

Damiano Parretti¹, Paolo Verdecchia²

¹ Responsabile Nazionale Area Cardiovascolare SIMG;

² Direttore Struttura Complessa di Medicina, Ospedale di Assisi

Target pressori, lower is better?

Lo scenario

L'ipertensione arteriosa rappresenta una delle più importanti cause di morte e invalidità in tutto il mondo¹. I trial clinici condotti hanno chiaramente documentato come il trattamento dell'ipertensione riduca il rischio di eventi cardiovascolari (CV). In particolare, è stata riportata una riduzione di incidenza di ictus dal 35 al 40%, di infarto miocardico dal 15 al 20% e di scompenso cardiaco fino al 64%²⁻⁴.

Non è tuttavia ancora del tutto chiaro quali debbano essere i valori di pressione arteriosa (PA) da raggiungere al fine di ottenere il più elevato beneficio in termini di riduzione degli eventi CV e di mortalità. Nel 2007 le linee guida congiunte dell'*European Society of Hypertension* e della *European Society of Cardiology* fissavano come target di PA valori < 140/90 mmHg nel paziente a rischio basso o moderato e valori < 130/80 mmHg in caso di rischio elevato (diabete mellito, malattia CV o renale)⁵.

La versione del 2013 delle stesse linee guida assumeva un atteggiamento più prudente, raccomandando livelli di PA al di sotto dei 140/90 mmHg nella maggior parte dei pazienti ipertesi e mettendo in guardia da riduzioni inferiori a 130 mmHg nei soggetti con danno renale e con diabete mellito per una sostanziale mancanza di evidenze forti a sostegno di un abbassamento più marcato dei valori pressori in queste categorie a rischio⁶.

Oltreoceano, un documento di consenso intersocietario tra l'*American Heart Association*, l'*American College of Cardiology* e l'*American Society of Hypertension* dalla precedente raccomandazione di un target pressorio < 130/80 mmHg nei pazienti a rischio CV, che arrivava anche a < 120/80 in quelli con scompenso cardiaco, è tornato sui suoi passi raccomandando obiettivi pressori < 140/90 mmHg⁷. Esistono quindi posizioni non univoche sui target pressori ottimali ai fini della prevenzione degli outcome CV.

Trattamento intensivo

È un dato di fatto che i pazienti con ipertensione controllata sono poco più della metà di quelli trattati, secondo le stime del rapporto Osmed 2015⁸.

Le stesse linee guida ESH/ESC 2013 invitano a superare un'inerzia terapeutica che è considerata il principale ostacolo al raggiungimento del controllo pressorio.

Ma quali devono essere allora i target ottimali di PA?

Già nel 2002, Lewington et al., in una metanalisi di 61 studi prospettici per un totale di oltre 1 milione di soggetti, hanno documentato il progressivo aumento nel rischio CV per valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) > 115/75 mmHg in entrambi i sessi, a diversi livelli di età e in diversi gruppi etnici⁹.

Va sottolineato che la maggioranza degli eventi CV si verifica in pazienti con valori

di PA al di sotto dei 140/90 mmHg¹⁰. Un atteggiamento più aggressivo nella riduzione dei valori pressori potrebbe quindi essere di beneficio.

Il recente studio "indipendente" SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*), per le sue implicazioni pratiche potrebbe rappresentare un punto di svolta nel trattamento dell'ipertensione arteriosa¹¹.

Lo SPRINT, condotto dal *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI), è uno studio multicentrico, randomizzato, in cui è stata valutata l'ipotesi che i pazienti trattati in modo più aggressivo (PAS target < 120 mmHg) abbiano un'incidenza ridotta di eventi CV maggiori rispetto ai pazienti trattati con approccio standard meno aggressivo (PAS target < 140 mmHg).

Il trial ha incluso 9.361 pazienti di età ≥ 50 anni (età media 68 anni), di ambo i sessi e di tutte le etnie, con PAS compresa tra 130 e 180 mmHg (valore medio al basale 139,7/78,2 mmHg nei 4.678 pazienti del gruppo trattamento intensivo e 139,7/78 mmHg nei 4.683 pazienti del gruppo trattamento standard) e almeno un fattore di rischio CV come:

- precedente evento CV maggiore (infarto miocardico o sindrome coronarica acuta, rivascolarizzazione coronarica mediante angioplastica o bypass, endoarterectomia carotidea, *stent* carotideo, arteriopatia periferica rivascolarizzata, aneurisma arterioso ≥ 5 cm);
- insufficienza renale cronica con velocità

di filtrazione glomerulare (GFR) (calcolata con formula MDRD) tra 20 e 59 ml/min/1,73 m²;

- rischio a 10 anni ≥ 15% secondo il Framingham Risk Score;
- età ≥ 75 anni.

Criteri di esclusione erano pazienti con storia di diabete mellito, pregresso ictus cerebrale, rene policistico e valori di PAS < 110 mmHg in ortostatismo.

Riferendoci ai pazienti diabetici, in effetti, dobbiamo citare quanto emerso dallo studio ACCORD: non è dimostrata la riduzione significativa dell'incidenza di eventi CV maggiori in pazienti diabetici con valori medi di PAS di 119 mmHg, rispetto a quanto osservato in pazienti con valori medi di PAS di 133 mmHg¹².

Endpoint primario dello studio SPRINT era un composito di morte CV, infarto miocardico o ictus cerebrale non fatale, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta.

Il trial è stato sospeso dal comitato etico

dopo 3,26 anni di follow-up per eccesso di beneficio nel gruppo in trattamento più intensivo, in cui la PA dopo un anno è stata ridotta a 121,4/68,7 mmHg contro 136,2/76,3 mmHg nel gruppo meno intensivo, con una differenza media di PAS per tutto il periodo di studio di 13,1 mmHg (Fig. 1).

È da sottolineare che nello studio è stata adottata una tecnica particolare di misurazione della PA: il paziente è stato fatto accomodare in un'apposita stanza e dopo 5 minuti in assoluta solitudine e in assenza del medico, è iniziata la rilevazione mediante misuratore automatico dei valori pressori, ripetuta al 6° e 7° minuto, con una media finale delle 3 misurazioni.

Quali sono stati i risultati dello studio?

Nel gruppo in trattamento più aggressivo si è osservata una riduzione del 25% dell'endpoint primario (1,65 vs 2,19% per anno; p < 0,001), una riduzione del 43% della morte per cause CV (0,25 vs 0,43%; p = 0,005), una riduzione del 27% della

mortalità totale (1,03 vs 1,40%; p = 0,003), una riduzione del 38% dei ricoveri per scompenso cardiaco (0,41 vs 0,67%; p < 0,002). È stata anche evidenziata una riduzione, tuttavia non significativa, dell'11% di ictus e del 17% di infarto miocardico nel gruppo trattato in modo più aggressivo (Figg. 2, 3).

Questi risultati sono stati ottenuti con una media di 2,7 farmaci antipertensivi nel gruppo trattato in modo intensivo, rispetto agli 1,8 farmaci nel gruppo in trattamento standard. Sono stati assunti, in particolare, 4 o più farmaci antipertensivi dal 24,3% dei pazienti trattati più aggressivamente e dal 6,9% dei pazienti trattati con approccio standard.

La strategia di intervento più aggressiva è risultata ben tollerata anche se si è verificato un leggero aumento dei fenomeni di ipotensione (2,4% vs 1,4%), sincope (2,3 vs 1,7%), insufficienza renale acuta (4,1 vs 2,5%), disionie (3,1% vs 2,3%), ma una minore incidenza di ipotensione orto-

FIGURA 1.

Riduzione dei valori di PA nei due bracci dello studio SPRINT, numero medio di farmaci usati e numero di pazienti.

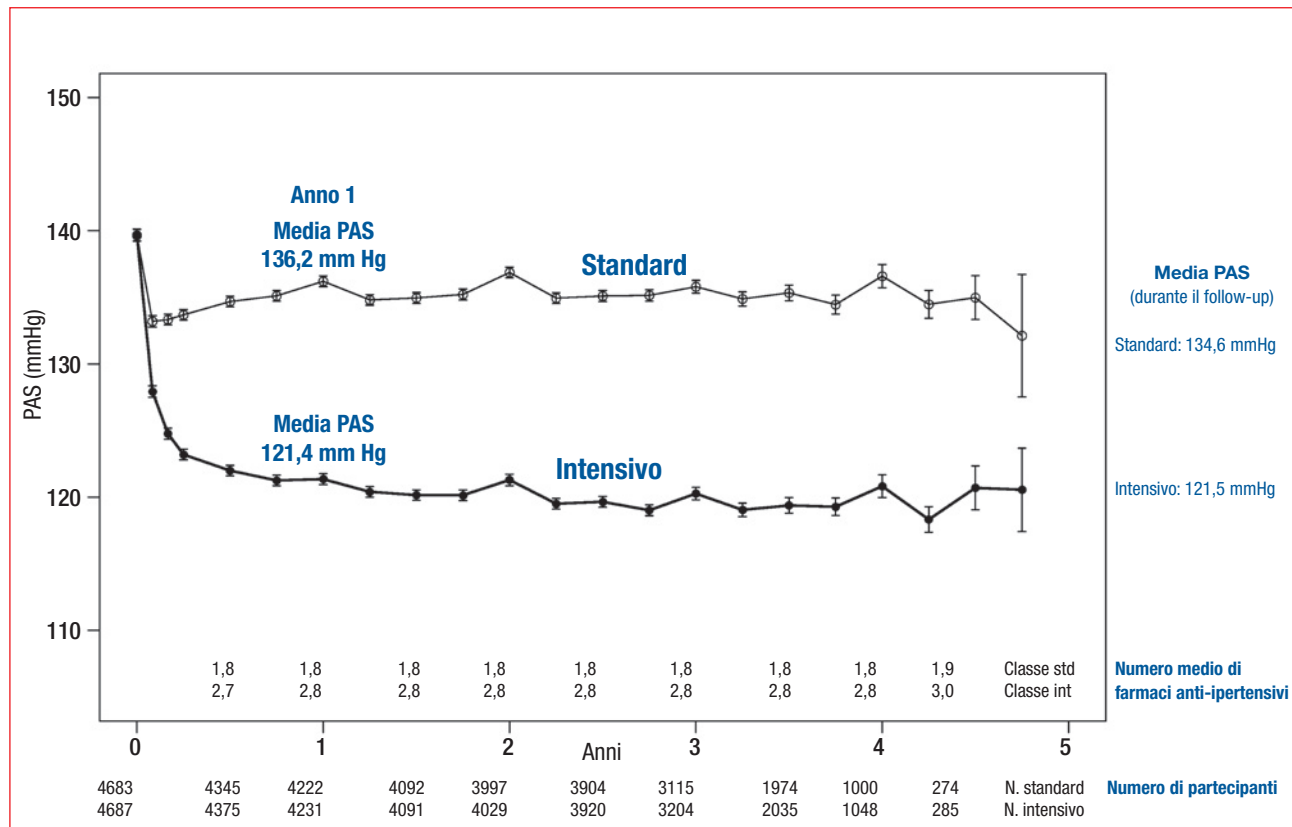


FIGURA 2.

Endpoint primario (composito di morte CV, infarto miocardico o ictus cerebrale non fatale, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta) nei due bracci dello studio SPRINT.

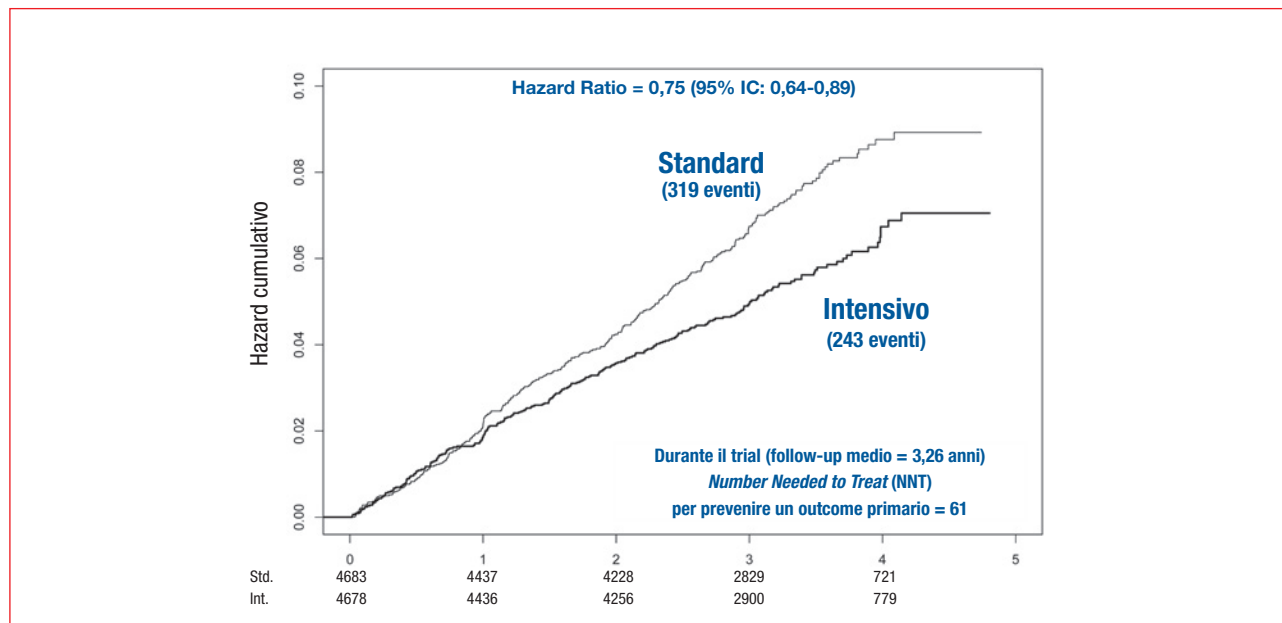
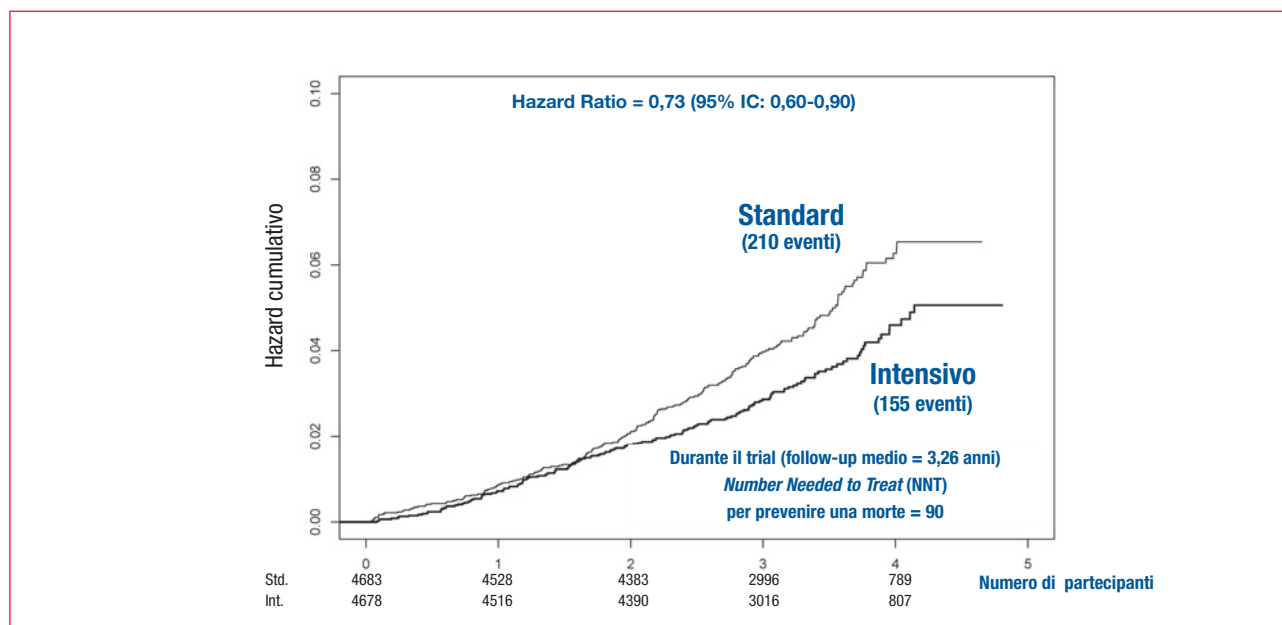


FIGURA 3.

Mortalità per tutte le cause nei due bracci dello studio SPRINT.



statica (16,6% vs 18,3%), di ipotensione ortostatica con vertigini (1,3 vs 1,5%) e di cadute (2,26 vs 2,3%).

I risultati dello SPRINT sono stati consistenti nei vari sottogruppi prespecificati (sesso, etnia, precedenti eventi CV, età < 75 o ≥ 75 anni, insufficienza renale).

Considerazioni su alcune sottopopolazioni

Iperteso anziano

L'iperteso anziano è un paziente complesso che presenta un articolato quadro clinico e livelli di fragilità differenti.

È stato dimostrato come l'ipertensione sistolica isolata rappresenti un fattore di rischio indipendente associato a un'aumentata morbilità e mortalità CV. Lo studio SHEP ha evidenziato come il trattamento antipertensivo si associ a una riduzione del 36% dell'incidenza di ictus, del 25% di

tutti gli eventi coronarici e del 32% di tutti gli eventi CV anche nella sottopopolazione degli ultraottantenni¹³.

Le linee guida ESH/ESC 2013 raccomandano di stratificare la popolazione anziana ipertesa al fine di selezionare i soggetti meritevoli di un trattamento intensivo da quelli in cui appare opportuno perseguire target pressori meno rigorosi (Tab. I). Tutti i farmaci antipertensivi sono raccomandati e possono essere usati nell'anziano, sebbene diuretici e calcioantagonisti possano essere preferiti nell'ipertensione sistolica isolata. Non esiste tuttavia un accordo unanime su quali siano i target pressori da perseguire nell'anziano.

I risultati dello studio SPRINT che, giova ricordarlo, ha annoverato soggetti ultrasessantacinquenni per oltre il 28% dei partecipanti totali, hanno dimostrato una minor frequenza degli eventi che vanno a costituire l'*outcome* primario nei soggetti in trattamento intensivo (7,7%) rispetto ai soggetti in trattamento standard (10,9%) con HR 0,67 (IC 95% 0,51-0,86).

Si può pertanto essere più aggressivi nei pazienti che non manifestano ipotensione ortostatica, che tollerano bene il trattamento e hanno una pressione di 135/140 mmHg di partenza, essendo stata chiaramente documentata una riduzione importante di *hard endpoint* come mortalità CV e per tutte le cause e di scompenso cardiaco oltre a un ridotto rischio di ictus.

Iperteso con pregresse malattie CV

Per quanto l'ipertensione arteriosa rappresenta uno dei più rilevanti fattori di rischio per patologia CV, non esiste un consenso sui target pressori da raggiungere nei pazienti cardiopatici. Uno degli aspetti maggiormente temuti di una riduzione aggressiva della PA in corso di cardiopatia riguarda

il fenomeno della curva a "J", secondo cui si osserverebbe per valori di PA diastolica < 60 mmHg una sofferenza ischemica del miocardio a causa di un ridotta perfusione coronarica, con aumentato rischio di infarto miocardico.

In realtà i dati di vari studi hanno negato questo fenomeno.

Una recente analisi dello studio ONTARGET, eseguita su 25620 pazienti con evidenza documentata di cardiopatia ischemica cronica (condizione ideale per indagare la curva J), non aveva mostrato alcun aumento del rischio di infarto miocardico, a fronte di un beneficio netto in termini di minor rischio di ictus cerebrale, anche per riduzioni pressorie particolarmente consistenti, di 34/21 mmHg rispetto al basale¹⁴. Un'altra recente analisi dello studio VALUE ha escluso la presenza di una curva J¹⁵. I dati dello studio SPRINT sembrano chiudere il discorso: la forte riduzione del rischio di malattia cardiaca (riduzione del 38% di scompenso cardiaco, dell'11% di ictus, del 17% di infarto) e di mortalità CV (-43%) nei soggetti trattati in maniera intensiva incoraggiano un approccio terapeutico intensivo con bassi target pressori (PAS < 120 mmHg).

Iperteso con insufficienza renale

Nel paziente iperteso con danno renale le linee guida ESH/ESC 2013 espongono gli obiettivi sia per prevenire gli eventi CV, sia per prevenire o ritardare il deterioramento della funzionalità renale o il progredire dell'insufficienza renale e raccomandano fortemente di intraprendere una terapia antipertensiva per valori di PA ≥ 140/90 mmHg, con target < 130/90 mmHg in caso di proteinuria.

I riscontri dello studio SPRINT dimostrano la sicurezza di una riduzione intensiva della PA anche nei pazienti con insufficienza renale (GFR 20-59 ml/min/1,73m²). Il trial ha evi-

denziato l'uguale percentuale di insorgenza dell'*outcome* renale composito (riduzione ≥ 50% del GFR, dialisi di lungo termine, necessità di trapianto renale) tra il gruppo trattato più aggressivamente e quello trattato con approccio standard (1,1 vs 1,1%, p = 0,76). Da segnalare che nel gruppo in trattamento intensivo è stata riscontrata una minor albuminuria incidentale rispetto a quello in trattamento standard (9,3 vs 11%) seppur non significativa.

Un target pressorio più ambizioso può quindi essere preso in considerazione anche nel paziente con insufficienza renale moderata.

Misurazione della PA

Lo studio SPRINT ha ribadito anche un altro aspetto cruciale nella gestione del paziente iperteso: la tecnica di misurazione della PA. Lo studio testimonia l'importanza dell'auto-misurazione della PA, da promuovere fortemente nelle persone in grado di effettuarla e che hanno accanto dei caregiver attendibili. La pressione al domicilio è la pressione più realistica, può sostituire un monitoraggio continuo, evita reazioni d'allarme e ipertensione da camice bianco.

La misurazione della pressione a domicilio serve anche a responsabilizzare il paziente, che deve essere adeguatamente educato alla gestione della sua condizione in modo da realizzare una efficace alleanza terapeutica. Bisogna ricordare nell'interpretazione dei valori riscontrati che le letture cliniche e quelle a domicilio differiscono di 5-10 mmHg (Tab. II).

Conclusioni

Lo studio SPRINT, trial di grandi dimensioni e indipendente, dimostra in maniera molto convincente che un approccio più aggressivo

TABELLA I.

Target pressori nel paziente anziano iperteso secondo linee guida ESH/ESC 2013.

In ipertesi anziani con età < 80 anni e con PAS ≥ 160 mmHg ci sono evidenze a favore di riduzioni della PAS tra 150 e 140 mmHg	I	A
Nei pazienti anziani in buone condizioni con età < 80 anni si può considerare un target di PAS 140 mmHg, mentre gli obiettivi pressori negli anziani fragili devono essere adattati alla tollerabilità individuale	IIb	C
Negli ultraottantenni con valori di PAS ≥ 160 mmHg è raccomandato di ridurre la PA tra 150 e 140 mmHg dopo aver verificato che essi siano in buone condizioni fisiche e mentali	I	B

TABELLA II.

Definizione di ipertensione con livelli di ipertensione arteriosa clinica e al di fuori dell'ambito medico (linee guida ESH/ESC 2013).

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

sivo verso l'ipertensione produce un beneficio clinico netto particolarmente marcato, tale da richiedere un aggiornamento delle attuali linee guida.

Una recente metanalisi sequenziale di 18 studi clinici, tra cui lo SPRINT, condotta da Verdecchia et al.¹⁶ ha concluso che rispetto a un approccio meno intensivo, una strategia più aggressiva nei confronti dell'ipertensione riduce:

- l'ictus cerebrale del 20%;
- l'infarto miocardico del 15%;
- lo scompenso cardiaco del 25%;
- la morte CV del 18%;

- tutte le cause di morte dell'11%.

In un paziente iperteso che tolleri la terapia e non abbia ipotensione ortostatica e sincope, le evidenze oggi a disposizione corroborano la possibilità di cercare di essere più aggressivi puntando a un target pressorio possibilmente fino a 120 mmHg, utilizzando una misurazione automatica della PA corrispondente circa a 130 mmHg letti con misurazione clinica, allo scopo di ridurre eventi gravi.

Sui pazienti anziani occorre tuttavia porre particolare attenzione, per una serie di

motivi: prima di tutto per la loro notevole prevalenza nella popolazione assistita dai medici di medicina generale; poi perché una rilevante percentuale di anziani presenta importanti comorbidità ed è in politerapia farmacologica con tutti i problemi a essa correlati; infine perché alcuni devono essere inquadri e trattati come anziani fragili. Se elevati valori di PA si correlano infatti a un'aumentata mortalità nel paziente anziano in salute, tale correlazione si riduce e si inverte nei soggetti più fragili, tanto che la curiosa espressione "epidemiologia inversa" nata per il nefropatico in fase dialitica risulta sempre più appropriata anche nel soggetto anziano¹⁷.

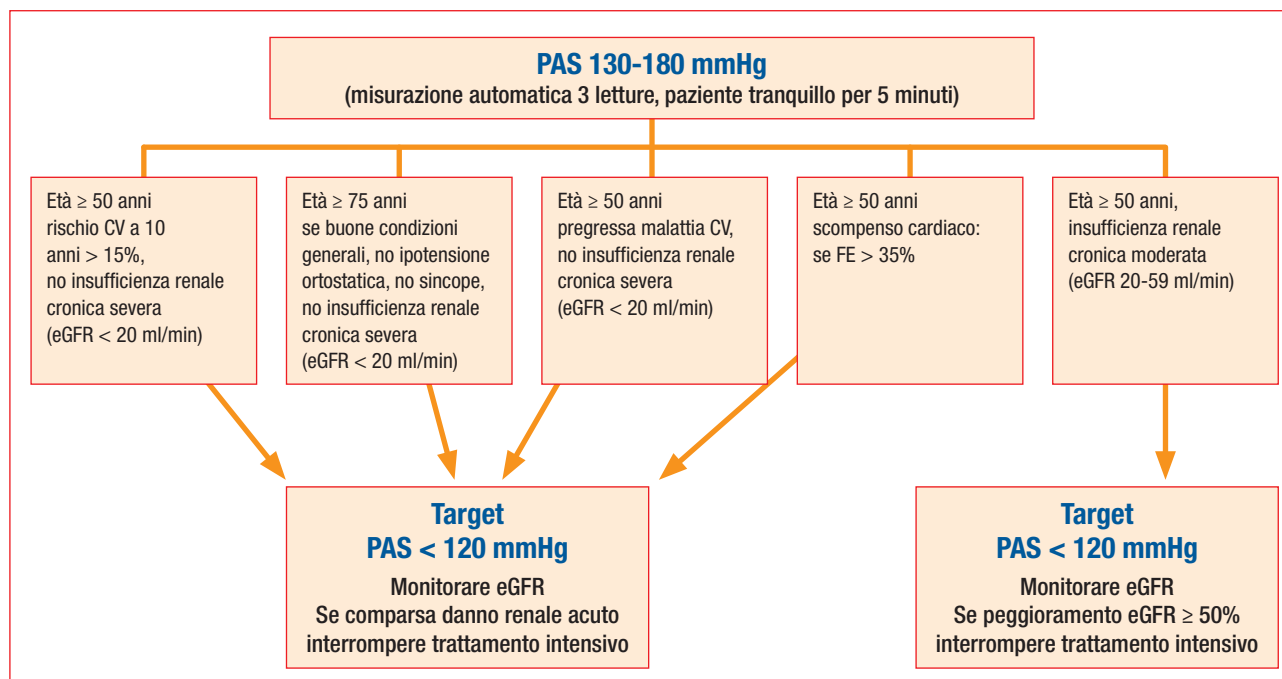
In ultima analisi, considerando molto interessanti i nuovi dati provenienti dallo studio SPRINT, nella decisione sul target a cui tendere nel soggetto iperteso, in particolare nell'iperteso anziano, occorre comunque sempre un inquadramento clinico globale, che consideri la patologia CV, le diverse comorbidità, la valutazione dello stato di fragilità¹⁸.

Bibliografia

- ¹ Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. Lancet 2005;365:217-23.

FIGURA 4.

Algoritmo trattamento intensivo ipertensione arteriosa.



- 2 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. *The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report*. JAMA 2003;289:2560-72.
- 3 Neal B, MacMahon S, Chapman N. *Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials*. Lancet 2000;356:1955-64.
- 4 Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. *Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: asystematic review and metaanalysis*. JAMA 1997;277:739-45.
- 5 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.
- 6 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. J Hypertension 2013;31:1281-357.
- 7 Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. *Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension*. J Am Coll Cardiol 2015;65:1998-2038.
- 8 Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Gennaio-Settembre 2015*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco 2016.
- 9 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al.; Prospective Studies Collaboration. *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. Lancet 2002;360:1903-13.
- 10 Rodgers A, Ezzati M, Vander Hoorn S, et al. *Distribution of major health risks: findings from the Global Burden of Disease study*. PLoS Med 2004;1:e27; soprattutto nei pazienti con storia di progressi eventi (Kerr AJ, Broad J, Wells S, et al. *Should the first priority in cardiovascular risk management be those with prior cardiovascular disease?* Heart 2009;95:125-9).
- 11 Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, et al. SPRINT Study Research Group. *The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)*. Clin Trials 2014;11:532-46.
- 12 ACCORD Study Group. *Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus*. N Engl J Med 2010;362:1575-85.
- 13 *Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)*. SHEP Cooperative Research Group. JAMA 1991;265:3255-64.
- 14 Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. *Systolic and diastolic blood pressure changes in relation with myocardial infarction and stroke in patients with coronary artery disease*. Hypertension 2015;65:108-14.
- 15 Kjeldsen SE, Berge E, Bangalore S, et al. *No evidence for a J-shaped curve in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk: the VALUE trial*. Blood Press 2016;25:83-92.
- 16 Verdecchia P, Angeli F, Reboldi GP. *More versus less intensive blood pressure-lowering strategy: cumulative evidence and trial sequential analysis*. Hypertension 2016;68:642-53.
- 17 Panzetta G, Abaterusso C. *L'epidemiologia inversa: vero o falso?* G Ital Nefrol 2010;27:629-38.
- 18 Parretti D, Parretti L, Medolla A. *Pressione arteriosa: più bassa è, meglio è? Forse no*. G Ital Cardiol 2016;17:339-342.