

Monitoraggio della pressione arteriosa nelle 24 ore nella diagnosi e nel trattamento dell'ipertensione arteriosa resistente e secondaria in Medicina Generale

Cristiano Crisafulli, Antonino Di Guardo, Gaetano Profeta, Alessandro Filippi*

SIMG, Catania; * Responsabile Nazionale Area Cardiovascolare SIMG

Premessa

L'ipertensione resistente (IR) viene definita come quella forma di ipertensione arteriosa che resta al di sopra dei goal terapeutici, nonostante l'utilizzo concomitante di almeno tre o più tipi di farmaci antiipertensivi appartenenti a diverse classi farmacologiche, tra cui un diuretico, tutti utilizzati a dosaggio ottimale.

La prevalenza di IR non è ancora del tutto conosciuta, ma si stima, sulla base dei trial clinici, che essa non sia rara con una prevalenza intorno al 20-30% tra i pazienti arruolati nei vari studi e considerando l'età avanzata e l'obesità, entrambi due importanti fattori di rischio per forme resistenti di pressione arteriosa, è probabile che la sua incidenza cresca proporzionalmente all'aumentare dell'età e del peso corporeo.

Nei pazienti con IR sono maggiori il danno a carico degli organi bersaglio ed il rischio cardiovascolare a lungo termine, quindi questi pazienti richiedono una valutazione sistematica ed accurata ed un trattamento antiipertensivo adeguato.

Infatti nell'iperteso resistente è estremamente importante effettuare un'accurata misurazione della pressione arteriosa, utilizzando oltre alla misurazione in ambito clinico anche l'automisurazione domiciliare e il monitoraggio delle 24 ore e quindi iniziare un iter diagnostico che permetta di valutare le cause di IR ed eventuali ipertensioni secondarie (Tab. I), oltre, naturalmente, alla stratificazione del rischio cardiovascolare (CV).

Nella grande maggioranza dei casi l'ipertensione arteriosa è definita come "essenziale" quindi senza una causa dimostrabile e il trattamento non può essere finalizzato alla guarigione. Per questo motivo, nella pratica quotidiana, il medico di medicina generale (MMG) finisce spesso per considerare tutti gli ipertesi come "essenziali", trascurando che uno degli obiettivi della valutazione clinica del paziente iperteso è di porre il sospetto di forma secondaria e, nei casi ritenuti tali, inviare il malato presso una struttura di secondo livello per la conferma diagnostica. Una diagnosi di ipertensione secondaria (IS) può infatti consentire una guarigione definitiva (ipertensione nefrovascolare, adenoma surrenalico, feocromocitoma, coartazione aortica), evitando al

paziente la necessità di una terapia medica di durata indefinita e permettendo alla società un considerevole risparmio dal punto di vista economico (Tab. II).

La prevalenza di IS varia dal 5 al 10% della popolazione ipertesa, per cui un MMG con 1000 assistiti considerando che assiste circa 250-300 pazienti ipertesi dovrebbe trovare nel suo database circa 25-30 pazienti con IS.

Le indagini per diagnosticare una IS sono costose e, talvolta, impegnative per il paziente.

Devono pertanto essere mirate sulla base di un fondato sospetto clinico.

A volte alcuni esami di laboratorio eseguiti di routine possono suggerire la possibilità di una forma secondaria: così un'ipopotassemia non spiegabile può orientare verso un iperaldosteronismo primario o un'ipertensione nefrovascolare oppure un aumento della creatinina e/o una proteinuria possono indicare un'etiologia nefroparenchimale.

Ma più spesso a suggerire una possibile causa specifica di IS sono i dati anamnestici: una storia familiare di nefropatia (rene policistico), la presenza nel soggetto di malattie renali, infezioni delle vie urinarie, ematuria (ipertensione nefroparenchimale), l'assunzione di farmaci o sostanze ipertensogene (contraccettivi orali, abuso di liquirizia, vasocostrittori nasali, cocaina, FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei), corticosteroidi).

Episodi di ipertensione con sudorazione, cefalea, ansia, aritmie orientano verso un possibile feocromocitoma, mentre fenomeni di astenia intensa sono sospetti per iperaldosteronismo.

Il russamento con apnea notturna associata a sonnolenza nelle ore di giorno indirizza, soprattutto nei soggetti obesi, verso una diagnosi di sindrome delle apnee ostruttive del sonno (*Obstruction Sleep Apnea Syndrome, OSAS*).

Suggestivi per IS all'esame obiettivo possono essere tratti somatici caratteristici (es. sindrome di Cushing), nefromegalia alla palpazione addominale (rene policistico), soffi addominali (ipertensione nefrovascolare), soffi toracici e polsi femorali deboli (coartazione aortica).

Recentemente, infine, è stato introdotto ed è in fase di studio in

TABELLA I.
Iperensione resistente. Diagnosi e trattamento.

1. Conferma dell'ipertensione resistente
• Pressione clinica > 140/90 o > 130/80 mmHg in pazienti con diabete mellito o con malattie croniche del rene
e
• In trattamento con tre o più farmaci antiipertensivi a dosi ottimali che includono possibilmente un diuretico
o
• Pazienti con pressione clinica a target ma che utilizzano 4 o più farmaci antiipertensivi
2. Escludere pseudoresistenza
• Utilizzo della HBPM (<i>Home-based Blood Pressure Measurement</i>) ed ABPM (<i>Ambulatory Blood Pressure Monitoring</i>) per escludere l'effetto camice bianco
3. Identificare e contribuire a modificare i fattori dello stile di vita
• Obesità
• Inattività fisica
• Eccessivo consumo di alcool
• Dieta ricca di sale e povera di fibre
4. Interrompere o ridurre l'uso di alcune sostanze
• FANS
• Farmaci ad attività simpaticomimetica (decongestionanti, <i>diet pills</i>)
• Stimolanti
• Contraccettivi orali
• Liquirizia
• Ephedra
• Cocaina
5. Screening per cause di ipertensione secondaria
• Sindrome dell'apnea notturna (russamento, apnea durante il sonno, eccessiva sonnolenza durante il giorno)
• Aldosteronismo primario (elevato rapporto aldosterone/PRA)
• IRC (clearance della creatinina < 30 ml/min)
• Stenosi dell'arteria renale (giovani donne, malattia aterosclerotica, peggioramento della funzione renale)
• Feocromocitoma (crisi ipertensive, palpitazioni, cefalea)
• Sindrome di Cushing (<i>facies lunaris</i> , obesità centrale, strie rubre addominali, deposizioni di grasso inter-scapolari)
• Coartazione aortica (differenza di pressione tra arteria brachiale e femorale, soffio sistolico)
6. Trattamento farmacologico
• Massima terapia diuretica, includendo il possibile utilizzo di antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi (risparmiatori di potassio)
• Agenti combinati con differenti meccanismi di azione
• Uso di diuretici dell'ansa in pazienti con IRC e/o pazienti che ricevono potenti vasodilatatori (minoxidil)
7. Ricorrere ai centri di II livello o agli specialisti
• Rivolgersi ai centri di II livello per conoscere le cause di ipertensione secondaria
• Rivolgersi ai centri di II livello se la pressione arteriosa rimane non controllata dopo 6 mesi di trattamento

Medicina Generale (MG), nell'ambito del progetto PIP, il test AAR (*Anterior Active Rhinomanometry*) (Fig. 1).

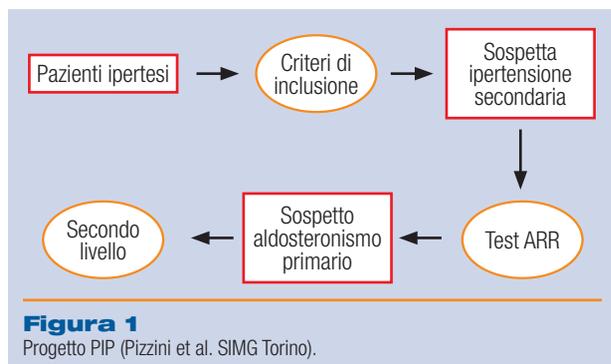
Questo test di screening si basa sul così detto doppio rapporto: aldosteronemia/attività reninica plasmatica (PRA) cosicché:

Calcolo ARR: aldosterone (pg/ml)/PRA (ng/ml/h) > 400 con aldo-

sterone >150 (pg/ml) è suggestivo per porre diagnosi di sospetto iperaldosteronismo primario (HA).

Dai dati ottenuti, alquanto suggestivi, gli Autori, concludono che tra i criteri di inclusione nello studio (assenza di familiarità per ipertensione arteriosa, insorgenza in età giovanile, ipertensione

TABELLA II. Cause di ipertensione secondaria.	
Cause più comuni	
•	Sindrome dell'apnea notturna
•	Nefropatia parenchimale
•	Iperaldosteronismo primitivo
•	Stenosi dell'arteria renale
•	Malattie della tiroide
•	Sindrome di Cushing
•	Feocromocitoma
•	Coartazione dell'aorta
Cause meno comuni	
•	Iperparatiroidismo
•	Tumori del Sistema Nervoso Centrale
•	Porfiria
•	Sindrome da carcinoide
•	Agromegalia
•	Insufficienza del baroriflesso
•	Disriflessia autonoma associata a lesioni del midollo spinale



grave all'esordio, ipopotassiemia), il più significativo è rappresentato dalla resistenza alla terapia con tre o più farmaci (Fig. 1).

PERSIA (Progetto rEvisione Resistenti Secondarie Ipertensioni Arteriose)

In questi ultimi anni il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (ABPM), si è diffuso sempre più nella pratica clinica, anche di quella del MMG, spesso con un diretto coinvolgimento professionale.

Le ultime Linee Guida dell'European Society of Hypertension (ESH 2007) e recentemente la Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) hanno riportato precise raccomandazioni per indicazioni ed interpretazione dei risultati, fornendo anche una standardizzazione dei valori, ritenuti normali della pressione arteriosa media delle 24 ore.

Lo studio MARTE, peraltro, ha evidenziato come l'utilizzo dell'ABPM sia fattibile nel setting della MG.

Stratificando il rischio cardiovascolare nei soggetti ipertesi ed utilizzando l'ABPM, il MMG può confrontare i diversi parametri nella diagnosi e nella cura dell'ipertensione arteriosa senza per questo rinunciare alla collaborazione con i centri di II livello nella necessità di gestire la situazione di un paziente resistente alla terapia o con sospetto di una forma secondaria di ipertensione arteriosa.

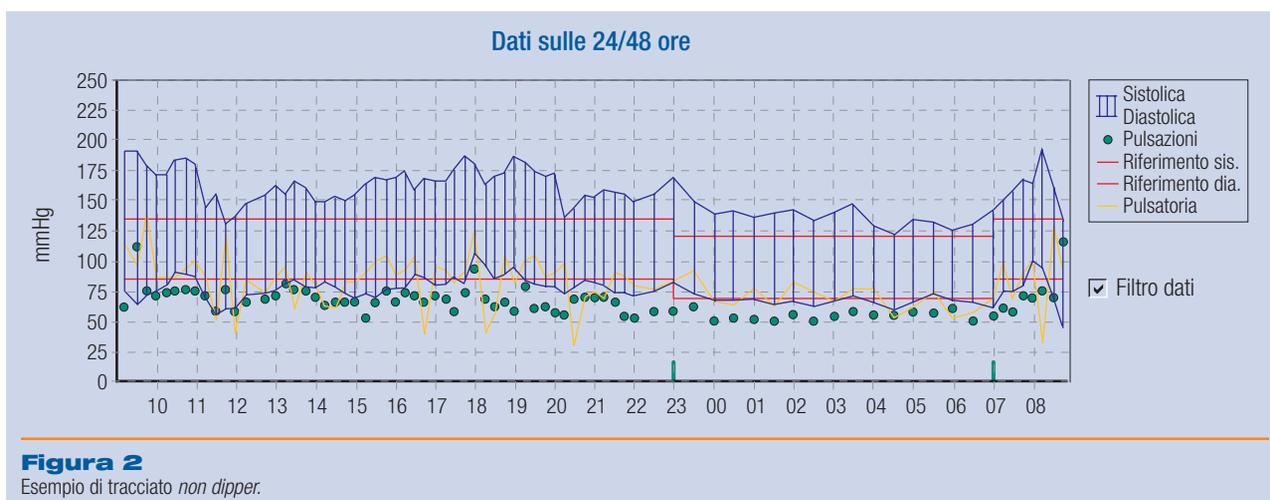
Lo stato " non dipper" con aumento della pressione arteriosa media delle 24 ore (Fig. 2), evidenziabile solamente con l'ABPM, è una condizione che spesso si trova in pazienti con evidente e severo danno d'organo, presenza di IR alla terapia e con la possibilità di porre diagnosi di IS.

Il MMG si trova pertanto nelle condizioni di gestire questi pazienti sia da un punto di vista diagnostico che terapeutico, prima di collaborare con i centri di II livello.

Risultati

Abbiamo voluto valutare, utilizzando l'ABPM (Takeda TM4623), la prevalenza dell'IR e la possibilità di indirizzare la diagnosi di forme secondarie di ipertensione arteriosa nella pratica clinica del MMG.

Dal giugno 2007, in accordo con le ultime Linee guida dell'ipertensione arteriosa ESH, sono stati rivalutati 785 monitoraggi ambulatoriali della PA, effettuati da 3 MMG che utilizzano la metodica su una popolazione generale di circa 4500 pazienti di cui 1230 ipertesi (27% della popolazione assistita).



Di tutti i pazienti, 446 (36%) risultavano ben controllati con la misurazione in ambiente clinico ed attraverso l'uso dell'automisurazione domiciliare.

Dei 785 tracciati ABPM (64%) appartenenti a soggetti ipertesi apparentemente non ben controllati, non vennero valutati 395 pazienti con pressione non controllata e con un profilo notturno di tipo dipper e 105 affetti da *White Coat Hypertension*, considerata una forma di pseudoresistenza all'ipertensione; furono, invece, presi in esame i tracciati di 285 pazienti con un profilo all'ABPM di tipo "non dipper" e con un aumento della pressione arteriosa delle 24 ore, specificamente 165 maschi e 120 femmine con una età compresa da 55 a 84 anni.

In tutti questi pazienti, laddove carente, si è completata la stratificazione del rischio CV ed insieme alle modificazioni dello stile di vita è stata ottimizzata la terapia antiipertensiva con l'aggiunta di più farmaci a dosaggio ottimale, in accordo con il profilo di rischio CV del paziente.

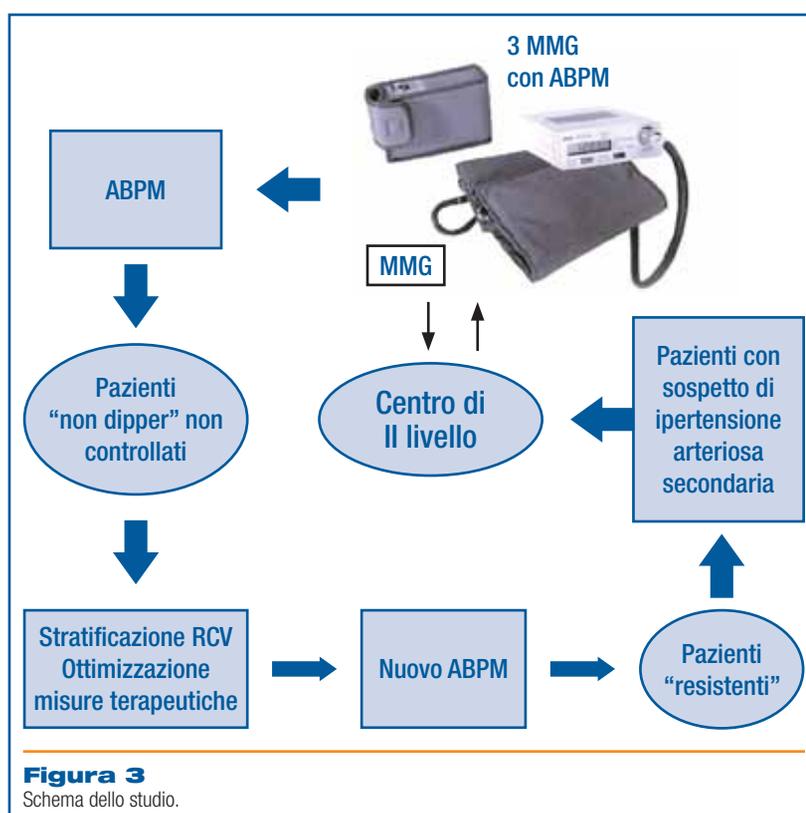
Una volta escluso l'abuso di alcool e di sale nella dieta e l'assunzione di farmaci che possono provocare ipertensione e interferire con il trattamento antiipertensivo e dopo aver verificato l'aderenza del paziente alla terapia prescritta, è stata fatta una rivalutazione con ABPM.

Alla fine:

- 135 pazienti hanno ottenuto una riduzione di valori pressori medi delle 24 ore con la presenza del calo fisiologico notturno;
- 120 pazienti sono stati definiti resistenti alla terapia;
- 30 pazienti non hanno seguito le indicazioni suggerite.

In relazione alle loro caratteristiche cliniche, poi, i 120 pazienti con IR e con presenza di danno d'organo, sono stati a loro volta selezionati ed indagati per porre una diagnosi di IS (Fig. 4).

Tra questi solo 71 presentarono una causa secondaria identificabile, in particolare: 30 pazienti, obesi, affetti da sospetta Osas con test di Epworth positivo, sono stati inviati al centro di Il livello, dove con la polisonnografia è stata confermata la diagnosi ed avviati alla terapia con Cpap. 25 pazienti presentavano una insufficienza renale cronica (IRC) in terapia conservativa. 7



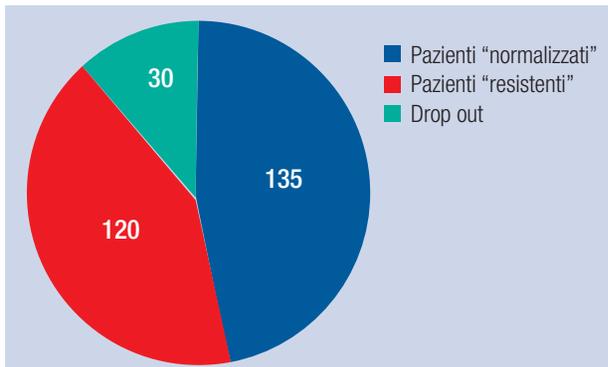


Figura 4.
Pazienti indagati per IR.

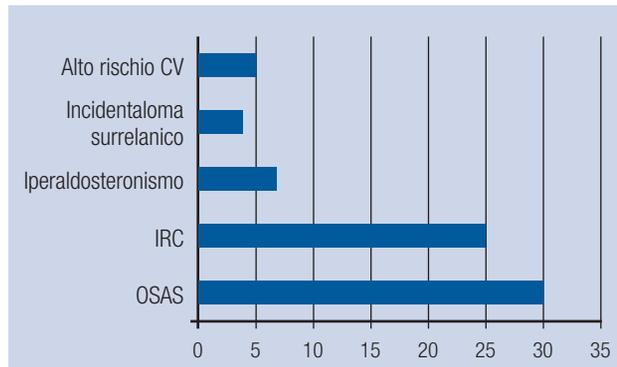


Figura 5.
Pazienti con IS.

pazienti sono stati inviati al centro specialistico con test ARR elevato con la diagnosi sospetta di iperaldosteronismo primitivo. 4 pazienti dopo esame TAC dell'addome presentavano un incidentaloma surrelanico con diagnosi successiva di 2 adeno-

mi ed 1 carcinoma del surrene ed 1 caso di feocromocitoma. 5 pazienti, diabetici, dislipidemici con il sospetto all'ecocolor Doppler di stenosi dell'arteria renale, sono stati inviati al centro specialistico per la conferma della diagnosi (Fig. 5).

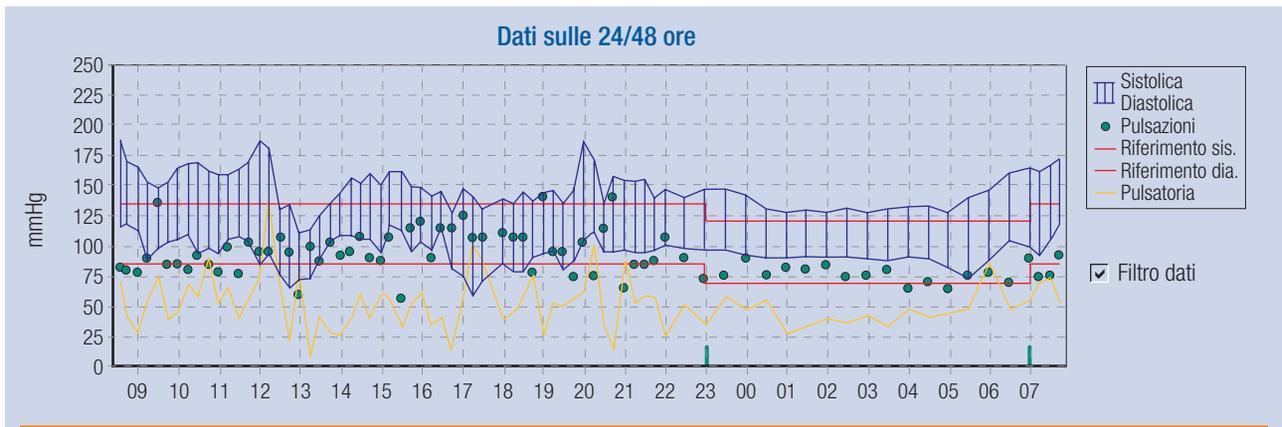


Figura 6.
Tracciato ABPM di paziente con OSAS.

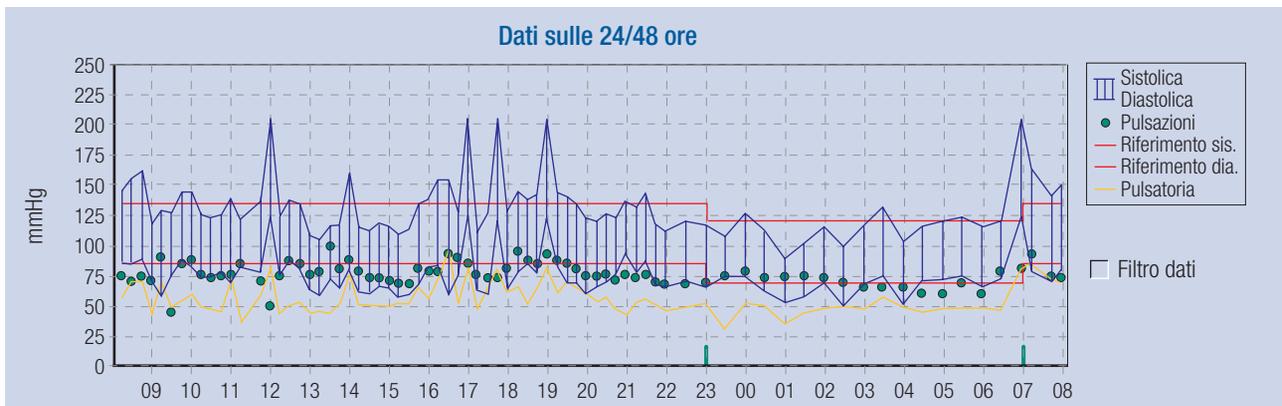
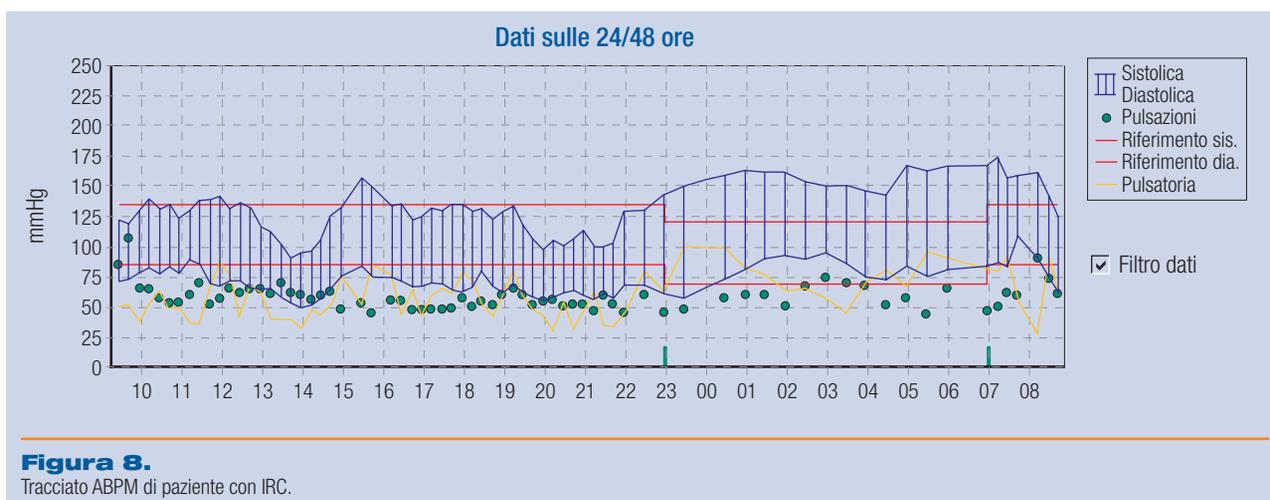


Figura 7.
Tracciato ABPM di paziente con feocromocitoma.



Conclusioni

Il profilo “non dipper” e l’aumento della pressione arteriosa delle 24 ore, all’ABPM, rappresentano un parametro da considerare per valutare le forme resistenti alla terapia nei soggetti non controllati e con il sospetto di IS.

Tenuto conto che per porre diagnosi di IR bisogna utilizzare delle tecniche di misurazione della pressione arteriosa di livello elevato, riteniamo che nella gestione del paziente iperteso non controllato è fondamentale utilizzare la misurazione ambulatoriale delle 24 ore.

Il MMG, infine, non solo è in grado di diagnosticare gli ipertesi resistenti, ma può iniziare un iter che già orienta la diagnosi di IS prima dell’invio ai centri di II livello.

In particolare questa strategia è applicabile in MG ed è in grado di produrre risultati attendibili e perfettamente in linea con quelli attesi in base agli scarsi dati di letteratura.

Bibliografia di riferimento

Amadori R, Bardesono C, Bertetti MT, et al. *Quali i criteri clinici per il sospetto diagnostico iniziale di iperaldosteronismo primario? Il progetto PIP.* Rivista SIMG 2006;1:23-5.

Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. *Resistant Hypertension: Evaluation, and Treatment. A Scientific Statement from the American Association Professional Education. Committee of the Council for High Blood Pressure Research.* Hypertension 2008;51:1403-19. Epub 2008 Apr 7.

Di Guardo A, Profeta G. *Il monitoraggio/24 ore della pressione arteriosa in Medicina Generale.* Rivista SIMG 2006;2:35-40.

Epstein M. *Resistant hypertension: prevalence and evolving concepts.* J Clin Hypertens 2007;9(Suppl. 1):2-6.

Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, et al. *Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio.* Am J Kidney Dis 2001;37:699-705.

Hajjar J, Kotchen TA. *Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000.* JAMA 2003;290:199-206.

Kapa S, Sert Kuniyoshi FH, Somers VK. *Sleep apnea and hypertension: interactions and implications for management.* Hypertension 2008;51:605-8.

Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al. *Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community.* Hypertension 2000;36:594-9.

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).* J Hypertens 2007;25:1105-87.

Mancia G, Di Rienzo M, Parati G. *Ambulatory blood pressure monitoring in hypertension research and clinical practice.* Hypertension 1993;21:510-24.

Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MCJM, et al. *Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care.* J Hypertens 2005;23:2093-100.

O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. *European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement.* J Hypertens 2003;21:821-48.

Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. *Recommendations of blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: blood pressure measurement in humans. A Statement for Professional from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research.* Circulation 2005;111:697-716.

Redon J, Campos C, Narciso ML, et al. *Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension. A prospective Study.* Hypertension 1998;31:712-8.