

Applicabilità delle nuove linee guida americane per l'ipertensione arteriosa nel setting della Medicina Generale

Andrea Zanchè¹, Massimo Catanuso², Adriana Di Gregorio², Annalisa Mazza³, Roberta Minisola⁴, Martina Musto⁵, Pietro Tasegian⁶

¹ Collaboratore Area Cardiovascolare SIMG, Teramo; ² Collaboratore Area Cardiovascolare SIMG Catania;

³ Collaboratore Area Cardiovascolare SIMG Barletta-Andria-Trani; ⁴ Collaboratore Area Cardiovascolare SIMG Palermo;

⁵ Collaboratore Area Cardiovascolare SIMG Venezia; ⁶ Collaboratore Area CV SIMG Perugia

Applicability of the new American guidelines for arterial hypertension in the setting of General Practice

Summary. Hypertension is the most common risk factor for cardiovascular (CV) disease amenable to treatment. Many studies have demonstrated that hypertension treatment decreased CV morbidity and mortality. Nevertheless, the rate of hypertension control is still far from satisfactory; data from Health Search Database shows that only 54% of hypertensive patients reaches the blood pressure goal. Therefore, the recently released ACC/AHA high blood pressure guidelines underline the need for improving hypertension control rate, mostly in patients at high CV risk. Primary care is the most important setting to reach blood pressure control and maximum benefit in terms of CV risk reduction, therefore strategies are needed to increase the general practitioner confidence with clinical guidelines, making easier to apply in everyday clinical practice. The aim of this article is to discuss the latest blood pressure target and treatment recommendations and to evaluate their real applicability in primary care setting.

Introduzione

Nel corso della Sessione Scientifica 2017 dell'American Heart Association (AHA), tenutasi lo scorso novembre ad Anaheim in California, sono state presentate le nuove linee guida per la prevenzione, diagnosi, valutazione e gestione dell'ipertensione arteriosa¹.

Queste sono state rese note a distanza di qualche anno dalle ultime raccomandazioni sul tema del *Eighth Report of the Joint National Committee* (JNC 8)² (2014), del *Seventh Report of the Joint National Committee* (JNC 7)³ (2003) e dell'*European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC)⁴ (2013) e contengono alcune fondamentali innovazioni che hanno stimolato importanti riflessioni nella comunità scientifica internazionale.

Scopo di questo articolo è presentare le principali novità in esse contenute e valutarne l'applicabilità nel complesso setting di cure della Medicina Generale (MG).

Nuove linee guida americane per l'ipertensione arteriosa: quali le novità?

Le novità contenute nelle nuove linee guida americane riguardano sostanzialmente i seguenti punti:

- a) classificazione dell'ipertensione arteriosa;
- b) target di trattamento;
- c) misurazione della pressione arteriosa;
- d) scelta del farmaco per l'avvio o il potenziamento del trattamento antipertensivo.

a) Nuova classificazione dell'ipertensione arteriosa: WHO to TREAT?

La vera "rivoluzione copernicana" si gioca intorno al nuovo modo di definire e classificare il soggetto affetto da ipertensione arteriosa sistemica proposto dagli autori.

Si definisce iperteso (Tab. I) un paziente con valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) ≥ 130 mmHg o di pressione arteriosa diastolica (PAD) ≥ 80 mmHg. I pazienti affetti da ipertensione arteriosa possono classificarsi in Stadio 1 per valori di PAS

130-139 mmHg o PAD 80-89 mmHg e in Stadio 2 per valori di PAS ≥ 140 mmHg o di PAD ≥ 90 mmHg. Rispetto alle precedenti raccomandazioni JNC 8, è abolita la categoria dei pazienti che erano considerati in uno stadio di "pre-ipertensione" (attualmente in Stadio 1); i pazienti con PAS 120-129 mmHg e PAD < 80 mmHg sono definiti con pressione arteriosa "elevata". Ne deriva che la pressione arteriosa può definirsi normale se la PAS < 120 mmHg e la PAD < 80 mmHg. Applicando la nuova definizione di ipertensione arteriosa ai 9623 pazienti americani con età ≥ 20 anni della *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHAHES) 2011-2013, la prevalenza di malattia raggiungerebbe il 46%. Nella Tabella I si confronta la classificazione proposta dalle linee guida dell'American Heart Association (AHA) 2017 con quella delle linee guida europee ESH/ESC 2013.

b) Target di trattamento: WHEN to TREAT?

La scelta di iniziare la terapia farmacologica nel paziente iperteso deve tener conto: 1)

TABELLA I.

Confronto tra le classificazioni dell'ipertensione arteriosa proposte dall'ACC/AHA 2017 e dall'ESH/ESC 2013.

ACC/AHA 2017		ESH/ESC 2013	
Normale	PAS < 120 e PAD < 80 mmHg	Ottimale	PAS < 120 e PAD < 80 mmHg
Elevata	PAS 120-129 e PAD < 80 mmHg	Normale	PAS 120-129 e/o PAD 80-84 mmHg
Iperensione Stadio 1	PAS 130-139 o PAD 80-89 mmHg	Normale alta	PAS 130-139 e/o PAD 85-89 mmHg
Iperensione Stadio 2	PAS ≥ 140 o PAD 90 mmHg	Iperensione Grado 1	PAS 140-159 e/o PAD 90-99 mmHg
		Iperensione Grado 2	PAS 160-179 e/o PAD 100-109 mmHg
		Iperensione Grado 3	PAS ≥ 180 e/o PAD ≥ 110 mmHg

della presenza di malattia cardiovascolare nota, diabete mellito e malattia renale cronica; 2) del rischio a 10 anni di eventi cardiovascolari (CV), calcolato attraverso l'algoritmo ASCVD (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease*).

Il trattamento finalizzato alla *prevenzione secondaria* di eventi CV ricorrenti deve essere intrapreso in tutti i pazienti con PAS ≥ 130 mmHg o con PAD ≥ 80 mmHg. Nell'ambito della *prevenzione primaria*, ovvero nella popolazione che non ha ancora presentato un primo evento CV e non presenta diabete mellito o malattia renale cronica al momento della diagnosi di ipertensione arteriosa, la decisione di trattare farmacologicamente deve essere presa nei pazienti con ipertensione di stadio 2 (PAS ≥ 140 mmHg o PAD ≥ 90 mmHg) e nei pazienti con ipertensione di stadio 1 (PAS ≥ 130 mmHg o PAD ≥ 80 mmHg) solo se il rischio CV a 10 anni, stimato con l'algoritmo ASCVD, è > 10%, quindi solo nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Questa indicazione limita di fatto l'impatto sull'utilizzo della terapia farmacologica anti-ipertensiva, che sarebbe potuto derivare dall'abbassamento della soglia diagnostica e dal conseguente incremento della prevalenza dei soggetti classificabili come ipertesi.

Per tutte le categorie di pazienti in cui è raccomandato il trattamento farmacologico, il goal terapeutico è dato dal mantenimento di livelli di pressione arteriosa inferiori a 130/90 mmHg.

È in queste raccomandazioni che le nuove linee guida differiscono in maniera sostanziale da quelle precedentemente elaborate da altre società scientifiche.

Il motivo di ciò è da ricercarsi nel fatto che la

maggior parte delle nuove raccomandazioni poggia sui dati derivanti dallo studio SPRINT (*Systolic Blood Pressure Interventional Trial*)⁵, pubblicato sul *New England Journal of Medicine* nel 2015. Questo studio ha randomizzato 9341 soggetti ipertesi non diabetici con PAD > 130 mmHg e rischio CV elevato a trattamento intensivo (target PAS < 120 mmHg) verso trattamento standard (target PAS < 140 mmHg). Il follow-up è stato di circa 3 anni. L'outcome primario era costituito da un composito di infarto del miocardio e altre sindromi coronariche, ictus, scompenso cardiaco e morte CV. È stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa dell'end-point primario pari al 25% nel braccio che aveva seguito un controllo intensivo rispetto a quello standard (HR 0,75, IC 95% 0,65-0,89; p < 0,001). In questo trial clinico randomizzato gli effetti sulla pressione arteriosa diastolica non sono stati presi in considerazione.

c) Modalità di misurazione della pressione arteriosa

La definizione di ipertensione arteriosa adottata dalle nuove linee guida (PAS ≥ 130 mmHg o PAD ≥ 80 mmHg) si riferisce a valori ottenuti attraverso la misurazione ambulatoriale (PA clinica o ambulatoriale), effettuata calcolando la media di ≥ 2 rilevazioni ottenute in ≥ 2 occasioni.

La modalità di misurazione da parte del personale sanitario deve seguire un determinato standard (Tab. II).

La diagnosi deve essere successivamente confermata con la misurazione "fuori ambulatorio" (out-of-office), ovvero attraverso la misurazione domiciliare (*Home Blood Pressure Measurement*, HBPM) e/o

la misurazione automatizzata (*Ambulatory Blood Pressure Measurement*, ABPM), che può essere giornaliera (daytime ABPM, dalle 9 del mattino alle 9 di sera), notturna (night-time ABPM, dall'1 della notte alle 6 del mattino) o nelle 24 ore (24h-ABPM).

A prescindere dalla sua importanza nella conferma diagnostica del sospetto di ipertensione nel paziente con PA ambulatoriale elevata, la misurazione al di fuori dell'ambulatorio medico risulta fondamentale nella diagnosi nei casi di sospetta ipertensione da camice bianco e/o di ipertensione mascherata.

La PA ambulatoriale è solitamente maggiore rispetto alla PA out-of-office (sia HBPM che ABPM), e tale differenza aumenta all'aumentare della PA ambulatoriale.

L'elemento di certo innovativo delle linee guida americane è rappresentato dall'equiparazione dei valori ottenuti attraverso la misurazione ambulatoriale (PA ambulatoriale) con quelli ottenuti nella misurazione domiciliare (HBPM) e automatizzata giornaliera (ABPM giornaliera) per valori fino a 130/80 mmHg (Tab. III). Alla base di queste raccomandazioni vi sono le evidenze derivanti da una Systematic Review⁶ condotta dagli stessi autori, e nella quale hanno un peso importante i dati derivanti dal già citato studio SPRINT.

Tra le varie obiezioni mosse a questo trial clinico dalla comunità scientifica ve ne sono alcune di tipo metodologico legate alla modalità di rilevazione della pressione arteriosa.

Nel trial SPRINT i pazienti arruolati venivano lasciati soli e in assenza di personale sanitario in una stanza per cinque minuti, trascorsi i quali la pressione arteriosa veniva rilevata attraverso tre misurazio-

TABELLA II.

Principali step da seguire per una corretta misurazione della PA in ambulatorio (da Whelton et al., mod.)¹.

	Istruzioni specifiche
Step 1: preparare adeguatamente il paziente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lasciare il paziente tranquillo, seduto su una sedia comoda munita di schienale (piedi sul pavimento) per più di 5 minuti 2. Il paziente deve evitare di assumere caffeina, compiere esercizi fisici pesanti e fumare nei 30 minuti che precedono la misurazione 3. Assicurarsi che il paziente abbia svuotato la vescica. 4. Sia il paziente che l'osservatore dovrebbero evitare di parlare prima o durante la misurazione 5. Rimuovere tutti gli indumenti che coprono la sede del posizionamento del bracciale 6. Le misurazioni fatte mentre il paziente è seduto o sdraiato su un lettino non soddisfano questi criteri
Step 2: utilizzare una tecnica corretta per la misurazione della PA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Utilizzare un dispositivo di misurazione della pressione che sia stato validato e assicurarsi che il dispositivo sia calibrato periodicamente 2. Sostenere il braccio del paziente (per esempio appoggiato su una scrivania) 3. Posizionare la parte centrale del bracciale sul braccio del paziente all'altezza dell'atrio destro (il punto medio dello sterno) 4. Utilizzare la misura corretta del bracciale, in modo tale che il manicotto interno di gomma (= la lunghezza della camera d'aria del bracciale) dovrebbe coprire almeno l'80% della circonferenza del braccio 5. Possono essere utilizzati per le letture auscultatorie il diaframma dello stetoscopio o la campana
Step 3: prendere le misure appropriate per la corretta diagnosi e il trattamento di una PA elevata	<ol style="list-style-type: none"> 1. Al primo controllo, misurare la PA in entrambe le braccia. Per le successive rilevazioni, utilizzare sempre il braccio dove abbiamo riscontrato il valore pressorio maggiore 2. Effettuare misurazioni distanziate ogni 1-2 minuti 3. Per le determinazioni auscultatorie, utilizzare una stima ponderata della pressione di oblitterazione del polso radiale per stimare la sistolica. Gonfiare il bracciale 20-30 mmHg sopra questo livello per una determinazione auscultatoria del livello pressorio 4. Per le letture auscultatorie, sgonfiare la pressione della cuffia di 2 mmHg al secondo, e ascoltare i suoni di Korotkoff
Step 4: documentare accuratamente le letture della PA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Registrare la sistolica e la diastolica. Se si utilizza la tecnica auscultatoria, registrare la sistolica e la diastolica rispettivamente all'inizio del primo tono di Korotkoff e alla scomparsa di tutti i toni di Korotkoff 2. Porre attenzione al farmaco antipertensivo assunto dal paziente prima della misurazione
Step 5: media delle letture	Utilizzare una media di 2 o più letture ottenute in 2 o più occasioni per identificare il valore individuale pressorio
Step 6: fornire le letture pressorie al paziente	Fornire al paziente le letture pressorie rilevate sia verbalmente che scritte

ni, ciascuna intervallata da un minuto, con un device automatico standardizzato (HEM-907 XL; Omron Healthcare). Questo approccio, chiamato da Kjeldsen et al.⁷ *unattended AOBP, Automatic Office Blood Pressure* (Misurazione automatica ambulatoriale della PA non assistita) è sostanzialmente identico alla misurazione automatica ambulatoriale della pressione arteriosa (*Automatic Office Blood Pressure, AOBP*) in presenza dell'esaminatore, con la principale differenza che si pone l'obiettivo, rispetto a quest'ultimo, di minimizzare l'effetto camice bianco.

Di certo la metodica dell'AOBP non costituisce la modalità standard di misurazione in diversi setting di cura, tra cui quello delle

TABELLA III.

Corrispondenza tra i valori pressori misurati con diverse metodiche.

PA Clinica	HBPM	ABPM giornaliera	ABPM Notturna	ABPM 24h
120/80	120/80	120/80	100/65	115/75
130/80	130/80	130/80	110/65	125/75
140/90	135/85	135/85	120/70	130/80
160/100	145/90	145/90	140/85	145/90

cure primarie. Non è facilmente verificabile se tale approccio produca valori equiparabili a quelli clinici convenzionali nella real life. Un sottostudio⁸ condotto su 897 pazienti arruolati nello SPRINT ha dimostrato che i

valori ottenuti nei due bracci dello studio al ventisettesimo mese attraverso la modalità di misurazione utilizzata (AOBP) risultavano superiori, o tutt'al più simili, alla PA clinica rilevata con ABPM giornaliero, notturno

o nelle 24 ore, e non inferiori, come ci si sarebbe aspettato.

In un editoriale a commento di questo studio Parati G. et al.⁹ hanno evidenziato che la scelta della AOBP come tecnica di misurazione della PA clinica per evitare l'effetto camice bianco, oltre a rendere i risultati del trial SPRINT meno confrontabili con quelli di altri trials che hanno utilizzato tecniche di misurazione diverse, potrebbe anche aver prodotto un evidente bias nell'interpretazione dei risultati.

Un recentissimo studio su 158 pazienti¹⁰, condotto in un setting di cure primarie, ha confrontato diverse tecniche di misurazione, tra cui la AOBP, la misurazione assistita con metodo auscultatorio e la HBPM, dimostrando che i valori pressori ottenuti in ambulatorio in maniera "assistita" e non "assistita" erano equiparabili, mentre entrambi risultavano superiori rispetto ai valori delle misurazioni domiciliari.

d) Scelta del farmaco per l'avvio e il potenziamento della terapia antipertensiva: *How to Treat?*

Le linee guida raccomandano l'avvio della terapia antipertensiva con una qualsiasi delle classi di farmaci considerate di prima linea: diuretici tiazidici, calcio-antagonisti, ACE-inibitori e antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARB). I beta bloccanti, invece, rivestono ancora un ruolo di prima linea, in accordo con le meno recenti linee guida europee, solo nel paziente iperteso con cardiopatia ischemica o con scompenso cardiaco. Tale raccomandazione poggia sostanzialmente sui dati derivanti dalla già citata Review Sistemática di Reboussin DM et al.⁶, pubblicata in accompagnamento alle linee guida.

Questo studio ha utilizzato una tecnica, la metanalisi a rete, o network meta-analysis, che offre l'importante vantaggio di "inglobare" in un'unica analisi tutte le evidenze disponibili quando si presenta l'esigenza di confrontare tre o più trattamenti destinati alla medesima indicazione clinica, consentendo di gestire al meglio le situazioni di confronto multiplo.

Sono stati presi in esame 58 RCTs che includevano 152,379 pazienti osservati per 3,5 anni di follow-up. Gli outcomes considerati sono stati mortalità totale, mortalità CV, eventi CV maggiori, infarto del miocardio, scom-

penso cardiaco e stroke. I risultati hanno evidenziato che nessuna classe farmacologica (ACE-inibitori, sartani, calcio-antagonisti o beta-bloccanti) è significativamente migliore dei diuretici tiazidici come terapia di prima linea per tutti gli outcomes considerati. L'utilizzo dei diuretici tiazidici si associa a un rischio minore di stroke (RR 1,30, IC 95% 1,10-1,60) ed eventi CV (RR 1,20, IC 95% 1,20-1,40) rispetto ai beta-bloccanti e a un minor rischio di scompenso cardiaco (RR 1,30, IC 95% 1,30-1,60) rispetto ai calcio-antagonisti in maniera statisticamente significativa. Inoltre si è evidenziata la tendenza, non statisticamente significativa, che l'uso dei diuretici tiazidici sia associato a un minor rischio di mortalità totale (RR 1,10 IC 95% 0,98-1,20) e mortalità CV (RR 1,20 IC 95% 0,98-1,40) rispetto ai beta-bloccanti.

Queste evidenze confermano i dati ottenuti da una precedente metanalisi di Ptay et al.¹¹, che aveva utilizzato la stessa tecnica della network metanalisi nell'analisi statistica dei dati.

I farmaci beta-bloccanti sono pertanto da considerare farmaci di seconda linea nel paziente iperteso senza altra patologia CV. Ciò si pone da tempo in contrasto con quanto raccomandato dalle linee guida europee. In queste si era ribadito quanto già affermato nelle precedenti edizioni 2003 e 2007, e cioè che la maggior parte del beneficio del trattamento antipertensivo sia legato alla riduzione della pressione arteriosa di per sé e risulti largamente indipendente dal farmaco impiegato. Secondo gli autori, sebbene appaiano occasionalmente metanalisi che richiamino la superiorità per una classe di farmaci rispetto alle altre per alcuni outcomes¹²⁻¹³, questo risulta largamente dipendente da un "bias" di selezione dei trials e le più ampie metanalisi disponibili non evidenziano rilevanti differenze cliniche tra le varie classi di farmaci¹⁴⁻¹⁶. Ciò si traduce col fatto che, secondo le raccomandazioni europee tutt'ora in vigore, tutte le classi di farmaci, inclusi i beta-bloccanti, possono essere impiegati per l'inizio e la continuazione della terapia antipertensiva, sia in monoterapia che in associazione.

Tutte le linee guida sono concordi sul fatto che l'utilizzo simultaneo di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II e inibitori della renina sia potenzialmente pericoloso e non debba essere usato come

approccio terapeutico nel paziente iperteso (Classe III, Livello A)¹⁷⁻¹⁹.

Riguardo la modalità di avvio della terapia antipertensiva con una o più molecole, le linee guida americane indicano di iniziare il trattamento con un solo farmaco nei pazienti con ipertensione di grado I (PA 130-139/80-89 mmHg), nei quali l'obiettivo terapeutico deve essere < 130/80 mmHg. La titolazione del farmaco e/o l'aggiunta di un altro principio attivo devono essere incoraggiati per il raggiungimento del target.

Nei pazienti con un'ipertensione di grado II o in quelli con una media di rilevazioni pressorie > 20/10 mmHg rispetto al target pressorio consigliano, invece, di iniziare con un'associazione di due farmaci antipertensivi appartenenti alla prima linea, da assumere separatamente o in associazione a dose fissa in un'unica compressa, formulazione quest'ultima da preferire per migliorare la compliance del paziente stesso.

Il vantaggio di iniziare il trattamento in monoterapia, risiede nel fatto che usando un singolo farmaco si è in grado di valutarne l'effettiva efficacia antipertensiva e gli eventuali possibili eventi avversi. D'altro canto, quando il farmaco utilizzato in monoterapia è inefficace o solo parzialmente efficace, trovare un farmaco alternativo che sia più efficace o meglio tollerato, spesso rappresenta un percorso difficile, in quanto incide negativamente sull'aderenza terapeutica, specie nel setting della MG. Inoltre una metanalisi di 40 studi ha dimostrato che la combinazione di due farmaci antipertensivi ha un'efficacia superiore a quanto ottenuto con l'incremento del dosaggio di un singolo farmaco²⁰. Complessivamente, il suggerimento fornito dalle nuove linee guida americane, come del resto anche dalle linee guida europee, è quello di considerare la terapia di associazione come step terapeutico iniziale in pazienti ad alto rischio o con valori di pressione arteriosa molto elevati.

Applicabilità delle linee guida americane al setting della MG

Gestione dell'ipertensione arteriosa nel setting delle cure primarie in Italia.

I dati del X rapporto di Health Search²¹ evidenziano che i pazienti con diagnosi di ipertensione arteriosa (ICD-9-CM: 401-405.x) sono in Italia 303.967, con una prevalenza di

patologia che si attesta di poco al di sotto del 30% (28,09% nel 2015). La prevalenza di ipertensione aumenta all'aumentare dell'età e raggiunge il picco massimo tra i soggetti di 85-89 anni (78,7% nel 2015), ovvero nella fascia di età spesso gravata da elevati gradi di comorbidità e condizioni di fragilità.

Nel setting assistenziale della MG aderente al *network* HS i soggetti con ipertensione arteriosa, nel 2015, hanno assorbito il 67,4% di tutte le prescrizioni farmaceutiche a carico del SSN; inoltre, questi pazienti hanno pesato per il 50,9% delle richieste di visite specialistiche e per il 49,7% degli accertamenti generando il 58,5% dei contatti con il medico di medicina generale (MMG).

Come ampiamente approfondito nel Rapporto Osservasalute 2016²² la MG rappresenta il principale ambito assistenziale chiamato a governare il problema della multicronicità, tenendo in considerazione le peculiarità del singolo paziente e le caratteristiche del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) in cui opera.

La prevalenza di pazienti con multicronicità (ovvero con almeno 2 tra 9 patologie croniche quali ipertensione arteriosa, diabete mellito tipo II, ictus ischemico, malattie ischemiche del cuore, scompenso cardiaco, asma bronchiale, BPCO, osteoartrosi e disturbi tiroidei) in carico alla MG del *network* HS risulta in crescita dal 2011 (21,9%) al 2015 (23,7%).

I 2/3 di questi pazienti risulta essere in politerapia farmacologica, ossia con cinque o più farmaci differenti.

L'applicabilità delle linee guida elaborate dalle società scientifiche nazionali e internazionali può e deve tener conto di questa situazione, considerando che la maggior parte delle raccomandazioni poggiano su studi clinici condotti su una popolazione selezionata, spesso profondamente lontana dalla realtà appena descritta.

Criticità e punti di discussione

Quando decidere di trattare un paziente? Come e quando iniziare un trattamento? Per quanto tempo proseguirlo? Quali target raggiungere? La risposta a queste domande deve necessariamente considerare l'equilibrio complesso tra età, comorbidità e fragilità.

Un recente documento di consenso ESH/EUGMS²³ sottolinea la necessità di distin-

guere tra pazienti ipertesi anziani di età compresa tra 60 e 70 anni e ipertesi "grandi anziani", di età superiore a 80 anni.

Secondo gli autori, infatti, quest'ultimo gruppo, per incidenza e prevalenza di fragilità, comorbidità e perdita dell'autonomia, necessita di una caratterizzazione a sé stante.

Le linee guida ESH/ESC 2014 raccomandano nei pazienti ultraottantenni con PAS \geq 160 mmHg di ridurre la PAS tra 140 e 150 mmHg, purché questi siano in buone condizioni fisiche e mentali. L'eterogeneità della popolazione anziana reale, tuttavia, rende molto ardua, se non impossibile, la definizione di un target pressorio univoco per tutta la categoria. Negli anziani in buona condizione di salute globale o fit, è infatti auspicabile un trattamento antiipertensivo simile a quello per i soggetti di età inferiore a 65 anni²⁴, che è in grado di produrre un beneficio addirittura maggiore rispetto a quello ottenuto nei più giovani, dato il maggior rischio CV che caratterizza l'età avanzata. Questo vantaggio si estende tra l'altro anche ai soggetti con più di 80 anni²⁵. Lo studio HYVET (*HYpertension in Very Elderly Trial*)²⁶, infatti, ha dimostrato che la terapia di associazione con perindopril e indapamide mirata a valori di PAS < 160 mmHg, è in grado di ridurre l'incidenza di ictus sia ischemico che emorragico, scompenso cardiaco nonché mortalità totale e CV, nei pazienti ipertesi ultraottantenni.

Il più recente studio SPRINT Senior²⁷ è stato condotto su 2636 ipertesi ad alto rischio CV, ma con età \geq 75 anni. In questi il controllo intensivo con target < 120 mmHg ha mostrato un vantaggio significativo sull'end-point primario rispetto al trattamento standard con target < 140 mmHg

(HR 0,66; 95% IC 0,51-0,85, $p < 0,001$).

I risultati di questi grandi trials, tuttavia, sono stati ottenuti in soggetti con bassa prevalenza di ipotensione ortostatica, diabete e demenza e quindi non sembrano rappresentativi della popolazione anziana reale, in cui si riscontra un'elevata incidenza di fragilità, disabilità, comorbidità e deficit cognitivi. In quest'ultimo tipo di pazienti, una strategia antiipertensiva aggressiva, può infatti produrre anche effetti negativi, quali un aumento del rischio di sviluppo di un deficit cognitivo, nonché quello di cadute e fratture, in particolar modo di femore.

La ridefinizione dei target apre delle criticità importanti sulla loro effettiva applicazione nella pratica clinica quotidiana. Prendendo in considerazione i meno ambiziosi obiettivi terapeutici proposti dalle linee guida europee è già possibile osservare una certa difficoltà nel raggiungimento di un soddisfacente controllo pressorio nella popolazione ipertesa trattata da MMG afferenti al *network* HealthSearch e al *network* GPG. Nella Tabella IV sono illustrati i livelli di performance nel raggiungimento dei target pressori per varie categorie di pazienti confrontati con il livello accettabile di performance (LAP) nei due *network*. I dati mostrano come il target < 140/90 mmHg sia raggiunto solo nella metà dei casi nei pazienti con meno di 80 anni. La performance migliora (76,92%) negli ottuagenari, per i quali il target è meno stringente (< 150/90 mmHg). Nei pazienti ipertesi e diabetici, che costituiscono l'11,6% del totale dei pazienti afferenti ai medici HealthSearch, il target < 140/85 mmHg è raggiunto nel 70% dei casi (LAP 50%). Due possono considerarsi i fattori in grado di condizionare il raggiungimento del target: l'intensità del trattamento

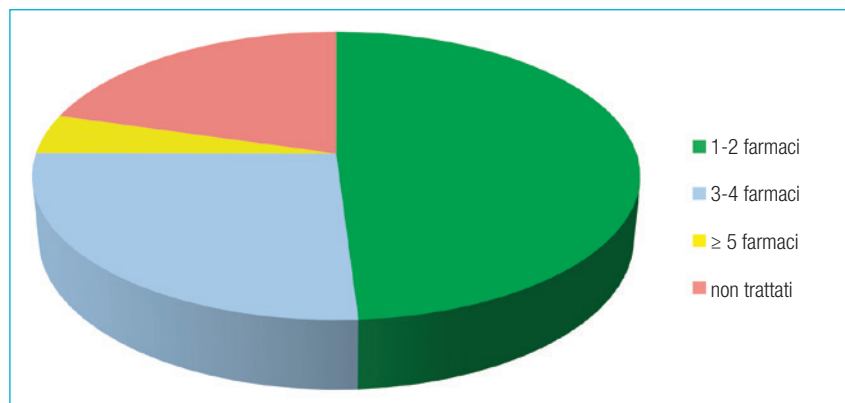
TABELLA IV.

Livelli di performance nel raggiungimento di determinati target pressori nella popolazione dei networks Health Search e GPG confrontati con il Livello Accettabile di Performance (LAP).

Target pressorio	HS	GPG network	LAP
PA < 140/90 pz < 80aa	54,55%	48,09%	60%
PA < 150/90 pz \geq 80aa	76,92%	66,61%	60%
PA \leq 140/85 diabetici	70,37%	60,63%	50%
PA < 140/90 coronaropatici	63,16%	54,50%	70%
PA < 140/90 ictus/TIA	62,96%	48,50%	50%

FIGURA 1.

Intensità di trattamento (n° farmaci) nei pazienti con diagnosi di ipertensione arteriosa.



e l'aderenza terapeutica.

I dati di HS mostrano che il 43% dei pazienti con ipertensione arteriosa non sono a target, quindi sono pazienti con PA $\geq 140/90$ mmHg; di questi, il 49% sono trattati con 1 o 2 farmaci, il 26,1% con 3-4, il 4,4% con > 5 ; il 20,5% non riceve alcun trattamento (Fig. 1).

È evidente che il miglioramento delle performance vada di pari passo con una maggiore intensità di trattamento. È altrettanto chiaro che una maggiore intensità del trattamento, in particolar modo nei pazienti con multimorbilità, vada a ripercuotersi inevitabilmente sulla polifarmacoterapia e sull'aderenza terapeutica. Questo si verifica per diversi motivi, tra i quali l'aumento degli effetti collaterali, della complessità dello schema terapeutico e dei costi da sostenere per il paziente. Secondo i dati OSMED del 2014 solo la metà dei pazienti ipertesi è aderente al trattamento (55,5%); l'aderenza è di gran lunga superiore nei pazienti già in trattamento rispetto ai nuovi trattati (60% vs 24%), tende ad aumentare con l'età ed è superiore nei pazienti con diabete o progresso evento CV (66,6%) rispetto ai pazienti senza comorbilità (53,2%), il che spiegherebbe perché in questi pazienti il target pressorio è raggiunto con maggior frequenza.

Conclusioni

Operare nel setting di cure della MG, a causa del progressivo invecchiamento della popolazione generale e dell'allungamento dell'aspettativa di vita, sta diventando negli anni compito assai complesso. La

popolazione con comorbilità e in polifarmacoterapia è quella che con una frequenza sempre maggiore esegue accessi presso gli ambulatori delle cure primarie. Le raccomandazioni delle linee guida, basandosi su evidenze ottenute da trials condotti su popolazioni accuratamente selezionate, sono solo in parte applicabili a questa realtà. Il trattamento delle patologie croniche, tra cui l'ipertensione arteriosa non può prescindere da un approccio olistico, che miri a curare il paziente in toto più che la singola patologia.

Bibliografia

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension 2017 Nov 13. pii: HYP.0000000000000066. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066.
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014;311:507-20.
- 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;289:2560-71.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society

of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013;34:2159-219.

- Sprint Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Eng J Med 2015;373:2103-16.
- Reboussin DM, Allen NB, Grisword ME, et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension 2017: HYP.0000000000000067. doi: 10.1161/HYP.0000000000000067
- Kjeldsen SE, Lund-Johansen P, Nilsson PM, et al. Unattended blood pressure measurements in the Systolic Blood Pressure Intervention trial: implications for entry and achieved blood pressure values compared with other trials. Hypertension 2016;67:808-12.
- Drawz PE, Pajewski NM, Bates J, et al. Effect of intensive versus standard clinic-based hypertension management on ambulatory blood pressure: results from the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) ambulatory blood pressure study. Hypertension 2017;69:42-50.
- Parati G, Ochoa JE, Bilo G, et al. SPRINT blood pressure: sprinting back to Smirk's basal blood pressure? Hypertension 2017;69:15-9.
- Bauer F, Seibert FS, Rohn B, et al. Attended versus unattended blood pressure measurement in a real life setting novelty and significance. Hypertension 2018;71:243-9.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. JAMA 2003;289:2534-44.
- Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. J Hypertens 2009;27:1136-51.
- van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. Eur Heart J 2012;33:2088-97.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:b1665.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular

- events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-9.
- ¹⁶ Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials.* *Lancet* 2003;362:1527-35.
- ¹⁷ Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. *Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy.* *N Eng J Med* 2013;369:1892-903.
- ¹⁸ Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. *Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes.* *N Eng J Med* 2012;367:2204-13.
- ¹⁹ Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. *Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events.* *N Eng J Med* 2008;358:1547-59.
- ²⁰ Wald DS, Law M, Morris JK, et al. *Combination therapy vs monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials.* *Am J Med* 2009;122:290-300.
- ²¹ X Report Health Search. *Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie.* Edizione 2017.
- ²² www.osservatoriosullasalute.it/osservasalute/rapporto-osservasalute-2016.
- ²³ Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, et al. *An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the management of hypertension in very old, frail subjects.* *Hypertension* 2016;67:820-5.
- ²⁴ Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. *Blood pressure lowering treatment trialists' collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials.* *Br Med J* 2008
- ²⁵ Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. *Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older.* *N Engl J Med* 2008;336:121-3.
- ²⁶ Beckett NS et al. *Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older.* *N Eng J Med* 2008;358:1887-98.
- ²⁷ Bavish C, Bangladore S, Messerli FH. *Outcomes of intensive blood pressure lowering in older hypertensive patients.* *JACC* 2017;69:486-93.