente (v. sezione 8.1)
Ipertensione severa (di grado 3) o emergenza ipertensiva (v. sezione 8.3)
Presenza di esteso HMOD
Segni clinici o biochimici suggestivi di una causa endocrina dell'ipertensione o CKD
Segni clinici suggestivi di sindrome delle apnee ostruttive notturne
Sintomi suggestivi di feocromocitoma o anamnesi familiare di feocromocitoma

CKD, nefropatia cronica; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione.

TASK FORCE ESC/ESH PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

Tabella 26. Cause comuni di ipertensione secondaria.

Causa	Prevalenza nei pazienti ipertesi	Segni e sintomi suggestivi	Indagini di screening
Sindrome delle apnee ostruttive notturne	5-10%	Roncopatia; obesità (ma anche in non obesi); mal di testa al risveglio; sonnolenza diurna	Scala di Epworth e poligrafia ambulatoria
Malattia del parenchima renale	2-10%	Nella maggior parte dei casi asintomatica; diabete; ematuria, proteinuria, nicturia; anemia, masse renali nel rene policistico dell'adulto	Creatinina plasmatica ed elettroliti, eGFR; stick urine per ematuria e proteinuria, rapporto albumina/creatinina; ecografia renale
Malattia renovascolare			
Malattia renovascolare aterosclerotica	1-10%	Età avanzata; aterosclerosi diffusa (soprattutto arteriopatia periferica); diabete; abitudine al fumo; edema polmonare acuto ricorrente; soffio addominale	Ecografia e Doppler renale o angio-TC o angio-RM
Displasia fibromuscolare		Giovane età; più frequente nelle donne; soffio addominale	
Cause endocrine			
Iperaldosteronismo primario	5-15%	Nella maggior parte dei casi asintomatico; astenia (rara)	Aldosterone e renina plasmatici e rapporto aldosterone/renina; ipokaliemia (in una minoranza); da notare che l'ipokaliemia può inibire la secrezione di aldosterone
Feocromocitoma	<1%	Sintomi episodici (le "5 P"): ipertensione parossistica, forte mal di testa, sudorazione, palpitazioni e pallore; PA labile; innalzamento improvviso della PA indotto da farmaci (es. betabloccanti, metoclopramide, simpaticomimetici, oppioidi e antidepressivi triciclici)	Metanefrine frazionate urinarie delle 24 h o metanefrine plasmatiche
Sindrome di Cushing	<1%	Facies lunare, obesità centrale, atrofia dell'epidermide, strie ed ecchimosi; diabete; uso cronico di steroidi	Escrezione urinaria nelle 24 h di cortisolo
Malattia tiroidea (iper- o ipotiroidismo)	1-2%	Segni e sintomi di iper- o ipotiroidismo	Test di funzione tiroidea
Iperparatiroidismo	<1%	Ipercalcemia, ipofosfemia	Ormone paratiroidico, Ca ²⁺
Altre cause			
Coartazione aortica	<1%	Generalmente in bambini e adolescenti; differenza di PA ($\geq 20/10$ mmHg) tra arti superiori e inferiori e/o tra il braccio destro e quello sinistro e ritardo del polso femorale e radio-femorale; soffio eietivo in sede interscapolare con ABI ridotto; erosioni costali all'Rx torace	Ecocardiogramma

ABI, indice caviglia-braccio; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; PA, pressione arteriosa; RM, risonanza magnetica; TC, tomografia computerizzata.

ipertensione secondaria e per la relativa gestione clinica. Altre cause di ipertensione secondaria dovute all'utilizzo di farmaci e altre sostanze o più raramente a malattie monogeniche, sono descritte qui di seguito e sono riassunte nelle Tabelle 28 e 29.

8.2.1 Farmaci e altre sostanze che possono causare ipertensione secondaria

Alcuni farmaci o sostanze possono provocare un aumento dei valori pressori tale da indurre a sospettare la presenza di ipertensione secondaria³⁹⁷ (Tabella 28), quindi nel prendere in considerazione la diagnosi di ipertensione secondaria è importante acquisire accurate informazioni sui farmaci assunti. Inoltre, diversi farmaci frequentemente utilizzati, quali i farmaci antinfiammatori non steroidei o i glucocorticoidi, possono contrastare l'effetto antipertensivo della terapia nei pazienti trattati, impedendo il raggiungimento di un adeguato controllo pressorio.

8.2.2 Cause genetiche di ipertensione secondaria

Le cause genetiche dell'ipertensione secondaria, generalmente ascrivibili a disordini provocati da una singola mu-

tazione genetica (v. sezione 6)^{194,195}, sono rare ma la loro identificazione è importante in quanto può guidare la scelta di una specifica terapia farmacologica (Tabella 29)^{194,195}. Tali disordini genetici si manifestano in associazione allo stato ipertensivo più frequentemente nei bambini, negli adolescenti o nei giovani adulti e nella maggior parte dei casi inducono un'elevazione dei valori pressori per alterazione del riassorbimento di sodio a livello del tubulo renale. Inoltre, si assiste generalmente ad una soppressione dei livelli circolanti di renina e dell'attività reninica plasmatica, di insolito riscontro nei giovani pazienti soprattutto quando trattati con farmaci antipertensivi (es. bloccanti del SRA, calcioantagonisti o diuretici) che, viceversa, ne dovrebbero determinare un incremento. Pertanto, la rilevazione di concentrazioni plasmatiche di renina e di attività reninica plasmatica sopresse, in particolare durante l'assunzione di tali farmaci, deve indurre a sospettare la presenza di ipertensione secondaria quale conseguenza della ritenzione sodica. Da sottolineare che soprattutto i betabloccanti, ma anche i farmaci antinfiammatori non steroidei, l'alfa metildopa e la clonidina, provocano una soppressione dei livelli circolanti di renina e

dell'attività reninica plasmatica, che possono essere misurati non prima di 2 settimane dalla sospensione (se clinicamente fattibile) di tali farmaci.

8.3 Emergenze ed urgenze ipertensive

Per emergenza ipertensiva si intende una condizione di ipertensione severa (di grado 3) associata ad HMOD acuto, che essendo spesso potenzialmente fatale richiede un immediato ma scrupoloso intervento volto a ridurre la PA, generalmente mediante terapia per via endovenosa (e.v.)³⁹⁸. La velocità e l'entità dell'incremento pressorio possono essere rilevanti tanto quanto i valori assoluti di PA raggiunti nel determinare il

livello di gravità del danno d'organo³⁹⁹. Le presentazioni tipiche delle emergenze ipertensive comprendono:

- **Pazienti con ipertensione maligna**, caratterizzata da ipertensione severa (generalmente di grado 3) associata ad alterazioni del fundus oculi (essudati a forma di stella e/o papilledema), microangiopatia e coagulazione intravascolare disseminata, oltre ad encefalopatia (nel 15% circa dei casi)⁴⁰⁰, scompenso cardiaco acuto e peggioramento acuto della funzione renale. Il segno tipico di questa condizione è la presenza di necrosi fibrinoidi delle piccole arterie a livello renale, retinico e cerebrale. Il termine "maligna" sta ad indicare la prognosi infausta di questa condizione qualora non venga trattata⁴⁰¹⁻⁴⁰⁴.
- **Pazienti con ipertensione severa associata ad altre condizioni cliniche** per le quali verosimilmente si rende necessario conseguire d'urgenza una riduzione della PA, come nel caso di dissecazione acuta dell'aorta, ischemia miocardica acuta e scompenso cardiaco acuto.
- **Pazienti con un improvviso marcato innalzamento dei valori pressori dovuto a feocromocitoma**, associato a danno d'organo.
- **Donne in gravidanza con ipertensione severa o pre-eclampsia** (v. sezione 8.9.1).

I sintomi più comuni delle emergenze ipertensive variano in funzione degli organi colpiti ma possono comprendere cefalea, disturbi visivi, dolore toracico, dispnea, vertigini e altri deficit neurologici. Nei pazienti con encefalopatia ipertensiva, uno stato di sonnolenza o apatia, crisi tonico-cloniche ed episodi di cecità corticale possono precedere la perdita di coscienza; i deficit neurologici focali sono invece rari e devono indurre il sospetto di ictus.

L'occorrenza di **ictus acuto**, in particolare di emorragia intracerebrale, in concomitanza di ipertensione severa è stata spesso contrassegnata come emergenza ipertensiva, ma attualmente viene raccomandato un approccio più cauto, prevedendo una riduzione meno aggressiva della PA in questo contesto (v. sezione 8.15).

Anche l'espressione "urgenza ipertensiva" è stata utilizzata per descrivere una condizione di ipertensione severa in quei pazienti che, giunti in pronto soccorso, non presentano evidenze cliniche di HMOD acuto⁴⁰⁵. In questi pazienti, che

Tabella 27. Incidenza e cause tipiche di ipertensione secondaria per fasce di età.

Fascia di età	Percentuale con causa sottostante	Causa tipica
Bambini (<12 anni)	70-85	• Malattia del parenchima renale • Coartazione aortica • Disordini monogenici
Adolescenti (12-18 anni)	10-15	• Malattia del parenchima renale • Coartazione aortica • Disordini monogenici
Giovani adulti (19-40 anni)	5-10	• Malattia del parenchima renale • Displasia fibromuscolare (soprattutto nelle donne) • Disordini monogenici non diagnosticati
Adulti di mezza età (41-65 anni)	5-15	• Iperaldosteronismo primario • Sindrome delle apnee ostruttive notturne • Sindrome di Cushing • Feocromocitoma • Malattia del parenchima renale • Malattia renovascolare aterosclerotica
Adulti anziani (>65 anni)	5-10	• Malattia renovascolare aterosclerotica • Malattia del parenchima renale • Malattia tiroidea

Tabella 28. Farmaci e altre sostanze che possono provocare un incremento dei valori pressori³⁹⁷.

Farmaco/sostanza	
Contraccettivi orali	In particolare a base di estrogeni; provocano ipertensione nel 5% circa delle donne, generalmente lieve ma anche severa
Pillole dimagranti	Per esempio, fenilpropanolamina e sibutramina
Decongestionanti nasali	Per esempio, fenilefrina cloridrato e nafazolina cloridrato
Stimolanti	Amfetamina, cocaina ed ecstasy; generalmente queste sostanze provocano ipertensione acuta piuttosto che cronica
Liquirizia	L'abuso cronico di liquirizia simula una condizione di iperaldosteronismo mediante la stimolazione del recettore dei mineralcorticoidi e l'inibizione del metabolismo del cortisolo
Immunosoppressori	Per esempio, ciclosporina A (il tacrolimus ha un minor effetto pressorio mentre la rapamicina non ha praticamente alcun effetto pressorio) e farmaci steroidei (es. corticosteroidi e idrocortisone)
Terapie antiangiogeniche	I farmaci ad attività antiangiogenica come gli inibitori del VEGF (es. bevacizumab), gli inibitori della tirosinchinasi (es. sunitinib) e il sorafenib si sono rivelati in grado di determinare un aumento della PA
Altri farmaci o sostanze che possono indurre un aumento della PA	Steroidi anabolizzanti, eritropoietina, farmaci antinfiammatori non steroidei e preparati a base di erbe (es. efedra ed efedrina)

PA, pressione arteriosa; VEGF, fattore di crescita endoteliale vascolare.

Tabella 29. Rare cause genetiche di ipertensione secondaria.

Condizione	Fenotipo	Meccanismi ed effetti
Sindrome di Liddle	Ipokaliemia, alcalosi metabolica, ridotta PRA o PRC, ridotta PAC	Iperattività dei canali ENaC a livello del tubulo renale: risponde al trattamento con amiloride
Eccesso apparente di mineralcorticoidi	Ipokaliemia, alcalosi metabolica, ridotta PRA o PRC, ridotta PAC	Ridotta attività dell'isoenzima della 11 β -deidrogenasi di tipo 2
Sindrome di Gordon	Ipokaliemia, acidosi metabolica, ridotta PRA o PRC, ridotta PAC	Iperattività del co-trasportatore sodio-cloruro
Sindrome di Geller	Iperensione gestazionale, ridotta PRA o PRC, ridotta PAC	Effetto antagonista del progesterone sul recettore dei mineralcorticoidi
Iperaldosteronismo glucocorticoido-correggibile	Ipokaliemia, alcalosi metabolica, ridotta PRA o PRC e aumentata PAC	Presenza del gene chimerico CYP11 β 1/CYP11 β 2: risponde al trattamento con glucocorticoidi

ENaC, canale epiteliale del sodio; PAC, concentrazione plasmatica di aldosterone; PRA, attività reninica plasmatica; PRC, concentrazione plasmatica di renina.

generalmente non necessitano di ricovero, deve essere conseguita una riduzione della PA mediante terapia orale da instaurare sulla base dell'algoritmo di trattamento farmacologico illustrato nella Figura 4 e dovrà essere effettuato un controllo ambulatoriale urgente per assicurarsi che i valori pressori si stiano normalizzando.

In alcuni casi, l'innalzamento improvviso e marcato della PA può essere indotto dall'assunzione di simpaticomimetici come le amfetamine o la cocaina, determinando un'emergenza ipertensiva quando si riscontri HMOD acuto.

È da sottolineare che molti pazienti che giungono in pronto soccorso per dolore acuto o distress possono manifestare un'elevazione improvvisa dei valori pressori che, una volta che sia stato alleviato il dolore o il distress, rientrano nella normalità, non necessitando quindi di particolari interventi.

Nella Tabella 30 è riportato il workup diagnostico per i pazienti con sospetta emergenza ipertensiva.

8.3.1 Gestione in acuto delle emergenze ipertensive

Fatta eccezione per una drastica riduzione della PA in caso di ictus, non ci sono RCT che abbiano valutato differenti strategie di trattamento nelle emergenze ipertensive. Le principali considerazioni nel definire la strategia terapeutica sono le seguenti:

1. Identificare gli organi colpiti, verificare se siano necessari altri interventi oltre alla riduzione dei valori pressori e se possa esservi una causa precipitante alla base dell'innalzamento improvviso della PA che possa influire sul programma di trattamento (es. gravidanza).
2. Stabilire la tempistica e l'entità della riduzione pressoria necessaria da essere conseguita in sicurezza.
3. Stabilire il tipo di trattamento antipertensivo richiesto. Relativamente alla terapia farmacologica, nelle emergenze ipertensive il trattamento ideale consiste nella somministrazione e.v. di farmaci a breve emivita in maniera da permettere un'accurata titolazione e susseguente valutazione della risposta pressoria in unità subintensiva presso strutture attrezzate per il monitoraggio emodinamico continuo.

Il trattamento farmacologico raccomandato nelle emergenze ipertensive è riportato nella Tabella 31^{398,406}, mentre nella Tabella 32 viene fornito un più ampio range di possibili farmaci da utilizzare³⁹⁸. Non è raccomandato di ridurre troppo rapidamente i valori pressori in quanto questo può determinare l'insorgenza di complicanze³⁹⁷.

Nella maggior parte delle emergenze ipertensive è raccomandata la somministrazione e.v. della terapia farmacologica,

Tabella 30. Workup diagnostico nei pazienti con sospetta emergenza ipertensiva.

Test comuni per tutte le potenziali cause
Fundoscopia, esame cruciale del workup diagnostico
ECG a 12 derivazioni
Emoglobina, conta piastrinica, fibrinogeno
Creatinina, eGFR, elettroliti, LDH, aptoglobina
Rapporto albumina/creatinina nelle urine, ematuria microscopica, leucociti, depositi
Test di gravidanza nelle donne in età fertile
Test specifici in base all'indicazione
Troponina, CK-MB (in caso di sospetto coinvolgimento cardiaco, es. dolore toracico acuto o scompenso cardiaco acuto) e NT-proBNP
Rx torace (sovraccarico di liquidi)
Ecocardiografia (dissecazione dell'aorta, scompenso cardiaco, ischemia)
Angio-TC del torace e/o addome in caso di sospetta sindrome aortica acuta (es. dissecazione dell'aorta)
TC o RM del cranio (coinvolgimento del sistema nervoso)
Ecografia renale (disfunzione renale o sospetta stenosi dell'arteria renale)
Screening urinario delle droghe d'abuso (sospetto uso di metamfetamine o cocaina)

CK-MB, creatinichinasi-muscolo/cervello; ECG, elettrocardiogramma; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; LDH, latticodeidrogenasi; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico cerebrale; RM, risonanza magnetica; TC, tomografia computerizzata.

ma in alcuni casi di ipertensione maligna la terapia orale con ACE-inibitori, ARB o betabloccanti è molto efficace, in quanto l'ischemia renale provoca l'attivazione del sistema della renina. Tuttavia, la terapia iniziale deve essere instaurata a basse dosi poiché questi pazienti possono essere particolarmente sensibili a tali agenti e il trattamento deve essere somministrato presso la struttura ospedaliera. Per una trattazione più estesa sulla gestione clinica delle emergenze ipertensive si rimanda alla voce bibliografica³⁹⁸.

8.3.2 Prognosi e follow-up

Per quanto negli ultimi decenni si sia assistito ad un netto miglioramento della sopravvivenza dei pazienti con emergenze ipertensive⁴⁰⁷, tali pazienti rimangono comunque ad

Tabella 31. Emergenze ipertensive che richiedono un'immediata riduzione dei valori pressori mediante terapia farmacologica per via endovenosa.

Presentazione clinica	Tempistica e target di riduzione pressoria	Trattamento di prima linea	Trattamento alternativo
Ipertensione maligna associata o meno ad insufficienza renale acuta	Alcune ore Riduzione della PAM del 20-25%	Labetalolo Nicardipina	Nitroprussiato Urapidil
Encefalopatia ipertensiva	Riduzione immediata della PAM del 20-25%	Labetalolo, nicardipina	Nitroprussiato
Evento coronarico acuto	Riduzione immediata della PAS a <140 mmHg	Nitroglicerina, labetalolo	Urapidil
Edema polmonare acuto cardiogeno	Riduzione immediata della PAS a <140 mmHg	Nitroprussiato o nitroglicerina (con diuretico dell'ansa)	Urapidil (con diuretico dell'ansa)
Dissecazione acuta dell'aorta	Riduzione immediata della PAS a <120 mmHg e della frequenza cardiaca a <60 b/min	Esmololo e nitroprussiato o nitroglicerina o nicardipina	Labetalolo o metoprololo
Eclampsia e preeclampsia severa/HELLP	Riduzione immediata della PAS a <160 mmHg e della PAD a <105 mmHg	Labetalolo o nicardipina e solfato di magnesio	Prendere in considerazione il parto

HELLP, emolisi, elevati enzimi epatici, ridotta conta piastrinica; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAM, pressione arteriosa media; PAS, pressione arteriosa sistolica.

Tabella 32. Tipo di farmaco, dosaggio e caratteristiche per il trattamento delle emergenze ipertensive.

Farmaco	Esordio d'azione	Durata d'azione	Dosaggio	Controindicazioni	Effetti avversi
Esmololo	1-2 min	10-30 min	0.5-1 mg/kg in bolo; 50-300 mg/kg/min in infusione continua	Blocco AV di secondo o terzo grado, insufficienza cardiaca sistolica, asma, bradicardia	Bradicardia
Metoprololo	1-2 min	5-8 h	15 mg e.v., generalmente in somministrazioni ripetute di 5 mg e.v. ogni 5 min	Blocco AV di secondo o terzo grado, insufficienza cardiaca sistolica, asma, bradicardia	Bradicardia
Labetalolo	5-10 min	3-6 h	0.25-0.5 mg/kg; 2-4 mg/min fino al raggiungimento del target di PA, poi 5-20 mg/h	Blocco AV di secondo o terzo grado, insufficienza cardiaca sistolica, asma, bradicardia	Broncocostrizione, bradicardia fetale
Fenoldopam	5-15 min	30-60 min	0.1 µg/kg/min, con incrementi ogni 15 min fino al raggiungimento del target di PA	Cautela in caso di glaucoma	
Clevidipina	2-3 min	5-15 min	2 mg/h, con incrementi di 2 mg/h ogni 2 min fino al raggiungimento del target di PA		Cefalea, tachicardia riflessa
Nicardipina	5-15 min	30-40 min	5-15 mg/h in infusione continua, dose iniziale di 5 mg/h, con incrementi di 2.5 mg ogni 15-30 min fino al raggiungimento del target di PA, poi ridurre a 3 mg/h	Insufficienza epatica	Cefalea, tachicardia riflessa
Nitroglicerina	1-5 min	3-5 min	5-200 mg/min, con incrementi di 5 mg/min ogni 5 min		Cefalea, tachicardia riflessa
Nitroprussiato	Immediata	1-2 min	0.3-10 mg/kg/min, con incrementi di 0.5 mg/kg/min ogni 5 min fino al raggiungimento del target di PA	Insufficienza epatica/renale (relativa)	Intossicazione da cianidi
Enalaprilat	5-15 min	4-6 h	0.62-1.25 mg e.v.	Storia di angioedema	
Urapidil	3-5 min	4-6 h	12.5-25 mg in volo; 5-40 mg/h in infusione continua		
Clonidina	30 min	4-6 h	150-300 µg e.v. in 5-10 min		Sedazione, effetto rebound alla sospensione
Fentolamina	1-2 min	10-30 min	0.5-1 mg/kg in bolo o 50-300 µg/kg/min in infusione continua		Tachiaritmie, dolore toracico

AV, atrioventricolare; e.v., per via endovenosa; PA, pressione arteriosa.

alto rischio^{408,409} e devono essere sottoposti a screening per l'ipertensione secondaria (v. sezione 8.2). Dopo la dimissione ospedaliera, una volta che sia stato raggiunto un livello stabile e sicuro di PA con la terapia orale, si raccomanda di effettuare almeno una volta al mese una visita specialistica fino a quando non sarà conseguito il target pressorio ottimale, prevedendo successivamente un follow-up specialistico a lungo termine.

8.4 Ipertensione da camice bianco

Come discusso nella sezione 4, si definisce ipertensione da camice bianco il riscontro di una PA clinica elevata laddove i valori pressori misurati al di fuori dell'ambiente medico sono normali. Questa condizione può verificarsi in molti pazienti fra quelli che presentano elevati valori di PA clinica, soprattutto fra gli ipertesi di grado 1, così come nei soggetti molto anziani (>50%). Rispetto ai normotesi, i soggetti con iperten-

sione da camice bianco hanno più frequentemente fattori di rischio metabolici o danno d'organo asintomatico, oltre ad un maggior rischio di sviluppare diabete di tipo 2 ed ipertensione sostenuta, nonché un rischio complessivo di eventi CV più elevato^{68,410-412}. Pertanto, si raccomanda di sottoporre questi pazienti ad un'accurata valutazione del profilo di rischio CV, inclusa la ricerca di eventuale HMOD. Sia la PA clinica che la PA rilevata al di fuori dell'ambiente medico (con ABPM/HBPM) devono essere misurate con regolarità – non meno di una volta ogni 2 anni – e il trattamento deve contemplare le modifiche dello stile di vita finalizzate a ridurre il rischio CV^{85,86,89}.

Se i pazienti con ipertensione da camice bianco debbano essere trattati o meno con farmaci antipertensivi resta tuttora da definire. In questo contesto, la terapia farmacologica antipertensiva si è dimostrata efficace nel ridurre persistentemente la PA clinica senza indurre una concomitante riduzione della PA ambulatoria (che, anzi, mostra semmai un lieve aumento)^{413,414}. Ad oggi non esistono studi di outcome dotati di sufficiente potenza statistica che abbiano valutato se tali variazioni pressorie possano conferire una protezione dagli eventi CV, ma di contro occorre tenere presente che i soggetti con ipertensione da camice bianco sono stati sempre ben rappresentati nei trial che hanno documentato un effetto protettivo dei farmaci antipertensivi⁴¹⁵, in particolar modo in quelli che hanno arruolato popolazioni che più frequentemente sviluppano ipertensione da camice bianco, come gli ipertesi di grado 1 o gli ipertesi anziani. In una recente sottoanalisi dello studio HYVET condotto in ottuagenari ipertesi, l'ipertensione da camice bianco è stata riportata nel 55% dei pazienti⁴¹⁶. Su queste basi, la terapia farmacologica antipertensiva non può essere esclusa in senso assoluto per il trattamento dell'ipertensione da camice bianco e può essere presa in considerazione soprattutto in quei pazienti che presentano un elevato rischio di eventi CV, come quelli con HMOD, un pattern pressorio dubbio al di fuori dell'ambiente medico (cioè PA ambulatoria ma non PA domiciliare nella norma o viceversa) o una PA clinica persistentemente elevata in occasione di ripetute visite⁴¹⁷⁻⁴²⁰. Nei pazienti con ipertensione da camice bianco secondaria a trattamento per la normalizzazione dei soli valori pressori ambulatori e domiciliari non è stato riportato un eccesso di rischio CV^{418,421}. Pertanto, resta ancora da chiarire se tale condizione possa trarre beneficio dalla titolazione dell'attuale regime terapeutico farmacologico (per conseguire anche la normalizzazione della PA clinica).

8.5 Ipertensione mascherata

Come riportato nella sezione 4.7.2, si definisce ipertensione mascherata il riscontro di normali valori di PA clinica laddove i valori pressori misurati al di fuori dell'ambiente medico sono elevati. Questi pazienti presentano generalmente fattori di rischio metabolici e danno d'organo asintomatico, con una prevalenza considerevolmente più elevata rispetto ai soggetti con vera normotensione^{93,410-412,422}. La diagnosi di ipertensione mascherata è problematica, in quanto la maggior parte dei programmi di screening per l'ipertensione si basano sulla misurazione della PA clinica, che in questi casi risulta nella norma. Tale condizione è di più frequente riscontro nei soggetti giovani piuttosto che anziani e in quelli con valori borderline di PA clinica (130-139/80-89 mmHg), mentre è rara nei soggetti con PA clinica <130/80 mmHg. Inoltre, si associa a progressione verso l'ipertensione sostenuta, ad una maggiore probabilità di sviluppare diabete di tipo 2 e alla presenza

di HMOD, con un rischio di eventi CV fatali e non fatali a lungo termine pressoché analogo a quello dell'ipertensione sostenuta^{68,81,93,95,423}. Nei pazienti con ipertensione mascherata è necessario procedere inizialmente ad un'accurata valutazione del profilo di rischio CV, effettuando un monitoraggio periodico dei fattori di rischio (danno d'organo incluso, meglio ancora se con ABPM e HBPM). I pazienti devono essere incentivati a correggere tutti quei fattori che possono contribuire ad un'elevazione della PA ambulatoria e domiciliare (es. abitudine al fumo), implementando gli interventi sullo stile di vita al fine di normalizzare i valori pressori. Non ci sono studi che abbiano valutato l'impatto della terapia farmacologica antipertensiva sull'outcome CV in questa popolazione, ma il trattamento antipertensivo deve comunque essere preso in considerazione per il semplice fatto che questi pazienti sono ad alto rischio CV, presentano spesso HMOD e il valore prognostico sfavorevole di elevati valori di PA al di fuori dell'ambiente medico è stato ampiamente documentato^{68,74}.

8.6 Ipertensione mascherata non controllata

Alcuni pazienti trattati presentano ipertensione mascherata non controllata in cui i valori di PA clinica sono apparentemente in linea con i target pressori raccomandati mentre quelli misurati al di fuori dell'ambiente medico (con ABPM/HBPM) risultano elevati e quindi non adeguatamente controllati⁸⁴. In base a studi di registro spagnoli, l'ipertensione mascherata non controllata si riscontra fino al 30% dei pazienti trattati, più frequentemente in quelli con comorbidità, quali diabete e CKD, o a più elevato rischio. Inoltre, nella maggior parte dei casi è dovuta a picchi pressori notturni piuttosto che diurni, come da rilevazione mediante ABPM. Ad oggi, non sono disponibili dati da studi di outcome in pazienti con ipertensione mascherata non controllata; tuttavia, in ragione dell'elevato rischio CV che caratterizza questa popolazione, deve essere presa in considerazione la titolazione del trattamento in maniera tale da conseguire un adeguato controllo sia della PA clinica che della PA ambulatoria e domiciliare⁸⁴.

8.7 Ipertensione arteriosa nei giovani adulti (età <50 anni)

La prevalenza dell'ipertensione aumenta con l'avanzare dell'età e la maggior parte dei pazienti di ogni fascia di età sviluppa forme di ipertensione sistolica; di contro, un'elevazione della PAD e la comparsa di ipertensione diastolica isolata si verificano più frequentemente nei pazienti giovani (<50 anni)²¹¹, nei quali è più probabile che lo stato ipertensivo sia ascrivibile a cause secondarie. In questi pazienti, infatti, la prevalenza di ipertensione secondaria raggiunge anche il 10% e deve pertanto essere presa in considerazione, in particolar modo nelle forme ipertensive più severe (v. sezione 3).

Tanto i giovani adulti con ipertensione di grado 2 o superiore quanto i giovani adulti ad alto rischio con ipertensione di grado 1 (cioè con HMOD, MCV, diabete, CKD, ad alto rischio CV seppur spesso sottostimato nelle proiezioni a breve termine, ad esempio a 10 anni) devono ricevere consigli sulle modifiche dello stile di vita unitamente ad un appropriato trattamento³⁵.

È tuttora oggetto di dibattito se i giovani adulti con ipertensione non complicata di grado 1 debbano essere sottoposti o meno a trattamento antipertensivo, questo per l'ovvia difficoltà a condurre un trial clinico di outcome tradizionale in questa fascia di età in cui gli eventi si verificano solamen-

Gestione dell'ipertensione da camice bianco e dell'ipertensione mascherata

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Gestione dell'ipertensione da camice bianco		
Nei pazienti con ipertensione da camice bianco si raccomanda di implementare le modifiche dello stile di vita finalizzate a ridurre il rischio CV, effettuando un regolare follow-up e un monitoraggio periodico dei valori di PA ambulatoria e domiciliare.	I	C
Nei pazienti con ipertensione da camice bianco:		
• Può essere preso in considerazione il trattamento farmacologico in presenza di HMOD o di rischio CV elevato o molto elevato.	IIb	C
• La terapia farmacologica antipertensiva non è indicata quale trattamento di routine.	III	C
Gestione dell'ipertensione mascherata		
Nei pazienti con ipertensione mascherata si raccomanda di implementare le modifiche dello stile di vita finalizzate a ridurre il rischio CV, effettuando un regolare follow-up e un monitoraggio periodico dei valori di PA ambulatoria e domiciliare.	I	C
Nei pazienti con ipertensione mascherata deve essere presa in considerazione la terapia farmacologica antipertensiva al fine di normalizzare i valori di PA ambulatoria e domiciliare, in ragione del suo impatto prognostico.	IIa	C
Nei pazienti trattati che presentano PA ambulatoria e domiciliare non controllata (cioè ipertensione mascherata non controllata) deve essere presa in considerazione la titolazione della terapia farmacologica antipertensiva tenuto conto dell'alto rischio CV di questi pazienti.	IIa	C

CV, cardiovascolare; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; PA, pressione arteriosa.

^aClasse della raccomandazione.^bLivello di evidenza.

te a distanza di molti anni⁴²⁴. È pressoché fuori dubbio che trattare pazienti anziani con ipertensione di grado 1, persino a rischio moderato-basso, comporti una riduzione della morbidità e mortalità CV⁴²⁵. A questo si aggiunge che diversi studi epidemiologici a lungo termine hanno documentato una chiara correlazione tra valori pressori e rischio a lungo termine di eventi CV e mortalità nei giovani adulti con PA >130/80 mmHg^{424,426}. Inoltre, l'instaurazione tempestiva del trattamento²³ consente di prevenire la progressione dell'ipertensione verso gradi più severi⁴²⁷ e la comparsa di HMOD, che potrebbe non essere completamente reversibile se il trattamento venisse iniziato più tardivamente. Pertanto, pur in assenza di evidenze derivate da RCT che dimostrino i benefici del trattamento antipertensivo nei giovani adulti con ipertensione non complicata di grado 1, la terapia con farmaci antipertensivi può essere considerata prudentiale. Nel caso si decida di non offrire il trattamento o il paziente lo rifiuti, devono essere prescritte le modifiche dello stile di vita e deve essere previsto un follow-up a lungo termine, che in questi casi è essenziale dato che la PA tenderà inevitabilmente ad aumentare. Nei giovani ipertesi trattati con farmaci antipertensivi, se il trattamento è ben tollerato deve essere conseguito un target di PA clinica ≤130/80 mmHg. Nei pazienti a più alto rischio devono essere presi in considerazione anche altri interventi, come ad esempio la terapia statinica o antiipstrinica (v. sezione 7.2.5).

8.7.1 Ipertensione sistolica isolata nei giovani

Alcuni soggetti giovani in buona salute, in particolare di sesso maschile, possono presentare ipertensione sistolica isolata di grado 1 (PAS brachiale ≥140-159 mmHg e normali valori di PAD <90 mmHg) in associazione ad una PAS aortica centrale normale per effetto di un'eccessiva amplificazione della pressione sistolica nelle arterie periferiche⁴²⁸. Resta da chiarire se l'ipertensione sistolica isolata nel contesto di valori pressori centrali normali sia benigna. In una recente analisi dei dati prospettici derivati dal Chicago Heart Association Detection Project, i giovani uomini con ipertensione sistolica isolata hanno mostrato un rischio CV analogo a quello dei soggetti con valori di PA nel range normale-alto e l'ipertensione sistolica isolata nei giovani è risultata strettamente associata all'abitu-

dine al fumo⁴²⁹. Sulla base delle attuali evidenze, questi giovani individui devono ricevere raccomandazioni sullo stile di vita (in particolare sulla cessazione del fumo) e, se da un lato resta da definire se debbano ricevere o meno un trattamento farmacologico, dall'altro devono essere sottoposti a follow-up a lungo termine in quanto molti di essi tenderanno a sviluppare ipertensione sostenuta⁴³⁰.

8.8 Ipertensione arteriosa nell'anziano (età ≥65 anni)

La prevalenza dell'ipertensione aumenta con l'avanzare dell'età, attestandosi intorno al 60% nei soggetti ultra sessantenni e intorno al 75% in quelli ultra settantacinquenni. Ai fini di queste linee guida, i pazienti "anziani" sono definiti da un'età ≥65 anni e quelli "molto anziani" da un'età ≥80 anni.

Per molti anni, l'età avanzata ha rappresentato un ostacolo al trattamento antipertensivo per la preoccupazione non solo della potenziale scarsa tollerabilità ma persino anche dei possibili effetti nocivi degli interventi mirati alla riduzione della PA in una categoria di soggetti nei quali si può riscontrare più frequentemente un malfunzionamento dei meccanismi deputati a preservare l'omeostasi pressoria e la perfusione degli organi vitali. Tale approccio tuttavia è inappropriato, in quanto evidenze derivate da RCT hanno dimostrato che il trattamento antipertensivo nell'anziano e nel grande anziano è efficace nel ridurre considerevolmente la morbidità CV e la mortalità CV e per ogni causa^{220,431} (v. sezione 7), oltre ad essere in linea generale ben tollerato. Di contro, i pazienti anziani tendono a presentare più frequentemente plurime comorbidità, quali disfunzione renale, malattia vascolare di natura aterosclerotica ed ipotensione posturale, che possono essere esacerbate dai farmaci antipertensivi. I pazienti anziani inoltre spesso assumono diversi farmaci che possono interagire negativamente con quelli utilizzati per conseguire il controllo pressorio. Un altro elemento di incertezza è dato dal fatto che i pazienti molto fragili, non autosufficienti o affetti da ipotensione posturale sono sempre stati esclusi dai RCT e, quindi, non è chiaro se e in quale misura possano trarre beneficio dal trattamento antipertensivo nel contesto delle loro comorbidità e di una ridotta aspettativa di vita. Di conseguenza, in questa categoria di pazienti il trattamento presenta molte più difficoltà rispetto ai

soggetti giovani, in quando le decisioni relative al trattamento dell'ipertensione devono necessariamente tenere conto delle condizioni cliniche, delle terapie concomitanti e della fragilità di ciascun paziente. Ciò premesso, il fattore "età" non deve mai di per sé costituire un ostacolo al trattamento, in quanto elevati valori pressori rappresentano un importante fattore di rischio anche alle età più avanzate. Inoltre, in un recente studio che ha arruolato una coorte di pazienti anziani della popolazione generale (includendo quindi anche quelli fragili), una migliore aderenza al trattamento antipertensivo è risultata associata ad un minor rischio di eventi CV e di morte anche nei soggetti di età >85 anni (età media 90 anni)⁴³².

Si raccomanda che i pazienti anziani siano trattati secondo quanto esplicitato nell'algoritmo terapeutico riportato nella sezione 7, mentre nel paziente molto anziano può essere appropriato iniziare con una monoterapia. Quando viene utilizzata una terapia di associazione, è importante che questa sia inizialmente somministrata alle dosi più basse, sottoponendo i pazienti molto anziani e fragili a stretto monitoraggio per la possibile insorgenza di ipotensione posturale e ad ABPM per identificare eventuali sintomi suggestivi di episodi ipotensivi. In ragione del rischio di danni da caduta, l'impiego di diuretici dell'ansa ed alfabloccanti deve essere evitato, a meno che non ve ne sia l'indicazione per la presenza di patologie concomitanti^{433,434}. È necessario valutare frequentemente la funzionalità renale nell'ottica di individuare un incremento della creatinina sierica o un calo dei valori di eGFR quale conseguenza di una ridotta perfusione renale correlata alla terapia antipertensiva. Il trattamento, se tollerato, deve essere mirato a conseguire valori di PAS 130-139 mmHg e valori di PAD <80 mmHg, evitando che la PAS scenda al di sotto di 130 mmHg. Nel trattamento dei pazienti anziani e ancor più di quelli molto anziani particolare attenzione deve essere posta nel monitorare accuratamente l'occorrenza di eventuali effetti avversi o problemi di intolleranza al trattamento antipertensivo, tenendo in considerazione il fatto che gli effetti avversi possono verificarsi molto più frequentemente di quanto riportato nei RCT, dove specifiche expertise mediche ed una stretta supervisione del paziente contribuiscono verosimilmente a minimizzare la comparsa di effetti avversi e lo sviluppo di problemi di intolleranza.

Una considerazione importante deve essere fatta a proposito dei pazienti anziani fragili e non autosufficienti, inclusi quelli affetti da ipotensione ortostatica, che sono stati sistematicamente esclusi dai RCT. Nello SPRINT è emerso che i benefici conferiti dal trattamento antipertensivo si estendevano anche a quei pazienti anziani arruolati nello studio che si collocavano all'estremo dello spettro caratterizzati da fragilità e ridotta velocità del cammino²¹⁵. Tale osservazione suggerisce che i benefici del trattamento non sono circoscritti solamente ai pazienti anziani autosufficienti e relativamente in buona salute, anche se in quale misura i pazienti estremamente fragili²¹⁴ ed istituzionalizzati possano trarre beneficio dal trattamento antipertensivo resta ancora da definire.

In alcuni pazienti i migliori valori di PA conseguibili possono risultare superiori al target pressorio raccomandato, ma occorre tenere presente che qualsiasi riduzione pressoria si traduce comunque in un vantaggio, determinando un minor rischio di eventi CV maggiori (in particolare ictus e scompenso cardiaco) e di morte.

8.9 Donne, gravidanza, contraccettivi orali e terapia ormonale sostitutiva

8.9.1 Ipertensione arteriosa e gravidanza

Le forme di ipertensione in gravidanza colpiscono il 5-10% delle donne in tutto il mondo e rappresentano tuttora una delle più importanti cause di morbidità e mortalità materna, fetale e neonatale. I rischi materni comprendono il distacco di placenta, l'ictus, l'insufficienza multiorgano e la coagulazione intravascolare disseminata, mentre il feto è ad alto rischio di ritardo di crescita intrauterino (nel 25% dei casi di preeclampsia), prematurità (nel 27% dei casi di preeclampsia) e morte intrauterina (nel 4% dei casi di preeclampsia)⁴³⁵.

8.9.1.1 Definizione e classificazione dell'ipertensione arteriosa in gravidanza

La definizione di ipertensione in gravidanza si basa sui valori di PA clinica (PAS ≥ 140 mmHg e/o PAD ≥ 90 mmHg)^{436,437} e, differentemente dalla classificazione convenzionale in gradi, viene categorizzata in lieve (140-159/90-109 mmHg) o severa ($\geq 160/110$ mmHg).

L'ipertensione in gravidanza non costituisce una singola entità ma comprende:

- **Ipertensione preesistente:** è antecedente alla gravidanza o si sviluppa entro le prime 20 settimane di gestazione, persiste generalmente per oltre 6 settimane dopo il parto e può associarsi a proteinuria.
- **Ipertensione gestazionale:** si sviluppa dopo le prime 20 settimane di gestazione e si risolve generalmente entro 6 settimane dal parto.
- **Ipertensione preesistente associata a ipertensione gestazionale e proteinuria.**
- **Preeclampsia:** ipertensione gestazionale accompagnata da marcata proteinuria (>0.3 g/24h o ACR ≥ 30 mg/mmol). Si verifica più frequentemente nelle primipare, multipare, in caso di mola idatiforme, nelle donne con sindrome da anticorpi antifosfolipidi o preesistente ipertensione, malattia renale o diabete, ed è spesso associata a restrizione della crescita fetale dovuta ad insufficienza placentare, oltre ad essere una causa frequente di prematurità⁴³⁸. L'unica cura risolutiva consiste nell'induzione del parto. La comparsa di proteinuria può rappresentare una manifestazione tardiva della preeclampsia e deve quindi essere sospettata quando l'ipertensione si accompagna a cefalea, disturbi visivi, dolore addominale o alterazioni dei parametri di laboratorio, in particolare una ridotta conta piastrinica e/o un aumento degli enzimi epatici.
- **Ipertensione prenatale non classificabile:** tale espressione si riferisce all'ipertensione diagnosticata ad una prima misurazione della PA effettuata dopo 20 settimane di gestazione, senza che sia possibile definire se fosse preesistente. Una rivalutazione a 6 settimane dal parto potrà aiutare a distinguere l'ipertensione preesistente da quella gestazionale.

8.9.1.2 Misurazione della pressione arteriosa in gravidanza

La PA in gravidanza deve essere misurata in posizione seduta (o in decubito laterale sinistro durante il travaglio) con un bracciale di adeguate dimensioni posizionato a livello del cuore, utilizzando il quinto tono di Korotkoff per la rilevazione della PAD. L'auscultazione manuale rappresenta il "gold standard" per la misurazione della PA in gravidanza, in quanto gli apparecchi au-

tomatici tendono a registrare valori pressori più bassi e non sono affidabili in caso di preeclampsia severa. Nelle donne in gravidanza devono essere utilizzati solamente apparecchi validati⁴³⁹. L'ABPM è superiore rispetto alla misurazione della PA clinica nel predire l'esito della gravidanza⁴⁴⁰, e gli apparecchi raccomandati in gravidanza sono più accurati rispetto a quelli utilizzati per la rilevazione della PA clinica o per l'HBPM. L'ABPM è inoltre utile sia per evitare l'inutile trattamento dell'ipertensione da camice bianco sia per la gestione delle donne ipertese gravide ad alto rischio o di quelle con nefropatia ipertensiva o diabetica.

8.9.1.3 Indagini per l'ipertensione arteriosa in gravidanza

Le indagini di laboratorio basilari raccomandate per il monitoraggio delle donne ipertese in gravidanza comprendono: analisi delle urine, esame emocromocitometrico, ematocrito, enzimi epatici, creatininemia, uricemia (che risulta aumentata nei casi di preeclampsia clinicamente evidente). La presenza di iperuricemia identifica le donne ad aumentato rischio di esiti avversi materni e fetali⁴⁴¹.

In tutte le donne gravide deve essere valutata la proteinuria nelle prime fasi della gravidanza al fine di identificare una malattia renale preesistente e, nella seconda metà della gravidanza, per verificare l'eventuale presenza di preeclampsia. Uno stick urinario $\geq 1+$ deve indurre all'immediata valutazione dell'ACR su campione estemporaneo delle urine e un valore <30 mg/mmol può escludere in maniera affidabile la presenza di proteinuria in gravidanza⁴⁴².

Oltre alle indagini di laboratorio di base, possono essere presi in considerazione i seguenti esami:

- Ecografia renale e surrenalica, test delle metanefrine frazionate urinarie o plasmatiche nelle donne gravide con storia pregressa suggestiva di feocromocitoma.
- Eco-Doppler delle arterie uterine (da eseguire dopo le prime 20 settimane di gestazione) per identificare le donne a più elevato rischio di ipertensione gestazionale, preeclampsia e ritardo di crescita intrauterino⁴⁴³.
- Un rapporto frazione solubile della tirosinasi 1 fms-simile/fattore di crescita placentare ≤ 38 può essere utilizzato per escludere lo sviluppo di preeclampsia nella settimana successiva nei casi in cui sussista il sospetto clinico⁴⁴⁴.

8.9.1.4 Prevenzione dell'ipertensione arteriosa e della preeclampsia

Le donne a rischio moderato-alto di preeclampsia devono essere consigliate ad assumere 100-150 mg/die di aspirina dalla 12^a alla 36^a settimana di gestazione⁴⁴⁵. La presenza di una qualsiasi delle seguenti condizioni si associa ad un alto rischio di preeclampsia:

- Disordini ipertensivi in una precedente gravidanza
- CKD
- Malattia autoimmune come il lupus eritematoso sistemico o la sindrome da anticorpi antifosfolipidi
- Diabete di tipo 1 o di tipo 2
- Ipertensione cronica.

La presenza di uno o più dei seguenti fattori di rischio si associa ad un rischio moderato di preeclampsia:

- Nulliparità
- Età ≥ 40 anni
- Intervallo tra due gravidanze >10 anni

- BMI ≥ 35 kg/m² alla prima visita
- Storia familiare di preeclampsia
- Gravidanza multipla.

8.9.1.5 Gestione clinica dell'ipertensione arteriosa in gravidanza

Ipertensione lieve in gravidanza (PA 140-159/90-109 mmHg).

L'obiettivo del trattamento farmacologico antipertensivo in gravidanza è quello di ridurre il rischio materno, ma gli agenti devono essere selezionati in funzione della loro sicurezza sul feto. I benefici del trattamento farmacologico antipertensivo in gravidanza sono stati oggetto di valutazione in un numero limitato di studi, fra i quali i migliori risultati derivano da un solo trial condotto con l'impiego della metildopa che risale a 40 anni fa⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁸. In un ulteriore studio di confronto tra un controllo pressorio più intensivo vs uno meno intensivo in gravidanza non sono state rilevate differenze in termini di rischio di esiti avversi perinatali e di gravi complicanze materne. Tuttavia, alcune analisi secondarie hanno suggerito che un controllo pressorio più stringente può verosimilmente associarsi ad un minor rischio di sviluppare forme più severe di ipertensione e preeclampsia⁴⁴⁶.

La maggior parte delle donne gravide con ipertensione preesistente e normale funzionalità renale non sviluppano ipertensione severa nel corso della gravidanza e presentano un basso rischio di complicanze, al punto tale che in alcuni casi può essere anche possibile sospendere la terapia farmacologica nella prima metà della gravidanza in virtù del calo fisiologico della PA. Malgrado i pochi dati disponibili, le linee guida europee^{17,449,450} hanno raccomandato di iniziare il trattamento farmacologico antipertensivo nei seguenti casi:

1. In tutte le donne con valori pressori persistentemente elevati ($\geq 150/95$ mmHg).
2. Nelle donne con ipertensione gestazionale (con o senza proteinuria), ipertensione preesistente con associata ipertensione gestazionale o ipertensione con HMOD subclinico che presentano valori di PA $>140/90$ mmHg.

In linea di massima, le donne con ipertensione preesistente possono proseguire la loro terapia antipertensiva, ma gli ACE-inibitori, gli ARB e gli inibitori diretti della renina sono controindicati in ragione dei loro effetti avversi feto-neonatali, mentre la metildopa, il labetalolo ed i calcioantagonisti sono i farmaci di scelta. I betabloccanti possono indurre bradicardia fetale e, di conseguenza, quando vengono utilizzati occorre selezionarne accuratamente il tipo e il dosaggio, evitando preferibilmente l'atenololo. I diuretici non sono solitamente somministrati in quanto le donne che sviluppano preeclampsia presentano una riduzione del volume plasmatico.

Non esistono dati in base ai quali stabilire quale sia il target pressorio ottimale da raggiungere in gravidanza, ma per motivi pratici, in caso di trattamento, è importante definire un target pressorio in maniera tale da calibrare di conseguenza la terapia. Per le donne gravide trattate con terapia antipertensiva viene indicato un target di PA $<140/90$ mmHg.

Ipertensione severa in gravidanza ($\geq 160/110$ mmHg).

Non esiste una definizione univoca di ipertensione severa, con valori pressori che sono compresi tra 160-180/ >110 mmHg. La Task Force ESC 2018 sulle MCV in gravidanza⁴³⁵ ritiene che valori di PAS ≥ 170 mmHg o di PAD ≥ 110 mmHg debbano essere considerati un'emergenza e che sia necessario l'immediata

ospedalizzazione per iniziare il trattamento. La scelta del farmaco antipertensivo e la relativa modalità di somministrazione dipendono da quando è previsto il parto. Deve essere instaurata una terapia antipertensiva con labetalolo e.v., metildopa *per os* o calcio-antagonista. L'idralazina e.v. è associata ad una maggiore incidenza di effetti avversi perinatali rispetto agli altri farmaci⁴⁵¹ e pertanto non è più ritenuta la terapia preferenziale, ma viene ancora utilizzata in caso di insuccesso degli altri regimi terapeutici nel conseguire un adeguato controllo pressorio. Anche l'urapidil può essere preso in considerazione.

Nelle crisi ipertensive, vale a dire nelle pazienti con eclampsia o preeclampsia severa (associata o meno a sindrome HELLP – emolisi, elevati enzimi epatici e ridotta conta piastrinica), il ricovero ospedaliero e la terapia antipertensiva sono fondamentali e deve essere presa in considerazione l'induzione del parto non appena le condizioni materne si siano stabilizzate⁴³⁵. Per la prevenzione dell'eclampsia e il trattamento delle convulsioni si raccomanda l'impiego di solfato di magnesio e.v. Per prevenire l'insorgenza di complicanze ipertensive acute nella madre, si conviene di ridurre i valori di PA a <160/105 mmHg. Nel caso si renda necessaria una terapia antipertensiva e.v., sia il labetalolo che la nicardipina si sono dimostrati sicuri ed efficaci per il trattamento della preeclampsia severa⁴⁵². In entrambi i casi, è necessario il monitoraggio della frequenza cardiaca fetale. Al fine di prevenire la comparsa di bradicardia fetale, la dose cumulativa di labetalolo non deve superare gli 800 mg/24h. Il nitroprussiato di sodio e.v. è controindicato in gravidanza a causa dell'aumentato rischio di intossicazione da cianati che può danneggiare il feto. Nei casi di preeclampsia associata ad edema polmonare, la nitroglicerina (gliceril trinitrato) rappresenta il farmaco preferenziale, da somministrare in infusione e.v. di 5 µg/min con gradualità incrementi ogni 3-5 min fino ad una dose massima di 100 µg/min.

L'induzione del parto è indicata (a) in regime d'urgenza quando la preeclampsia si accompagna a disturbi visivi o disordini dell'emostasi e (b) alla 37^a settimana di gestazione nelle donne asintomatiche⁴⁵³.

Pressione arteriosa post-partum. L'ipertensione post-partum è un'evenienza frequente nella prima settimana. Ognuno dei farmaci raccomandati può essere utilizzato secondo quanto indicato nell'algoritmo terapeutico illustrato nella Figura 4, avendo le seguenti accortezze: (a) la metildopa deve essere evitata in ragione del rischio di depressione post-partum e (b) la scelta del farmaco deve essere attentamente ponderata nel periodo dell'allattamento.

8.9.1.6 Ipertensione arteriosa e allattamento

Tutti i farmaci antipertensivi vengono secreti nel latte materno, nella maggior parte dei casi in concentrazioni molto basse, fatta eccezione per il propranololo e la nifedipina le cui concentrazioni nel latte materno sono simili a quelle plasmatiche. È importante fare riferimento alle indicazioni per la prescrizione della terapia nelle donne in allattamento.

8.9.1.7 Rischio di disordini ipertensivi recidivanti nelle gravidanze successive

Le donne che hanno sviluppato disordini ipertensivi nel corso della prima gravidanza sono ad aumentato rischio nelle gravidanze successive. Tanto più precocemente è insorta l'ipertensione nella prima gravidanza, tanto più è elevato il rischio di recidiva nelle gravidanze successive.

8.9.1.8 Conseguenze cardiovascolari a lungo termine dell'ipertensione gestazionale

Le donne che sviluppano ipertensione gestazionale o pre-eclampsia sono ad aumentato rischio di ipertensione, ictus e cardiopatia ischemica nel corso della vita^{454,455}. Nell'ottica di prevenire eventuali complicanze nelle gravidanze successive e di ridurre il rischio CV materno nel futuro è indicato implementare le modifiche dello stile di vita. Pertanto, in queste pazienti si raccomandano check-up annuali dal medico di medicina generale per controllare i valori pressori ed il profilo metabolico.

Per ulteriori dettagli sulla gestione dell'ipertensione e di altri disordini CV in gravidanza si rimanda alla voce bibliografica⁴³⁵.

Gestione dell'ipertensione arteriosa in gravidanza

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nelle donne con ipertensione gestazionale, ipertensione preesistente associata ad ipertensione gestazionale o con ipertensione e danno d'organo subclinico o sintomatico, si raccomanda di instaurare il trattamento farmacologico in presenza di valori di PAS ≥140 mmHg o di PAD ≥90 mmHg.	I	C
Nei restanti casi, si raccomanda di instaurare il trattamento farmacologico in presenza di valori di PAS ≥150 mmHg o di PAD ≥95 mmHg.	I	C
La metildopa, il labetalolo e i CCB sono raccomandati quali farmaci preferenziali per il trattamento dell'ipertensione in gravidanza ^{447,448} .	I	B (metildopa)
	I	C (labetalolo o CCB)
Gli ACE-inibitori, gli ARB e gli inibitori diretti della renina non sono raccomandati durante la gravidanza.	III	C
Nelle donne gravide, valori di PAS ≥170 mmHg o di PAD ≥110 mmHg devono essere considerati un'emergenza e si raccomanda l'ospedalizzazione.	I	C
In caso di ipertensione severa si raccomanda il trattamento farmacologico con labetalolo e.v., la metildopa <i>per os</i> o la nifedipina.	I	C
In caso di crisi ipertensive si raccomanda il trattamento farmacologico con labetalolo e.v. o nicardipina e magnesio.	I	C
In caso di preeclampsia associata ad edema polmonare, si raccomanda la somministrazione di nitroglicerina in infusione e.v.	I	C
Nelle donne con ipertensione gestazionale o preeclampsia lieve si raccomanda l'induzione del parto a 37 settimane ⁴⁵³ .	I	B
Nei casi di preeclampsia associata a condizioni avverse quali disturbi visivi o disordini dell'emostasi, si raccomanda di anticipare l'induzione del parto.	I	C

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; CCB, calcioantagonista; e.v., per via endovenosa; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.9.2 Contraccettivi orali e ipertensione arteriosa

I contraccettivi orali costituiti da una combinazione di estrogeni e progestinici possono indurre un lieve ma significativo incremento dei valori pressori, portando allo sviluppo di iperten-

sione nel 5% dei casi^{456,457}. Una volta interrotta l'assunzione, generalmente la PA diminuisce rapidamente; di conseguenza, i valori di PA devono essere monitorati sia prima che durante il trattamento con contraccettivi orali. L'incremento pressorio sembra essere maggiormente correlato al contenuto di estrogeni e si verifica meno frequentemente con l'utilizzo di formulazioni contraccettive con solo progestinico. Precedenti studi hanno dimostrato una relazione tra l'impiego di contraccettivi orali e il rischio di trombosi venosa e tromboembolismo venoso e, in minor misura, di infarto miocardico (soprattutto in concomitanza di storia di abitudine tabagica) e ictus⁴⁵⁸. Studi più recenti condotti con l'impiego di contraccettivi orali di nuova generazione hanno riportato risultati discordanti. Pertanto, l'uso di contraccettivi orali deve essere valutato in ciascun paziente in funzione dei rischi e dei benefici. Le variazioni pressorie devono essere attentamente monitorate durante il follow-up⁴⁵⁹, così come è necessario valutare i fattori di rischio CV concomitanti (es. storia di abitudine tabagica). Qualora si riscontrino elevati valori pressori, non è raccomandato l'uso di contraccettivi orali e devono essere proposti metodi contraccettivi alternativi. L'interruzione della terapia con estroprogestinici nelle donne ipertese può contribuire a conseguire un miglior controllo pressorio⁴⁶⁰.

8.9.3 Terapia ormonale sostitutiva e ipertensione arteriosa

È stato da tempo dimostrato che la menopausa comporta un rischio doppio di sviluppare ipertensione, anche dopo aggiustamento per fattori quali l'età e il BMI⁴⁶¹. Sebbene la terapia ormonale sostitutiva contenga estrogeni, non esistono solide evidenze che documentino un significativo innalzamento dei valori pressori nelle donne normotese in menopausa o un ulteriore incremento della PA nelle donne ipertese in menopausa che assumono tale terapia⁴⁶². La terapia ormonale sostitutiva ed i modulatori selettivi del recettore degli estrogeni non devono essere utilizzati per la prevenzione primaria e secondaria delle MCV. In sintesi, le attuali evidenze suggeriscono che la terapia ormonale sostitutiva non è associata ad un aumento dei valori pressori e non è controindicata nelle donne ipertese, che possono continuare ad assumere tale terapia fin tanto che la loro PA risulta ben controllata dalla terapia antipertensiva.

8.10 Ipertensione arteriosa in diversi gruppi etnici

La prevalenza di ipertensione è più elevata fra i soggetti di razza nera che vivono in Europa⁴⁶³ rispetto a quelli di razza caucasica, alla stregua di quanto riportato negli Stati Uniti⁴⁶⁴. In Europa, la popolazione di razza nera è eterogenea⁴⁶³, anche se nella maggior parte dei paesi europei il maggiore gruppo etnico è originario dell'Africa sub-Sahariana⁴⁶³. L'epidemiologia, la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione sono stati oggetto di estesa valutazione nei pazienti di razza nera degli Stati Uniti (afro-americani)⁴⁶⁴, viceversa molti meno database sono disponibili per i soggetti di razza nera europei e per tale motivo le considerazioni sono basate su estrapolazioni di dati ottenuti negli Stati Uniti. Tuttavia, tali estrapolazioni necessitano di cautela data l'esistenza di differenze tra la popolazione di razza nera nord-americana e quella europea, soprattutto in riferimento allo stato socio-economico, al rischio CV^{464,466} e alla risposta alla terapia farmacologica antipertensiva⁴⁶⁷. La comparsa di HMOD correlata ad elevati valori pressori, così come lo sviluppo di complicanze CV e renali sono più frequenti e di entità più grave nei pazienti di razza nera

rispetto alla controparte di razza caucasica a qualsiasi livello di PA⁴⁶⁴. Nei pazienti ipertesi di razza nera, la terapia antipertensiva determina una riduzione degli eventi CV e renali di entità analoga a quella riscontrabile nei pazienti di razza caucasica, con minime differenze nelle modalità di trattamento. Tuttavia, ai fini del conseguimento di una riduzione efficace della PA e di un adeguato controllo pressorio, nei pazienti di razza nera è estremamente importante la restrizione sodica che in questa popolazione può determinare un calo più consistente della PA con un impatto favorevole sull'efficacia del trattamento antipertensivo⁴⁶⁸. I pazienti ipertesi di razza nera, inoltre, rispondono meno alla monoterapia con bloccanti del SRA, ma di contro rispondono meglio ai diuretici tiazidici o simil-tiazidici e ai calcioantagonisti^{316,469,470} che in questi pazienti possono essere somministrati in associazione tra di loro o in combinazione con un bloccante del SRA, rendendo quest'ultimo più efficace. Nei pazienti di razza nera la terapia con ACE-inibitori provoca più frequentemente angioedema, il che può indurre a preferire l'uso di ARB in questa popolazione. Malgrado alcuni progressi degli ultimi anni, i dati sulla prevalenza, gestione e controllo dell'ipertensione nei pazienti di razza nera dei paesi europei (e in altre popolazioni di immigrati come quelle del Sud-Asia) sono tuttora scarsi^{463,471}, rimanendo un importante ambito su cui indirizzare la ricerca futura. Non vi sono evidenze che lascino pensare che la risposta pressoria al trattamento antipertensivo in altri gruppi etnici possa essere differente da quella documentata nella popolazione generale dell'Europa.

Ipertensione arteriosa nei gruppi etnici

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nella maggior parte dei pazienti di razza nera si raccomanda inizialmente di instaurare una terapia di associazione con due farmaci, generalmente con SPC ^c .	I	C
Nei pazienti di razza nera, il trattamento antipertensivo iniziale deve comprendere un diuretico o un calcioantagonista in associazione tra di loro o in combinazione con un bloccante del SRA ^{d 316,469} .	I	B
Negli altri gruppi etnici, il trattamento antipertensivo può essere basato sull'algoritmo terapeutico primario (Figura 4).	IIb	C

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; SPC, terapia di combinazione in compressa singola; SRA, sistema renina-angiotensina.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cFatta eccezione per i pazienti con ipertensione di basso grado o per i pazienti anziani fragili, nei quali inizialmente può essere più appropriata una monoterapia.

^dIl rischio di sviluppare angioedema è più elevato con gli ACE-inibitori e pertanto possono essere preferibili gli ARB.

8.11 Ipertensione arteriosa e diabete mellito

Elevati livelli pressori sono comuni nel diabete di tipo 1 e, soprattutto, nel diabete di tipo 2, così come è abbastanza frequente nei pazienti diabetici il riscontro di ipertensione mascherata e di un calo pressorio notturno meno marcato⁴⁷². L'ABPM delle 24 h può risultare quindi una procedura diagnostica utile nei soggetti diabetici apparentemente normotesi, in particolare in presenza di HMOD. Diverse evidenze hanno documentato i benefici derivanti da una riduzione della PA nei pazienti con diabete in termini di una minore incidenza di complicanze micro- e macrovascolari maggiori e di ridotta

TASK FORCE ESC/ESH PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

mortalità. Nei diabetici ipertesi sottoposti a trattamento antipertensivo è stata altresì dimostrata una significativa riduzione dell'incidenza di insufficienza renale terminale^{231,235}, retinopatia¹ e albuminuria¹. La neuropatia diabetica non è stata mai inclusa fra gli esiti dei RCT che hanno valutato gli effetti del trattamento antipertensivo.

Nel definire il trattamento antipertensivo è importante escludere la presenza di significativa ipotensione posturale, che può essere marcata in presenza di neuropatia autonoma diabetica²³⁵. La terapia farmacologica antipertensiva deve essere instaurata a fronte di valori di PA clinica $>140/90$ mmHg e, unitamente agli interventi sullo stile di vita, il trattamento iniziale deve generalmente prevedere la combinazione di un ACE-inibitore o di un ARB con un calcioantagonista o un diuretico tiazidico/simil-tiazidico, con progressiva titolazione secondo l'algoritmo terapeutico raccomandato (v. sezione 7). Questo approccio fa sì che la strategia di trattamento includa un ACE-inibitore o un ARB, che si sono dimostrati più efficaci di altre classi di farmaci nel ridurre l'albuminuria e nel prevenire la comparsa o la progressione della nefropatia diabetica²³⁵. L'associazione di un ACE-inibitore con un ARB è controindicata, in quanto si accompagna ad un eccesso di eventi renali avversi^{298,473,474}.

Recenti RCT hanno evidenziato che alcuni agenti antidiabetici (gli inibitori selettivi del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2) sono in grado di ridurre di svariati mmHg sia la PA clinica che la PA ambulatoria^{475,476}, persino con trattamento antipertensivo già in atto. Questo può contribuire a migliorare il controllo pressorio (v. sotto) che si rivela particolarmente difficile nei pazienti diabetici, oltre che rallentare la progressione della CKD⁴⁷⁸⁻⁴⁸¹ (v. anche sezione 8.12).

Vi è stato un ampio dibattito su quale sia il target pressorio da conseguire nei pazienti diabetici (v. sezione 7) e viene raccomandato che, in questa categoria di soggetti, l'obiettivo sia in prima istanza quello di ridurre la PA al di sotto di $140/80$ mmHg, mirando a valori di PAS di 130 mmHg o eventualmente <130 mmHg se il trattamento è ben tollerato, tenuto conto dei benefici in termini di prevenzione dell'ictus. Valori di PAS <120 mmHg devono essere sempre evitati. I target pressori ai fini di un effetto renoprotettivo nei pazienti con nefropatia diabetica sono discussi nella sezione 8.12.

8.12 Ipertensione arteriosa e nefropatia cronica

L'ipertensione rappresenta un fattore di rischio maggiore per lo sviluppo e la progressione di CKD, indipendentemente

dalla causa della patologia renale. Nei pazienti con CKD si riscontrano frequentemente ipertensione resistente, ipertensione mascherata ed un incremento della PA notturna, tutte condizioni associate a ridotti valori di eGFR, elevata albuminuria e HMOD^{483,484}.

Numerose metanalisi hanno esaminato gli effetti di una riduzione pressoria nei pazienti con CKD, evidenziando di recente una incidenza significativamente minore di insufficienza renale terminale nei pazienti nefropatici trattati con farmaci antipertensivi che presentavano albuminuria, ma senza alcun effetto favorevole sugli eventi CV²⁰³. Una successiva metanalisi di più ampie dimensioni, tuttavia, ha dimostrato una significativa riduzione della mortalità da ogni causa nei pazienti con CKD sottoposti a trattamento antipertensivo⁴⁸⁵.

Anche la riduzione dell'albuminuria è stata considerata un target terapeutico. Da analisi effettuate sui dati di RCT, le variazioni nell'escrezione urinaria di albumina sono risultate un fattore predittivo di eventi CV e renali^{186,486} ma, di contro, ci sono altresì studi dove, a fronte di una minore efficacia del trattamento nel ridurre l'albuminuria, è stata invece osservata una minore incidenza di eventi CV¹⁷⁵ e viceversa^{176,291}. Pertanto, resta da definire se la riduzione di albuminuria possa essere considerata di per sé una variabile surrogata per la prevenzione CV.

I pazienti con CKD devono essere consigliati ad implementare le modifiche dello stile di vita, in particolare la restrizione sodica, e devono essere sottoposti a trattamento farmacologico se presentano valori di PA clinica $>140/90$ mmHg. Al fine di conseguire gli obiettivi pressori raccomandati, generalmente in questa categoria di pazienti si rende necessaria una terapia di associazione da instaurare inizialmente con un bloccante del SRA combinato con un calcioantagonista o un diuretico. L'associazione di due bloccanti del SRA non è raccomandata²⁹¹. In presenza di valori di eGFR <30 ml/min/1.73 m², i diuretici tiazidici devono essere sostituiti con i diuretici dell'ansa.

Le evidenze disponibili relative ai target pressori nei pazienti con CKD sono complesse. In una metanalisi di studi condotti nel contesto della nefropatia non diabetica è stata documentata una minore progressione della CKD nei pazienti con albuminuria >1 g/die che presentavano una PAS nel range di $110-119$ mmHg in corso di trattamento antipertensivo, mentre è stato osservato un minor rischio di

Strategia di trattamento nei pazienti diabetici

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La terapia farmacologica antipertensiva è raccomandata nei pazienti diabetici con PA clinica $\geq 140/90$ mmHg ^{1,226,235,482} .	I	A
Nei pazienti diabetici in trattamento antipertensivo si raccomanda di:		
• Conseguire valori di PAS di 130 mmHg o <130 mmHg se la terapia è ben tollerata, ma mai <120 mmHg ^{1,231,235} .	I	A
• Se anziani (≥ 65 anni), conseguire valori di PAS nel range di $130-139$ mmHg ^{1,205,235} .	I	A
• Conseguire valori di PAD <80 mmHg ma mai <70 mmHg.	I	C
Si raccomanda di iniziare il trattamento con un bloccante del SRA in associazione ad un calcioantagonista o un diuretico tiazidico/simil-tiazidico ^{1,175,205} .	I	A
La somministrazione contemporanea di due bloccanti del SRA, es. un ACE-inibitore e un ARB, non è indicata ^{291,298,299} .	III	A

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; PA, pressione arteriosa; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; SRA, sistema renina-angiotensina.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cIn presenza di valori di eGFR <30 ml/min/1.73 m², evitare l'impiego di diuretici tiazidici/simil-tiazidici e prendere in considerazione un diuretico dell'ansa quando necessario.

sviluppare CKD (ma non un minor rischio CV) in quelli con una proteinuria <1 g/die che presentavano una PAS <140 mmHg⁴⁸⁷. In un'altra revisione sistematica, un target pressorio <130/80 mmHg rispetto ad un target <140/90 mmHg non si è tradotto in un miglior outcome clinico in pazienti con nefropatia diabetica⁴⁸⁸. In un ampio studio retrospettivo su 398419 pazienti in trattamento antipertensivo (il 30% dei quali diabetici), un nadir di PAS e PAD, rispettivamente, di 137 e 71 mmHg identificava i pazienti a rischio più basso di insufficienza renale terminale e morte, con un netto incremento del rischio di eventi fatali in caso di PAS <120 mmHg⁴⁸⁹.

Sulla base delle attuali evidenze, nei pazienti con CKD i valori di PA devono essere ridotti al di sotto di 140/90 mmHg avvicinandosi a 130/80 mmHg. In questa popolazione, i consigli sullo stile di vita, in particolar modo la restrizione sodica, possono essere particolarmente efficaci nel contribuire a ridurre i valori pressori. Tenuto conto che il trattamento antipertensivo comporta una riduzione della pressione di perfusione renale, in questi pazienti non è insolito aspettarsi un calo dei valori di eGFR del 10-20% e per questo motivo è fondamentale un accurato monitoraggio degli elettroliti e dell'eGFR, senza che il riscontro prevedibile di una ridotta eGFR nelle prime settimane di trattamento diventi motivo di preoccupazione per il medico, in quanto di solito i valori tendono successivamente a stabilizzarsi. Qualora la riduzione dei valori di eGFR dovesse persistere o aumentare, è necessario interrompere il trattamento e si deve procedere ai necessari accertamenti per verificare l'eventuale presenza di malattia renovascolare.

Strategia di trattamento nei pazienti ipertesi con CKD

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con nefropatia diabetica e non diabetica che presentano una PA clinica $\geq 140/90$ mmHg si raccomanda di instaurare il trattamento antipertensivo e di implementare le modifiche dello stile di vita ^{9,203,485} .	I	A
Nei pazienti con nefropatia diabetica e non diabetica:		
• Si raccomanda di ridurre la PAS a valori compresi nel range di 130-139 mmHg ^{9,487,489} .	I	A
• Deve essere presa in considerazione la possibilità di personalizzare il trattamento in base alla tollerabilità e all'impatto sulla funzione renale e sugli elettroliti.	Ila	C
I bloccanti del SRA sono più efficaci di altri agenti antipertensivi nel ridurre l'albuminuria e sono raccomandati quale parte integrante della strategia terapeutica nei pazienti ipertesi con microalbuminuria o proteinuria ^{487,489} .	I	A
Quale terapia iniziale si raccomanda la somministrazione di un bloccante del SRA in associazione ad un calcioantagonista o un diuretico ^{c 175} .	I	A
L'associazione di due bloccanti del SRA non è raccomandata ²⁹⁸ .	III	A

eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; PA, pressione arteriosa; PAS, pressione arteriosa sistolica; SRA, sistema renina-angiotensina.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cIn presenza di valori di eGFR <30 ml/min/1.73m², evitare l'impiego di diuretici tiazidici/simil-tiazidici e prendere in considerazione un diuretico dell'ansa quando necessario.

8.13 Ipertensione arteriosa e broncopneumopatia cronica ostruttiva

L'ipertensione rappresenta la comorbidità più frequente nei pazienti con BPCO e la coesistenza delle due condizioni può essere riscontrata nel 2.5% della popolazione adulta⁴⁹⁰. I pazienti ipertesi con BPCO hanno un rischio CV particolarmente elevato^{490,491}. Le due affezioni condividono molti fattori di rischio ambientali e l'ipossia può inoltre esacerbare il rischio^{490,491}. Il trattamento della BPCO con farmaci anticolinergici e agonisti dei recettori beta₂-adrenergici a lunga durata d'azione può esercitare effetti sfavorevoli sul sistema CV (con elevazione della frequenza cardiaca e della PA). In aggiunta, la presenza di BPCO influisce anche sulla scelta della terapia antipertensiva dovendo tenere conto degli effetti sulla funzione polmonare. Le preoccupazioni maggiori riguardano l'impiego dei betabloccanti che, nonostante alcune evidenze ne abbiano confermato l'effetto CV protettivo anche nei pazienti con BPCO^{492,493}, possono aggravare la funzionalità polmonare già di per sé deteriorata in condizioni basali, ridurre l'efficacia dei beta-agonisti somministrati in emergenza, ridurre i benefici del trattamento con beta-agonisti a lunga durata d'azione e rendere più difficile la differenziazione tra asma e BPCO. Ciò premesso, se tollerato, l'impiego dei betabloccanti cardioselettivi nei pazienti con BPCO si è dimostrato sicuro in diversi contesti, fra cui in presenza di ipertensione arteriosa⁴⁹⁴. Da sottolineare anche che i diuretici possono ridurre i livelli plasmatici di potassio (in aggiunta all'effetto ipokaliemico dei glucocorticoidi e degli agonisti dei recettori beta₂-adrenergici), peggiorare la ritenzione di anidride carbonica (inclusa l'ipossia correlata ad alcalosi metabolica nei pazienti ipoventilati), aumentare l'ematocrito e indurre un'eccessiva produzione di muco bronchiale. Pertanto, in linea generale, l'impiego estensivo dei diuretici non è raccomandato nei pazienti ipertesi con BPCO^{490,495}.

In conclusione, il trattamento dei pazienti ipertesi con BPCO deve prevedere le modifiche dello stile di vita, fra le quali è fondamentale la cessazione del fumo. All'avvio della terapia, i farmaci di scelta comprendono i calcioantagonisti, gli ARB/ACE-inibitori o l'associazione di un calcioantagonista con un bloccante del SRA. In caso di inadeguata risposta pressoria o a seconda delle altre comorbidità presenti, possono essere presi in considerazione i diuretici tiazidici/simil-tiazidici ed i betabloccanti beta₁-selettivi.

8.14 Ipertensione arteriosa e cardiopatia

8.14.1 Malattia coronarica

Esiste una stretta associazione epidemiologica tra CAD ed ipertensione arteriosa. Nello studio INTERHEART, il 50% circa del rischio di popolazione di sviluppare un infarto miocardico era attribuibile ad un alterato profilo lipidico, mentre il 25% circa ad ipertensione¹⁰. In un altro studio di registro con oltre 1 milione di pazienti, la cardiopatia ischemica (angina e infarto miocardico) è risultata responsabile della maggior parte (43%) degli anni di vita persi liberi da malattia dovuti ad ipertensione, a partire dai 30 anni di età⁷.

Maggiormente innegabili sono i benefici esercitati dal trattamento antipertensivo sulla riduzione del rischio di infarto miocardico. In una recente metanalisi di RCT volti a valutare gli effetti della terapia antipertensiva, per ogni riduzione della PAS di 10 mmHg è corrisposta una diminuzione del rischio di CAD del 17%². Una analoga riduzione del rischio è

stata riportata anche adottando un regime di trattamento più intensivo per il controllo pressorio⁴⁹⁶. L'effetto favorevole in termini di minore incidenza di eventi cardiaci è stato anche evidenziato in categorie di pazienti ad alto rischio, come i diabetici^{231,425}.

In riferimento al target pressorio ottimale nei pazienti ipertesi con CAD manifesta, i dati sono meno univoci, in particolare riguardo all'esistenza di una curva J nella relazione tra i valori di PA raggiunti in terapia e gli esiti CV in presenza di CAD. In una recente analisi di 22 672 pazienti con CAD stabile in trattamento antipertensivo, ad un follow-up mediano di 5.0 anni, valori di PAS ≥ 140 mmHg e di PAD ≥ 80 mmHg sono entrambi risultati associati ad un aumentato rischio di eventi CV. In maniera analoga, anche un controllo pressorio più aggressivo con valori di PAS < 120 mmHg e di PAD < 70 mmHg comportava un aumento del rischio. Risultati simili sono stati riportati da un'altra analisi di dati derivati da RCT, che ha valutato la relazione tra valori pressori conseguiti e rischio di eventi CV²²². Non è chiaro se il fenomeno della curva J sia presente anche nei pazienti coronaropatici sottoposti a rivascolarizzazione. I risultati di altre analisi non depongono per l'esistenza di una curva J, anche nei pazienti ipertesi ad elevato rischio CV²³⁹. Ad esempio, nei pazienti con CAD dello studio ONTARGET senza scompenso cardiaco congestizio all'arruolamento, una riduzione della PA rispetto ad un ampio range di valori pressori al basale ha avuto un effetto limitato sul rischio di infarto miocardico, mentre è risultato predittivo di un minor rischio di ictus⁵⁰². Pertanto, un obiettivo pressorio approssimativamente $< 130/80$ mmHg sembra essere sicuro e raccomandabile nei pazienti coronaropatici, mentre non è raccomandato perseguire valori di PA $< 120/80$ mmHg.

Nei pazienti ipertesi con CAD e pregresso infarto miocardico, i betabloccanti ed i bloccanti del SRA possono verosimilmente migliorare l'outcome mentre in quelli che mostrano sintomatologia anginosa, i betabloccanti ed i calcioantagonisti costituiscono la strategia di trattamento preferenziale.

Strategia di trattamento nei pazienti ipertesi con CAD

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con CAD in trattamento antipertensivo si raccomanda di:		
• Conseguire valori di PAS ≤ 130 mmHg se la terapia è ben tollerata, ma mai < 120 mmHg ^{2,496} .	I	A
• Se anziani (≥ 65 anni), conseguire valori di PAS nel range di 130-140 mmHg ^{2,496} .	I	A
• Conseguire valori di PAD < 80 mmHg, ma mai < 70 mmHg.	I	C
Nei pazienti ipertesi con pregresso infarto miocardico sono raccomandati i betabloccanti ed i bloccanti del SRA quale parte integrante della strategia terapeutica ⁵⁰³ .	I	A
Nei pazienti con sintomatologia anginosa sono raccomandati i betabloccanti e/o i calcioantagonisti ⁵⁰³ .	I	A

CAD, malattia coronarica; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; SRA, sistema renina-angiotensina.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.14.2 Ipertrofia ventricolare sinistra e scompenso cardiaco

L'ipertensione rappresenta il principale fattore di rischio per lo sviluppo di scompenso cardiaco⁷ e la maggior parte dei pazienti con scompenso cardiaco hanno una storia pregressa di ipertensione, probabilmente per la presenza di coronaropatia che porta in ultimo alla comparsa di HFrEF. L'ipertensione è anche responsabile dello sviluppo di IVS, che determina alterazioni del rilasciamento del ventricolo sinistro (cosiddetta disfunzione diastolica) e costituisce un forte predittore di scompenso cardiaco, anche a fronte di una normale funzione sistolica VS e in assenza di pregresso infarto miocardico (HFpEF). La fibrosi secondaria all'ipertensione e le alterazioni strutturali dei piccoli vasi (malattia microvascolare) possono anch'essi contribuire.

Il trattamento antipertensivo conferisce un significativo beneficio in termini di riduzione del rischio di scompenso cardiaco incidente e di ospedalizzazione per scompenso cardiaco, in particolar modo nei pazienti anziani e molto anziani^{51,213,316}. Tale beneficio è stato osservato con l'impiego di diuretici, betabloccanti, ACE-inibitori o ARB e, sulla base di studi comparativi, in misura minore con i calcioantagonisti⁵⁰⁴.

Un abbassamento dei valori pressori è anche in grado di determinare una regressione dell'IVS, che si accompagna ad una riduzione degli eventi CV e della mortalità¹²⁵. L'entità di tale regressione è correlata alla massa VS in condizioni basali, alla durata della terapia e alla riduzione dei valori di PAS^{505,506}, nonché al tipo di farmaco utilizzato, con gli ARB, gli ACE-inibitori ed i calcioantagonisti dimostratisi più efficaci rispetto ai betabloccanti¹⁷³ o ai diuretici.

Nei pazienti con HFrEF, il trattamento farmacologico antipertensivo deve essere instaurato (se non già in atto) quando si riscontrino valori di PA $> 140/90$ mmHg. Resta ancora da definire l'entità di riduzione pressoria da conseguire nei pazienti con scompenso cardiaco, in quanto in questa popolazione una riduzione troppo aggressiva dei valori pressori è risultata ripetutamente associata ad esiti più sfavorevoli, lasciando intendere (anche se l'interpretazione dei dati è resa difficile dalla possibilità di una causalità inversa) che sia opportuno evitare riduzioni pressorie al di sotto di $120/70$ mmHg. Tuttavia, nell'intento di aderire alla terapia raccomandata dalle linee guida per il trattamento dello scompenso cardiaco, in alcuni pazienti si riescono a conseguire livelli pressori anche inferiori a questa soglia che, se tollerati, non devono portare all'interruzione della terapia in ragione del suo effetto protettivo¹³⁶.

I farmaci raccomandati dalle linee guida per il trattamento dello scompenso cardiaco sono anche raccomandati per il trattamento dell'ipertensione nei pazienti con HFrEF¹³⁶. ACE-inibitori, ARB, betabloccanti e MRA (es. spironolattone ed eplerenone) sono tutti efficaci nel migliorare l'outcome clinico nei pazienti con HFrEF accertato, mentre per quanto riguarda i diuretici le evidenze ne dimostrano l'efficacia limitatamente al miglioramento della sintomatologia. Qualora sia necessario conseguire un'ulteriore riduzione dei valori pressori, possono essere presi in considerazione i calcioantagonisti diidropiridinici. Il sacubitril/valsartan è efficace nel ridurre la PA e nel migliorare l'outcome nei pazienti con HFrEF, oltre ad essere indicato per il trattamento dell'HFrEF in alternativa agli ACE-inibitori o agli ARB⁵⁰⁷. I calcioantagonisti non diidropiridinici (diltiazem e verapamil), gli alfabloccanti e gli agenti ad azione centrale, come la moxonidina, non devono essere utilizzati.

I pazienti con HFpEF necessitano frequentemente del trattamento antipertensivo ed i valori soglia ed i target pressori a cui fare riferimento sono gli stessi di quelli indicati per i pazienti con HFrEF. Per quanto resti ancora da definire quale sia la strategia terapeutica ottimale per i pazienti ipertesi con HFpEF, quella soprariportata per i pazienti con HFrEF può verosimilmente rivelarsi percorribile. I pazienti con HFpEF presentano spesso multiple comorbidità che possono avere un impatto sfavorevole sull'outcome e complicarne la gestione.

Strategia di trattamento nei pazienti ipertesi con scompenso cardiaco o IVS

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con scompenso cardiaco (con frazione di eiezione ridotta o preservata) che presentano valori di PA $\geq 140/90$ mmHg deve essere preso in considerazione il trattamento antipertensivo ^{c, 136} .	Ila	B
Nei pazienti con HFrEF si raccomanda che il trattamento antipertensivo preveda un ACE-inibitore o ARB e un betabloccante e un diuretico e/o un MRA se necessario ¹³⁶ .	I	A
In caso di mancato conseguimento del controllo pressorio può essere aggiunto un calcioantagonista diidropiridinico ^d .	IIb	C
Nei pazienti con HFpEF, i valori pressori soglia e i target pressori devono essere gli stessi di quelli previsti per i pazienti con HFrEF ¹³⁶ .	Ila	B
Possono essere utilizzati tutti gli agenti principali, non essendo stata documentata la superiorità di uno di essi.	I	C
Nei pazienti con IVS:		
• Si raccomanda la terapia di associazione con un bloccante del SRA e un calcioantagonista o un diuretico ⁵⁰⁴ .	I	A
• La PAS deve essere ridotta a valori compresi nel range di 120-130 mmHg ^{504, 506} .	Ila	B

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; MRA, antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi; SRA, sistema renina-angiotensina.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cNon viene specificato un valore pressorio di sicurezza al di sotto del quale la PA non deve scendere in quanto molti pazienti che ricevono un trattamento intensivo per lo scompenso cardiaco riescono a raggiungere livelli pressori molto più bassi di quelli raccomandati.

^dI calcioantagonisti non diidropiridinici non sono raccomandati nell'HFrEF ma possono essere utilizzati nell'HFpEF.

8.15 Malattia cerebrovascolare e funzione cognitiva

L'ipertensione rappresenta un fattore di rischio maggiore per l'ictus ischemico ed emorragico, così come un fattore di rischio per la recidiva di ictus, e la gestione della PA durante la fase acuta rimane un'area di incertezza. I valori pressori sono spesso elevati dopo un ictus, ma il più delle volte tendono a diminuire senza necessitare di intervento.

8.15.1 Emorragia intracerebrale acuta

Elevati valori pressori sono frequenti nell'emorragia intracerebrale acuta e si associano ad un aumentato rischio di espansione dell'ematoma e di morte, nonché ad una prognosi peggiore in termini di recupero delle funzioni neurologiche^{509, 510}. In un primo RCT, una riduzione immediata (entro 6h) della PA a valori $<140/90$ mmHg, seppur in linea generale sicura, non ha conferito alcun beneficio sull'outcome primario di invalidità o

morte a 3 mesi, ma è probabile che possa contribuire a ridurre l'espansione dell'ematoma e a migliorare il recupero funzionale⁵¹¹. In un successivo RCT in cui è stata operata una riduzione immediata (<4.5 h) della PAS da un valore medio di 200 mmHg a due intervalli pressori target (140-170 vs 110-139 mmHg), il trattamento antipertensivo più intensivo non ha avuto alcun effetto favorevole sul medesimo outcome primario ed è risultato associato ad una maggiore incidenza di effetti renali avversi⁵¹². Pertanto, nei pazienti con emorragia intracerebrale acuta non viene raccomandato il trattamento per conseguire un'immediata riduzione dei valori pressori. Un'eccezione a questa raccomandazione potrebbe essere costituita da quei pazienti con emorragia intracerebrale acuta ed un grado di severità dell'ipertensione molto alto (PAS ≥ 220 mmHg), per i quali i dati disponibili sono molto limitati. I risultati di una metanalisi⁵¹³ e dell'outcome secondario di un RCT⁵¹¹ indicano un possibile beneficio sul recupero funzionale a 3 mesi in aggiunta alla possibilità che una riduzione della PAS in fase acuta a valori <180 mmHg possa avere effetti favorevoli. Di conseguenza, nei pazienti con un'elevazione della PA estremamente marcata (PAS ≥ 220 mmHg) può essere preso in considerazione di ridurre con cautela i valori pressori mediante infusione e.v.

8.15.2 Ictus ischemico acuto

I benefici di una riduzione dei valori pressori in caso di ictus ischemico acuto sono ancora meno chiari. Una considerazione fondamentale riguarda il fatto se il paziente sarà candidato o meno a trombolisi, in quanto alcuni studi osservazionali hanno riportato un aumentato rischio di emorragia intracerebrale nei pazienti con valori estremamente elevati di PA sottoposti a trattamento trombolitico^{514, 515}. Nei pazienti indirizzati a trombolisi e.v., la PA deve essere ridotta e mantenuta a valori $<180/105$ mmHg almeno nelle prime 24h post-trombolisi. I benefici di una riduzione dei valori pressori in fase acuta nei pazienti con ictus ischemico non sottoposti a trattamento trombolitico sono incerti. Una metanalisi è giunta alla conclusione che una riduzione della PA subito dopo un ictus ischemico acuto ha un effetto neutro nel prevenire eventi fatali ed esiti invalidanti^{516, 517}. In questi pazienti che presentano valori di PAS o PAD marcatamente elevati (rispettivamente ≥ 220 o ≥ 120 mmHg), la decisione di somministrare la terapia antipertensiva deve basarsi sul giudizio clinico, nel qual caso potrebbe essere ragionevole cercare di conseguire una riduzione pressoria del 15% con stretto monitoraggio durante le prime 24h dall'insorgenza dell'ictus^{516, 518-520}. I pazienti con ictus ischemico acuto e valori pressori nelle prime 72h inferiori a quelli riportati non sembrano trarre alcun beneficio dall'avvio o dal ripristino della terapia antipertensiva^{516, 521}. Nei pazienti stabili che continuano ad avere valori pressori elevati ($\geq 140/90$ mmHg) dopo oltre 3 giorni dall'evento acuto deve essere preso in considerazione di iniziare o riprendere il trattamento antipertensivo⁵²².

8.15.3 Pregresso ictus o attacco ischemico transitorio

RCT (controllati vs placebo) che hanno valutato il trattamento antipertensivo nei pazienti stabili con pregresso ictus/TIA e PA $>140/90$ mmHg hanno dimostrato che l'intervento di riduzione pressoria si accompagna ad un ridotto rischio di recidiva di ictus^{338, 523}. Ad oggi non esistono evidenze a supporto della somministrazione della terapia antipertensiva nei soggetti con PA nel range normale-alto per prevenire la ricorrenza di ictus. Nei pazienti ipertesi, sia che siano stati precedentemente trat-

TASK FORCE ESC/ESH PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

tati o meno, viene raccomandato di instaurare/riprendere il trattamento antipertensivo alcuni giorni dopo l'occorrenza dell'ictus o immediatamente dopo un TIA al fine di prevenire sia la recidiva di ictus che altri eventi CV.

Per quanto restino da definire quali siano gli obiettivi pressori appropriati per prevenire la recidiva di ictus, questi devono essere considerati nel contesto di molteplici metanalisi che hanno concordemente documentato come l'ictus sia l'evento CV maggiore la cui incidenza si riduce con il conseguimento di valori pressori più stringenti. Tale osservazione è supportata sia dai risultati del recente studio Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes^{324,524} condotto in pazienti con recente ictus lacunare nel quale è stato indicato un target di PAS <130 mmHg⁵²⁵, sia da altri studi⁵²⁶.

I benefici conferiti dalla terapia antipertensiva in termini di prevenzione dell'ictus hanno avuto riscontro univoco e sono stati osservati in tutti i RCT di grandi dimensioni utilizzando differenti regimi farmacologici. Tuttavia, RCT individuali di confronto tra i moderni regimi terapeutici^{317,527} e diverse metanalisi hanno evidenziato che i betabloccanti sono meno efficaci nel ridurre il rischio di ictus rispetto ad altre classi di farmaci antipertensivi^{2,528}, anche se in questi studi era stato utilizzato l'atenololo e non sono disponibili dati sull'efficacia di betabloccanti di nuova generazione in questo contesto. Pertanto, il trattamento antipertensivo ottimale per la prevenzione dell'ictus non deve prevedere l'impiego dei betabloccanti a meno che non sussista un'indicazione assoluta alla loro somministrazione, tenendo a mente che l'evento ricorrente più frequente dopo un ictus è un ulteriore ictus e non l'infarto miocardico⁵²⁹.

8.15.4 Disfunzione cognitiva e demenza

Alcuni studi epidemiologici e clinici hanno dimostrato che l'insorgenza di ipertensione durante la mezza età predice lo sviluppo di alterazioni delle funzioni cognitive e di demenza (sia malattia di Alzheimer che demenza vascolare) in età avanzata⁵³⁰⁻⁵³³. Cionondimeno, le evidenze dei benefici di una riduzione pressoria sul decadimento cognitivo sono

scarse e contraddittorie. In una metanalisi di 12 studi che ha valutato l'impatto di diversi farmaci antipertensivi sulla demenza e sulla funzione cognitiva, un abbassamento della PA ha determinato una riduzione del 9% dell'incidenza e del rischio di disfunzione cognitiva e demenza. In un altro studio, il conseguimento del controllo pressorio ottenuto nell'arco di 4 anni ha ridotto la progressione delle lesioni della materia bianca e si è accompagnato ad un miglioramento della performance cognitiva globale⁵³⁵.

Sono urgentemente necessari studi volti a definire il potenziale impatto di una riduzione pressoria nel prevenire il decadimento cognitivo o nel ritardare il tempo di esordio della demenza nei soggetti che già presentano disfunzione cognitiva.

8.16 Ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale e altre aritmie

L'ipertensione predispone all'insorgenza di aritmie cardiache, comprese quelle ventricolari, ma più comunemente si accompagna a FA⁵³⁶⁻⁵³⁸, che deve essere considerata una manifestazione della cardiopatia ipertensiva⁵³⁹. Anche una PA nel range normale-alto si associa a FA di nuova insorgenza^{540,541} e l'ipertensione costituisce la condizione concomitante più frequente nei pazienti con FA. La presenza di FA aumenta il rischio di ictus e scompenso cardiaco, rendendo necessaria la somministrazione di terapia anticoagulante orale per la prevenzione dell'ictus, con monitoraggio dei rischi associati così come del rischio di eventi emorragici⁵⁴².

La maggior parte dei pazienti mostra FA ad alta frequenza ventricolare⁵⁴² e in queste circostanze gli agenti antipertensivi raccomandati sono i betabloccanti o i calcioantagonisti non diidropiridinici (es. diltiazem e verapamil), ma questi ultimi devono essere evitati in caso di disfunzione sistolica VS o in quei pazienti nei quali possono precipitare i sintomi di insufficienza cardiaca. I betabloccanti trovano spesso indicazione in questi pazienti, verosimilmente in associazione a digossina per conseguire il controllo della frequenza ventricolare⁵⁴².

Strategia di trattamento nei pazienti ipertesi con ictus acuto e malattia cerebrovascolare

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In caso di emorragia intracerebrale acuta:		
• Non è raccomandato conseguire un'immediata riduzione dei valori pressori nei pazienti con PAS <220 mmHg ⁵⁰⁹⁻⁵¹³ .	III	A
• Nei pazienti con PAS ≥220 mmHg, deve essere preso in considerazione di ridurre con cautela la PA a valori <180 mmHg in infusione e.v. ⁵⁰⁹⁻⁵¹³ .	IIa	B
In caso di ictus ischemico acuto, non è raccomandato di conseguire di routine una riduzione della PA mediante terapia antipertensiva ^{516,517} , con le seguenti eccezioni:	III	A
• Nei pazienti con ictus ischemico acuto candidati a trattamento trombolitico e.v., la PA deve essere ridotta con cautela e mantenuta a valori <180/105 mmHg almeno nelle prime 24 h post-trombolisi ^{514,515} .	IIa	B
• Nei pazienti con valori di PA marcatamente elevati che non sono candidati a fibrinolisi può essere presa in considerazione la terapia farmacologica, basandosi sul giudizio clinico, per conseguire una riduzione della PA del 15% durante le prime 24 h dall'insorgenza dell'ictus.	IIb	C
Nei pazienti ipertesi con evento cerebrovascolare acuto, si raccomanda il trattamento antipertensivo:		
• Nell'immediato in caso di TIA ⁵²⁶ .	I	A
• Dopo alcuni giorni in caso di ictus ischemico ⁵²⁶ .	I	A
In tutti i pazienti ipertesi con ictus ischemico o TIA deve essere preso in considerazione un target di PAS nel range di 120-125 mmHg ^{244,524,526} .	IIa	B
La strategia farmacologica antipertensiva raccomandata per la prevenzione dell'ictus consiste nell'associazione di un bloccante del SRA con un calcioantagonista o un diuretico simil-tiazidico ³³⁸ .	I	A

e.v., per via endovenosa; PA, pressione arteriosa; PAS, pressione arteriosa sistolica; SRA, sistema renina-angiotensina; TIA, attacco ischemico transitorio.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

In RCT condotti in pazienti ipertesi con IVS e/o ad alto rischio CV^{543,544}, i bloccanti del SRA si sono dimostrati efficaci nel ridurre l'incidenza di FA di nuova insorgenza rispetto ai betabloccanti o ai calcioantagonisti, confermando quanto documentato nei pazienti con scompenso cardiaco⁵⁴⁵⁻⁵⁴⁷, mentre non sono in grado di prevenire la ricorrenza di FA parossistica o persistente⁵⁴⁸⁻⁵⁵⁰. Nei pazienti con scompenso cardiaco, i betabloccanti ed i MRA possono anch'essi esercitare un effetto preventivo nei confronti della FA. L'efficacia dei bloccanti del SRA nel prevenire lo sviluppo di FA è indirettamente confermata dai risultati di un database dei medici di medicina generale inglesi relativo a circa 5 milioni di pazienti, dal quale emerge che gli ACE-inibitori, gli ARB ed i betabloccanti sono associati ad un minor rischio di FA rispetto ai calcioantagonisti⁵⁵³. Pertanto, tali farmaci devono essere considerati quale parte integrante della strategia terapeutica antipertensiva negli ipertesi ad alto rischio di FA (es. con IVS) per prevenirne l'insorgenza.

8.16.1 Anticoagulanti orali e ipertensione arteriosa

Numerosi pazienti fra quelli che necessitano di terapia anticoagulante orale (es. per il trattamento della FA) sono ipertesi. L'ipertensione non costituisce una controindicazione all'uso degli anticoagulanti orali ma, per quanto il suo ruolo sia stato disconosciuto in buona parte dei RCT sulla terapia anticoagulante del passato ma anche più recenti⁵³⁷, comporta un rischio sostanzialmente più elevato di emorragia intracerebrale in concomitanza dell'assunzione di questi farmaci e quindi nei pazienti in trattamento con tali agenti bisogna tentare di raggiungere un target di PA <130/80 mmHg. Informazioni dettagliate sull'impiego della terapia anticoagulante orale nei pazienti ipertesi sono state pubblicate di recente^{526,536}. Gli anticoagulanti devono essere utilizzati per ridurre il rischio di ictus nella maggior parte dei pazienti ipertesi con FA, compresi quelli con FA nei quali l'ipertensione rappresenta l'unico fattore di rischio aggiuntivo per ictus^{554,555}. Il controllo pressorio è importante al fine di ridurre al minimo il rischio di ictus correlato alla FA e il rischio di sanguinamenti correlato alla terapia anticoagulante orale. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, nei pazienti ipertesi trattati con anticoagulanti orali devono essere conseguiti valori pressori almeno <140 mmHg per la PAS e <90 mmHg per la PAD. Gli anticoagulanti orali devono essere impiegati con cautela nei pazienti con ipertensione non controllata persistente (PAS ≥180 mmHg e/o PAD ≥100 mmHg), nei quali occorre tentare con urgenza di conseguire il controllo pressorio.

8.17 Ipertensione arteriosa e malattia vascolare

8.17.1 Aterosclerosi carotidea

Sono disponibili solamente pochi studi che abbiano valutato gli effetti delle diverse classi di farmaci antipertensivi sull'IMT carotideo, e ancor meno sulla placca carotidea. La riduzione dei valori pressori esercita effetti favorevoli in termini di regressione dell'IMT carotideo e può contribuire a rallentare il processo aterosclerotico intimale. Sembrano esserci delle differenze tra i vari farmaci nella loro capacità di indurre una regressione dell'IMT, con i calcioantagonisti che risultano più efficaci dei diuretici e dei betabloccanti¹⁴⁶ e gli ACE-inibitori più efficaci dei diuretici¹⁵⁷. Tuttavia, la rilevanza di queste osservazioni non è ancora chiara in quanto la maggior parte dei pazienti riceve combinazioni di trattamento e la progressione dell'IMT carotideo o la sua variazione indotta dal trattamento hanno un limitato valore predittivo di eventi CV futuri^{184,558}. I

Strategia di trattamento nei pazienti ipertesi con FA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con FA si raccomanda lo screening per l'ipertensione ⁵³⁶ .	I	C
Per conseguire il controllo della frequenza ventricolare, i betabloccanti o i calcioantagonisti non diidropiridinici devono essere considerati quale parte integrante del trattamento antipertensivo ⁵³⁶ .	Ila	B
Nei pazienti ipertesi con FA si raccomanda la terapia anticoagulante orale per la prevenzione dell'ictus e un CHA ₂ DS ₂ -VASC score ≥2 negli uomini e ≥3 nelle donne.	I	A
Nei pazienti ipertesi con FA deve essere presa in considerazione la terapia anticoagulante orale per la prevenzione dell'ictus anche quando l'ipertensione rappresenta l'unico fattore di rischio aggiuntivo (CHA ₂ DS ₂ -VASC =1) ^{536,556} .	Ila	B
Gli anticoagulanti orali devono essere usati con cautela nei pazienti con PA marcatamente elevata (PAS ≥180 mmHg e/o PAD ≥100 mmHg); occorre mirare ad una PAS almeno <140 mmHg, prendendo in considerazione anche un target <130 mmHg. Se ciò non sia possibile, il paziente deve essere messo in condizioni di prendere una decisione informata avendo la consapevolezza che la protezione contro l'ictus conferita dalla terapia anticoagulante si associa ad un aumentato rischio emorragico ⁵³⁶ .	Ila	B

CHA₂DS₂-VASC, scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa, età ≥75 anni (2 punti), diabete, ictus (2 punti) – malattia vascolare, età 65-74 anni e sesso femminile; FA, fibrillazione atriale; PA, pressione arteriosa; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

pazienti che presentano placche carotidee sono ad alto rischio di ictus ateroembolico ed eventi CV e l'intervento di riduzione dei valori pressori deve accompagnarsi ai consigli sullo stile di vita e alla terapia statinica e antiaggregante piastrinica. Un problema frequente che si trova a dover affrontare il medico è dato dal paziente iperteso con stenosi carotidea severa, specie se bilaterale, in quanto non esistono studi condotti in tale contesto. In questi casi, l'approccio deve necessariamente essere pragmatico e si raccomanda di adottare criteri maggiormente prudenziali per la riduzione dei valori pressori, iniziando con una monoterapia e monitorando attentamente gli effetti avversi.

8.17.2 Arteriosclerosi e aumentata rigidità arteriosa

Un'accentuata rigidità arteriosa rappresenta un fattore di rischio maggiore che contribuisce all'incremento e al decremento rispettivamente della PAS e della PAD con l'avanzare dell'età. La rigidità arteriosa, che nei vari studi viene generalmente quantificata per mezzo della PWV, è determinata da alterazioni strutturali arteriosclerotiche delle grandi arterie, che portano alla perdita della componente elastica, e dalla forza di distensione indotta dalla pressione esercitata sulla parete arteriosa. Di conseguenza, tutti i farmaci antipertensivi riducono la rigidità arteriosa, dato che la riduzione della PA diminuisce le componenti rigide della parete arteriosa, portando ad una riduzione passiva della PWV. RCT di farmacodinamica⁵⁵⁹ e metanalisi^{560,561} indicano che gli ACE-inibitori e gli ARB sono potenzialmente in grado di ridurre la PWV nel lungo termine al di là degli effetti derivanti da una riduzione pressoria, mentre da questo punto

di vista resta ancora da dimostrare se i bloccanti del SRA siano maggiormente efficaci rispetto agli altri farmaci antipertensivi. Inoltre, resta anche da definire se la riduzione della rigidità arteriosa nel lungo termine⁵⁶² si traduca in una minore incidenza di eventi CV, indipendentemente dai benefici derivanti dalla sola terapia antipertensiva⁵⁶³.

8.17.3 Arteriopatia degli arti inferiori

La LEAD è spesso la manifestazione di una malattia aterosclerotica che si estende ad altre sedi, in particolare alle arterie renali⁵⁶⁴, e comporta un rischio CV molto elevato¹⁹⁰. Il controllo pressorio è una componente importante della strategia di riduzione del rischio CV in questi pazienti. In due metanalisi, l'impiego dei betabloccanti non è risultato associato ad una esacerbazione dei sintomi della claudicatio^{565,566} e pertanto, quando ve ne sia specifica indicazione per l'uso, rappresentano un'opzione di trattamento nel paziente iperteso con LEAD. In presenza di ischemia critica degli arti inferiori, la terapia antipertensiva deve essere instaurata lentamente in quanto potrebbe aggravare l'ischemia. Nei pazienti con LEAD il trattamento antipertensivo deve essere accompagnato dalle modifiche dello stile di vita, in particolare la cessazione del fumo, nonché con la terapia statinica e antiaggregante piastrinica¹⁹⁰.

Strategia di trattamento nei pazienti ipertesi con LEAD

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Il trattamento antipertensivo è raccomandato per ridurre il rischio CV ^{2,190,503} .	I	A
Come terapia iniziale deve essere presa in considerazione l'associazione di un bloccante del SRA con un calcioantagonista o un diuretico ² .	Ila	B
Possono essere presi in considerazione anche i betabloccanti ⁵⁶⁶ .	Ilb	C

CV, cardiovascolare; LEAD, arteriopatia degli arti inferiori; SRA, sistema renina-angiotensina.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

8.18 Ipertensione arteriosa nei pazienti con valvulopatia e aortopatia

8.18.1 Coartazione aortica

Il trattamento della coartazione aortica, quando fattibile, è prevalentemente chirurgico e l'intervento viene generalmente eseguito durante l'adolescenza. Anche dopo correzione chirurgica, i pazienti possono sviluppare ipertensione sistolica in giovane età con necessità di follow-up a lungo termine. In un numero limitato di casi, la coartazione aortica viene diagnosticata solo in età adulta quando il paziente ha ormai quasi sempre sviluppato ipertensione severa, HMOD (in particolare IVS e disfunzione VS) ed ampi circoli collaterali sotto la coartazione. Questa categoria di pazienti deve essere valutata presso un centro specialistico. La terapia farmacologica antipertensiva nei pazienti con coartazione aortica deve attenersi a quanto indicato nell'algoritmo terapeutico riportato nella sezione 7, in quanto non ci sono RCT sulla base dei quali poter definire la strategia di trattamento ottimale⁵⁶⁷.

8.18.2 Prevenzione della dilatazione e dissecazione aortica nei soggetti ad alto rischio

L'ipertensione cronica può associarsi ad una lieve dilatazione della radice aortica, laddove una dilatazione più marcata o

che si estende oltre la radice aortica deve indurre a ricercare una causa addizionale di aortopatia. In tutti i pazienti ipertesi con dilatazione aortica, sia essa associata o meno a sindrome di Marfan e valvola aortica bicuspidale, deve essere conseguito il controllo pressorio mirando a valori di PA $\leq 130/80$ mmHg⁵⁶⁸. Nei pazienti con sindrome di Marfan, l'impiego profilattico di ACE-inibitori, ARB o betabloccanti sembra in grado di ridurre tanto la progressione della dilatazione aortica quanto l'occorrenza di eventuali complicanze⁵⁶⁸⁻⁵⁷⁰. Tuttavia, non esistono evidenze a supporto dell'efficacia specifica di questi trattamenti nelle patologie aortiche di altra eziologia.

8.18.3 Ipertensione arteriosa e aortopatia correlata a bicuspidia aortica

La valvola aortica bicuspidale ha una prevalenza di circa 1/100 soggetti della popolazione generale, con una predominanza nel sesso maschile, e spesso è caratterizzata dalla coesistenza di coartazione aortica, la cui presenza deve essere esclusa nei pazienti con questo difetto cardiaco. La valvola aortica bicuspidale si associa ad aortopatia; inoltre il rischio di sviluppare dilatazione aortica è maggiore nei pazienti con valvola aortica bicuspidale rispetto alla popolazione senza tale anomalia congenita⁵⁷¹ e probabilmente è amplificato dall'ipertensione. Oltre che per la dilatazione aortica e la formazione di aneurismi, la bicuspidia aortica rappresenta anche un fattore di rischio per dissecazione e rottura dell'aorta⁵⁷², per cui si rende necessario uno stretto controllo pressorio mirando, se tollerati, a valori target di PA $\leq 130/80$ mmHg. Esiste l'erronea convinzione generalizzata che il trattamento antipertensivo abbia un effetto deleterio nei pazienti ipertesi con stenosi aortica, quando di fatto il trattamento è ben tollerato persino in quelli con stenosi aortica severa. Anche i vasodilatatori (compresi i bloccanti del SRA) sembrano essere ben tollerati. Pertanto, in questi pazienti deve essere preso in considerazione il trattamento antipertensivo⁵⁷³.

8.19 Ipertensione arteriosa e disfunzione sessuale

La disfunzione sessuale può avere un effetto negativo rilevante sulla qualità di vita dei soggetti di entrambi i sessi. Rispetto alla popolazione normotesa, la prevalenza di disfunzione sessuale è maggiore negli ipertesi, nei quali rappresenta una causa importante di scarsa aderenza o di interruzione del trattamento antipertensivo⁵⁷⁴. Un'ampia metanalisi di studi di coorte prospettici ha fornito solide evidenze in merito al fatto che negli uomini la disfunzione erettile (cioè una inadeguata erezione) costituisce un significativo fattore di rischio indipendente per eventi CV e morte⁵⁷⁵, potendo quindi essere considerata come un marker precoce di danno vascolare⁵⁷⁶. La disfunzione sessuale può essere innescata o esacerbata dal trattamento con diuretici tiazidici o simil-tiazidici, dai betabloccanti convenzionali o dagli agenti ad azione centrale (es. clonidina), mentre gli ACE-inibitori, gli ARB, i calcioantagonisti o i betabloccanti ad azione vasodilatatrice possono avere effetti neutri o anche benefici^{574,577}. Gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 sono efficaci nel trattamento della disfunzione erettile nei pazienti ipertesi, ma non possono essere somministrati congiuntamente ai nitrati, nonché sembrano sicuri nei pazienti in trattamento antipertensivo polifarmacologico⁵⁷⁸, purché venga esercitata cautela qualora siano inclusi gli alfabloccanti⁵⁷⁷. Cionondimeno, nei pazienti instabili ad

alto rischio CV o con ipertensione severa non controllata sembra prudente differire l'attività sessuale fino alla stabilizzazione delle condizioni cliniche e fino a quando non sia stato iniziato il trattamento per la disfunzione erettile⁵⁷⁵. Complessivamente, esistono solo pochi studi sugli effetti dell'ipertensione e della terapia antipertensiva sulla disfunzione sessuale nelle donne e quindi la situazione è meno chiara rispetto a quella degli uomini^{577,579}, anche se in una recente analisi trasversale su donne ipertese trattate di mezza età e anziane arruolate nello studio SPRINT, né i valori pressori né la terapia antipertensiva sono risultati associati a disfunzione sessuale⁵⁷⁹.

In tutti i pazienti ipertesi si raccomanda di raccogliere le informazioni sulla disfunzione sessuale al momento della diagnosi e periodicamente alle visite di follow-up, ponendo particolare attenzione nel rilevare un eventuale rapporto con la riluttanza ad iniziare o aderire al trattamento farmacologico. Negli uomini che riferiscono una disfunzione sessuale devono essere evitati o sostituiti i farmaci antipertensivi che più probabilmente si associano a tale effetto (es. betabloccanti e diuretici tiazidici), a meno che non siano assolutamente necessari per le condizioni cliniche del paziente.

8.20 Ipertensione arteriosa e terapia oncologica

L'ipertensione rappresenta la comorbidità più frequente riportata nei registri dei tumori, dove elevati valori pressori sono generalmente riscontrati in oltre un terzo dei pazienti⁵⁸⁰, probabilmente in ragione dell'elevata prevalenza di ipertensione in una fascia di età in cui anche i tumori sono frequenti. Tuttavia, questo può essere dovuto anche all'effetto pressorio esercitato da due classi di farmaci antitumorali largamente utilizzate, e cioè gli inibitori della via di segnalazione del fattore di crescita endoteliale vascolare (bevacizumab, sorafenib, sunitinib e pazopanib) e gli inibitori del proteasoma (carfilzomib). Mentre i primi inibiscono la produzione di ossido nitrico nella parete arteriosa, i secondi riducono la risposta vasodilatatoria all'acetilcolina, favorendo la vasocostrizione e il vasospasmo⁵⁸¹.

In una percentuale variabile ma complessivamente alta ($\leq 30\%$) di pazienti in trattamento con i farmaci antitumorali sopramenzionati è stato riportato un incremento dei valori pressori, che si verifica più frequentemente durante i primi mesi dall'inizio della terapia, una relazione temporale che rende ragione del ruolo fisiopatologico di tali farmaci. Ne deriva che la PA deve essere misurata settimanalmente nella fase iniziale del primo ciclo di terapia e almeno ogni 2-3 settimane successivamente⁵⁸². Al completamento del primo ciclo di terapia, se i valori pressori sembrano stabili, in seguito possono essere misurati in occasione delle visite cliniche di routine o mediante HBPM. Nei pazienti che sviluppano ipertensione ($\geq 140/90$ mmHg) o che mostrano un incremento della PAD ≥ 20 mmHg rispetto ai valori pre-trattamento deve essere iniziata o ottimizzata la terapia antipertensiva, preferibilmente con un bloccante del SRA o un calcioantagonista o, più frequentemente, con la loro combinazione. I calcioantagonisti devono essere esclusivamente di tipo diidropiridinico, in quanto il diltiazem e il verapamil inibiscono l'isoenzima CYP3A4 coinvolto nella via metabolica del sorafenib, aumentandone i livelli con potenziali effetti tossici⁵⁸³. Per quanto ovviamente la terapia oncologica sia prioritaria, può essere valutata l'eventualità di sospenderla

temporaneamente quando i valori pressori siano esageratamente elevati malgrado la polifarmacoterapia, in presenza di sintomatologia ipertensiva severa o quando si sia verificato un evento CV che richiede un efficace controllo pressorio immediato⁵⁸⁴.

8.21 Gestione perioperatoria dell'ipertensione arteriosa

Tenuto conto del crescente numero di pazienti che vengono sottoposti ad intervento chirurgico, la gestione dell'ipertensione nel periodo perioperatorio (che comprende anche la fase intraoperatoria) è diventata un aspetto importante nella pratica clinica⁵⁸⁵. Sono state prodotte dall'ESC le linee guida per la valutazione delle variabili e del rischio CV e la gestione dei pazienti candidati a chirurgia non cardiaca⁵⁸⁶. Se da un lato la presenza di elevati valori pressori non costituisce di per sé un forte fattore di rischio per complicanze CV nella chirurgia non cardiaca, dall'altro la valutazione del rischio CV globale, inclusa la ricerca di HMOD, è di rilevanza nei pazienti ipertesi sia trattati che non trattati ed è assolutamente necessaria in caso di ipertensione di primo riscontro^{537,586}. Nei pazienti ipertesi di grado 1 o 2 non è generalmente giustificato il rinvio di un intervento programmato quando questo sia necessario, mentre in quelli con valori di PAS ≥ 180 mmHg e/o di PAD ≥ 110 mmHg è consigliabile posticipare l'intervento fino a quando non sia stato conseguito un calo o il controllo della PA, fatta eccezione per le situazioni d'emergenza. Sembra altresì importante evitare ampie fluttuazioni pressorie nel periodo perioperatorio^{537,586}. Questo approccio trova conferma nei risultati di un recente RCT dove, in pazienti sottoposti a chirurgia addominale, una strategia terapeutica intraoperatoria personalizzata, che prevedeva una differenza pressoria contenuta entro il 10% rispetto alla PA clinica preoperatoria, è risultata associata ad una riduzione del rischio di disfunzione d'organo postoperatoria⁵⁸⁷. Non esistono chiare evidenze a favore o contro una determinata modalità di trattamento antipertensivo nei pazienti candidati a chirurgia non cardiaca e, di conseguenza, gli algoritmi terapeutici generali sono applicabili anche a questa categoria di pazienti^{588,589}. Tuttavia, l'impiego perioperatorio dei betabloccanti è stato controverso per molti anni e le preoccupazioni sono tornate alla ribalta dopo i risultati di una recente metanalisi che ha riportato un certo aumento del rischio di ipotensione, ictus e morte nei pazienti trattati con betabloccanti vs placebo nel periodo perioperatorio^{586,588,589}. Ciononostante, la prosecuzione della terapia betabloccante è raccomandata nei pazienti ipertesi in trattamento cronico con questi farmaci⁵⁸⁶, in quanto la loro sospensione improvvisa può portare ad un reincremento sia della PA che della frequenza cardiaca⁵³⁷. Questa evenienza può verificarsi anche con la sospensione improvvisa di agenti ad azione centrale come la clonidina. Più di recente è stata sollevata la questione se la terapia con bloccanti del SRA debba essere interrotta prima dell'intervento chirurgico al fine di ridurre il rischio di ipotensione intraoperatoria^{586,590}, avallata anche dai dati di un recente studio di coorte prospettico internazionale dove, in un gruppo eterogeneo di pazienti, la sospensione del trattamento con ACE-inibitori o ARB prima della chirurgia non cardiaca è risultata associata ad una significativa riduzione degli eventi CV e della mortalità a 30 giorni post-intervento⁵⁹¹.

Gestione perioperatoria dell'ipertensione arteriosa

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda che i pazienti con ipertensione di nuova diagnosi candidati a chirurgia elettiva siano sottoposti a screening preoperatorio per la ricerca di HMOD e la valutazione del rischio CV.	I	C
Si raccomanda di evitare ampie fluttuazioni della PA nel periodo perioperatorio ⁵⁸⁷ .	I	C
Nei pazienti ipertesi di grado 1 o 2 (PAS <180 mmHg; PAD <110 mmHg) l'intervento di chirurgia non cardiaca può verosimilmente non essere rinviato.	IIb	C
Nei pazienti ipertesi in trattamento cronico con betabloccanti si raccomanda la prosecuzione della terapia nel periodo perioperatorio ^{592,593} .	I	B
La sospensione improvvisa della terapia con betabloccanti o agenti ad azione centrale (es. clonidina) è potenzialmente dannosa e non è raccomandata ^{589,594} .	III	B
Nei pazienti ipertesi sottoposti a chirurgia non cardiaca deve essere presa in considerazione la sospensione temporanea in fase preoperatoria della terapia con bloccanti del SRA.	IIa	C

CV, cardiovascolare; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; PA, pressione arteriosa; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; SRA, sistema renina-angiotensina.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

9. GESTIONE DEI CONCOMITANTI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

9.1 Statine e farmaci ipolipemizzanti

I pazienti ipertesi, e ancor più quelli con diabete di tipo 2 o sindrome metabolica, presentano spesso dislipidemia aterogena, caratterizzata da elevati livelli di trigliceridi e colesterolo LDL (C-LDL) e bassi livelli di colesterolo HDL (C-HDL)⁵⁹⁵. Il beneficio derivante dall'aggiunta di una statina al trattamento antipertensivo è stato ben dimostrato dallo studio ASCOT-Lipid Lowering Arm⁵⁹⁶ e da altri studi, come sintetizzato nelle precedenti linee guida europee^{16,35}. Gli effetti benefici della somministrazione di statine nei pazienti senza pregressi eventi CV [con un target di C-LDL <3.0 mmol/l (115 mg/dl)] sono stati confermati dai risultati degli studi JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)⁵⁹⁷ e HOPE-3^{343,598}, nei quali una riduzione dei livelli di C-LDL in pazienti con valori basali <3.4 mmol/l (130 mg/dl) ha comportato una riduzione dell'incidenza di eventi CV compresa tra il 44% e il 24%. Queste evidenze costituiscono il razionale alla base dell'impiego delle statine nei pazienti ipertesi a rischio CV moderato-alto⁵⁹⁹.

Come specificato nelle recenti linee guida ESH/EAS⁵⁹⁹, in presenza di MCV conclamata ed un rischio CV molto alto, la terapia con statine deve essere somministrata nell'ottica di conseguire livelli di C-LDL <1.8 mmol/l (70 mg/dl) o una riduzione ≥50% se i livelli basali sono compresi tra 1.8 e 3.5 mmol/l (70 e 135 mg/dl)⁶⁰⁰⁻⁶⁰². Nei pazienti ad alto rischio CV si raccomanda un obiettivo di C-LDL <2.6 mmol/l (100 mg/dl) o una riduzione ≥50% se i livelli basali sono compresi tra 2.6 e 5.2 mmol/l (100 e 200 mg/dl)⁶⁰². I benefici della terapia con statine sono stati documentati anche in pazienti con pregresso ictus con un target di C-LDL <2.6 mmol/l (100 mg/dl)⁵²⁵. Rimane da chiarire in futuro se questi pazienti possano trarre vantaggio anche da un target <1.8 mmol/l (70 mg/dl). L'insie-

me delle evidenze disponibili indica che la terapia con statine possa esercitare effetti favorevoli in molti pazienti ipertesi.

9.2 Terapia antiaggregante piastrinica e anticoagulante

Le complicanze più frequenti dell'ipertensione sono rappresentate dagli eventi trombotici⁶⁰³ e l'ipertensione predispone ad uno stato protrombotico⁶⁰³, oltre che a LEAD, scompenso cardiaco e FA, tutte condizioni che si associano frequentemente a tromboembolismo, sia esso sistemico o venoso.

L'impiego della terapia antiaggregante piastrinica e anticoagulante nei pazienti ipertesi è stato oggetto di una revisione sistematica Cochrane che ha incluso 4 trial randomizzati per un numero totale di 44012 pazienti, giungendo alla conclusione che complessivamente l'acido acetilsalicilico (aspirina), rispetto al placebo, non determina una riduzione dell'incidenza di ictus ed eventi CV in prevenzione primaria nei pazienti con elevati valori pressori senza pregressa MCV⁶⁰⁴. In prevenzione secondaria, la terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti con elevati valori pressori si è dimostrata in grado di ridurre l'incidenza di eventi vascolari del 4.1% rispetto al placebo⁶⁰⁴.

Per la terapia anticoagulante, in associazione o meno con aspirina, non sono stati documentati benefici nei pazienti ipertesi in assenza di altre indicazioni che ne giustificassero la somministrazione, come la presenza di FA o tromboembolismo venoso⁶⁰⁴. Nei pazienti in terapia anticoagulante, l'ipertensione non controllata rappresenta uno dei fattori di rischio indipendenti per emorragia intracranica e sanguinamento maggiore⁶⁰⁵. In questi pazienti occorre prestare attenzione ai fattori di rischio emorragico modificabili in occasione di ciascuna visita. La valutazione del rischio emorragico mediante score di rischio, come per esempio l'HAS-BLED [ipertensione arteriosa, alterata funzione renale/epatica (1 punto ciascuno), ictus, storia o predisposizione emorragica, INR labile, età avanzata (>65 anni), farmaci/alcool in concomitanza (1 punto ciascuno)], comprende l'ipertensione non controllata (definita da valori di PAS >160 mmHg) fra i fattori di rischio emorragico⁶⁰⁶; tali score di rischio devono essere utilizzati per contrassegnare quei pazienti a rischio particolarmente elevato (es. HAS-BLED ≥3) che necessitano di periodiche visite e follow-up⁶⁰⁷.

In sintesi, l'aspirina non è raccomandata per la prevenzione primaria nei pazienti ipertesi senza MCV³⁵, mentre per la prevenzione secondaria è probabile che nei pazienti ipertesi i benefici conferiti dalla terapia antiaggregante piastrinica possano essere superiori agli effetti nocivi^{35,604}. La ticlopidina, il clopidogrel ed i nuovi agenti antiaggreganti piastrinici come il prasugrel e il ticagrelor non sono stati sufficientemente valutati nei pazienti con elevati valori pressori.

9.3 Farmaci ipoglicemizzanti e pressione arteriosa

L'impatto dei nuovi farmaci ipoglicemizzanti sulla PA e sulla riduzione del rischio CV e renale, aldilà del loro effetto sul controllo glicemico, ha suscitato interesse dopo la pubblicazione delle raccomandazioni della US Food and Drug Administration per la valutazione del rischio CV nelle nuove terapie per il trattamento del diabete di tipo 2. I farmaci antidiabetici di nuova generazione, cioè gli inibitori della dipeptidil peptidasi di tipo 4 e gli agonisti del recettore del glucagon-like peptide 1, determinano una lieve riduzione della PA ed anche del peso corporeo nel caso degli agonisti del recettore del glucagon-like peptide 1. Due agonisti del recettore del glucagon-like pepti-

Trattamento dei fattori di rischio CV associati all'ipertensione arteriosa

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti ipertesi che non presentano di per sé un rischio alto o molto alto a causa di MCV accertata, malattia renale o diabete, si raccomanda la valutazione del rischio CV mediante il sistema SCORE ³³ .	I	B
Nei pazienti a rischio CV molto alto si raccomanda la terapia con statine per perseguire livelli target di C-LDL <1.8 mmol/l (70 mg/dl) o una riduzione ≥50% se i livelli basali sono compresi tra 1.8 e 3.5 mmol/l (70 e 135 mg/dl) ^{596,599,602} .	I	B
Nei pazienti ad alto rischio CV, si raccomanda la terapia con statine per perseguire livelli target di C-LDL <2.6 mmol/l (100 mg/dl) o una riduzione ≥50% se i livelli basali sono compresi tra 2.6 e 5.2 mmol/l (100 e 200 mg/dl) ^{599,602} .	I	B
Nei pazienti a rischio CV moderato-basso, deve essere presa in considerazione la terapia con statine per perseguire livelli target di C-LDL <3.0 mmol/l (<115 mg/dl) ⁵⁹⁸ .	Ila	C
Nei pazienti ipertesi, la terapia antiaggregante piastrinica, in particolare con aspirina a basse dosi, è raccomandata per la prevenzione secondaria ^{35,604} .	I	A
L'aspirina non è raccomandata per la prevenzione primaria nei pazienti ipertesi senza MCV ^{35,604} .	III	A

C-LDL, colesterolo LDL; CV, cardiovascolare; MCV, malattia cardiovascolare; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

de 1 (liraglutide e semaglutide) si sono dimostrati efficaci nel ridurre la mortalità CV e totale ma non l'insufficienza cardiaca nei pazienti con diabete di tipo 2^{608,609}. Sono necessari ulteriori dati in merito alla capacità degli agonisti del recettore del glucagon-like peptide 1 e degli inibitori della dipeptidil peptidasi di tipo 4 nel prevenire l'insufficienza cardiaca.

Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 sono l'unica classe di farmaci ipoglicemizzanti in grado di ridurre i valori pressori al di là dell'impatto previsto sulla PA dovuto alla riduzione del peso corporeo. L'empagliflozin⁴⁷⁵ e il canagliflozin⁴⁷⁶ si sono dimostrati efficaci nel ridurre l'insufficienza cardiaca e la mortalità CV e totale, esercitando anche un effetto protettivo sulla funzione renale. Diversi meccanismi possono rendere ragione di tali effetti e fra questi un aumento dell'escrezione di sodio ed un miglioramento del bilancio tubulo-glomerulare con correzione dell'iperfiltrazione sono stati indicati quali meccanismi a cui sono imputabili, rispettivamente, gli effetti cardio- e nefroprotettivi osservati.

10. FOLLOW-UP

10.1 Follow-up del paziente iperteso

Dopo l'inizio della terapia farmacologica antipertensiva è importante rivalutare il paziente almeno una volta nei primi 2 mesi in maniera da ottenere informazioni sull'efficacia terapeutica e sulla comparsa di eventuali effetti collaterali fino a quando la PA non sia ben controllata. La frequenza dei controlli dipenderà dalla severità dell'ipertensione, dall'urgenza con la quale deve essere conseguito il controllo pressorio e dalle comorbidità del paziente. La terapia con SPC dovrebbe

indurre una diminuzione dei valori pressori nell'arco di 1-2 settimane e verosimilmente ulteriori riduzioni nei successivi 2 mesi. Una volta raggiunto l'obiettivo pressorio, è ragionevole programmare le visite ad intervalli di alcuni mesi, in quanto è stato documentato che non vi sono differenze nel controllo pressorio tra 3 e 6 mesi⁶¹⁰. Sulla base dell'organizzazione sanitaria locale, molte delle ultime visite possono essere eseguite da personale infermieristico dedicato⁶¹¹. Per i pazienti stabili possono essere usate come alternative l'HBPM e le comunicazioni elettroniche con il medico al fine ridurre la frequenza delle visite^{60,612,613}. È comunque indicato rivalutare i fattori di rischio e il danno d'organo asintomatico almeno ogni 2 anni.

10.2 Follow-up dei pazienti con pressione arteriosa normale-alta e ipertensione da camice bianco

I pazienti con valori pressori nel range normale-alto o con ipertensione da camice bianco spesso presentano spesso fattori di rischio associati, tra cui HMOD, e un rischio più elevato di sviluppare ipertensione sostenuta^{427,614-618} (v. sezione 4). Pertanto, anche se non trattati, questi pazienti devono essere monitorati mediante periodico follow-up (con visite almeno annuali) per misurare sia la PA clinica sia la PA al di fuori dell'ambiente medico, nonché per rivalutare il profilo di rischio CV. In occasione delle visite annuali devono essere ribadite le raccomandazioni sulle modifiche dello stile di vita, che rappresentano un trattamento appropriato in molti di questi pazienti.

10.3 Elevati valori pressori alle visite di controllo

Il riscontro di elevati valori pressori deve sempre indurre il medico a ricercarne le cause, in particolar modo quelle più comuni come la scarsa aderenza al regime terapeutico prescritto, la persistenza dell'effetto camice bianco ed un uso più o meno occasionale di sale, farmaci o sostanze che determinano un incremento della PA o contrastano gli effetti antipertensivi del trattamento (es. alcool o farmaci antinfiammatori non steroidei). In questi casi possono essere necessari un colloquio più serrato ma garbato con il paziente (ed i suoi parenti) volto ad identificare i fattori interferenti, così come misurazioni ripetute della PA nelle successive settimane per accertarsi che i valori pressori si siano normalizzati. Se la causa dell'inadeguato controllo pressorio è il trattamento inefficace, deve essere rapidamente modificato il regime terapeutico (v. sezione 7) per evitare l'inerzia clinica, che rappresenta una delle maggiori cause dello scarso controllo pressorio nel mondo³¹¹.

10.4 Miglioramento del controllo pressorio nell'ipertensione arteriosa: aderenza alla terapia

Evidenze sempre più numerose dimostrano che la scarsa aderenza al trattamento – unitamente all'inerzia del medico (cioè il mancato intervento terapeutico quando la PA del paziente non è ben controllata) – rappresenta la principale causa dell'inadeguato controllo pressorio^{293,619-621}. La mancata aderenza alla terapia antipertensiva si associa ad un rischio più elevato di eventi CV^{312,622}.

L'interruzione precoce del trattamento e l'uso subottimale giornaliero dei regimi terapeutici prescritti costituiscono gli elementi più comuni della scarsa aderenza. Dopo 6 mesi più di un terzo e dopo 1 anno circa la metà dei pazienti sospende verosimilmente il trattamento⁶²³. Studi basati sulla concentrazione dei farmaci antipertensivi assunti nel sangue o nelle urine hanno dimostrato che una scarsa aderenza ai farmaci

TASK FORCE ESC/ESH PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

prescritti si riscontra fino al 50% dei pazienti con ipertensione apparentemente resistente^{352,624} e una scarsa aderenza è strettamente ed inversamente correlata con il numero di compresse prescritte. L'identificazione precoce della mancata aderenza può tradursi in una riduzione del numero di costose indagini e procedure (incluso il trattamento interventistico), evitando la prescrizione di farmaci altrimenti non necessari⁶²⁵.

In queste linee guida è stato posto l'accento sulla semplificazione della strategia di trattamento nell'ottica di tentare di migliorare l'aderenza alla terapia e il controllo pressorio mediante la prescrizione di una singola compressa nella maggior parte dei pazienti ipertesi, in quanto, malgrado le evidenze dei trial abbiano dimostrato in maniera inequivocabile i benefici del trattamento antipertensivo, buona parte dei pazienti trattati nella "real life" non raggiunge i target pressori raccomandati. Tenuto conto degli obiettivi pressori ancora più bassi raccomandati in queste linee guida, i tassi di controllo pressorio saranno ancora peggiori se non verranno intraprese azioni volte ad assicurare una maggiore predisposizione dei pazienti ad aderire alle logiche combinazioni di trattamento.

Esistono diversi metodi per identificare la scarsa aderenza ma la maggior parte sono indiretti, poco affidabili e forniscono informazioni limitate su quello che è l'aspetto più importante: la storico dei dosaggi. Il metodo più accurato che può essere raccomandato oggi, pur con le sue limitazioni, consiste nella rilevazione delle concentrazioni dei farmaci prescritti nel sangue o nelle urine. Anche l'osservazione diretta dell'assunzione dei farmaci seguita dalla misurazione della PA nelle ore successive mediante HBPM o ABPM possono rivelarsi molto utili nel definire se nei pazienti con apparente ipertensione resistente la PA è realmente poco controllata nonostante l'assunzione dei farmaci sotto diretta osservazione. Viceversa, i questionari portano il più delle volte ad una sovrastima dell'aderenza alla terapia. La valutazione dell'aderenza deve essere migliorata con lo sviluppo di metodi di rilevazione meno costosi e più affidabili che siano facilmente applicabili nella pratica quotidiana^{354,626}.

Gli ostacoli ad un'aderenza ottimale possono essere correlati con l'atteggiamento del medico, le convinzioni ed il comportamento del paziente, la complessità e la tollerabilità delle terapie farmacologiche, il sistema sanitario e diversi altri fattori. Pertanto, la valutazione dell'aderenza deve essere sempre condotta adottando un approccio di non colpevolezza, favorendo una discussione aperta per identificare specifiche problematiche che impediscono al paziente di seguire le raccomandazioni terapeutiche, trovando eventualmente soluzioni personalizzate. I pazienti devono essere incoraggiati ad assumersi la responsabilità della propria salute CV.

L'aderenza del paziente alla terapia può essere migliorata con alcuni interventi, i più utili dei quali consistono nel collegare l'assunzione dei farmaci con le abitudini quotidiane³⁴⁷, nel fornire un feedback al paziente, nell'automonitorare la PA⁶⁴ avvalendosi di contapillole o confezioni specifiche di altro genere e nel colloquio motivazionale. Incrementare l'integrazione tra gli operatori sanitari con il coinvolgimento dei farmacisti e degli infermieri contribuisce a migliorare l'aderenza alla terapia. L'adozione di più di una di queste componenti si traduce in un maggior effetto sull'aderenza, giacché l'entità dell'effetto di ogni singolo intervento è solitamente modesta. Dati recenti indicano che anche la trasmissione con telemetria delle misurazioni pressorie domiciliari, mantenendo il contatto tra medico e paziente, può rivelarsi utile ai fini di una migliore aderenza al trattamento. Studi a questo riguardo sono attualmente in corso⁶²⁷.

La prescrizione di un appropriato regime terapeutico è essenziale³⁸⁹ e può essere conseguita attraverso (a) i possibili eventi avversi correlati ai farmaci, (b) utilizzando farmaci a lunga durata d'azione che richiedono la monosomministrazione giornaliera, (c) evitando schemi di somministrazione complicati, (d) utilizzando le SPC ogniqualevolta possibile, e (e) tenendo in considerazione l'impatto del trattamento sul budget del paziente.

Rispetto agli innumerevoli trial volti a valutare i diversi farmaci e trattamenti, esistono solamente pochi studi rigorosi che abbiano esaminato gli interventi sull'aderenza. Pertanto, non vi sono evidenze sufficienti per stabilire se l'aderenza alla terapia possa essere migliorata sulla base delle risorse attualmente disponibili nella pratica clinica, soprattutto in ragione della breve durata della maggior parte di questi studi, della loro eterogeneità e del loro disegno discutibile. Se gli interventi ad oggi disponibili possono aumentare gli esiti del trattamento resta da dimostrare in adeguati studi.

Un elenco degli interventi associati ad una migliore aderenza terapeutica è riportato nella Tabella 33.

Tabella 33. Interventi che possono contribuire a migliorare l'aderenza alla terapia farmacologica antipertensiva.

A livello del medico
Fornire informazioni sui rischi dell'ipertensione ed i benefici del trattamento, nonché concordare una strategia terapeutica per conseguire e mantenere il controllo pressorio mediante interventi sullo stile di vita e, se possibile, una terapia in compressa singola (materiale informativo, apprendimento programmato, consulenza computerizzata)
Empowerment del paziente
Feedback sui miglioramenti clinici e comportamentali
Valutazione e risoluzione degli ostacoli individuali all'aderenza
Collaborazione con altri operatori sanitari, in particolare infermieri e farmacisti
A livello del paziente
Automonitoraggio della PA (incluso il telemonitoraggio)
Sessioni di gruppo
Istruzioni combinate con strategie motivazionali
Autogestione con semplici sistemi governati dal paziente
Uso di reminder
Supporto dai familiari, infermieri o supporto sociale
Rifornimento dei farmaci sul luogo di lavoro
A livello della terapia
Semplificazione del regime farmacologico privilegiando l'uso della SPC
Segnalazione di promemoria nella confezione
A livello del sistema sanitario
Supportando lo sviluppo di sistemi di monitoraggio (follow-up telefonico, visite a domicilio e telemonitoraggio della PA domiciliare)
Finanziando la collaborazione tra operatori sanitari (es. farmacisti e infermieri)
Rimborso delle compresse per SPC
Sviluppo di database nazionali, comprensivi delle prescrizioni, disponibili per medici e farmacisti
Accessibilità ai farmaci

PA, pressione arteriosa; SPC, terapia di combinazione in compressa singola.

10.5 Ricerca continua del danno d'organo mediato dall'ipertensione asintomatico

L'importanza e la necessità di identificare la presenza di HMOD alla valutazione iniziale ai fini della stratificazione del rischio del paziente, così come la successiva valutazione della progressione o regressione dell'HMOD durante il follow-up sono state descritte nella sezione 4. Il riscontro di HMOD dimostra che i valori pressori sono elevati e che il paziente trarrebbe beneficio dal trattamento. La regressione del danno d'organo asintomatico che si verifica in corso di trattamento è spesso indicativa di un miglioramento della prognosi (v. sezione 5).

10.6 Possono i farmaci antipertensivi essere ridotti o sospesi?

In alcuni pazienti, quando il trattamento risulta efficace nel conseguire il controllo pressorio per un lungo periodo di tempo, può essere ridotto il numero e/o il dosaggio dei farmaci. In particolare, è questo il caso dei pazienti in cui il controllo pressorio si accompagna a modifiche dello stile di vita (es. calo ponderale, pratica regolare di esercizio fisico e dieta povera di sodio e di grassi), che rimuovono l'effetto pressorio dei fattori ambientali. La riduzione dei farmaci deve avvenire gradualmente e il paziente deve essere valutato periodicamente, in quanto i valori pressori possono aumentare rapidamente, entro poche settimane, o viceversa dopo parecchi mesi. I pazienti con precedente HMOD o pregressa ipertensione maligna non devono sospendere il trattamento.

11. LACUNE NELLE EVIDENZE

Lacune nelle evidenze e necessità di ulteriori studi

Qual è il programma di screening di popolazione ottimale per identificare l'ipertensione?

Qual è il metodo ottimale per misurare la PA nei pazienti con FA?

Qual è il beneficio incrementale per la predizione del rischio CV dell'aggiunta alla PA clinica della misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico (HBPM e ABPM)?

Qual è il beneficio incrementale, rispetto al sistema SCORE, delle misure di HMOD nella riclassificazione del rischio CV nei pazienti ipertesi?

Quali sono i valori soglia e gli obiettivi di PA appropriati per il trattamento farmacologico nei giovani pazienti ipertesi?

Quali sono gli obiettivi terapeutici di PA ottimali in base all'HBPM e all'ABPM?

Quali sono i benefici sull'outcome associati al trattamento antipertensivo nei pazienti con ipertensione resistente?

Quali sono i benefici del trattamento antipertensivi nei pazienti con PA nel range normale-alto?

Quale livello di rischio CV al basale è predittore del beneficio terapeutico?

Ulteriori dati sui benefici del trattamento antipertensivo nel paziente molto anziano e l'impatto della fragilità

Confronto in termini di outcome tra il trattamento guidato dalla PA clinica e quello guidato dalla PA al di fuori dell'ambiente medico

(continua)

Lacune nelle evidenze e necessità di ulteriori studi (segue)

Ulteriori studi di outcome sull'obiettivo terapeutico ottimale di PAS nei pazienti con differenti livelli di rischio CV al basale e con differenti comorbidità, fra cui diabete e CKD

Ulteriori studi di outcome sull'obiettivo terapeutico ottimale di PAD

Impatto delle strategie di trattamento in compressa singola vs terapia polifarmacologica sull'aderenza al trattamento, sul controllo pressorio e sull'outcome clinico

Confronto in termini di outcome tra le strategie di trattamento con monoterapia iniziale vs terapia di combinazione iniziale

Qual è l'introito di sale ottimale per ridurre il rischio CV e la mortalità?

Quali sono i benefici sull'outcome a lungo termine che derivano dalle modifiche dello stile di vita raccomandate?

Confronto in termini di outcome tra il trattamento con diuretici tiazidici vs simil-tiazidici

Valore incrementale della PA centrale vs periferica nella stima del rischio e nella riduzione del rischio indotta dal trattamento

Confronto in termini di outcome tra il trattamento antipertensivo con betabloccanti classici vs quelli ad azione vasodilatatrice

Obiettivi terapeutici di PA ottimali in determinate condizioni cliniche (es. diabete, CKD e post-ictus)

Effetto protettivo del trattamento antipertensivo nei pazienti con disfunzione cognitiva o demenza

Ruolo del trattamento antipertensivo nell'ipertensione da camice bianco

Ruolo del trattamento antipertensivo nell'ipertensione mascherata

Trattamento ottimale dell'ipertensione in diversi gruppi etnici

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; CKD, nefropatia cronica; CV, cardiovascolare; FA, fibrillazione atriale; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; PA, pressione arteriosa; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation.

12. MESSAGGI CHIAVE

- 1. PA, epidemiologia e rischio.** Nel mondo oltre 1 miliardo di persone soffrono di ipertensione. Con l'invecchiamento della popolazione e l'adozione di uno stile di vita più sedentario, la prevalenza di ipertensione nel mondo continuerà ad aumentare fino a raggiungere 1.5 miliardi nel 2025. Elevati valori pressori rappresentano il principale fattore che contribuisce alla mortalità prematura, risultando responsabile di quasi 10 milioni di decessi nel 2015, di cui 4.9 milioni dovuti a cardiopatia ischemica e 3.5 milioni dovuti ad ictus. L'ipertensione costituisce anche un fattore di rischio maggiore per scompenso cardiaco, FA, CKD, arteriopatia periferica e deterioramento cognitivo.
- 2. Definizione di ipertensione.** La classificazione della PA e la definizione di ipertensione sono invariate rispetto alle precedenti linee guida europee. L'ipertensione è definita da valori di PAS ≥ 140 mmHg e/o di PAD ≥ 90 mmHg, che equivale a $\geq 130/80$ mmHg per la PA delle 24h rilevata con ABPM e a $\geq 135/85$ mmHg per la PA rilevata con HBPM.

3. **Screening e diagnosi di ipertensione.** L'ipertensione è generalmente asintomatica (da qui l'espressione "killer silenzioso"). In considerazione dell'alta prevalenza, devono essere stabiliti programmi di screening per garantire che i valori pressori siano misurati in tutti gli adulti almeno ogni 5 anni e più frequentemente nei soggetti con PA normale-alta. In caso di sospetta ipertensione sulla base di elevati valori di PA allo screening, la diagnosi deve essere confermata sia mediante ripetute misurazioni della PA clinica in occasione di più visite sia mediante la rilevazione della PA al di fuori dell'ambiente medico con ABPM delle 24 h o HBPM.
4. **Importanza della valutazione del rischio CV e dell'identificazione di HMOD.** Con l'ipertensione spesso coesistono altri fattori di rischio CV, come la dislipidemia e la sindrome metabolica. Pertanto, a meno che il paziente non presenti di per sé un rischio alto o molto alto a causa di MCV accertata, si raccomanda una valutazione formale del rischio CV utilizzando il sistema SCORE. È importante tuttavia essere consapevoli che la presenza di HMOD, in particolare di IVS, CKD o retinopatia avanzata, comporta un ulteriore incremento del rischio di morbidità e mortalità CV e che queste condizioni devono far parte integrante dello screening ai fini della valutazione del rischio nei pazienti ipertesi, in quanto il sistema SCORE da solo può sottostimare il rischio.
5. **Rifletti: può questo paziente avere un'ipertensione secondaria?** Nella maggior parte dei soggetti ipertesi non viene identificata una causa sottostante. Le cause secondarie (e potenzialmente correggibili) di ipertensione si riscontrano con maggiore probabilità nei soggetti con esordio precoce dell'ipertensione (<40 anni), in quelli con ipertensione severa o resistente al trattamento o ancora in quelli con improvvisa insorgenza di significativa ipertensione durante la mezza età a fronte di valori pressori precedentemente normali. Questi pazienti devono essere indirizzati a valutazione specialistica.
6. **Trattamento dell'ipertensione: importanza degli interventi sullo stile di vita.** Il trattamento dell'ipertensione comprende gli interventi sullo stile di vita e la terapia farmacologica. Per quanto numerosi pazienti ipertesi necessiteranno comunque della terapia farmacologica, gli interventi sullo stile di vita sono importanti in quanto possono differire l'inizio del trattamento farmacologico o essere da complemento all'effetto antipertensivo della terapia farmacologica. Inoltre, le modifiche dello stile di vita come la restrizione sodica, un moderato consumo di alcool, un'alimentazione salutare, un'attività fisica regolare, il controllo del peso corporeo e la cessazione del fumo, esercitano tutti un beneficio sulla salute al di là del loro impatto sui valori pressori.
7. **Quando prendere in considerazione il trattamento antipertensivo.** I valori soglia sui quali basare l'inizio del trattamento sono adesso meno conservativi rispetto alle precedenti linee guida. Nei pazienti ipertesi di grado 1 a rischio moderato basso (PA clinica 140-159/90-99 mmHg), anche in assenza di HMOD, si raccomanda di iniziare il trattamento farmacologico quando le modifiche dello stile di vita da sole non risultino sufficienti a conseguire il controllo pressorio. Nei pazienti ipertesi di grado 1 a più alto rischio, compresi quelli con HMOD, o nei pazienti con un grado di severità dell'ipertensione più elevato (es. grado 2, $\geq 160/100$ mmHg) si raccomanda di iniziare il trattamento farmacologico congiuntamente agli interventi sullo stile di vita. Queste raccomandazioni si intendono valide per tutti gli adulti di età <80 anni.
8. **Considerazioni particolari nei pazienti anziani fragili.** È sempre più riconosciuto che l'età biologica piuttosto che anagrafica, così come la considerazione della fragilità e del grado di autonomia, sono importanti determinanti della tollerabilità e dei probabili benefici della terapia antipertensiva. È importante sottolineare che anche nel paziente molto anziano (>80 anni) la terapia antipertensiva è efficace nel ridurre la mortalità e il rischio di ictus e scompenso cardiaco; pertanto in questi pazienti non deve essere negato o interrotto il trattamento solo sulla base del fattore età. Per i soggetti ultra ottantenni non ancora trattati, si raccomanda di iniziare la terapia antipertensiva a fronte di valori di PAS clinica ≥ 160 mmHg a condizione che il trattamento sia ben tollerato.
9. **Di quanto deve essere ridotta la PAS?** Questo aspetto è stato oggetto di un acceso dibattito. Un punto fondamentale della discussione riguarda il bilancio tra potenziali benefici vs potenziali effetti avversi o nocivi, che è estremamente importante ogni qualvolta si riducano gli obiettivi pressori, in quanto c'è il rischio che gli effetti nocivi superino i benefici. Pertanto, in queste linee guida è stato raccomandato come obiettivo un range pressorio. Le evidenze indicano chiaramente che una riduzione della PAS a valori <140 mmHg esercita effetti favorevoli in tutti i pazienti, compresi quelli anziani autosufficienti. Ci sono anche evidenze a sostegno di un obiettivo di PAS di 130 mmHg, se tollerato, nella maggioranza dei pazienti. In alcuni pazienti, specialmente nell'ottica di ridurre ulteriormente il rischio di ictus, possono essere tollerati valori ancora più bassi e potenzialmente benefici di PAS (<130 mmHg). Non devono essere conseguiti valori di PAS <120 mmHg in quanto il bilancio tra benefici ed effetti nocivi diventa preoccupante a questi livelli di PAS in trattamento.
10. **Obiettivi pressori nel paziente anziano e molto anziano.** Come riportato in precedenza, il grado di autonomia, la fragilità e la presenza di comorbidità, sono tutti fattori che influiscono sulla scelta del trattamento, soprattutto nel paziente anziano (≥ 65 anni) e molto anziano (>80 anni). Il range target di PAS auspicabile nei pazienti di età >65 anni è 130-139 mmHg. Questo obiettivo pressorio è inferiore rispetto a quello delle precedenti linee guida ma, seppur verosimilmente non conseguibile da tutti i pazienti anziani, qualsiasi riduzione di PA verso questo target eserciterà effetti favorevoli a condizione che il trattamento sia ben tollerato.
11. **Obiettivi pressori nei pazienti con diabete e/o CKD.** Gli obiettivi pressori di trattamento nei pazienti diabetici o nefropatici sono stati variabili nelle precedenti linee guida in ragione di risultati apparentemente contraddittori dei principali studi di outcome e meta-analisi. Per i pazienti diabetici il conseguimento di un obiettivo di PAS <140 mmHg verso valori di 130 mmHg,

come raccomandato per tutte le altre categorie di pazienti, esercita effetti benefici sui principali outcome. Inoltre, il conseguimento di un obiettivo di PAS <130 mmHg, se tollerato, può ulteriormente ridurre il rischio di ictus ma non di altri outcome maggiori. La PAS non deve essere ridotta al di sotto di 120 mmHg. Nei pazienti con CKD, sulla base delle evidenze disponibili, il range target di PAS deve essere 130-139 mmHg.

12. Di quanto deve essere ridotta la PAD? L'obiettivo ottimale di PAD è meno ben definito, ma sono raccomandati valori <80 mmHg. Alcuni pazienti con rigidità arteriosa e ipertensione sistolica isolata presentano valori di PAD già al di sotto di tale target ma, essendo questa una categoria di soggetti ad alto rischio, i bassi valori di PAD non devono disincentivare il trattamento dei loro elevati valori di PAS verso l'obiettivo raccomandato, a condizione che sia ben tollerato.

13. Necessità di migliorare il controllo pressorio. Un messaggio fondamentale di queste linee guida riguarda la necessità di fare di più per migliorare i tassi di controllo pressorio. Nonostante la mole di evidenze che confermano i benefici derivanti dal trattamento, mediamente meno del 50% dei pazienti ipertesi trattati riesce a conseguire un obiettivo di PAS <140 mmHg. L'inerzia del medico (titolazione inadeguata del trattamento, in particolare in relazione alla monoterapia) e la scarsa aderenza del paziente al trattamento (soprattutto se prevede l'assunzione di numerose compresse) rappresentano i maggiori fattori che contribuiscono allo scarso controllo pressorio.

14. Iniziare il trattamento con due farmaci, e non con uno, nella maggior parte dei pazienti. La monoterapia è generalmente un trattamento inadeguato per la maggior parte dei pazienti ipertesi e questo si rivelerà ancor più vero adesso che gli obiettivi pressori sono più bassi per molti pazienti rispetto alle precedenti linee guida. Queste linee guida si sono sforzate di rendere concreto il concetto di dover iniziare la terapia con una combinazione di due farmaci, e non con un singolo farmaco, nella maggior parte dei pazienti ipertesi. La sola eccezione riguardano un numero limitato di pazienti con valori pressori basali più bassi prossimi all'obiettivo raccomandato che può essere raggiunto con la monoterapia, e alcuni pazienti anziani o molto anziani fragili nei quali è maggiormente auspicabile una graduale riduzione della PA. Le evidenze disponibili indicano che questo approccio migliorerà la velocità, l'efficienza e l'uniformità della riduzione pressoria iniziale e il controllo pressorio, oltre ad essere ben tollerato dai pazienti.

15. Strategia della compressa singola per il trattamento antipertensivo. La scarsa aderenza alla terapia antipertensiva a lungo termine è ormai stato accertato che rappresenta uno dei principali fattori che contribuiscono ai bassi tassi di controllo pressorio. È stata documentata una relazione diretta tra il numero delle compresse da assumere e la scarsa aderenza alla terapia. Inoltre, è stato dimostrato che la SPC migliora l'aderenza al trattamento ed è attualmente considerata la strategia preferenziale per iniziare la terapia antipertensiva di combinazione con due farmaci, o con tre quando necessaria. Questo porterà a conseguire il

controllo della PA nella maggior parte dei pazienti utilizzando una singola compressa, migliorando così i tassi di controllo pressorio.

16. Algoritmo semplificato per il trattamento farmacologico. È stata semplificata la strategia terapeutica in maniera tale che nei pazienti con ipertensione non complicata e in molti pazienti con diverse comorbidità (es. HMOD, diabete, arteriopatia periferica o malattia cerebrovascolare) possa essere instaurata una terapia analoga. Nella maggior parte dei pazienti si raccomanda di iniziare la terapia con la combinazione di un ACE-inibitore o un ARB con un calcioantagonista o un diuretico tiazidico/simil-tiazidico. Per quei pazienti che necessitano di tre farmaci, si raccomanda la combinazione di un ACE-inibitore o un ARB con un calcioantagonista e un diuretico tiazidico/simil-tiazidico. Si raccomanda anche che i betabloccanti siano impiegati solo quando sussistano specifiche indicazioni al loro utilizzo (es. angina, post-infarto miocardico, HFrEF o per conseguire il controllo della frequenza cardiaca).

17. Ipertensione nelle donne e in gravidanza. Nelle donne ipertese che stanno pianificando una gravidanza devono essere evitati gli ACE-inibitori/ARB ed i diuretici e, quando necessari, i farmaci antipertensivi preferenziali sono l'alfa-metildopa, il labetalolo o i calcioantagonisti. Gli stessi farmaci sono indicati se il trattamento si rende necessario in gravidanza. Gli ACE-inibitori e gli ARB non devono essere utilizzati in gravidanza.

18. Quale ruolo per la terapia con dispositivi nel trattamento dell'ipertensione? Sono state sviluppate e valutate un certo numero di terapie per il trattamento dell'ipertensione basate sull'utilizzo di dispositivi. Ad oggi i risultati di questi studi non hanno prodotto evidenze sufficienti per raccomandarne l'utilizzo routinario. Di conseguenza, fino a quando non saranno disponibili ulteriori evidenze sulla loro sicurezza ed efficacia, le terapie con dispositivi non sono raccomandate per il trattamento di routine dell'ipertensione, se non nel contesto di studi clinici e RCT.

19. Gestione del rischio di MCV nei pazienti ipertesi aldilà della PA: statine. Nei pazienti ipertesi a rischio CV moderato o superiore e in quelli con MCV accertata, la sola riduzione dei valori pressori non consente una riduzione ottimale del rischio e, pertanto, possono trarre beneficio dalla terapia con statine, che riduce ulteriormente il rischio di infarto miocardico di circa un terzo e il rischio di ictus di circa un quarto, anche quanto la PA è ben controllata. Benefici analoghi sono stati osservati nei pazienti ipertesi nella categoria di rischio borderline tra moderato e basso. Ne deriva quindi che i pazienti ipertesi che possono trarre beneficio dalla terapia con statine sono molti di più di quelli che effettivamente la ricevono.

20. Gestione del rischio di MCV nei pazienti ipertesi aldilà della PA: terapia antiaggregante piastrinica. Nei pazienti ipertesi, la terapia antiaggregante piastrinica, in particolare con aspirina a basse dosi, è raccomandata per la prevenzione secondaria mentre non è raccomandata per la prevenzione primaria (cioè in pazienti senza MCV).

13. "COSA FARE" E "COSA NON FARE": MESSAGGI DALLE LINEE GUIDA

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Classificazione della PA		
Si raccomanda di classificare la PA come ottimale, normale, normale-alta, o come ipertensione di grado 1-3 sulla base della PA clinica.	I	C
Screening per l'ipertensione arteriosa		
Si raccomandano programmi di screening per l'ipertensione. Ogni soggetto adulto (≥ 18 anni) deve avere la rilevazione dei valori di PA registrata nella cartella clinica ed essere consapevole dei propri valori pressori.	I	B
Diagnosi di ipertensione arteriosa		
Si raccomanda di basare la diagnosi di ipertensione su:		
Ripetute misurazioni della PA clinica in occasione di più visite, fatta eccezione per i casi di ipertensione severa (di grado 3 e specie nei pazienti ad alto rischio). Ad ogni visita devono essere effettuate tre rilevazioni a distanza di 1-2 min, seguite da ulteriori misurazioni se le prime due differiscono di oltre 10 mmHg, registrando la PA media delle ultime due rilevazioni.	I	C
Oppure		
Misurazione della PA al di fuori dell'ambiente medico mediante ABPM e /o HBPM quando logisticamente ed economicamente possibile.	I	C
Valori soglia di PA clinica per l'inizio del trattamento farmacologico antipertensivo		
Nei pazienti con ipertensione di grado 2 e 3 e con qualsiasi livello di rischio CV si raccomanda di iniziare tempestivamente il trattamento farmacologico antipertensivo contestualmente agli interventi sullo stile di vita.	I	A
Nei pazienti con ipertensione di grado 1:		
Gli interventi sullo stile di vita sono raccomandati ai fini del controllo pressorio.	II	B
Nei pazienti con ipertensione di grado 1 a rischio moderato-basso e senza evidenza di HMOD è raccomandato il trattamento farmacologico antipertensivo in caso di persistente ipertensione nonostante le modifiche dello stile di vita^c.	I	A
Nei pazienti con ipertensione di grado 1 ad alto rischio o con evidenza di HMOD si raccomanda di iniziare tempestivamente il trattamento farmacologico antipertensivo contestualmente agli interventi sullo stile di vita.	I	A
Nei pazienti anziani ipertesi in buona salute (anche di età >80 anni) si raccomandano il trattamento farmacologico antipertensivo e gli interventi sullo stile di vita quando presentano valori di PAS ≥ 160 mmHg.	I	A
Nei pazienti anziani ipertesi in buona salute (di età compresa tra >65 e <80 anni) si raccomandano il trattamento farmacologico antipertensivo e gli interventi sullo stile di vita quando presentano valori di PAS nel range dell'ipertensione di grado 1 (140-159 mmHg), a condizione che il trattamento sia ben tollerato.	I	A
Nei pazienti con PA normale-alta (130-139/85-89 mmHg) sono raccomandati gli interventi sullo stile di vita.	I	A
Non è raccomandata la sospensione del trattamento farmacologico antipertensivo sulla base dell'età, anche nei pazienti ultra ottantenni, a condizione che il trattamento sia ben tollerato.	III	A
Obiettivi terapeutici di PA clinica		
In tutti i pazienti ipertesi si raccomanda inizialmente di conseguire un target pressorio $<140/90$ mmHg e, se il trattamento è ben tollerato, nella maggior parte dei casi si deve mirare ad un target pressorio $\leq 130/80$ mmHg o inferiore.	I	A
Nella maggior parte dei pazienti di età <65 anni in trattamento farmacologico antipertensivo si raccomanda di conseguire un target di PAS nel range di 120-129 mmHg ^d .	I	A
Nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni) in trattamento farmacologico antipertensivo si raccomanda di conseguire un target di PAS nel range di 130-139 mmHg.	I	A
Trattamento dell'ipertensione arteriosa: interventi sullo stile di vita		
Si raccomanda di limitare il consumo di sale a <5 g/die.	I	A
Si raccomanda di limitare il consumo di alcool a <14 unità alla settimana negli uomini e <8 unità alla settimana nelle donne.	I	A
Si raccomanda di aumentare il consumo di verdura, frutta fresca, pesce, noci e acidi grassi insaturi (olio d'oliva) e di ridurre il consumo di carne rossa. Si raccomanda anche il consumo di latticini magri.	I	A
È indicato il controllo del peso corporeo per prevenire l'obesità (BMI >30 kg/m ² o circonferenza vita >102 cm negli uomini e >88 nelle donne), mirando a valori ideali di BMI (~ 20 -25 kg/m ²) e circonferenza vita (<94 cm negli uomini e <80 cm nelle donne) al fine di ridurre la PA e il rischio CV.	I	A
Si raccomanda di praticare regolarmente attività fisica aerobica (es. almeno 30 min di esercizio dinamico di intensità moderata per 5-7 giorni alla settimana).	I	A
Si raccomanda la cessazione del fumo, la terapia di supporto e la partecipazione a programmi di cessazione del fumo.	I	B
Si raccomanda di evitare il "binge drinking".	III	C
Trattamento dell'ipertensione arteriosa: terapia farmacologica		
Per la maggior parte dei pazienti ipertesi si raccomanda inizialmente di instaurare una terapia di associazione, prediligendo la combinazione di un bloccante del SRA (ACE-inibitore o ARB) con un calcioantagonista o un diuretico, ma possono essere utilizzate altre combinazioni delle cinque principali classi di farmaci.	I	A

(continua)

13. COSA FARE E COSA NON FARE: MESSAGGI DALLE LINEE GUIDA *(segue)*

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di associare i betabloccanti con una delle altre principali classi di farmaci in caso di indicazioni specifiche al loro utilizzo, es. in presenza di angina, nei pazienti post-infartuati o con scompenso cardiaco, o per il controllo della frequenza cardiaca.	I	A
Si raccomanda di iniziare il trattamento antipertensivo con una associazione di due farmaci, preferibilmente con SPC, fatta eccezione per i pazienti anziani e fragili e per quelli a basso rischio con ipertensione di grado 1 (specie in presenza di PAS <150 mmHg).	I	B
Qualora la terapia di associazione con due farmaci sia inefficace nel conseguire il controllo pressorio ^c , si raccomanda di intensificare il trattamento passando ad una triplice combinazione costituita generalmente da un bloccante del SRA associato a un calcioantagonista e un diuretico tiazidico o simil-tiazidico, preferibilmente come SPC.	I	A
Qualora la triplice combinazione sia inefficace nel conseguire il controllo pressorio ^c , si raccomanda di intensificare il trattamento aggiungendo lo spironolattone o, in caso di intolleranza, un altro diuretico come l'amiloride o un altro diuretico ad alte dosi, un betabloccante o un alfabloccante.	I	B
Non è raccomandata l'associazione di due bloccanti del SRA.	III	A
Trattamento dell'ipertensione arteriosa: terapia con dispositivi		
Fino a quando non saranno disponibili ulteriori evidenze sulla loro sicurezza ed efficacia, la terapia con dispositivi non è raccomandata per il trattamento routinario dell'ipertensione arteriosa, se non nel contesto di studi clinici e RCT.	III	B
Gestione del rischio di MCV nei pazienti ipertesi		
Nei pazienti ipertesi che non presentano di per sé un rischio alto o molto alto a causa di MCV accertata, malattia renale o diabete, livelli marcatamente elevati di singoli fattori di rischio (es. colesterolemia) o IVS indotta dall'ipertensione, si raccomanda di eseguire la valutazione del rischio CV utilizzando il sistema SCORE.	I	B
Nei pazienti a rischio CV alto o molto alto si raccomanda la terapia con statine.	I	B
Nei pazienti ipertesi, la terapia antiaggregante piastrinica, in particolare con aspirina a basse dosi, è raccomandata per la prevenzione secondaria.	I	A
L'aspirina non è raccomandata per la prevenzione primaria nei pazienti ipertesi senza MCV.	III	A
Nei pazienti ipertesi non è raccomandato eseguire di routine i test genetici.	III	C

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; BMI, indice di massa corporea; CV, cardiovascolare; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; PAS, pressione arteriosa sistolica; RCT, trial randomizzato controllato; SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation; SPC, terapia di combinazione in compressa singola; SRA, sistema renina-angiotensina.

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

^cNei pazienti con ipertensione di grado 1 a rischio moderato-basso, il trattamento farmacologico può essere preceduto dall'attuazione prolungata di modifiche dello stile di vita per verificare se queste siano sufficienti a normalizzare i valori pressori. La durata degli interventi sullo stile di vita dipenderà dal livello nel quale si collocano i valori di PA all'interno del range pressorio che caratterizza l'ipertensione di grado 1, quindi dalla probabilità di conseguire il controllo pressorio mediante le sole modifiche dello stile di vita e dalla possibilità di ciascun paziente di poter attuare sostanziali modifiche dello stile di vita.

^dEsistono evidenze più limitate per questo target pressorio nei pazienti a rischio moderato-basso.

^eDopo aver verificato l'aderenza al trattamento.

14. APPENDICE

15. BIBLIOGRAFIA

Per l'appendice e la bibliografia si rimanda al documento originale: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-pdf/39/33/3021/25682639/ehy339.pdf>.