

Consiglio Sanitario Regionale Regione Toscana



LINEE GUIDA PER L'IPERTENSIONE ARTERIOSA

Coordinatore:

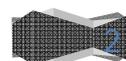
Alessandro Mugelli

Membri:

Salvatore Lenti, Andrea Ungar, Dino Vanni, Alessio Monterecci, Enrico Tendi, Ivana Pela, Iva Pollini, Alessandro Bussotti, Enrica Cecchi, Amal Oursana, Pietro Amedeo Modesti, Raffaele Coppini, Alfonso Lagi, Katalin Virag, Gennaro Santoro.

Indice analitico

I. Introduzione e obiettivi.	p. 4
II. Documento completo:	p. 6
1- Definizione dell'Ipertensione arteriosa (essenziale, secondaria, gradi di ipertensione)	p. 6
2- Fattori di rischio, calcolo del rischio cardiovascolare globale e comorbilità.	p. 7
3- Diagnosi e inquadramento clinico:	p. 12
3.1 Misurazione della pressione arteriosa	
3.2 Anamnesi	
3.3 Esame obiettivo	
3.4 Esami di laboratorio e strumentali per l'identificazione delle principali complicanze e del danno d'organo: danno renale, danno cerebrovascolare, cardiopatía ipertensiva	
4- Approccio terapeutico:	p. 34
4.1 Quando iniziare il trattamento antiipertensivo e obiettivi del trattamento	
4.2 Modificazione dello stile di vita	
4.3 Terapia farmacologica:	
4.3.1 Scelta dei farmaci antiipertensivi	
4.3.2 Monoterapia	
4.3.3 Terapia combinata	
4.3.4 Indicazioni alla scelta razionale del farmaco appropriato in particolari condizioni cliniche	
4.4 Alcune considerazioni sui farmaci antiipertensivi:	



4.4.1 Associazioni precostituite

4.4.2 Nuovi farmaci: gli inibitori diretti della renina

4.4.3 Informazioni sui farmaci generici e importanza di una vigilanza attiva sulla loro efficacia

4.4.4 Ruolo attuale dei beta-bloccanti

4.4.5 Associazione ACE-inibitori-AT1 antagonisti: qual ruolo?

5- Screening e trattamento delle forme secondarie di ipertensione: p. 52

5.1 Patologia renale parenchimale

5.2 Ipertensione nefrovascolare

5.3 Feocromocitoma

5.4 Aldosteronismo primario

5.5 Sindrome di Cushing

5.6 Apnea ostruttiva notturna

5.7 Coartazione aortica

5.8 Ipertensione indotta da farmaci e alimenti

6- Forme particolari di ipertensione (diagnosi e trattamento): p. 62

6.1 Ipertensione nell'anziano

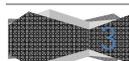
6.2 Ipertensione in età pediatrica

6.3 Ipertensione in gravidanza

7- La crisi ipertensiva: emergenze e urgenze ipertensive p. 83

8- Bibliografia p. 91

9- Autori p. 97



I. Introduzione e obiettivi:

L'intento degli autori è stato quello di elaborare una linea guida rivolta a tutte le figure coinvolte nella gestione dell'ipertensione, poiché un corretto management di tale fattore di rischio offre importanti opportunità per implementare interventi su stili di vita rivolti a controllare anche altri fattori di rischio cardiovascolare. Lo scopo è incrementare, nell'ambito della popolazione di pazienti ipertesi della regione Toscana, la percentuale di pazienti ipertesi controllati, contribuendo a ridurre le complicanze dell'ipertensione arteriosa, il numero di ospedalizzazioni e a migliorare la gestione del paziente iperteso a tutti i livelli dell'assistenza sanitaria.

A tale proposito è stato elaborato un **documento completo** che contiene gli elementi essenziali delle Linee Guida internazionali European Society of Hypertension/ European society of Cardiology (ESH/ESC) del 2007, con un taglio pratico adattato alla realtà sanitaria della regione Toscana e integrato con le più recenti acquisizioni scientifiche sull'argomento. Il documento è destinato prioritariamente alla classe medica, ma accessibile anche agli altri operatori sanitari.

Esso è diviso in capitoli che trattano argomenti presenti nelle linee guida di riferimento, ma anche argomenti non affrontati da queste ultime o pubblicati in letteratura solo recentemente (vedi ad es. ipertensione nell'anziano ultra-80enne con riferimento allo studio HYVET, ipertensione in età pediatrica, ipertensione in gravidanza, emergenze e urgenze ipertensive, considerazioni farmacologiche sui farmaci antiipertensivi della terapia combinata, associazioni precostituite, nuovi farmaci come ad es. gli inibitori diretti della renina, informazioni sui farmaci generici e importanza di una vigilanza attiva sulla loro efficacia e sicurezza).

L'obiettivo che si vuol raggiungere con la diffusione del documento è quello di facilitare la diagnosi, la gestione e il controllo della pressione arteriosa da parte di tutte le figure interessate, attraverso le raccomandazioni riportate in specifiche sezioni. A tal fine, oltre ad utilizzare come base le linee guida europee dell'ESH/ESC, gli autori hanno revisionato la letteratura più recente e di riferimento internazionale sull'argomento "ipertensione" applicando i criteri della evidence based medicine.

Il gruppo di lavoro del presente documento ha, infine, posto l'attenzione su alcuni punti critici, ancora oggi oggetto di dibattito clinico/sanitario, quali:

Informazioni sui farmaci generici e importanza di una vigilanza attiva sulla loro efficacia.

Ruolo dei nuovi beta-bloccanti e dei diuretici nel trattamento della ipertensione.

L'ipertensione nell'anziano: il target pressorio raggiungibile.

L'ipertensione nell'età pediatrica.

Difficoltà di identificazione del danno renale nella pratica clinica.

Gestione del paziente da parte del medico di base in corso di crisi ipertensiva.

La linea guida è dedicata non solo al management dell'ipertensione arteriosa non complicata, ma anche alla gestione dei pazienti affetti da ipertensione secondaria, dei pazienti ipertesi con e senza danno d'organo, dei pazienti ipertesi con o senza precedenti eventi cardiovascolari. Viene sostenuta fermamente dagli autori la necessità di elaborare raccomandazioni di buon comportamento clinico che non abbiano valenza di protocolli coercitivi e che permettano di valorizzare sempre e comunque la scelta personale del medico, unica figura in grado di “personalizzare il trattamento a seconda delle singole circostanze”.

La linea guida è rivolta a medici, infermieri, farmacisti, utenti del SSN e a qualsiasi altro operatore sanitario implicato nella gestione dell'ipertensione. Il lavoro di revisione scaturisce dalle considerazioni e i commenti del personale sanitario della Regione Toscana alle linee guida redatte dallo stesso gruppo nel 2003 e dalle ultime linee guida aggiornate nel 2007 della Società Europea dell'ipertensione e Società Europea di Cardiologia (ESH/ESC).

Documento completo

1- Definizione e classificazione dell'ipertensione arteriosa:

Un paziente è definito iperteso quando i livelli di pressione arteriosa, in almeno due successive misurazioni effettuate a distanza di tempo da personale competente in ambiente ambulatoriale, risultano uguali o superiori a 140mmHg per la sistolica e/o a 90 mmHg per la diastolica.

La pressione arteriosa ha una distribuzione unimodale nella popolazione e l'identificazione di un livello di pressione arteriosa al di sopra del quale il paziente si considera affetto da patologia è necessariamente un intervento arbitrario. Il livello di cut off tra normalità e patologia è strettamente influenzato dal ruolo primario dell'ipertensione arteriosa come fattore di rischio cardiovascolare. Come evidente da numerosi studi di popolazione, mortalità e morbidità cardiovascolare hanno una relazione diretta e continua sia con i livelli di pressione arteriosa, sia sistolica che diastolica, a partire dal valore pressorio di 110/70 mmHg. Questa relazione è più solida per gli eventi cerebrovascolari piuttosto che per quelli cardiovascolari, ma nella maggior parte dei paesi europei gli eventi cardiovascolari, per la loro elevata prevalenza, rimangono la principale causa di morte ipertensione-correlata. I valori pressori sono quindi classificati, basandosi sui risultati di decenni di vasti studi osservazionali come quello di Framingham, in virtù dell'incremento del rischio cardiovascolare globale che comportano. Nel 2007 l'ESC ha redatto la più recente classificazione dell'ipertensione arteriosa (1), che è riportata in Tabella 1.

Tabella 1.

Classificazione dei livelli di Pressione Arteriosa			
Categoria	Sistolica		Diastolica
Ottimale	< 120 mmHg	e	<80
Normale	120-129 mmHg	e/o	80-84
Normale-Alta	130-139 mmHg	e/o	85-89
Ipertensione Grado I	140-159 mmHg	e/o	90-99
Ipertensione Grado II	160-179 mmHg	e/o	100-109
Ipertensione Grado III	•180 mmHg	e/o	•110
Ipertensione Sistolica Isolata	•140 mmHg	e	<90
a. Se la pressione sistolica e diastolica di un paziente rientrano in categorie diverse la più alta deve essere scelta per il suo inquadramento b. L'ipertensione sistolica isolata deve essere classificata in base agli stessi valori sistolici della normale ipertensione sisto-diastolica c. Il valore soglia per il trattamento deve essere deciso in base al rischio cardiovascolare globale del paziente: ad esempio una pressione normale-alta può necessitare di trattamento in un paziente ad alto rischio ma può essere lasciata senza trattamento in un paziente privo di altri fattori di rischio			

Capitolo 2 -Fattori di rischio, calcolo del rischio cardiovascolare globale e comorbilità

Per fattore di rischio (FdR) si intende qualunque variabile biologico-comportamentale che possa favorire lo sviluppo ed il progredire di una malattia, o altro evento o condizione comunque legato sempre alla salute della persona.

Le ultime Linee Guida hanno sottolineato la necessità di valutare l'ipertensione arteriosa (IA) non solo come una serie di numeri e categorizzazioni, ma come componente di un rischio cardiovascolare globale.

Il principio parte dal presupposto che lo stesso valore di pressione arteriosa possa comportare un rischio globale diverso in pazienti con caratteristiche cliniche e spettro di rischio cardiometabolico diverso tra loro.

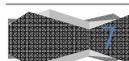
I fattori di rischio (FdR) si possono differenziare in due categorie: FdR per lo sviluppo dell'ipertensione e FdR per la cardiopatia ischemica e le altre malattie cardiovascolari.

Tabella 2: FdR per lo sviluppo di Ipertensione arteriosa

1. familiarità per ipertensione in uno o in entrambi i genitori	2. sesso maschile
3. età(>55aa uomini e > 65aa donne)	4. etnia afroamericana
5. sovrappeso ed obesità	6. sedentarietà
7. eccessivo consumo di sale	8. eccessivo consumo di alcol
9. diabete mellito e sindrome metabolica	10. ipertensione in gravidanza o eclampsia
11. attività lavorativa stressante	12. fumo
13. menopausa	

Tabella 3: FdR per le malattie cardiovascolari (2)

1. sesso maschile	2. età (M>55 aa; F> 65 aa)
3. familiarità per cardiopatia ischemica giovanile in parenti di primo grado (< 65 aa nelle donne e < 55 aa negli uomini)	4. obesità addominale (circonferenza addome > 102 cm nel maschio e > 88 cm nella femmina)
5. fumo	6. ipertensione arteriosa
7. <u>dislipidemia</u> : -Colesterolo totale > 190 mg/dl -HDL < 40 mg/dl nel maschi e < di 46 mg/dl nella femmina -LDL > 115 mg/dl -Ipertrigliceridemia: trigliceridi > 170 mg/dl	Alterata glicemia a digiuno: Glicemia 102-125 mg/dl a digiuno oppure Glicemia da carico alterata (glicemia superiore a 200mg/dl 2 ore dopo 75 mg di glucosio orale)
8. diabete m. (che aumenta il rischio in modo indipendente, con potenza maggiore dei singoli FdR)	



Per il calcolo del rischio cardiovascolare non bastano però solo i cofattori di rischio eventualmente presenti, ma bisogna tener conto della presenza di eventuali danni d'organo subclinici (ricercabili con vari esami strumentali e di laboratorio) o di condizioni patologiche associate già clinicamente manifeste. Questi infatti aumentano il rischio cardiovascolare molto di più di un singolo fattore di rischio perché sono segno evidente di alterazioni patologiche che i fattori di rischio hanno indotto sugli organi bersaglio.

Tabella 4: Segni di danni d'organo subclinici che influenzano la prognosi dei soggetti ipertesi (2)

1. ipertrofia ventricolare sinistra (documentata con ECG o con ecocardiogramma).	2. aterosclerosi carotidea con ispessimento miointimale > 0.9 mm documentato all'eco carotidea.
3. lieve aumento della creatinina serica: 1.3-1.5 mg/dl nel maschio 1.2-1.4 mg/dl nella femmina oppure riduzione della Clearance della Creatinina (< 60ml/min)	4. microalbuminuria -30-300 mg/24 ore -rapporto albumina/creatinina > 2.2 nel maschio e 3.1 nella femmina
5. Indice di Winsor (indice pressorio caviglia/braccio) < 0,9	

Tabella 5: Patologie o condizioni cliniche (cardiovascolari o renali) associate alla ipertensione(2)

1. cardiopatie coronariche (infarto miocardico, angina, rivascolarizzazione coronarica, scompenso cardiaco)	2. malattie cerebrovascolari (ictus ischemico o emorragico, ischemia cerebrale transitoria)
3. nefropatie (creatinina > 1.5 nel maschio e 1.4 nella femmina, proteinuria > 300 mg/24 ore)	4. vasculopatie periferiche (aneurisma dissecante, arteriopatie sintomatiche)
5. retinopatia ipertensiva avanzata (emorragie, essudati, papilledema)	

Una volta confermate o escluse tutte le caratteristiche sopra esposte si potrà fotografare il rischio del singolo paziente utilizzando la tabella del rischio cardiovascolare globale sotto riportata (TABELLA 6).

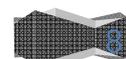


Tabella 6: carta del rischio cardiovascolare (2)

PRESSIONE ARTERIOSA (mmHg)					
Altri fattori di rischio, danno d'organo o presenza di patologia	Normale PAS 120 - 129 o PAD 80 - 84	Normale-alta PAS 130 - 139 o PAD 85 - 89	GRADO 1 PAS 140 - 159 o PAD 90 - 99	GRADO 2 PAS 160 - 179 o PAD 100 - 109	GRADO 3 PAS \geq 180 o PAD \geq 110
Nessun fattore di rischio aggiunto	Rischio nella media	Rischio nella media	Rischio aggiuntivo basso	Rischio aggiuntivo moderato	Rischio aggiuntivo elevato
1 - 2 fattori di rischio aggiuntivi	Rischio aggiuntivo basso	Rischio aggiuntivo basso	Rischio aggiuntivo moderato	Rischio aggiuntivo moderato	Rischio aggiuntivo molto elevato
\geq 3 fattori di rischio, Sindrome Metabol, danno d'organo o diabete	Rischio aggiuntivo moderato	Rischio aggiuntivo elevato	Rischio aggiuntivo elevato	Rischio aggiuntivo elevato	Rischio aggiuntivo molto elevato
Malattia CV o renale	Rischio aggiuntivo molto elevato	Rischio aggiuntivo molto elevato	Rischio aggiuntivo molto elevato	Rischio aggiuntivo molto elevato	Rischio aggiuntivo molto elevato

Legenda:

Rischio basso: Rischio di eventi Cardiovascolari a 10 anni **< 10%**

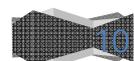
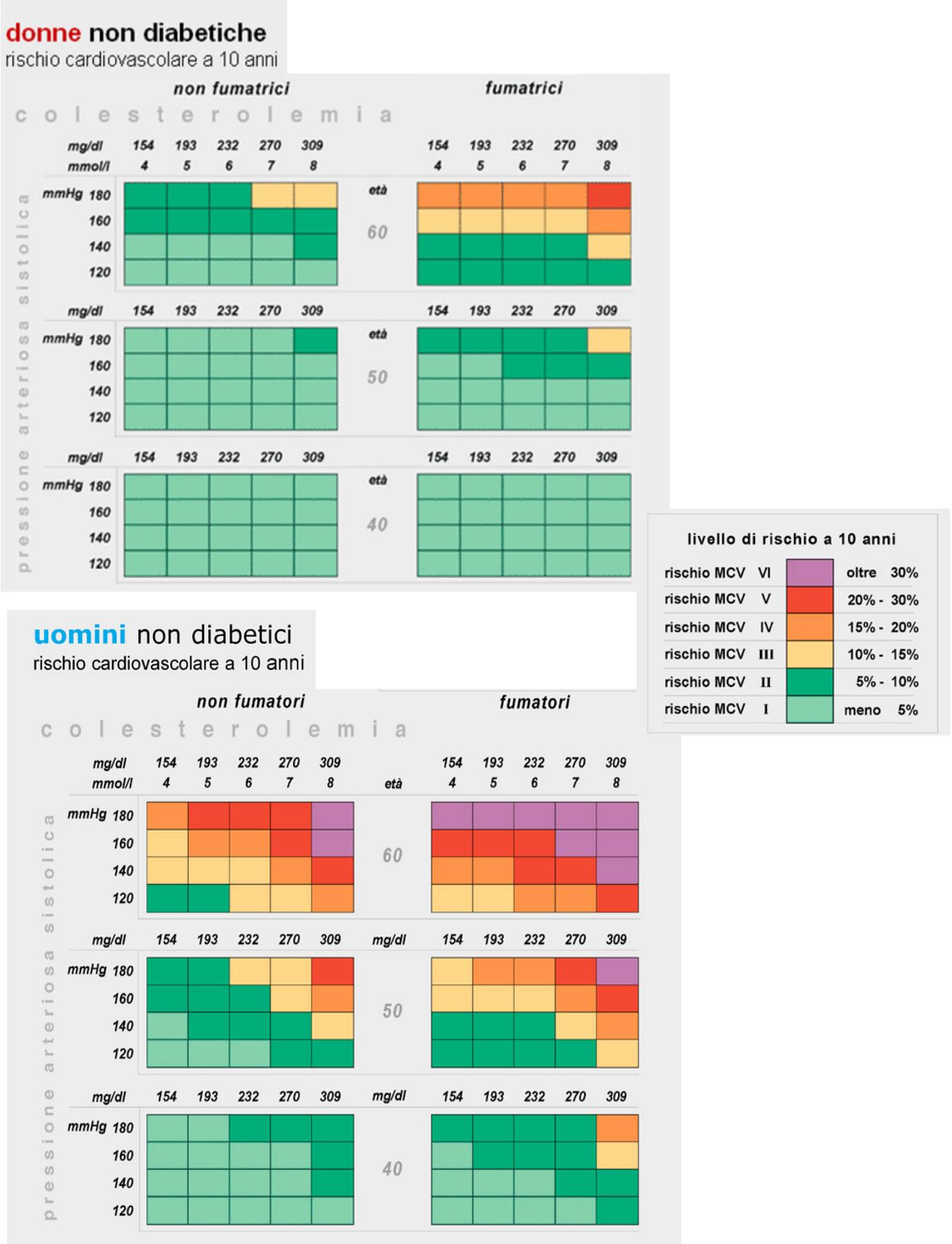
Rischio moderato: Rischio di eventi Cardiovascolari a 10 anni **tra 10 e 20 %**

Rischio elevato: Rischio di eventi Cardiovascolari a 10 anni **tra 20 e 30 %**

Rischio molto elevato: Rischio di eventi Cardiovascolari a 10 anni **> 30%**

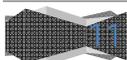
Questi dati sono stati estrapolati dallo studio di Framingham. I dati di Framingham si basano su una popolazione anglosassone che non condivide lo stesso livello basale di rischio delle "popolazioni mediterranee", che risulta generalmente inferiore. Per questo, per una corretta stratificazione del paziente italiano sono state elaborate dal ISS (Istituto Superiore della Sanità) analoghe carte del rischio adattate alla realtà del nostro paese, che vengono sotto riportate (<http://www.cuore.iss.it>).

Figura 1: tabelle del rischio ISS



SINTESI:

1. Di fronte ad un' IA di nuova diagnosi bisognerà sempre confermarla con più misure in diversi giorni ed escludere una reazione d'allarme (Ipertensione da camice bianco o ipertensione clinica isolata, vedi sotto).
2. Una volta confermata andrà categorizzata (normale/alta, grado 1, grado 2 o grado 3 o IA sistolica isolata, sempre grado 1, 2 o 3).
3. Andranno escluse cause di IA secondaria (vedi dopo) ed andranno ricercati i FdR (sia con la visita e l'anamnesi; sia con il laboratorio, sia con gli esami strumentali, vedi capitolo 3).
4. Andranno ricercate eventuali condizioni cliniche associate.
5. Andrà calcolato il rischio CV globale.
6. Solo a questo punto, calcolato il rischio bisognerà decidere la terapia farmacologica e il livello di pressione che si vuole raggiungere con la terapia in accordo con il paziente.
7. Nella scelta del farmaco andranno tenuti in considerazione tutti i punti sopra riportati e le indicazioni cliniche e laboratoristiche grazie alle quali sarà possibile ritagliare la miglior terapia per il controllo dell'IA e per ridurre il rischio cardiovascolare.



Capitolo 3- Diagnosi e inquadramento clinico

La diagnosi di ipertensione deve essere effettuata considerando la media di ripetute misurazioni della pressione arteriosa (PA) clinica eseguite dal medico o da altro personale sanitario nell'arco di diverse settimane.

3.1 Misurazione della pressione arteriosa

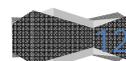
La misurazione può essere eseguita con sfigmomanometro (a mercurio o aneroidi) o con apparecchi semi automatici o automatici. A seconda delle circostanze nelle quali viene effettuata la misurazione si parla di:

- 1. Pressione arteriosa clinica (office blood pressure).** E' la misurazione eseguita dal medico o da altro personale sanitario. Costituisce il riferimento per l'inquadramento diagnostico e per le successive scelte terapeutiche.
- 2. Pressione arteriosa domiciliare (home blood pressure o self blood pressure).** E' la misurazione eseguita a domicilio dal paziente stesso (automisurazione) o da un familiare. Lo sviluppo di apparecchi elettronici semiautomatici o automatici ha reso più facile negli ultimi anni la misurazione in ambiente domiciliare.
- 3. Monitoraggio pressorio delle 24 ore (ambulatory blood pressure measurement).** L'andamento dei valori pressori durante tutte le 24 ore possono essere conosciuti solo con l'impiego di strumenti automatici portatili che sono in grado di effettuare la misurazione ad intervalli programmati per tutte le 24 ore

La pressione arteriosa clinica è il punto di riferimento per la diagnosi mentre gli altri due approcci sono utili per caratterizzare il paziente e la sua risposta alla terapia.

Tabella 7: Valori di normalità per le varie modalità di misurazione (1)

	Sistolica (mmHg)	Diastolica (mmHg)
Pressione arteriosa clinica		
Popolazione generale	<140	<90
DM, CAD, CKD, CVD	<130	<80
Pressione arteriosa domiciliare	<130-135	<85
Monitoraggio pressorio 24 ore		
Media delle 24-ore	<125-130	<80
Media del giorno	<130-135	<85
Media della notte	<120	<70
DM=diabete mellito; CAD=coronaropatia; CKD=danno renale cronico; CVD=malattia cerebrovascolare		



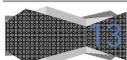
1. MISURAZIONE CON LO SFIGMOMANOMETRO (*Pressione arteriosa clinica*)

In considerazione dell'ampio numero di fattori che influenzano la PA e delle potenziali conseguenze per il paziente di una diagnosi errata, le linee guida della Società Europea dell'Ipertensione e della Società Europea di Cardiologia raccomandano di ripetere la misurazione in occasione di ripetute visite ambulatoriali prima di porre la diagnosi di IA.

La BHS e il JNC-7 raccomandano di eseguire 2 misurazioni, separate da almeno due minuti, per visita, con una frequenza di una volta al mese per almeno sei mesi. La maggioranza degli studi clinici randomizzati ha applicato questo approccio eseguendo la misurazione più volte in occasione di due o più visite.

Raccomandazioni per la misurazione suggerite dalla Società Europea di Cardiologia (3)

- A) Prima di misurare la PA occorre permettere al paziente di rimanere a riposo, in posizione seduta, per un breve periodo (almeno 5 minuti) in un ambiente tranquillo a una temperatura confortevole, a 30 minuti di distanza dall'ultima sigaretta o dall'assunzione di caffeina, appoggiato ad uno schienale e col braccio su un tavolo; si deve avvisare il paziente di non parlare prima e durante la misurazione e di non tenere le gambe accavallate.
- B) Eseguire almeno due misurazioni a distanza di 1-2 minuti; eseguire una terza misurazione se le prime due sono molto diverse tra loro.
- C) Utilizzare bracciali di dimensioni adeguate per evitare sovrastima o sottostima dei valori pressori registrati: secondo la BHS devono essere disponibili un bracciale standard con una camera d'aria che misuri 12x26 cm per le braccia della maggioranza degli adulti, un bracciale grande con una camera d'aria di 12x40 cm per gli obesi e un bracciale piccolo con una camera d'aria di 12x18 cm per gli adulti magri.
- D) Utilizzare un supporto per il braccio per evitare che il paziente compia uno sforzo fisico e posizionare sempre il bracciale al livello del cuore qualunque sia la posizione del paziente.
- E) Sgonfiare il bracciale ad una velocità di 2mmHg per battito per compensare differenze di frequenza cardiaca.
- F) Registrare le fasi di Korotkoff: I fase (comparsa dei toni) corrisponde alla PAS; V fase (scomparsa definitiva dei toni) corrisponde alla PAD. Nei bambini sotto i 13 anni, nelle donne in gravidanza, nei pazienti con vasodilatazione periferica e negli anziani è possibile udire i toni di Korotkoff fino a valori pressori molto bassi (<10 mmHg). In queste situazioni i valori di PAD devono essere considerati quelli corrispondenti alla fase IV (smorzamento dei toni). Comunemente la differenza di pressione tra la IV e la V fase è inferiore a 5 mmHg.
- G) La prima volta eseguire una misurazione della PA su entrambe le braccia e se la differenza di pressione tra le due braccia è > 20 mmHg per la sistolica e >10 mmHg per la diastolica scegliere il braccio con la PA più elevata.
- H) Ripetere la misurazione 1 e 5 minuti dopo la assunzione della posizione eretta negli anziani, nei diabetici e quando sia sospettabile ipotensione ortostatica.
- I) Misurare la frequenza cardiaca con la palpazione del polso per almeno 30 secondi dopo la seconda misurazione.
- L) Nella fase iniziale dell'approccio terapeutico le misurazioni vanno effettuate 2 volte al giorno (mattina e sera, prima di assumere farmaci e mangiare) per 7 giorni, avendo cura di ripetere 2 volte ciascuna misurazione per ogni sessione; il primo giorno delle misurazioni non deve essere considerato nella media dei valori; per il follow-up a lungo termine basta una sessione di 2 misurazioni (sempre mattina e sera) una volta alla settimana.



Scelta dell'apparecchio

Ad oggi sono in uso due tipi di sfigmomanometri, quello a mercurio e quello aneroido. Gli strumenti a mercurio sono affidabili e hanno bisogno della ricalibrazione periodica come gli strumenti aneroidi. Tuttavia sulla Gazzetta Ufficiale n.245 del 18 ottobre scorso è stato pubblicato il decreto 30 luglio 2008 del Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali "Recepimento della direttiva 2007/51/CE, che modifica la direttiva 76/769/CEE per quanto riguarda le restrizioni alla commercializzazione di alcune apparecchiature di misura contenenti mercurio". **Il decreto entrerà in vigore a partire dal 3 aprile 2009.** Si legge all'art.1 che "all'allegato al decreto del Presidente della Repubblica 10 settembre 1982, n.904, come modificato dall'art.12 della legge 25 febbraio 2008 n.34 e dal decreto del Ministero della salute del 30 maggio 2007, è aggiunto il punto «16-bis Mercurio»" che dispone: "il mercurio non può più essere commercializzato nei termometri per la misurazione della temperatura corporea e in altre apparecchiature di misura destinate alla vendita al grande pubblico (manometri, barometri, sfigmomanometri, termometri diversi da quelli per la misurazione della temperatura corporea)".

Questa restrizione non si applica alle apparecchiature di misura risalenti a più di 50 anni prima del 3 ottobre 2007 e ai barometri fino al 3 ottobre 2009. "Entro il 3 ottobre 2009 la Commissione europea esaminerà poi la disponibilità di alternative affidabili e più sicure che siano tecnicamente ed economicamente realizzabili per gli sfigmomanometri e le altre apparecchiature di misura contenenti mercurio utilizzati nel settore sanitario e per altri usi industriali e professionali.

2. MISURAZIONE CON APPARECCHI SEMIAUTOMATICI (misurazione domiciliare)

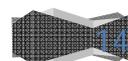
In generale, le raccomandazioni per l'automisurazione della PA sono simili a quelle per la misurazione della PA in ambiente clinico (3,4), ma ci sono alcuni punti che devono essere sottolineati:

- L'automisurazione della PA a domicilio è una pratica che deve essere eseguita ed interpretata sotto la supervisione del medico, non deve essere eseguita dai pazienti su loro iniziativa senza controllo medico;
- Può essere eseguita se l'andamento delle misurazioni non è omogeneo e si osserva un'alta variabilità tra le misurazioni;
- Rappresenta uno strumento per raccogliere informazioni più dettagliate riguardo al controllo pressorio del paziente e la sua compliance alla terapia;
- E' preferibile usare apparecchi dotati di memoria, poiché i diari dei pazienti possono essere inaffidabili ed influenzati da fattori psicologici.
- La scelta dell'apparecchio deve essere guidata dal medico onde evitare apparecchi inaffidabili acquistati sul libero mercato, (5).

Scelta dell'apparecchio

Il mercato degli apparecchi per automisurazione è molto florido, ma non tutti gli strumenti forniscono misurazioni accurate.

La normativa in vigore non prevede una validazione clinica dell'apparecchio e non richiede che i dati relativi alla validazione (anche se sono stati effettuati) siano riportati sulla confezione. Tuttavia, per avere la certezza del risultato, l'accuratezza dello strumento deve essere testata e provata non solo basandosi sulle affermazioni dei produttori, ma attraverso studi di validazione indipendenti, i cui risultati siano stati pubblicati su riviste sottoposte alla revisione di esperti (6). L'Unione Europea raccomanda una valutazione clinica indipendente degli apparecchi per la misurazione della PA in



base a protocolli internazionalmente riconosciuti e proposti da Associazioni scientifiche (7-10). A questo fine, il Gruppo di Studio sul Monitoraggio della Pressione Arteriosa dell'ESH ha recentemente pubblicato un protocollo semplificato per facilitare il processo di valutazione (9). Un elenco degli apparecchi per la misurazione della PA che sono stati oggetto di validazione è stato pubblicato e aggiornato nel corso degli anni (6,10-11). Queste informazioni possono essere ottenute da siti web come quello della BHS (12) e dell'European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring (www.dableeducational.org) (13). Un ulteriore sviluppo in questo settore è rappresentato dalla recente proposta di una validazione integrata di apparecchi automatici che comprenda non solo la valutazione della loro accuratezza, ma anche la valutazione della loro praticità e applicabilità nella vita quotidiana. Nei siti riportati l'elenco degli strumenti validati (indicati come "raccomandati"): <http://www.dableeducational.org/>. In lingua italiana: <http://www.pressionearteriosa.net/>

Fino ad oggi nessun apparecchio da polso è stato giudicato valido secondo i protocolli internazionali per cui l'uso di questi ultimi va al momento scoraggiato.

Fattori che influenzano l'automisurazione

Numerosi fattori possono influenzare l'accuratezza dell'automisurazione della PA. Come dimostrato da studi che hanno confrontato i valori di PA riferiti dai pazienti nei loro diari con quelli registrati nella memoria dell'apparecchio, spesso le misurazioni della PA ottenute dai pazienti sono inaffidabili, (14). Molti pazienti tendono a riferire valori pressori più bassi o ad eliminare le misurazioni che si ritengono non ricadenti nei valori abituali. Gli strumenti dotati di memoria hanno il potenziale vantaggio di ridurre le interferenze dovute alle aspettative dell'osservatore. Tuttavia questi apparecchi sono più costosi, ed è necessario connetterli ad una stampante o ad un personal computer, anche se recentemente si sono resi disponibili strumenti in grado di calcolare la media delle misurazioni in memoria e di mostrarla direttamente.

Ci si attende che i medici sottopongano i loro pazienti ad un adeguato addestramento sull'uso degli apparecchi per l'automisurazione, sulla procedura di misurazione della PA, sulle possibili variazioni della PA in risposta agli stimoli psicologici, sulle necessità di un'adeguata manutenzione dell'apparecchio e, ancora più in generale, sulle caratteristiche dell'IA e sulla sua gestione. Informazioni scritte devono essere disponibili per quei pazienti che sono ansiosi di avere maggiori informazioni sull'ipertensione e l'automisurazione. (15)

La PA varia con le stagioni, essendo più alta durante l'inverno e più bassa in estate, e queste variazioni devono essere prese in considerazione nell'interpretazione dell'automisurazione della PA su lunghi periodi nei singoli pazienti. (16)

2b. Limiti di normalità

Come descritto in tabella 7, la soglia di 135/85 mmHg recentemente proposta dal Gruppo di Studio dell'ESH (6) e dalle Linee Guida ESH/ESC del 2007 (17) per l'IA valutata usando l'automisurazione è uguale a quella suggerita per la media diurna ottenuta con il monitoraggio ambulatorio delle 24 ore. (18-19)

La definizione dei valori di normalità ed anormalità per la PA automisurata a domicilio si basa su solide evidenze provenienti da numerosi studi. Non sono ancora disponibili evidenze per fare raccomandazioni sugli intervalli pressori intermedi tra "normale" ed "anormale", o per raccomandazioni riguardo al raggiungimento di target pressori più bassi nei pazienti ad alto rischio,

come quelle fatte per le misurazioni della PA misurata nello studio medico. Si deve tuttavia sottolineare che i valori suggeriti sono solo una guida alla “normalità” e che valori “ottimali” più bassi possono essere più indicati in pazienti il cui profilo di fattori di rischio totali è alto e nei quali sia presente una patologia concomitante, come il diabete mellito.

Indicazioni cliniche

Identificare quali siano le applicazioni dell'automisurazione della PA è considerato un “work in progress”, poiché i dati scientifici si ottengono in parallelo all'utilizzo sempre più ampio di questa tecnica. Benché l'uso dell'automisurazione della PA debba essere incoraggiato in ogni paziente con PA borderline o alta, indicazioni più rigorose per il suo uso clinico sono le seguenti:

- Sospetta ipertensione da camice bianco o clinica isolata
- Sospetta ipertensione mascherata
- Anziani
- Gravidanza
- Diabete
- Ipertensione resistente ai farmaci

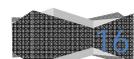
L'automisurazione deve essere **scoraggiata** se:

- § Causa ansia al paziente
- § Induce ad automodificazioni del trattamento

Vantaggi dell'automisurazione:

- Permette un'efficace valutazione della risposta a lungo termine ai farmaci antipertensivi al di fuori dello studio medico.
- E' l'unico modo di valutare efficacemente la variabilità della PA in diverse condizioni di vita quotidiana nel lungo periodo.
- Riduce le visite mediche.
- Aumenta la capacità decisionale del Medico
- Riduce il cambio improprio di terapia: quando il cambio è improprio si riduce il beneficio della terapia.
- Riduce il ricorso al monitoraggio delle 24 ore, tecnica impegnativa che richiede tempo e l'ausilio di Infermiere e Medico.
- Riduce il ricorso immotivato al Pronto Soccorso per un rialzo pressorio occasionale.
- Comporta una ricaduta sull'Educazione Sanitaria del paziente iperteso, in quanto aumenta la propria consapevolezza e compliance, **(20)**.

Per comprendere queste ricadute favorevoli è utile pensare al “modello diabete” nell'ambito del quale da anni è diffusa e incoraggiata l'automisurazione della glicemia, che comporta spesso l'autogestione della terapia e rende comunque il paziente parte attiva nella cura a lungo termine.



Sintesi : Automisurazione domiciliare

Raccomandare l'uso di strumenti semiautomatici validati (<http://www.dableducational.org/>)

Istruire il paziente a eseguire correttamente la misurazione

Evitare un numero eccessivo di misurazioni e consigliare di effettuare alcune misurazioni prima dell'assunzione della terapia antiipertensiva

Informare il paziente che i valori rilevati con la misurazione domiciliare sono più bassi di quelli rilevati in ambulatorio

Fornire al paziente istruzioni sulla necessità di riportare correttamente al medico i valori rilevati e di non modificare spontaneamente lo schema terapeutico

3. IL MONITORAGGIO PRESSORIO DELLE 24 ORE (misurazione ambulatoriale)

Il monitoraggio pressorio ambulatoriale delle 24 ore permette la registrazione automatica di valori pressori durante una intera giornata, mentre il paziente è dedito alle sue attività. Durante la giornata del monitoraggio il paziente dovrà compilare un diario delle attività giornaliere perché queste possono influenzare i valori pressori.

Gli apparecchi di solito non sono applicati dal medico che ha in cura il paziente. È opportuno che il paziente venga indirizzato presso centri dove sono impiegati apparecchi che rispettino i criteri di validazione. I risultati delle validazioni sono riportati sul sito: <http://www.dableducational.org/> e sul sito italiano <http://www.pressionearteriosa.net/>

Anche se la diagnosi di IA dovrebbe basarsi sui valori di PA rilevati con lo sfigmomanometro le informazioni fornite dal monitoraggio delle 24 ore hanno rilevanza clinica e prognostica nei pazienti ipertesi trattati e non trattati.

Il monitoraggio pressorio delle 24 ore è particolarmente utile se:

- E' stata rilevata variabilità dei valori pressori a visite diverse
- Si rilevano elevati valori di PA in ambulatorio in pazienti a basso rischio cardiovascolare
- E' presente marcata discrepanza tra valori misurati in ambulatorio e valori automisurati a casa
- Si sospetta resistenza al trattamento
- Si sospettano episodi di ipotensione posturale
- Si sospetta pre-eclampsia in gravidanza

I valori di normalità pressoria del monitoraggio sono diversi da quelli misurati con lo sfigmomanometro (Tabella 1).

SINTESI: Se si consiglia il monitoraggio pressorio delle 24 ore si deve:

Impiegare strumenti validati (<http://www.dableducational.org/>)

Impiegare bracciali di dimensioni appropriate e confrontare i valori ottenuti all'inizio del monitoraggio con quelli sfigmomanometrici (differenza deve essere <5 mmHg)

Programmare le misurazioni ad intervalli non >30 min

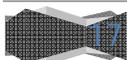
Istruire il paziente ad eseguire un'attività fisica normale durante le 24 ore, e a mantenere il braccio disteso durante le misurazioni.

Annotare su un diario le attività inusuali, e la durata del sonno.

Ripetere il monitoraggio se si hanno meno del 70% delle misurazioni programmate

Ricordare che i valori rilevati con il monitoraggio sono più bassi di quelli rilevati in ambulatorio

Le decisioni cliniche devono basarsi sui valori medi delle 24 ore, del giorno e della notte. Altre informazioni derivabili dal monitoraggio sono utili solo in ambito di ricerca



3.2 Anamnesi dei pazienti ipertesi

Elementi da raccogliere all'anamnesi essenziali per la valutazione del rischio cardiovascolare globale del paziente e per la scelta di una terapia antipertensiva:

1. Durata dell'ipertensione e **valori pressori** rilevati in precedenza.

2. Indagine sulla **terapia antipertensiva precedente** (tipo di farmaco/i, se era efficace e se ha dato effetti indesiderati).

3. Identificazione di condizioni che possano potenziare l'ipertensione o suggerirne la **secondarietà**:

- Storia familiare di nefropatia (rene policistico)
- Malattia renale, infezioni delle vie urinarie, ematuria, abuso di analgesici (malattie del parenchima renale)
- Anamnesi farmacologica per sostanze che possono aumentare la PA (contraccettivi orali, liquirizia, spray nasali, carbenoxolone, cocaina, anfetamine, steroidi, antiinfiammatori non steroidei, eritropoietina, ciclosporina)
- Episodi di sudorazione, cefalea, stato d'ansia, palpitazioni (feocromocitoma)
- Episodi di astenia muscolare e tetania (iperaldosteronismo)

4. Fattori di rischio e comorbilità:

Fattori di Rischio: vedi Capitolo 2 e Tabella 2

Comorbilità: storia clinica di cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, malattia cerebrovascolare o vascolare periferica, malattia renale, diabete mellito, gotta, dislipidemie, asma e malattie broncostruttive, apnee notturne.

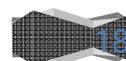
5. Individuazione dei sintomi indicativi di danno d'organo:

- SNC e occhio: cefalea, vertigini, alterazioni del visus, attacchi ischemici transitori, deficit motori e/o sensitivi
- Cuore: palpitazioni, dolore toracico, dispnea, edemi declivi.
- **Rene:** sete, poliuria, nicturia, ematuria.
- Arterie periferiche: estremità fredde, claudicatio intermittens.

6. Valutazione di fattori individuali (personalità), **psicosociali ed ambientali** (come l'ambiente di lavoro), della **situazione familiare** e del **substrato culturale** del paziente; tali fattori possono influenzare il decorso ed il risultato della terapia antipertensiva.

7. Valutazione di sintomi e condizioni suggestive di ipertensione secondaria

- **Esordio:** Una causa identificabile di ipertensione è più probabile quando l'ipertensione insorge in un soggetto giovane (al di sotto dei 30 anni), si aggrava rapidamente, si



presenta come ipertensione maligna o accelerata (>180/110 mmHg con edema della papilla o emorragie retiniche) o risponde poco al trattamento.

- Storia di sintomi e segni suggestivi di ipertensione secondaria:
 - Ansia, sudorazione, cardiopalmo, pallore, tremore, possono suggerire la presenza di ipertiroidismo.
 - Crampi muscolari sono comuni nell' iperaldosteronismo.
 - Ipotensione ortostatica, cefalea, cardiopalmo, pallore sono segni potenziali di un feocromocitoma.
 - Osteoporosi, obesità tronculare, faccia a luna piena, strie rubre, debolezza muscolare, irsutismo, iperglicemia sono segni potenziali di Cushing
 - Presenza in famiglia di malattie renali (rene policistico).
 - Anamnesi positiva per infezioni urinarie, ematuria, abuso di analgesici (malattia parenchimale renale).
 - Uso o abuso di farmaci o sostanze che possono aumentare la pressione arteriosa (FANS, Steroidi, Alcool, Amfetamine, Anestetici, Caffaina, Cocaina, Ciclosporina, Eritropoietina, Liquirizia, IMAO, Contraccettivi orali, Decongestionanti nasali o broncodilatori, Cessazione improvvisa di terapia con β bloccanti o clonidina). Tra questi i farmaci che più frequentemente possono interferire con la pressione arteriosa sono i FANS (farmaci più venduti). L'indometacina ha dimostrato di avere l'impatto più marcato sulla pressione arteriosa, mentre l'aspirina ha il minor effetto. Una metanalisi di 54 trials ha concluso che i FANS aumentano mediamente la pressione arteriosa di 1.1 mmHg nei pazienti normotesi e di 3.3 mmHg negli ipertesi.
8. Condizioni sia fisiologiche che patologiche che possono interferire con il trattamento o potenziare l'ipertensione (ansia, attacchi di panico, dolore, gravidanza, fumo, "sleep apnea", l'obesità sono condizioni spesso coesistenti con l'ipertensione). È importante riconoscere la presenza di tali condizioni in quanto il loro trattamento può migliorare il controllo dell'ipertensione.

3.3 Esame obiettivo dei pazienti ipertesi

L'esame obiettivo deve essere volto a cercare:

1. Segni di danno d'organo o condizioni cliniche associate
2. Segni suggestivi di ipertensione secondaria
3. Misure antropometriche

1. Segni di danno d'organo o di condizioni cliniche associate

Danno d'organo cardiaco: l'esame obiettivo cardiaco valuta in prima istanza la presenza di alterazioni del ritmo e della frequenza cardiaca. Extrasistoli o fibrillazione atriale sono più comuni in caso di ipertrofia ventricolare sinistra. La cardiopatia ipertensiva è infatti la principale causa di fibrillazione atriale.

L'ispezione cardiaca può segnalare la presenza di alterazioni dell'*itto* apicale (sede e caratteristiche)

All'auscultazione in un paziente iperteso è comune rilevare un **rinforzo del II tono aortico**, specialmente in caso di pressione diastolica > 110 mmHg. Un **IV tono** suggerisce di solito la presenza di ipertrofia miocardica mentre la presenza di un **III tono** è spesso un indice accurato ed attendibile di ridotta contrattilità miocardica specie se associato ad altri reperti indicativi di insufficienza cardiaca sia obiettivi (edemi declivi, rumori umidi all'ascoltazione del torace), che anamnestici (nicturia, dispnea parossistica notturna, ortopnea).

La ricerca dei segni di scompenso cardiaco a completata, oltre che con l'esame obiettivo del torace (rumori di *stasi polmonare*), ricercando la presenza di **turgore giugulare** o di **edemi declivi**.

Vasculopatia periferica: Tutti i polsi periferici dovranno essere palpati. La **vasculopatia periferica** può essere indicata da: assenza, riduzione o asimmetria dei polsi periferici, estremità fredde e lesioni schemiche cutanee. Si dovranno ricercare le differenze dei polsi tra i due lati, e la presenza di pulsazione addominale che può essere indice della presenza di un aneurisma aortico. Oltre all'aorta addominale ed alle arterie renali dovranno essere ascoltati i polsi femorali e carotidei alla ricerca di soffi.

Danno d'organo neurologico: in assenza di un pregresso stroke l'EO neurologico può essere negativo e si deve di solito ricorrere ad una valutazione laboratoristica e strumentale. Tuttavia è importante ricercare eventuali deficit neurologici motori e/o sensitivi periferici, segni di danno sottocorticale indicativi di encefalopatia vascolare cronica (segno del musus, riflesso palmo-mentoniero, riflesso glabellare). Tra queste sono comprese la valutazione delle funzionalità cognitive, la ricerca dei segni di danno sottocorticale indicativi di encefalopatia vascolare cronica e la ricerca di deficit neurologici in pazienti nei quali si sospetti la presenza di TIA o stroke.

Danno d'organo renale: l'esame obiettivo non è di particolare aiuto.

Fondo dell'occhio: Una considerazione a parte è da riservare invece all'esame del **fondo dell'occhio** che viene considerato parte dell'esame obiettivo.

Gli elementi da valutare nell'osservazione della retina sono essenzialmente quattro: papilla, vasi retinici, macula e periferia della retina.

Per trovare la **papilla** si segue il decorso dei vasi verso la loro origine. Da notare sono:

- 1) chiarezza dei margini, e eventuale loro sfumatura o rilievo (papilledema);
- 2) colore (pallido=atrofia del nervo ottico) in tutta la sua estensione o in una sola parte;
- 3) caratteristiche della escavazione fisiologica (cup) intorno alla papilla (allargata od approfondita con deviazione del decorso dei vasi sul margine della escavazione come nel glaucoma).

Dei **vasi retinici** vanno osservate:

- 1) le variazioni di calibro arterioso, localizzate o generalizzate;
- 2) il rapporto fra diametro arterioso e diametro venoso;
- 3) le caratteristiche del riflesso arteriolare ed il colore della colonna ematica arteriolare;
- 4) la lunghezza e la tortuosità arteriolare;
- 5) la presenza di alterazioni agli incroci arterovenosi;
- 6) la presenza di elementi patologici sui vasi o lungo il loro decorso (emboli, emorragie, essudati, microaneurismi).

La macula va osservata sempre per ultima perché la sua stimolazione luminosa provoca un immediato restringimento pupillare soprattutto se l'occhio non è stato dilatato con un collirio midriatico.

E' una zona di colorito più scuro situata a circa due diametri papillari temporalmente alla papilla. Al centro della macula è riconoscibile la fovea centralis rappresentata da un punto più chiaro. I vasi sanguigni temporali si inarcano al di sopra ed al di sotto della macula e sono assenti all'interno della macula.

E' una zona con grande rilevanza dal punto di vista della fisiologia della visione, ma che raramente presenta dati morfologici particolari nel caso dell'ipertensione. Talvolta a livello della macula sono visibili emorragie, degenerazioni maculari senili ed essudati di vario significato.

Chiedendo al paziente di guardare in varie direzioni è possibile osservare **la periferia della retina**. Questa è la zona in cui cominciano i distacchi di retina e si possono notare varie alterazioni vascolari. L'esame della retina nell'iperteso viene generalmente limitato al solo polo posteriore.

La retinopatia ipertensiva può essere divisa **secondo Keith Wagener** (1939) in :

- **I° grado**: lieve restringimento arteriolare,
- **II° grado**: comparsa dei segni di sclerosi
- **III° grado**: presenza di emorragie ed essudati
- **IV° grado**: presenza di papilledema

Fundus Oculi: conclusioni

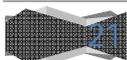
L'esame del fondo oculare fa parte dell'esame obiettivo ma ha un valore predittivo sia positivo che negativo della severità dell'ipertensione piuttosto basso, intorno al 60%. Questo è legato al fatto che le modificazioni dei gradi 1° e 2° sono rilevabili in alta frequenza anche nei soggetti normotesi di età maggiore di 50 anni.

La presenza di una retinopatia di 1° e 2° grado non aiuta quindi nella stratificazione del rischio e non è più considerata indicativa di danno d'organo; le alterazioni retiniche di 3° e 4° grado invece si associano ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari, sono un segno di emergenza ipertensiva (ipertensione maligna).

2. Segni suggestivi di ipertensione secondaria

La ricerca di segni obiettivi indicativi dei più comuni quadri di ipertensione secondaria comprende:

- 1) soffi addominali (stenosi dell'arteria renale), masse addominali (rene policistico)



- 2) soffi precordiali o toracici, discrepanze tra pressione arteriosa agli arti superiori e agli arti inferiori, polsi femorali di ampiezza ridotta o di ritardata comparsa (coartazione dell'aorta o malattia dell'aorta),
- 3) distribuzione del grasso corporeo, facies a luna piena, strie rubre e irsutismo (morbo di Cushing) o neurofibromatosi (feocromocitoma).

3. Misure antropometriche

- Peso corporeo
- Misura della circonferenza addominale a livello della vita in posizione ortostatica. Se questa risulta >102 cm nei maschi e >88 cm nelle femmine e' un predittore di rischio cardiovascolare indipendentemente dal contenuto di grasso totale corporeo. (Questa misura è entrata a fare parte dell'esame obiettivo del paziente anche perchè è di semplice esecuzione e non richiede calcoli aggiuntivi).
- L'indice di massa corporea o BMI (Body Mass Index), indicato dal rapporto tra peso corporeo espresso in Kg ed altezza al quadrato espressa in metri (Tab. 3) e' un altro parametro che comporta un aumento del rischio cardiovascolare.

Sia il sovrappeso corporeo che l'obesità sono accompagnati da un aumento del rischio cardiovascolare mentre il rischio relativo di mortalità è minore per BMI compresi tra 22,5 e 25. Negli uomini il BMI ottimale è 21,6 tra 20-29 anni e 24 tra 70-74 anni. Nelle donne il BMI ottimale è lievemente maggiore (tra 22,2 e 25,7). Il rischio relativo (RR) di mortalità per cause cardiovascolari aumenta significativamente per BMI superiori a 25 negli uomini e 26,5 nelle donne.

Tabella 8: Classificazione dell'obesità e rischio cardiovascolare

Categoria di peso corporeo	BMI	RR	
		Uomini bianchi	Donne bianche
Sotto peso forma	<18,5	1.26	1.36
Normale	18.5-24.9	1.19 – 1.00	1.10 – 1.00
Sovrappeso	25-29.9	1.04 – 1.28	1.07 – 1.21
Obesità I grado	30-34.9	1.32 – 1.66	1.30 – 1.53
Obesità II grado	35-39.9	2.17	1.76
Obesità III grado	>40	2.58	2.00

Condizioni particolari

A) Ipertensione clinica isolata o "da camice bianco"

Rilevabile in circa il 15% della popolazione generale.

Diagnosi

Pressione clinica persistentemente elevata (>140/90 mmHg) in almeno 3 misurazioni.

Normali valori pressori nella giornata (misurazione domiciliare o monitoraggio 24 ore).

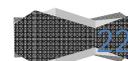
Ricerche da eseguire

Ricerca di fattori di rischio metabolici

Ricerca di danno d'organo

Trattamento

In base al rischio cardiovascolare globale (solo in presenza di elevato rischio)



B) Ipertensione ambulatoria isolata o ipertensione “mascherata”

Prevalenza simile a quella della ipertensione clinica isolata, 12-14% dei soggetti normotesi.

Diagnosi

Pressione clinica normale (<140/90 mmHg)

Elevati valori pressori nella giornata (domiciliare o monitoraggio 24 ore).

3.4 Esami di laboratorio e strumentali per l'identificazione delle principali complicanze e del danno d'organo:

A) ESAMI DI LABORATORIO.

Gli **esami di laboratorio** da effettuare in prima battuta sono ancora oggi oggetto di dibattito. Vi è tuttavia accordo generale che il work-up diagnostico debba essere tanto più esteso quanto più è giovane il paziente e recente lo sviluppo di ipertensione. Di solito gli esami di laboratorio sono piuttosto limitati e di basso costo.

Esami ematici raccomandati

- emoglobina ed ematocrito
- glicemia a digiuno
- colesterolo totale, LDL e HDL
- trigliceridi
- potassiemia
- uricemia
- creatininemia (con calcolo della clearance della creatinina mediante formula di Cockcroft-Gault o MDRD)

Esame delle urine (completato da stick test per microalbuminuria ed analisi del sedimento)

B) ESAMI STRUMENTALI

Per quanto riguarda gli esami strumentali le linee guida ESH/ESC, JNC-7 e dalla BHS prevedono come **esame di routine** solo l'esecuzione di un **Elettrocardiogramma**.

TEST DIAGNOSTICI:**-Esami raccomandati:**

Un ulteriore approfondimento con l'esecuzione di altri test e' indicato quando, in base ai dati clinici, si sospetti un danno d'organo che non e' stato rivelato dalle indagini preliminari o quando si sospetti una natura secondaria dell'ipertensione. In alcuni pazienti l'approfondimento della ricerca di segni di danno d'organo può essere suggerito dal sospetto clinico. In questo caso gli elementi che si ricercano potranno essere di supporto per la decisione di iniziare il trattamento e per la scelta del farmaco. Anche se questi esami non sono considerati di routine, le linee guida ESH/ESC come **test raccomandati** indicano i seguenti esami:

Ecocolordoppler cardiaco
Ecocolordoppler carotideo
Esame del Fundus Oculi
Proteinuria quantitativa (se lo stick per la microalbuminuria è positivo)
Curva da carico del glucosio (se glicemia a digiuno >100 mg/dL)
Monitoraggio pressorio delle 24 ore e misurazione domiciliare della pressione arteriosa.
Indice di Winsor (Pressione arteriosa agli arti inferiori/Pressione arteriosa agli arti superiori)
Misurazione della velocità dell'onda di polso (se c'è disponibilità)

-Esami di approfondimento

Altri esami di approfondimento possono essere impiegati per la ricerca di danno cerebrale, cardiaco, renale, vascolare o nei casi di sospetta **ipertensione secondaria**.

Tabella 9: Test diagnostici per accertare un'etiologia secondaria dell'ipertensione

Malattia sospettata	Test diagnostico
Malattie della tiroide o della paratiroide	TSH, PTH sierico
Malattia renale cronica	Filtrato glomerulare
Malattia di Cushing	Cortisolo urinario, Test di soppressione al desametasone
Coartazione aorta	Angio Tc
Feocromocitoma	Metanefrine e normetanefrine urinarie
Iperaldosteronismo	Aldosterone urinario delle 24 ore. PRA
Ipertensione nefrovascolare	Ecodoppler

Considerazioni sugli esami di laboratorio

A. Glicemia.

La glicemia deve sempre essere valutata in un paziente iperteso. L'ipertensione è infatti associata ad insulino resistenza in circa il 27% dei pazienti e l'ipertensione ha una frequenza doppia nei diabetici rispetto alla popolazione generale.

Nella tabella sono riassunti i criteri della American Diabetes Association per la diagnosi di diabete.

Criteri ADA per la diagnosi di diabete mellito:

1. **Sintomi di diabete mellito più glicemia random a qualsiasi distanza dal pasto > 200 mg/dl.** Per sintomi si intendono poliuria, polidipsia e perdita di peso non altrimenti spiegata
Oppure
2. **Glicemia a digiuno (almeno 8 ore) > 126 mg/dl (confermata)**
Oppure
3. **Glicemia dopo 2 ore dalla curva da carico >200 mg/dl.** La curva da carico deve essere effettuata con 75 g di glucosio sciolto in acqua

Anche se la diagnosi di diabete viene posta al di sopra dei 126 mg/dl dal 2004 i valori normali di glicemia a digiuno sono considerati inferiori ai 100 mg/dl (non più 110 mg/dl). Il gruppo

intermedio di soggetti che, pur non raggiungendo i criteri previsti per la diagnosi di diabete, ha una glicemia al di sopra dei valori normali e' quindi diventato molto piu' ampio. Il gruppo "**alterata glicemia a digiuno**" (impaired fasting glucose, IFG), si caratterizza per avere valori di glicemia ≥ 100 mg/dl (5.6 mmol/l) ma <126 mg/dl (7.0 mmol/l), il gruppo "**ridotta tolleranza al glucosio**" (Impaired Glucose Tolerance, IGT) si caratterizza invece per avere un valore glicemico 2 ore dopo carico di glucosio ≥ 140 mg/dl (7.8 mmol/l) ma <200 mg/dl (11.1 mmol/l).

Se la glicemia a digiuno è maggiore di 100 mg/dl e' consigliabile comunque effettuare il dosaggio della glicemia post prandiale dopo 2 ore e può essere indicata (se la glicemia e' inferiore a 126 mg/dl) una curva da carico (OGTT) (75 g di glucosio disciolto in acqua, 50 g in gravidanza) per poter svelare l'eventuale presenza di diabete.

Sulla base della glicemia a digiuno possono essere stabilite le seguenti categorie:

<ul style="list-style-type: none"> • Glicemia normale: FPG <100 mg/dl (5.6 mmol/l);
<ul style="list-style-type: none"> • Alterata glicemia a digiuno (IFG): FPG 100–125 mg/dl (5.6–6.9 mmol/l);
<ul style="list-style-type: none"> • Diabete mellito: FPG ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) (la diagnosi di diabete deve essere confermata da dosaggi della glicemia a digiuno nei giorni seguenti)

Le corrispondenti categorie sulla base della curva da carico orale di glucosio (OGTT) sono le seguenti:

<ul style="list-style-type: none"> • Normale tolleranza al glucosio = <140 mg/dl (7.8 mmol/l) 2 ore dopo il carico di glucosio;
<ul style="list-style-type: none"> • Ridotta tolleranza al glucosio (IGT) = 140–199 mg/dl (7.8–11.1 mmol/l) 2 ore dopo il carico di glucosio;
<ul style="list-style-type: none"> • Diabete mellito = ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) 2 ore dopo il carico di glucosio (la diagnosi di diabete deve essere confermata da dosaggi della glicemia a digiuno nei giorni seguenti)

La presenza di diabete pone il paziente in una condizione di alto rischio cardiovascolare. Infatti il paziente diabetico ha una probabilità superiore al 20% di sviluppare nei successivi 10 anni un evento non fatale e superiore al 5% di sviluppare un evento fatale.

Il rischio di eventi cardiovascolari fatali aggiustato per l'età è 2 volte maggiore nell'uomo e fino a 5 volte maggiore nella donna diabetica rispetto alla popolazione generale. In particolare la presenza di diabete annulla l'effetto protettivo legato al sesso che rende il rischio CV più basso nella donna rispetto all'uomo.

I pazienti diabetici che abbiano un infarto miocardico acuto hanno poi una sopravvivenza minore, sia al momento dell'infarto (mortalità 2 volte superiore rispetto ai non diabetici), sia a lungo termine (mortalità 3 volte superiore rispetto ai non diabetici). **(1)**

Nel paziente diabetico la presenza di altri fattori di rischio associati è maggiore. Nel paziente diabetico di tipo 2 la prevalenza dell'ipertensione è del 71% ed aumenta fino al 90% se è presente microalbuminuria **(1)**. La coesistenza di ipertensione e diabete raddoppia il rischio di complicanze macrovascolari, quali lo stroke, le malattie coronariche, l'insufficienza cardiaca le malattie vascolari periferiche. Nel diabetico anche l'impatto dei singoli fattori di rischio è amplificato.

I pazienti con IFG o IGT sono ad alto rischio per lo sviluppo di diabete e malattie cardiovascolari e possono essere considerati ad uno stadio intermedio della malattia. Numerosi studi epidemiologici condotti su popolazione non diabetica hanno mostrato che anche valori di glicemia che non raggiungono la soglia per la diagnosi di diabete (126 mg/dl) sono associati ad un aumento del rischio cardiovascolare.

B. Colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi.

Anche la valutazione dell'assetto lipidico (colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi) è indispensabile per un corretto inquadramento del rischio cardiovascolare.

È considerato fattore di rischio il rilievo di colesterolo totale > 190 mg/dL, LDL > 115 mg/dL, HDL < 40 mg/dL per maschi e HDL < 46 mg/dL per femmine e trigliceridi > 150 mg/dL.

Circa l'80% della diversa mortalità per cardiopatia ischemica tra le popolazioni di vari paesi è attribuibile ai diversi livelli di colesterolo serico. Una forte relazione tra cardiopatia ischemica e colesterolo plasmatico è presente per valori di colesterolo totale superiori a 180 mg/dl. In particolare un aumento del colesterolo serico totale aumenta il rischio di malattia coronarica di 1,9 volte nell'uomo e di 1,8 volte nella donna.

Il beneficio nella diminuzione dei valori di colesterolo serico totale e di colesterolo LDL (*Low Density Lipoprotein*) è stato fortemente dimostrato dai più recenti clinical trials condotti con l'impiego di statine. In quattro grandi trial la terapia con statine ha ridotto la mortalità, il rischio di sindromi coronariche acute (infarto ed angina instabile), di procedure di rivascolarizzazione coronariche e di stroke. La riduzione del rischio si è verificata in tutti i gruppi studiati, indipendentemente dal fumo di sigaretta, dall'ipertensione, dalla presenza di diabete, dal sesso, dall'età e indipendentemente dai valori di colesterolo HDL (*High Density Lipoprotein*). Una riduzione del colesterolo totale del 20%, (LDL del 28%) riduce del 31% il rischio di CAD a 5 anni e del 21% la mortalità totale. (90)

L'ipertrigliceridemia è un fattore di rischio meno importante rispetto al colesterolo. Secondo l'ATP (*Adult Treatment Panel*) III i livelli sierici di trigliceridi possono essere classificati in *normali* (inferiori a 150 mg/dl), *borderline-elevati* (150-199 mg/dl), *elevati* (200-499 mg/dl) e *molto elevati* (oltre 500 mg/dl).

Secondo una metanalisi di 17 studi prospettici condotti su un totale di 57000 pazienti il rischio cardiovascolare aumenta di 1.14 negli uomini e di 1.37 nelle donne per un aumento dei trigliceridi di 88 mg/dl (1mmol/L). La riduzione di eventi cardiovascolari associata alla riduzione dei valori di trigliceridi che è stata osservata in alcuni studi condotti su pazienti con nota CAD, potrebbe essere legata alla contemporanea correzione di altre condizioni responsabili della ipertrigliceridemia, quali l'eccessivo introito alimentare di alcool o di carboidrati (60% dell'introito energetico), l'uso di cortisonici o di estrogeni, diabete mellito tipo 2 o insufficienza renale cronica, tutte condizioni che devono sempre, in prima battuta, essere ricercate del medico di fronte ad un paziente con ipertrigliceridemia.

C. Potassiemia

La presenza di ipopotassiemia con dieta normosodica ed in assenza di terapia diuretica è un elemento di sospetto per la presenza di iperaldosteronismo.

D. Uricemia

La presenza di iperuricemia è utile per le ripercussioni a livello terapeutico che tale rilievo impone (evitare terapia diuretica).

NOTA: Valutazione della funzione renale:

Le nuove linee guida ESC/ESH prevedono che in tutti i pazienti ipertesi debbano essere eseguite la misura dei livelli di creatinina sierica, la stima del valore della velocità di filtrazione glomerulare (VFG) e la misurazione della microalbuminuria come test di routine. Un lieve aumento della creatinina sierica (1,3-1,5 mg/dl negli uomini e 1,2-1,4 mg/dl nelle donne) o il riscontro di microalbuminuria costituiscono segni di *danno d'organo*. La presenza di insufficienza

renale, proteinuria, malattia renale, o di nefropatia diabetica sono invece considerate **condizioni cliniche associate**.

E. Creatinina

Un lieve aumento della creatinina sierica (1,3-1,5 mg/dl negli uomini e 1,2-1,4 mg/dl nelle donne) costituisce già un segno di danno d'organo. Il rischio cardiovascolare aumenta ulteriormente se la creatinina sierica è >1,5 mg/dl negli uomini e >1,4 mg/dl nelle donne. La presenza di insufficienza renale ha il valore di "condizione clinica associata".

Si deve però ricordare che nell'approccio di I livello al paziente iperteso la misurazione della creatinina sierica permette solo una stima approssimativa della riduzione della funzione glomerulare. Infatti i valori di creatinina devono essere considerati in funzione delle caratteristiche antropometriche e dell'età del soggetto. Una creatinina ai limiti della normalità può già indicare una ridotta funzione renale specie in una persona anziana con ridotte masse muscolari. Per questo motivo è sempre opportuno calcolare la *clearance della creatinina* (Cl.C) per la stima del valore della velocità di filtrazione glomerulare (VFG) tramite la *formula di Cockcroft-Gault*.

Recentemente sono state proposte altre formule che per calcolare la VFG impiegano solo parametri di laboratorio e non considerano né il peso né l'altezza del soggetto (*MDRD e SMDRD*) (tabella 10).

TABELLA 10: Formule impiegate per il calcolo della VFG (velocità di filtrazione glomerulare)

Cockcroft-Gault

mL/min = Maschi: Cl.C: $[(140 - \text{eta}') \times (\text{peso})] / 72 \times \text{Cr}$

Femmine: Cl.C x 0.85

MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

mL/min/1.73 m² = Maschi: $170 \times (\text{Cr})^{-0.999} \times (\text{eta}')^{-0.176} \times (\text{BU})^{-0.170} \times (\text{Alb})^{0.318}$

Maschi neri: MDRD x 1.180

Femmine: MDRD x 0.76

Femmine nere: MDRD x 0.762 x 1.180

SMDRD (simplified MDRD)

mL/min/1.73 m² = Maschi: $186.3(\text{Cr})^{-1.154} \times (\text{eta}')^{-0.203}$

Maschi neri: sMDRD x 1.212

Femmine: sMDRD x 0.742

Femmine nere: sMDRD x 1.212 x 0.742

Cr e' la creatinina sierica, **BUN** e' l' azotemia e **Alb** e' l' albumina sierica.

Nei pazienti con funzione renale ridotta (VFG < 35 mL/min), le formule tendono a sovrastimare la vera funzione renale e questo può rappresentare un potenziale pericolo se il medico non ne tiene conto.

La presenza di insufficienza renale è definita da: *creatinina sierica* >1,5 mg/dl negli uomini e >1,4 mg/dl nelle donne, o dal rilievo di *clearance della creatinina* <60 ml/min/1,73 m².

La VFG permette di stratificare la **funzione renale** in 5 stadi: **normale** (>90 ml/min, Stadio 1), **insufficienza renale lieve** (90-60 ml/min, Stadio 2), **moderata** (60-30 ml/min, Stadio 3), **grave** (30-15 ml/min, Stadio 4) o **terminale** (<15 ml/min, Stadio 5). La riduzione del filtrato glomerulare comporta un aumento del rischio cardiovascolare sia di per sé sia perché potenzia l'impatto di altri fattori di rischio tradizionali (ipertensione, ipertrofia miocardica, diabete, dislipidemia)

Si parla di **danno renale cronico** anche quando è presente da almeno tre mesi una anomalia funzionale o strutturale del rene in un test di imaging (eco renale con doppler vasi intraparenchimali).

F. Microalbuminuria

Il rilievo di microalbuminuria (MA), analogamente ad un rialzo dei valori di creatinina, è un segno di danno d'organo ed è associato ad un aumento della mortalità cardiovascolare nei soggetti diabetici e non diabetici. La MA è il parametro più sensibile di alterazione della barriera di filtrazione ed è definita come una escrezione di albumina nelle urine che eccede i limiti normali ma che è inferiore ai limiti di sensibilità dei metodi di dosaggio con stick tradizionali. La microalbuminuria è espressione di danno d'organo ma è anche un indice della presenza di un danno endoteliale generalizzato a livello micro e macrovascolare. La ricerca può essere effettuata con tre procedure diverse

1. **escrezione giornaliera totale** misurata sulle urine delle 24 ore (costituisce il dato di riferimento). Il risultato è espresso in milligrammi di albumina sulle urine delle 24 ore (positivo se compreso tra 30 e 300 mg di albumina nelle 24 ore);

2. **escrezione di albumina per minuto** misurata su un campione di urine raccolto in un determinato intervallo temporale (di solito le urine della notte). Il risultato è positivo se è compreso tra 20 e 200 µg/min;

3. **rapporto albumina/creatinina su un singolo campione di urine (spot)**. In questo caso il risultato viene espresso in milligrammi di albumina per grammo di creatinina urinaria ed è positivo per valori di microalbuminuria >22 mg/g nell'uomo e >31 mg/g nella donna (oppure >2,5 mg/mole nell'uomo e >3,5 mg/mole nella donna).

Quest'ultimo metodo è stato introdotto da National Kidney Foundation e American Heart Association per evitare raccolte urinarie poco pratiche.

Deve essere tenuto presente che l'esercizio fisico entro le ultime 24 ore, la presenza di infezioni, febbre, insufficienza cardiaca, iperglicemia marcata, ipertensione grave, o di piuria e ematuria possono essere responsabili di un aumento dell'albumina al di sopra dei valori basali; anche il digiuno o non digiuno, l'introito di sodio e la volemia influenzano l'escrezione di albumina mentre il sesso e la massa muscolare possono influenzare l'escrezione di creatinina. Vi è inoltre una marcata variabilità giornaliera nell'escrezione di albumina (anche del 40-100%).

Per questo è necessario dimostrare la presenza di microalbuminuria in almeno 2 di 3 misurazioni eseguite in un periodo di 3- 6 mesi prima di poter stabilire con certezza la presenza di microalbuminuria.

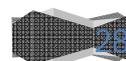


Tabella 11: Confronto tra le metodiche usate per il rilievo clinico di microalbuminuria

Raccolta del campione	Urine 24h	Urine della notte	Spot urine		
			Albumina	A/C ratio	A/C ratio
				Mattino	Random
Parametro di misura	mg/24h	µg/min	mg/L	mg/g	mg/g
Normale	<15	<10	<10	<10	<10
Normale – Alto	15-30	10-20	10-20	10-20 (M)	10-20 (M)
				15-30 (F)	15-30 (F)
Microalbuminuria	30-300	20-200	20-200	20-200 (M)	20-200 (M)
				30-300 (F)	30-300 (F)
Macroalbuminuria	>300	>200	>200	>200 (M)	>200 (M)
				>300 (F)	>300 (F)
Semplice	No	Si		Si	Si
Importanza dell'esercizio fisico	Si	No		No	Talvolta
Variabilità intra-individuale	Alta	Moderata		Moderata	Alta
Note	Raramente usata	Pratica per il monitoraggio		Ideale per screening	usata per screening

La presenza della microalbuminuria ha dimostrato di predire sviluppo di insufficienza renale conclamata e gli eventi cardiovascolari nel paziente diabetico sia di tipo 1 che di tipo 2. Nel complesso la presenza di microalbuminuria nei soggetti diabetici ha determinato un Odd ratio maggiore di 2.4 volte per mortalità per ogni causa e di 2 volte per morbilità e mortalità cardiovascolare rispetto alla popolazione generale. È stata inoltre rivelata la presenza di una relazione continua tra escrezione urinaria di albumina e mortalità cardiovascolare nella popolazione generale (Tabella 11). Anche nei pazienti non diabetici la microalbuminuria ha dimostrato di essere associata ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari.

Di recente l'American Heart Association e la National Kidney Foundation hanno emesso uno statement congiunto che consiglia di estendere la ricerca dei segni di un danno renale cronico a tutte le categorie di pazienti a rischio (Tabella 12). Anche le nuove linee guida ESH/ESC richiedono la ricerca degli stessi markers in tutti i soggetti ipertesi.

Tabella 12: Attuali raccomandazioni dell' American Heart Association e National Kidney Foundation

CHI sottoporre a screening per danno renale cronico:

Tutti i pazienti con malattia cardiovascolare, includendo:

- cardiopatia ischemica
- insufficienza cardiaca
- diabete
- ipertensione

COME effettuare lo screening per danno renale cronico:

1. misurare il rapporto albumina/creatinina su un campione di urine qualunque (meglio sulle urine del mattino). Se il rapporto è >30 mg/g ripetere l'esame nei prossimi 3 mesi (la raccolta delle 24 ore non è necessaria per lo screening).
2. misurare la creatinina sierica e calcolare la GFR (se la stima è <60 mL/min per 1.73 m², ripetere nei prossimi 3 mesi).

G. Esame completo delle urine

La presenza di proteinuria all'esame delle urine può essere un segno importante di compromissione renale ed è considerata una condizione clinica associata. Se la proteinuria è assente è poco probabile che l'ipertensione sia secondaria ad una causa renale parenchimale. Tuttavia la proteinuria non è sempre indicativa di una possibile patologia parenchimale renale, ma può al contrario essere il risultato dell'aumento della pressione di filtrazione glomerulare secondaria all'HT. L'alterazione urinaria è quindi dovuta a fattori di natura emodinamica ed è suscettibile di completa scomparsa con la riduzione della PA. L'ipertensione nefrovascolare può invece presentarsi con un normale esame delle urine. Una leucocituria isolata può essere l'unico reperto di una nefropatia interstiziale che può avere una patogenesi su base infettiva (da ricercare con esami colturali delle urine), metabolica (gota, calcolosi da ossalati, cause di ipercalcemia), o legata alla assunzione di farmaci (nefropatie da analgesici). Se invece è presente ematuria associata a cilindri di tipo granuloso o eritrocitario la sede del danno è più probabilmente glomerulare.

Considerazioni sugli esami strumentali

I. Cardiopatia Ipertensiva

L'ipertrofia miocardica è considerata segno di *danno d'organo*. La presenza di ipertrofia ventricolare sinistra è fortemente associata ad un aumento della morbilità (RR 2,3) e della mortalità cardiovascolare (RR 2.5). Un pregresso infarto miocardico, l'angina, l'essere stato sottoposto ad una procedura di rivascolarizzazione (angioplastica o by-pass aortocoronarico) o la presenza di scompenso cardiaco costituiscono invece *condizioni cliniche associate* che pongono il paziente in una categoria di rischio elevato o molto elevato.

Elettrocardiogramma:

Nella ricerca del danno d'organo l'elettrocardiogramma deve essere eseguito di routine del paziente iperteso, perché può mettere in evidenza l'eventuale presenza di difetti di conduzione o di aritmie, di ischemia e di ipertrofia ventricolare sinistra tramite la positività dei criteri di Sokolow-Lyons ($SV1 + RV5 + RV6 > 38$ mm) o di un indice di Cornell modificato (indice di Cornell x durata QRS) > 2440 mm/ms che sono predittori indipendenti di eventi cardiovascolari. L'elettrocardiogramma rivela anche la presenza di segni di sovraccarico (strain) ventricolare sinistro, che hanno valore predittivo per eventi cardiovascolari.

Ecocolordoppler cardiaco:

L'ecocardiogramma è indubbiamente più sensibile dell'elettrocardiogramma nel rivelare la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e nel predire eventi cardiovascolari. Se confrontato con il rilievo autoptico, l'ecocardiogramma si è rivelato altamente specifico (specificità 97%). La sensibilità aumenta a seconda del grado di ipertrofia passando dal 57% per l'ipertrofia lieve, al 92% per quella moderata fino al 100% per quella severa. Studi recenti indicano che senza effettuare l'ecocardiogramma e l'ecodoppler carotideo, il 50% dei pazienti ipertesi può essere erroneamente classificato a basso o moderato rischio, laddove la presenza di interessamento cardiaco e/o vascolare pone tale popolazione nel gruppo ad alto rischio.

In Europa l'esame è relativamente poco costoso e le strutture in grado di eseguirlo sono diffuse capillarmente sul territorio. Per questi motivi le linee guida Europee raccomandano l'esecuzione di un ecocolordoppler cardiaco in tutti i pazienti ipertesi. Ai fini dell'inquadramento del rischio e quindi della decisione se iniziare o meno il trattamento l'esame può essere più utile nei pazienti con ipertensione lieve rispetto a quelli con ipertensione grave. Infatti è proprio nei pazienti che hanno una ipertensione lieve e che sembrano in una fascia di rischio cardiovascolare globale basso che l'ecocardiogramma può essere più utile perché in questo caso il riscontro della presenza di ipertrofia può fare cambiare l'inquadramento e spingere a iniziare il trattamento farmacologico. Invece i pazienti che presentano valori pressori elevati (o comunque superiori a 140/90 mmHg) anche dopo essere stati sottoposti a modificazioni dello stile di vita, devono comunque essere trattati con terapia medica, indipendentemente dalla presenza di ipertrofia ventricolare sx.

La *valutazione ecocardiografica essenziale* comprende: la **misurazione degli spessori** del setto interventricolare (v.n. 9 ± 2 mm) e della parete posteriore (v.n. 9 ± 2 mm) e del diametro tele diastolico (v.n. 47 ± 6 mm), il **calcolo della massa ventricolare sinistra** indicizzata per la superficie corporea (g/m^2). È stato rilevato un rapporto direttamente proporzionale tra indice di massa ventricolare sinistra e rischio cardiovascolare ($> 125 \text{ g}/\text{m}^2$ per gli uomini e di $110 \text{ g}/\text{m}^2$ per le donne).

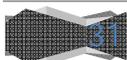
In presenza di un aumento della massa ventricolare sinistra, si può **classificare il tipo di ipertrofia** in base a due indici:

RWT (*Relative Wall Thicknes*) è il rapporto tra lo spessore della parete posteriore (PWT) più lo spessore del setto interventricolare (IVS) e il diametro tele-diastolico della cavità ventricolare sinistra (LVDD) secondo la formula:

$$RWT = (IVS + PWT) / LVDD \text{ (valori normali } < 0,45 \text{)}.$$

LVDDI (*Left Ventricular Internal Diastolic Diameter Index*) è il diametro ventricolare sinistro telediastolico indicizzato per la superficie corporea (valori normali $< 3.1 \text{ cm}/\text{m}^2$ nell'uomo e $< 3.2 \text{ cm}/\text{m}^2$ nella donna).

In presenza di un aumento della massa miocardica, in base a questi due indici si distinguono quindi tre tipi di ipertrofia (Fig 3.3):



- *concentrica* se e' presente un aumento del RWT (>0,45) senza ipertrofia settale asimmetrica;
- *eccentrica non dilatata* quando sono presenti: a) normale RWT (<0,45) e b) normale LVIDDI (<3.1 cm/m² nell'uomo e <3.2 cm/m² nella donna);
- *eccentrica dilatata* quando sono presenti a) normale RWT (<0,45) e b) aumentato LVIDDI (>3.1 cm/m² nell'uomo e >3.2 cm/m² nella donna);

L'ipertrofia e' considerata adeguata quando lo stress parietale telesistolico e' inferiore a 90 kdynes/cm².

L'ecocardiogramma permette inoltre una valutazione della funzione diastolica, che risulta alterata già prima che sia evidente un incremento della massa ventricolare. Circa due terzi degli ipertesi hanno alterazioni della funzione diastolica con una buona funzione sistolica.

La **funzione diastolica** può essere studiata all'ecocardiogramma misurando il rapporto tra le velocità di flusso transmitralico in fase protodiastolica durante la prima fase del riempimento ventricolare al momento dell'apertura della valvola mitrale (onda E) e in fase telediastolica durante la fase di riempimento ventricolare legata alla contrazione atriale (onda A). Normalmente il rapporto E/A e' >1 ma se le pareti del ventricolo divengono più rigide (aumentata rigidità e quindi ridotta compliance) il rapporto può invertirsi perché la velocità di flusso transmitralico diviene più alta al momento della sistole atriale. Questo pattern denominato da alterato rilasciamento ventricolare, è la prima manifestazione della cardiopatia ipertensiva e si associa ad un riempimento ventricolare prevalentemente in telediastole. È fondamentale sottolineare l'importanza della ricerca dei pattern di disfunzione diastolica negli ipertesi specie negli anziani. Infatti se il ventricolo è rigido e diviene maggiormente significativa la quota di riempimento diastolico legata alla contrazione atriale si può avere l'insorgenza di dispnea da sforzo anche in pazienti che non hanno evidenza di disfunzione sistolica. Alcuni dati riportano che circa il 40% degli episodi di scompenso cardiaco sono associati ad una disfunzione diastolica con funzione sistolica conservata.

Infine l'ecocardiogramma fornisce informazioni sulla presenza di eventuali **difetti regionali della contrazione ventricolare** dovuti ad ischemia o ad un pregresso infarto.

Test ergometrico:

Sebbene non sia previsto dai protocolli largamente condivisi per la valutazione di un paziente iperteso (ESC/ESH, JNC-7 e BHS) può essere raccomandabile anche l'esecuzione di un **test ergometrico** per la ricerca di una possibile ischemia miocardica e per lo studio dell'andamento dei valori pressori in occasione dell'esercizio fisico. Infatti anche il riscontro di valori pressori elevati (>200 mmHg) isolatamente durante l'esercizio e' indice di un aumentato rischio di andare incontro ad un evento cardiovascolare.

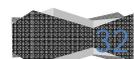
II. Retinopatia

L'esame del Fundus Oculi è raccomandato in tutti i pazienti ipertesi (vedi capitolo "Esame Obiettivo"). La presenza di una retinopatia stadio I - II non aiuta nella stratificazione del rischio e quindi non è più considerata indicativa di danno d'organo.

La presenza di una retinopatia avanzata (stadi III - IV), con emorragia, essudati e papilledema è invece un segno di emergenza ipertensiva (ipertensione maligna) ed è quindi considerata una **condizione clinica associata**.

III. Vasculopatia cerebrale.

Il rilievo obiettivo di un soffio carotideo ha un elevato valore prognostico, in quanto indica un maggior rischio di infarto e morte cardiovascolare. La presenza di un soffio carotideo si associa nel 40% dei casi alla presenza di stenosi maggiore del 70% di una o più arterie coronarie, nel 46% dei



casi alla presenza di una lieve-moderata aterosclerosi coronarica e solo nel 14% dei casi le arterie coronarie sono normali. Anche in assenza di sintomatologia clinica coronarica il 25-60% dei pazienti con carotidopatia ha un test provocativo positivo per ischemia miocardica o ha una evidenza angiografica di grave aterosclerosi coronarica.

L'esame ecografico doppler delle arterie carotidi con la misurazione dello spessore intima media e la rivelazione di placche aterosclerotiche ha ripetutamente dimostrato di predire sia lo *stroke* che l'*infarto del miocardio* ⁽¹³⁾. La relazione tra spessore intima media a livello della carotide ed eventi cardiovascolari è continua, ma è stato scelto il limite di 0,9 mm come indice di danno d'organo. *La presenza di placche ateromasiche o di un ispessimento vasale all'eco vascolare arterioso (indice di spessore medio intimale carotideo, IMT > 0.9 mm) sono pertanto indice di danno d'organo.*

Un *pregresso TIA e/o Stroke* rappresentano **condizioni cliniche associate** e pongono il paziente in una fascia di rischio elevata o molto elevata.

I pazienti con TIA presentano un rischio a 5 anni del 21% di infarto del miocardio e morte improvvisa ed un rischio di stroke tra il 7 ed il 12% nel primo anno e fra il 4 ed il 7% per ogni anno nei successivi 5 anni. L'ictus ischemico globalmente considerato nei suoi sottotipi (ictus atero trombotico, lacunare, cardioembolico) presenta una mortalità a 30 giorni oscillante tra il 10% ed il 15% circa. Per quanto riguarda la prognosi a lungo termine la mortalità ad 1 anno dei pazienti con ictus ischemico è pari a circa il 30% mentre la frequenza di recidive è tra il 10 ed il 15% nel primo anno e tra il 4% ed il 9% nei primi 5 anni dopo l'evento iniziale. Nello studio Framingham la sopravvivenza a 10 anni nei pazienti con ictus e TIA è stata del 35% e la presenza di insufficienza cardiaca e malattia coronarica si sono rivelati i più potenti predittori di mortalità.

La TC del cranio è utile nella valutazione globale del paziente con fattori di rischio per malattie cerebrovascolari e con storia di pregressi TIA e/o stroke. Nel caso di pazienti con un unico episodio di TIA o ictus la TC può documentare la presenza di una lesione, la natura ischemica di questa, la sede e l'estensione e la congruità con la presentazione clinica del paziente. In conclusione nei pazienti con storia di episodi di TIA e/o ictus la tomografia computerizzata è indicata per quantificare il danno effettivo di perdita tissutale, sotto forma di lacune, infarti e atrofia cerebrale.

La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) è superiore alla TC nel rilevare la presenza di infarti silenti, la maggior parte dei quali sono localizzati in sede sottocorticale (infarti lacunari). Inoltre rispetto alla TC offre il vantaggio di una migliore visualizzazione della fossa cranica posteriore, con maggiore capacità di visualizzare lesioni del tronco-encefalo. Deve però essere ricordata l'impossibilità all'esecuzione di RMN in pazienti portatori di pace maker, protesi e clip metalliche, la scarsa disponibilità di tali apparecchi e gli elevati costi dell'esame.

IV. Vasculopatia periferica.

Il riscontro di un' *arteriopatia periferica* deve essere considerata come una **condizione clinica associata**. Per la ricerca della presenza di arteriopatia periferica il metodo più semplice e meno costoso è la valutazione dell'*indice caviglia/ braccia*, che ha dimostrato inoltre di fornire importanti dati prognostici.

Tale indice si rileva misurando la pressione sistolica ad entrambe le braccia e la pressione sistolica a livello dei polsi periferici pedii e tibiali posteriori. Il valore normale deve essere un rapporto maggiore di 0,90. Un rapporto inferiore a 0,40 indica una ostruzione severa.

La mortalità nei pazienti con arteriopatia periferica a 5 anni è del 30% e del 75% a 15 anni. In oltre il 90% dei casi tali morti sono dovute a infarto del miocardio o stroke. La presenza di arteriopatia periferica aumenta il rischio relativo di morte per malattia coronarica di 6.6 volte e il rischio di morte vascolare di 5.9 volte rispetto alla popolazione generale. Tali dati fanno comprendere che il paziente con arteriopatia periferica meriti un'attenta ricerca mediante test provocativi di ischemia miocardica inducibile.



Capitolo 4- Approccio terapeutico

4.1 Quando iniziare il trattamento antiipertensivo e obiettivi del trattamento

La decisione di quando iniziare il trattamento antiipertensivo si base su due elementi essenziali:

- I livelli di pressione sistolica e diastolica, secondo la (vedi tabella 1)
- Il livello del rischio cardiovascolare globale. (vedi tabella 3)

Tabella 13. (2)

Quando iniziare il trattamento antiipertensivo					
Altri fattori di rischio, danno d'organo o riscontro di patologia concomitante	Normale PAS 120-129 o PAD 80-84	Normale alta PAS 130-139 o PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	Grado 3 PAS • 180 o PAD • 110
Nessun fattore di rischio aggiunto	Nessun intervento	Nessun intervento	Modifiche stile di vita per diversi mesi poi TP farmacologica se PA non controllata	Modifiche stile di vita per diversi mesi poi TP farmacologica se PA non controllata	Modifiche stile di vita + TP farmacologica immediato
1-2 fattori di rischio	Modifiche stile di vita	Modifiche stile di vita	Modifiche stile di vita per diversi mesi poi TP farmacologica se PA non controllata	Modifiche stile di vita per diversi mesi poi TP farmacologica se PA non controllata	Modifiche stile di vita + TP farmacologica immediato
• 3 fattori rischio, SM, danno d'organo	Modifiche stile di vita	Modifiche stile di vita; valutare TP farmacologica	Modifiche stile di vita + TP farmacologica	Modifiche stile di vita + TP farmacologica	Modifiche stile di vita + TP farmacologica immediato
Diabete	Modifiche stile di vita	Modifiche stile di vita + TP farmacologica			
Malattia CV o renale	Modifiche stile di vita + TP farmacologica immediato	Modifiche stile di vita + TP farmacologica immediato	Modifiche stile di vita + TP farmacologica immediato	Modifiche stile di vita + TP farmacologica immediato	Modifiche stile di vita + TP farmacologica immediato

La tempestività dell'intervento terapeutico dipende dal livello di rischio cardiovascolare totale. Quando i valori pressori sono nei range normale-alto (130-139/85-89 mmHg), la decisione relativa al trattamento farmacologico dovrebbe dipendere dal rischio del soggetto.

Ipertensione grado 1, 2 e 3 sono raccomandate le modifiche dello stile di vita non appena viene posta o sospetta diagnosi di ipertensione.

Il trattamento farmacologico dovrebbe essere iniziato immediatamente nei pazienti ipertesi di grado 3, così come nei grado 1 e 2 in presenza di un profilo di rischio cardiovascolare elevato o molto elevato.

Nell'ipertensione di grado 1 e 2, con un rischio cardiovascolare moderato, la terapia farmacologica dovrebbe essere posticipata di qualche settimana e addirittura di qualche mese in caso di ipertensione di grado 1 (2), in assenza di altri fattori di rischio (rischio aggiunto basso). In questi pazienti il mancato controllo pressorio dopo l'impostazione di misure non farmacologiche richiede l'intervento di terapie farmacologiche.

In presenza di diabete, storia di malattia coronarica, cerebrovascolare o vasculopatia periferica, i trial clinici hanno dimostrato che il trattamento antiipertensivo si associa ad una riduzione di eventi fatali e non fatali..

Obiettivi del trattamento

L'obiettivo primario del trattamento del paziente iperteso è quello di ottenere la massima riduzione del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare a lungo termine. Questo obiettivo richiede il trattamento di tutti i fattori di rischio identificabili e reversibili, che comprendono il fumo, la dislipidemia, l'obesità addominale o il diabete, un trattamento appropriato delle condizioni cliniche associate, nonché il trattamento degli elevati valori pressori(21).

Nei pazienti diabetici e in quelli con rischio cardiovascolare elevato o molto elevato o in presenza di condizioni cliniche associate (ictus, infarto del miocardio, danno renale e proteinuria.) la pressione arteriosa dovrebbe essere ridotta a valori **inferiori ai 130/80 mmHg**.

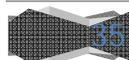
Obiettivi pressori nella popolazione generale

E' raccomandabile in tutti i pazienti ipertesi la pressione arteriosa sia ridotta a valori inferiori a 140/90 mmHg e che valori più bassi possano essere un obiettivo terapeutico da perseguire se ben tollerati. L'indicazione a raggiungere target pressori inferiori a 140/90 mmHg si basa su ben documentate evidenze. Tra queste lo studio FEVER (68), mostra come nei pazienti ipertesi randomizzati al trattamento attivo, in cui i valori pressori erano pari a 138,1/82,3 mmHg, l'incidenza di ictus, di eventi coronarici e di mortalità cardiovascolare risultò inferiore del 28% rispetto al gruppo in terapia con placebo con pressione arteriosa pari a 141,6/83,9 mmHg.

4.2 Modifiche dello stile di vita

Le modifiche dello stile di vita dovrebbero essere istituite in tutti i pazienti, compresi i pazienti che richiedono un trattamento farmacologico(2). La finalità è quella di ridurre la pressione arteriosa e modulare gli altri fattori di rischio riducendo il numero e la posologia dei farmaci antipertensivi da utilizzare. Le modifiche dello stile di vita dovrebbero essere consigliate anche ai soggetti con pressione arteriosa normale-alta e con fattori di rischio associati per ritardare la comparsa di uno stato ipertensivo. Essi includono:

- Abolizione del fumo
- Calo ponderale
- Riduzione dell'eccesso di consumo alcolico
- Esercizio fisico



-Riduzione del consumo di sodio nella dieta

-Incremento dell'apporto di frutta e verdura e riduzione della quantità di grassi alimentari e in particolare di grassi saturi.

Le modifiche dello stile di vita non dovrebbero essere presentate in maniera frettolosa al paziente. Devono essere dettagliate e accompagnate da un adeguato supporto di counseling comportamentale. Poiché risulta difficile ai pazienti seguire nel tempo le misure non farmacologiche, per non procrastinare troppo l'eventuale intervento farmacologico, dovrebbero essere monitorati.

4.3 Trattamento farmacologico

4.3.1 Scelta del farmaco

I farmaci antipertensivi delle cinque classi principali sono tutti dotati di efficacia antipertensiva ben documentata e in grado di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari fatali. Sono indicati come scelta terapeutica con cui iniziare e proseguire il trattamento, sia in monoterapia che in associazione.

- **Diuretici tiazidici**
- **Calcio antagonisti,**
- **ACE inibitori,**
- **Bloccanti dei recettori dell'angiotensina seconda (Sartani)**
- **Beta bloccanti**

I **beta bloccanti** non hanno effetti in termini di protezione cerebrovascolare, nonostante gli effetti favorevoli sugli eventi coronarici morbosi e mortali. Pertanto la terapia beta bloccante è consigliata per iniziare la terapia antipertensiva nel paziente con storia di angina pectoris, scompenso cardiaco e recente infarto, e cioè le principali complicanze dello stato ipertensivo.

Nel paziente con sindrome metabolica o ad alto rischio di diabete sono **sconsigliati**, specie se associati con diuretici, in quanto inducono un aumento del peso corporeo, hanno effetti sfavorevoli sul metabolismo glico-lipidico. I beta bloccanti di nuova generazione, come il carvedilolo e il nebivololo, dimostrano un minor effetto diabetogeno. E' stato dimostrato che anche gli alfa 1-bloccanti e i farmaci che agiscono a livello centrale (agonisti dei recettori adrenergici alfa2 e dei recettori imidazolici I₂) hanno una comprovata efficacia antipertensiva associata ad effetti metabolici favorevoli. I bloccanti alfa-1 dovrebbero essere impiegati nei pazienti ipertesi con ipertrofia prostatica benigna, nei quali riducono anche la ritenzione urinaria

Poichè nella stragrande maggioranza dei pazienti è necessario l'impiego di due o più farmaci antipertensivi in associazione per raggiungere il goal pressorio, di conseguenza non risulta utile sul piano pratico definire quale sia la classe di farmaci di prima scelta terapeutica. Tuttavia i farmaci possiedono un profilo di tollerabilità diverso, che può variare da paziente a paziente. La scelta del farmaco si basa su una serie di considerazioni:

1. L'esperienza del paziente nei confronti di una determinata classe di farmaci antipertensiva in termini di efficacia e di effetti collaterali.

2. Gli effetti del farmaco sui fattori di rischio cardiovascolari in relazione al profilo di rischio del singolo paziente
3. La presenza di danno d'organo e di patologie cardiovascolari, renali o di diabete clinicamente manifesto.
4. La presenza di patologie concomitanti che possono favorire o limitare l'impiego di specifiche classi di farmaci antipertensivi
5. La possibilità di interferenze con altri farmaci che il paziente assume
6. Il costo dei vari farmaci

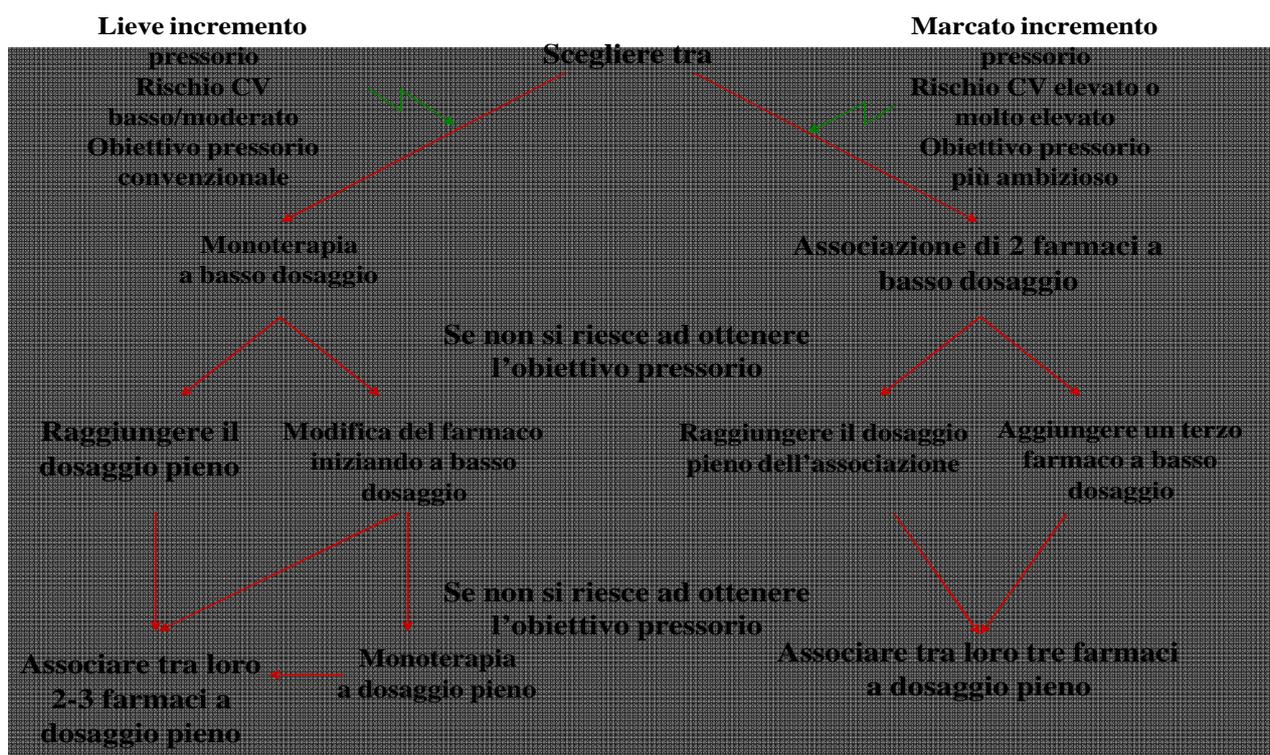
Sono da preferire:

- Farmaci o formulazioni a lunga durata d'azione che in mono-somministrazione quotidiana sia in grado di garantire un'efficacia terapeutica lungo tutto l'arco delle 24 ore. Questo permette di ridurre la variabilità pressoria. La scelta dello schema iniziale deve mettere attenzione sugli effetti collaterali in quanto possono essere causa importante di non compliance terapeutica.
- La semplificazione dello schema terapeutico si riflette positivamente sulla compliance del paziente alla terapia.

Per evitare alcuni effetti classe-specifici e garantire la qualità della vita dei pazienti, si dovrebbe essere pronti a modificare la posologia o il tipo di farmaco. Gli effetti collaterali di alcuni farmaci, quali diuretici tiazidici, beta-bloccanti e calcio-antagonisti, sono dose-dipendenti. Non è questo il caso di ACE inibitori e i bloccanti recettoriali dell'angiotensina.

Figura 2 (2):

Criteri di scelta tra monoterapia e terapia di associazione



4.3.2 Monoterapia

Terapia antipertensiva con un singolo farmaco, che dovrebbe essere impiegato a basso dosaggio per poi essere incrementato fino al raggiungere il dosaggio pieno.

Rappresenta la scelta terapeutica iniziale in presenza di valori pressori moderatamente aumentati con un profilo di rischio cardiovascolare totale basso o moderato.

Qualsiasi sia il farmaco scelto, la monoterapia permette di ridurre i valori pressori solo in numero limitato di soggetti ipertesi. Se la pressione arteriosa non è ben controllata si può:

- Aumentare il dosaggio oppure,
- Instaurare una terapia sequenziale, aggiungendo un farmaco di un'altra classe. Questo approccio terapeutico definito monoterapia sequenziale, per quanto il tasso di responder (cioè la percentuale di pazienti che presentano una riduzione pressoria sistolo-diastolica • 20 e • 10 mmHg) è approssimativamente pari a 50% col raggiungimento dell'obiettivo pressorio in non più del 20-30% degli ipertesi, offre il vantaggio di identificare il composto a cui il singolo paziente risponde nel miglior dei modi sia in termini di efficacia che di tollerabilità. Purtroppo questo approccio risulta di difficile attuazione, poichè riduce la compliance del paziente stesso alla terapia e ritarda il raggiungimento del target pressorio desiderato nei pazienti ad alto rischio.

4.3.3 Terapia combinata:

L'associazione di due farmaci a basso dosaggio dovrebbe rappresentare la scelta terapeutica iniziale in caso di ipertensione di **grado 2 o 3** di rischio cardiovascolare totale elevato o molto elevato. Infatti il ricorso alla terapia di associazione è frequente nei pazienti affetti da diabete, insufficienza renale o con profilo di rischio cardiovascolare elevato o ogni qualvolta si devono raggiungere obiettivi pressori difficili.

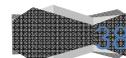
Vantaggi della terapia associativa (22):

-Permette l'uso di due farmaci a basso dosaggio ritardando in questo modo la comparsa degli effetti collaterali.

-Evita le frustrazioni legate alla ricerca di una monoterapia efficace nei pazienti con valori pressori molto elevati e con danno d'organo.

-Grazie all'uso di associazioni precostituite (che includono due farmaci in una compressa), è possibile semplificare lo schema terapeutico e aumentare la compliance alla terapia.

-Favorisce il raggiungimento di un adeguato controllo pressorio in un tempo più breve. Ciò è molto importante nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato.



Svantaggi della terapia associativa:

- un limite della terapia di associazione iniziale è rappresentato dal rischio di somministrare al paziente un farmaco di cui non ha bisogno.
- l'uso contemporaneo di molti farmaci diversi può ridurre la compliance allo schema terapeutico

Strategie di combinazione:

I farmaci antipertensivi appartenenti alle diverse classi farmacologiche possono essere associati tra loro se:

1. Presentano meccanismi d'azione diversi e complementari
2. Se l'effetto antipertensivo dell'associazione è superiore a quello dei singoli composti
3. Se presentano un buon profilo di tollerabilità e meccanismi complementari d'azione in grado di ridurre al minimo gli effetti collaterali dei due farmaci.

Le associazioni tra due farmaci che si sono rivelate nei trial clinici dotate di maggior efficacia e tollerabilità sono:

-Diuretici tiazidici + ACE inibitori

-Diuretici tiazidici + Bloccanti recettoriali dell'angiotensina II

-Calcio antagonisti + ACE inibitori

-Calcio antagonisti + Bloccanti recettoriali dell'angiotensina II

- Calcio antagonisti + Diuretici tiazidici

-Beta bloccanti + calcio antagonisti (diidropiridinici)

L'associazione tra **beta-bloccante e diuretici tiazidici** è stata ben definita nei suoi effetti e impiegata nei trial finalizzati a paragonare gli effetti del trattamento attivo nei confronti del placebo. I limiti di questa associazione sono stati effetti metabolici sfavorevoli, ragion per cui non può essere impiegata nei pazienti con sindrome metabolica

Figura 3 (1): *Linee piene* = Associazione raccomandata

Linee tratteggiate = Associazione non raccomandata

