

## Ipertensione arteriosa

### LINEA GUIDA

Consiglio Sanitario Regionale

REGIONE  
TOSCANA



Data di pubblicazione: 2009

Aggiornamento: 2014

Prossimo aggiornamento: 2017

**Conflitti d'interesse**

Tutti gli estensori della presente linea guida, scelti in base alla loro competenza ed esperienza specifica, hanno compilato una dichiarazione relativa agli eventuali conflitti d'interesse intervenuti nel lavoro d'elaborazione. Ciascuno di loro ha interamente svolto il lavoro nell'ambito della propria attività lavorativa per il Servizio sanitario della Toscana (SST).

# Presentazione

In un quadro socioeconomico regionale di particolare complessità quale quello attuale, la realizzazione di linee-guida per la pratica clinica continua a costituire uno dei più validi approcci esistenti per contribuire a ridurre forme inappropriate di assistenza, migliorare le prestazioni sanitarie sotto il profilo del miglior rapporto costi/benefici, migliorare lo stato di salute dei cittadini.

Nell'ambito dei contesti sanitari nei quali sono state già diffuse, le linee-guida hanno rappresentato anche un valido strumento per favorire l'aggiornamento dei professionisti sanitari; aggiornamento inteso come acquisizione di nuove conoscenze derivanti dal progresso della medicina e soprattutto come formazione permanente, intesa come modificazione attiva dei comportamenti nella pratica clinica corrente. Ultimo elemento, ma non certo per importanza, di rilievo nell'introduzione delle linee-guida nella pratica clinica, è il forte impulso nella programmazione di nuove ricerche clinico scientifiche.

L'Assessore al Diritto alla Salute  
Luigi Marroni

**Regione Toscana - Giunta Regionale**

Direzione generale diritti di cittadinanza e coesione sociale

**Coordinamento «Processo Regionale Linee Guida»**

Pierluigi Tosi

**Consiglio Sanitario Regionale - Ufficio di Presidenza**

Antonio Panti

Cristiana Baggiani

Mario Barresi

Simona Dei

Giuseppe Figlini

Gian Franco Gensini

Danilo Massai

Grazia Panigada

Branka Vujovic

**Settore Qualità dei servizi, governo clinico e partecipazione**

Marco Menchini

**Hanno collaborato**

Maria Bailo

Giuseppina Agata Stella

**Realizzazione redazionale**

Simonetta Pagliani (redazione)

Giovanna Smiriglia (grafica)

Zadig srl - via Ampère 59 - 20131 Milano - [www.zadig.it](http://www.zadig.it)

## Autori dell'aggiornamento 2014 della linea guida

### Coordinatore

**Alessandro Mugelli**, professore ordinario di Farmacologia, Università di Firenze

### Autori

**Simone Andreini**, infermiere, Medicina interna, Azienda USL 8 Arezzo

**Alessandro Bussotti**, medico di Medicina generale, Agenzia continuità assistenziale, AOU Careggi

**Enrica Cecchi** medico specialista in Medicina interna e in Farmacologia clinica, UO Emergenza e accettazione, Azienda USL 4 Prato

**Raffaele Coppini**, medico specializzando in Farmacologia medica presso il Dipartimento NeuroFarBa, sezione di Farmacologia, Università di Firenze

**Enrico Chiappa**, direttore SOD Cardiologia pediatrica, AOU Meyer, Firenze

**Alfonso Lagi**, direttore UO Emergenza e accettazione, ospedale Santa Maria Nuova, Azienda USL 10 Firenze

**Salvatore Lenti**, Centro ipertensione arteriosa, Medicina interna e geriatria, Azienda USL 8 Arezzo

**Federico Mecacci**, direttore SOD Medicina prenatale, AOU Careggi, Firenze

**Pietro Amedeo Modesti**, Dipartimento di Medicina sperimentale e clinica, Università di Firenze

**Alessio Monterecci**, responsabile Ambulatorio ipertensione arteriosa, Cardiologia San Luca, Dipartimento del cuore e dei vasi, AOU Careggi, Firenze

**Iva Pollini**, dirigente medico di 1° livello, AOU Meyer, Firenze

**Enrico Tendi**, farmacista ospedaliero, specialista in Farmacologia, già direttore del Servizio di farmacia, AOU Careggi, Firenze

**Andrea Ungar**, responsabile Centro di riferimento ipertensione arteriosa dell'anziano, AOU Careggi, Firenze

**Dino Vanni**, medico internista, già direttore del Dipartimento di medicina interna, Azienda USL 8 Arezzo

### Hanno collaborato alla stesura della precedente edizione

Alessandro Mugelli

Alessandro Bussotti

Enrica Cecchi

Raffaele Coppini

Alfonso Lagi

Salvatore Lenti

Pietro Amedeo Modesti

Alessio Monterecci

Amal Oursana

Ivana Pela

Iva Pollini

Gennaro Santoro

Enrico Tendi

Andrea Ungar

Dino Vanni

Katalin Viràg

## Guida ai livelli di prova e forza delle raccomandazioni (Secondo il Sistema Nazionale Linee Guida-SNLG)

### Livello di prova

- I** Prove ottenute da più studi controllati randomizzati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi.
- V** Prove ottenute da studi di casistica senza gruppo di controllo.
- VI** Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle linee guida.

### Forza delle raccomandazioni

- A** L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II).
- B** Si nutrono dubbi sul fatto che la procedura o l'intervento debba sempre essere raccomandato, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D** L'esecuzione della procedura o intervento non è raccomandata.
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura o intervento.

# Indice

<b>Presentazione</b>	pag.	3
<b>Guida ai livelli di prova e forza delle raccomandazioni</b>	«	6
<b>Introduzione e obiettivi</b>	«	10
<b>Definizione e classificazione dell'ipertensione arteriosa</b>	«	11
<b>Fattori di rischio e calcolo del rischio cardiovascolare globale</b>	«	12
<b>Diagnosi e inquadramento clinico</b>	«	16
Misurazione della pressione arteriosa	«	16
Misurazione con lo sfigmomanometro (pressione arteriosa clinica)	«	16
Società europea di cardiologia: decalogo per la misurazione della pressione arteriosa	«	17
Misurazione con apparecchi semiautomatici (misurazione domiciliare)	«	18
Fattori che influenzano l'automisurazione	«	19
Il monitoraggio pressorio delle 24 ore (misurazione ambulatoriale)	«	20
Elementi da considerare nella raccolta dell'anamnesi	«	21
Elementi da ricercare all'esame obiettivo nel paziente iperteso	«	23
Condizioni particolari	«	24
Identificazione delle complicanze e del danno d'organo	«	24
<b>Terapia</b>	«	27
Quando iniziare il trattamento antipertensivo	«	27
Obiettivi e durata del trattamento	«	28
Modifiche dello stile di vita	«	30
Scelta del farmaco	«	30
Monoterapia vs terapia di combinazione	«	33
Strategie di combinazione	«	35
Associazioni estemporanee o precostituite	«	35
Nuovi farmaci: gli inibitori della renina	«	37
Informazioni sui farmaci generici	«	39
Farmacoepidemiologia degli antipertensivi nella regione Toscana	«	40
Nutraceutici e rischio cardiovascolare	«	45
<b>Screening e trattamento delle forme secondarie d'ipertensione</b>	«	47
Patologia renale parenchimale	«	47
Clinica	«	47
Ipertensione arteriosa nefrovascolare	«	48
Etiopatogenesi	«	48
Clinica	«	48
Diagnosi	«	48
Terapia	«	49

Ipertensioni endocrine: feocromocitoma	pag.	50
Diagnosi di laboratorio	«	50
Terapia	«	50
Ipertensioni endocrine: iperaldosteronismo primitivo	«	51
Diagnosi	«	51
Terapia	«	52
Ipertensioni endocrine: sindrome di Cushing	«	52
Altre cause endocrinologiche d'ipertensione arteriosa	«	53
Eccesso di renina	«	53
Acromegalia	«	53
Patologie della tiroide	«	53
Iperparatiroidismo	«	54
Ipertensione arteriosa da coartazione aortica	«	54
Clinica	«	54
Diagnosi	«	54
Terapia	«	55
Ipertensione indotta da farmaci e altre sostanze	«	55
<b>Forme particolari d'ipertensione</b>	«	56
Ipertensione nell'anziano	«	56
Diagnosi	«	56
Ipertensione arteriosa e demenza	«	57
Trattamento	«	58
Ipertensione in presenza di comorbidità	«	60
Patologie cerebrovascolari	«	60
Disfunzione cognitiva e demenza	«	61
Malattia coronarica	«	61
Scompenso cardiaco	«	62
Fibrillazione atriale	«	62
Ipertrofia ventricolare	«	62
Aterosclerosi carotidea	«	63
Aumentata rigidità arteriosa	«	63
Arteriopatia periferica	«	63
Disfunzione erettile	«	63
Nefropatia diabetica e non diabetica	«	64
Sindrome delle apnee notturne	«	64
Diabete mellito	«	65
Ipertensione in gravidanza	«	66
Epidemiologia	«	66
Definizione e diagnosi	«	66
Eziologia	«	67
Trattamento dell'ipertensione in gravidanza	«	68
Trattamento della preeclampsia	«	68

<b>Ipertensione in età pediatrica</b>	pag. 69
Misurazione della pressione arteriosa	« 69
Ipertensione pediatrica: considerazioni generali	« 72
Massa corporea	« 72
Sport	« 72
Restrizione dell'apporto di sodio	« 72
Basso peso alla nascita/prematurità	« 73
<i>Tracking</i> della pressione arteriosa	« 73
Classificazione dell'ipertensione pediatrica	« 73
IA primitiva o essenziale	« 73
IA secondaria	« 73
Iter diagnostico: individuazione della causa dell'IA dell'ipertensione pediatrica	« 75
Trattamento	« 76
Trattamento non farmacologico	« 76
Trattamento farmacologico	« 77
<i>Follow-up</i> cardiologico del bambino iperteso	« 80
<b>La crisi ipertensiva: emergenze e urgenze ipertensive</b>	« 81
Definizione e classificazione	« 81
Emergenza ipertensiva	« 81
Urgenza ipertensiva	« 82
Epidemiologia	« 83
Diagnosi e inquadramento clinico	« 83
Trattamento delle crisi ipertensive	« 85
Trattamento in situazioni speciali	« 87
<b>Bibliografia</b>	« 89

## 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, che dà l'opportunità di implementare interventi sullo stile di vita rivolti a controllare anche altri fattori di rischio cardiovascolare. Lo scopo è incrementare, nella popolazione dei pazienti ipertesi della regione Toscana, la percentuale di quelli controllati, contribuendo a ridurre le complicanze dell'ipertensione arteriosa e il numero di ricoveri, facilitando la diagnosi, la gestione e il controllo della pressione arteriosa da parte di tutte le figure interessate, attraverso le raccomandazioni riportate in specifiche sezioni.

Con tale obiettivo, è stato elaborato un documento completo che contiene gli elementi essenziali delle linee guida internazionali dell'European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) del 2013, con un taglio pratico, adattato alla realtà sanitaria della Toscana e integrato con le più recenti acquisizioni scientifiche sull'argomento. Il documento costituisce un aggiornamento alle precedenti linee guida pubblicate dagli stessi autori nel 2008: il lavoro di revisione scaturisce dalle considerazioni e dai commenti del personale sanitario della Regione Toscana alle linee guida redatte dallo stesso gruppo nel 2003 e nel 2007 e dalle già citate linee guida internazionali ESH/ESC del 2013.

Questa linea guida è destinata prioritariamente alla classe medica, ma è resa accessibile anche a infermieri, farmacisti, a qualsiasi altro operatore sanitario implicato nella gestione dell'ipertensione e agli utenti del SSN.

Il documento è diviso in capitoli che trattano non solo gli argomenti presenti nelle linee guida di riferimento, ma anche temi non affrontati estesamente da queste ultime (per esempio: ipertensione nell'anziano ultra ottantenne, ipertensione in età pediatrica, ipertensione in gravidanza, emergenze e urgenze ipertensive, considerazioni farmacologiche sui nutraceutici, uso dei farmaci generici). Esso include anche informazioni sulla realtà regionale, compresi i dati di farmaco-epidemiologia degli antipertensivi in Toscana.

Il gruppo di lavoro del presente documento ha, infatti, 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 nutraceutici e loro interazioni con il trattamento farmacologico dell'ipertensione;
- ipertensione nell'anziano: il *target* pressorio raggiungibile;
- ipertensione nell'età pediatrica;
- gestione da parte del medico di medicina generale del paziente in corso di crisi ipertensiva.

La linea guida è dedicata non solo al *management* dell'ipertensione arteriosa non complicata, ma anche a quello dell'ipertensione secondaria, della presenza di danno d'organo e della concomitanza o storia di 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.

## 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 140 mmHg 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 sopra il quale il paziente è considerato 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 provato da numerosi studi di popolazione, mortalità e morbilità cardiovascolari hanno una relazione diretta e continua con i livelli di pressione arteriosa sia sistolica sia diastolica, a partire dal valore pressorio di 110/70 mmHg. Questa relazione è più solida per gli eventi cerebrovascolari 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 2013 l'ESC e l'ESH hanno confermato la classificazione dell'ipertensione arteriosa proposta nel 2007 (Mancia 2013), che è riportata in tabella 1.

**Tabella 1. Classificazione dei livelli di pressione arteriosa**

	Sistolica	Diastolica
Ottimale	<120 mmHg	<80
Normale	120-129 mmHg	80-84
Normale-alta	130-139 mmHg	85-89
Ipertensione di grado I	140-159 mmHg	90-99
Ipertensione di grado II	160-179 mmHg	100-109
Ipertensione di grado III	≥180 mmHg	≥110
Ipertensione sistolica isolata	≥140 mmHg	<90

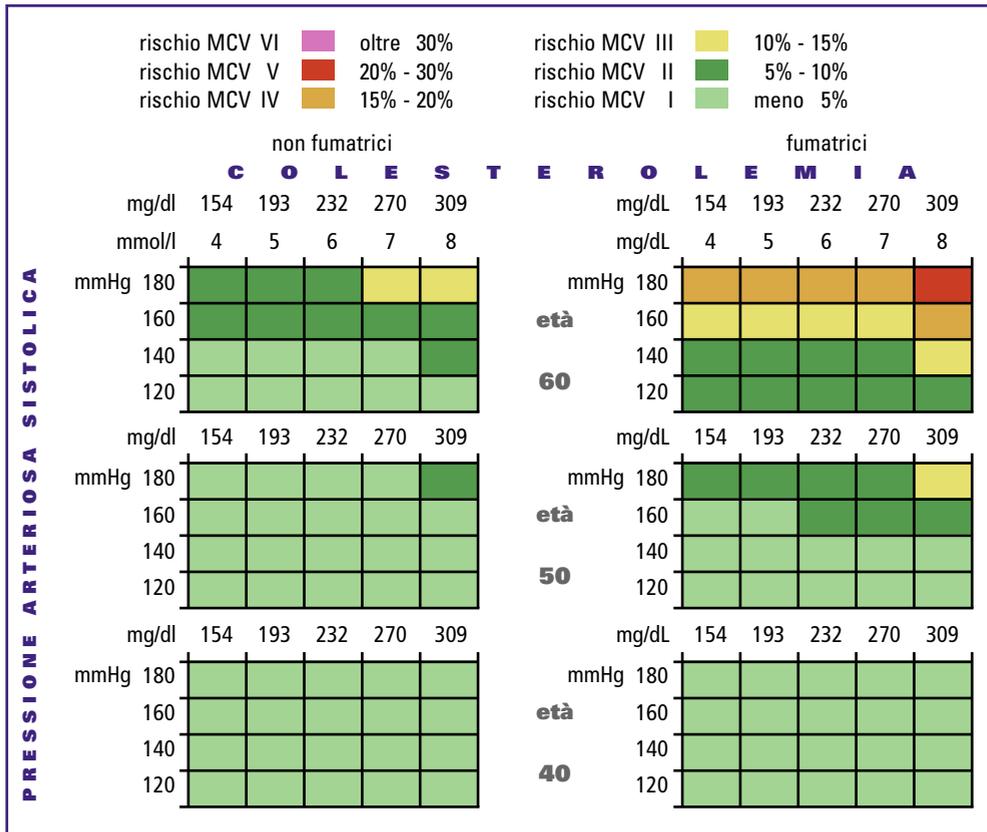
# Fattori di rischio e calcolo del rischio cardiovascolare globale

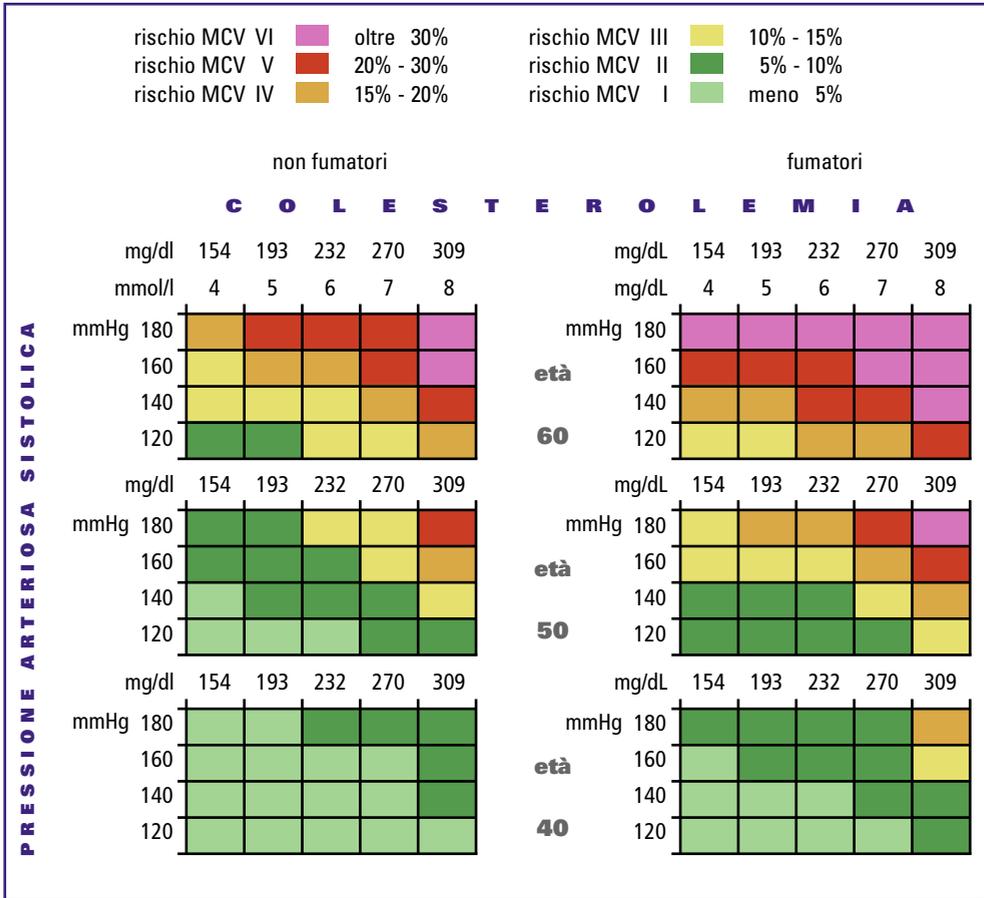
Per fattore di rischio s'intende una variabile biologico-comportamentale che può favorire lo sviluppo e il progredire di una malattia o di altro evento o condizione riferiti alla salute di un soggetto.

Le ultime linee guida hanno confermato la necessità di classificare il paziente iperteso non solo in base ai valori di pressione arteriosa, ma anche alla sua probabilità di andare incontro a eventi cardiovascolari, stimando il suo rischio cardiovascolare globale. Il presupposto è che lo stesso valore di pressione arteriosa comporta un rischio diverso di eventi (ictus, infarto miocardico, morte) in pazienti con caratteristiche cliniche diverse.

In prevenzione primaria, può essere effettuata una stratificazione del rischio cardiovascolare nel paziente italiano, sulla base di età, genere, abitudine al fumo di tabacco, valori di pressione arteriosa sistolica e di colesterolo ematico e presenza di diabete mellito, impiegando le carte del rischio elaborate dal ISS (Istituto superiore di sanità) che consentono un inquadramento diretto del rischio globale (vedi la figura 1 in basso e la figura 2 a pagina 13).

**Figura 1. Carte ISS del rischio cardiovascolare a 10 anni per le donne non diabetiche**



**Figura 2. Carte ISS del rischio cardiovascolare a 10 anni per gli uomini non diabetici**

Nei soggetti con obesità centrale, elevata glicemia a digiuno (anche in assenza dei criteri per la diagnosi di diabete), aumentati valori di trigliceridi, familiarità per morte cardiovascolare prematura o pregressi eventi cardiovascolari, il rischio può essere maggiore rispetto a quello indicato nelle carte. Inoltre, il rischio cardiovascolare è aumentato dalla presenza di danni d'organo subclinici (rinvenibili con esami strumentali e di laboratorio) o di condizioni patologiche già clinicamente manifeste.

Per permettere una più precisa stratificazione del rischio cardiovascolare, le linee guida del 2013 suggeriscono di considerare una serie di fattori diversi dall'ipertensione arteriosa in grado di influenzare la prognosi che sono riportati nella tabella 2 a pagina 14.

Tenendo conto di questi elementi, ESC/ESH ha proposto una stratificazione del rischio basata sulle categorie di pressione arteriosa, sul numero di altri fattori di rischio presenti, sulla presenza o assenza di danno d'organo asintomatico e di danno cardio/cerebrovascolare o renale sintomatici. Combinando i dati raccolti, si potrà, quindi, stratificare il rischio cardiovascolare globale nel singolo paziente secondo lo schema riportato nella tabella 3 a pagina 15.

**Tabella 2. Fattori aggiuntivi che influenzano la prognosi dell'iperteso**

Stadio	Descrizione
Fattori di rischio	<p>Genere maschile</p> <p>Età (&gt;55 aa uomini e &gt;65 aa donne)</p> <p>Fumo</p> <p>Dislipidemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- colesterolo totale &gt;190 mg/dl e/o</li> <li>- LDL &gt;115 mg/dl e/o</li> <li>- HDL &lt;40 mg/dl nel maschio, &lt;46 mg/dl nella femmina e/o</li> <li>- trigliceridi &gt;150 mg/dl</li> </ul> <p>Glicemia a digiuno 102-125 mg/dl</p> <p>Anormale risposta alla curva da carico orale di glucosio</p> <p>Obesità (IMC <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>)</p> <p>Obesità addominale (circonferenza addome &gt;102 cm nel maschio e &gt;88 cm nella femmina)</p> <p>Familiarità per morte CV prematura (&lt;55 aa uomini e &lt;65 aa donne) di uno o entrambi i genitori</p>
Segni di danno d'organo asintomatico	<p>Pressione differenziale nell'anziano <math>\geq 60</math> mmHg</p> <p>Segni di ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) all'ECG (Sokolow-Lyon index &gt;3,5 mV; RaVL &gt;1,1 mV; <i>Cornell voltage duration product</i> &gt;244 mV*ms), o</p> <p>Segni di LVH all'ecocardiogramma (indice di massa ventricolare sinistra: uomini &gt;115 g/m<sup>2</sup>; donne &gt;95 g/m<sup>2</sup>)</p> <p>Rapporto spessore intima/media della carotide &gt;0,9 mm o presenza di una placca</p> <p>Velocità dell'onda di polso carotido-femorale (PWV) &gt;10 m/s</p> <p>Indice ABI (Ankle-Brachial Index) &lt;0,9</p> <p>IRC con eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>Microalbuminuria (30-300 mg/24 h) o rapporto albumina-creatinina (30-300 mg/g; 3,4-34 mg/mmol) (preferenzialmente sulle urine spot del mattino)</p>
Diabete mellito	<p>Glicemia a digiuno <math>\geq 126</math> mg/dl in due misurazioni eseguite in giorni diversi e/o</p> <p>HbA1c &gt;7% e/o</p> <p>Glicemia dopo curva da carico orale di glucosio &gt;198 mg/dl</p>
Presenza di danno cardiovascolare o renale	<p>Malattia cerebrovascolare: ictus ischemico; emorragia cerebrale; attacco ischemico transitorio</p> <p>Malattia coronarica: infarto miocardico; angina; rivascolarizzazione coronarica con angioplastica percutanea o <i>by-pass</i></p> <p>Insufficienza cardiaca (inclusa l'insufficienza cardiaca con preservata frazione di eiezione)</p> <p>Arteriopatia sintomatica degli arti inferiori</p> <p>IRC con eGFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; proteinuria &gt;300 mg/24 h</p> <p>Retinopatia avanzata: emorragie; essudati; papilledema</p>

Tabella 3. Carta del rischio cardiovascolare

Altri fattori di rischio, danno d'organo asintomatico o malattie	Pressione arteriosa (mmHg)			
	Normale-alta PAS 130-139 PAD 85-89	Ipertensione di grado 1 PAS 140-159 PAD 90-99	Ipertensione di grado 2 PAS 160-179 PAD 100-109	Ipertensione di grado 3 PAS $\geq$ 180 PAD $\geq$ 110
Nessuno		Rischio basso	Rischio moderato	Rischio alto
1-2 fattori di rischio	Rischio basso	Rischio moderato	Rischio moderato/alto	Rischio alto
$\geq$ 3 fattori di rischio	Rischio basso/moderato	Rischio moderato/alto	Rischio alto	Rischio alto
Danno d'organo, nefropatia moderata o diabete	Rischio moderato/alto	Rischio alto	Rischio alto	Rischio alto/molto alto
Cardiopatia sintomatica, nefropatia grave, diabete con danno d'organo	Rischio molto alto	Rischio molto alto	Rischio molto alto	Rischio molto alto

### Sintesi e raccomandazioni

- Un'ipertensione arteriosa di prima rilevazione andrà sempre confermata con più misure in diversi giorni e andrà esclusa una reazione d'allarme (ipertensione cosiddetta da camice bianco o ipertensione clinica isolata, vedi sotto).
- Una volta confermata, l'ipertensione andrà categorizzata (normale/alta, grado 1, grado 2 o grado 3 o IA sistolica isolata, sempre grado 1, 2 o 3).
- Andranno escluse cause di IA secondaria (vedi dopo) e andranno ricercati i fattori di rischio (con la visita, l'anamnesi, il laboratorio e gli esami strumentali).
- Andranno ricercate eventuali condizioni cliniche associate.
- Andrà calcolato il rischio CV globale.
- Solo dopo aver calcolato il rischio, andrà decisa la terapia farmacologica, in accordo con il paziente.
- 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.

## Diagnosi e inquadramento clinico

La diagnosi d'ipertensione deve essere posta considerando la media di ripetute misurazioni della pressione arteriosa (PA) clinica eseguite dal medico o da altro personale sanitario nell'arco di diverse settimane (vedi la tabella 4).

### Misurazione della pressione arteriosa

La misurazione può essere eseguita con sfigmomanometro aneroido o con apparecchi semi automatici o automatici. A seconda delle circostanze nelle quali viene effettuata la misurazione, si parla di:

- 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.
- 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.
- 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.

### 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

**Tabella 4. Valori di normalità (mmHg) per le varie modalità di misurazione**

	Sistolica	Diastolica
Pressione arteriosa clinica	<140	<90
Pressione arteriosa domiciliare	<135	<85
Monitoraggio pressorio 24 h:		
- media 24 h	<130	<80
- media del giorno	<135	<85
- media della notte	<120	<70

di ripetute visite ambulatoriali prima di porre la diagnosi di IA (Mancia 2013, Hypertension EETffMoA 2013).

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

## Società europea di cardiologia: decalogo per la misurazione della pressione arteriosa

1. 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, ad almeno 30 minuti di distanza dall'ultima sigaretta o dall'assunzione di caffeina, appoggiato a 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.
2. Eseguire almeno due misurazioni a distanza di 1-2 minuti; eseguire una terza misurazione se le prime due sono molto diverse tra loro.
3. Utilizzare bracciali di dimensioni adeguate al diametro del braccio, 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.
4. 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.
5. Sgonfiare il bracciale a una velocità di 2 mmHg per battito per compensare differenze di frequenza cardiaca.
6. 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.
7. La prima volta, eseguire la misurazione della PA su entrambe le braccia e se la differenza di pressione è >20 mmHg per la sistolica e >10 mmHg per la diastolica scegliere il braccio con la PA più alta.
8. Ripetere la misurazione 1 e 5 minuti dopo la assunzione della posizione eretta negli anziani, nei diabetici e quando sia sospettabile ipotensione ortostatica.
9. Misurare la frequenza cardiaca con la palpazione del polso per almeno 30 secondi dopo la seconda misurazione.
10. 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.

## 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, ma ci sono alcuni punti che devono essere sottolineati (Parati 2010):

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

### Scelta dell'apparecchio

Il mercato degli apparecchi per automisurazione è molto ricco, 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 (qualora sia stata effettuata) 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 (Imai 2012).

L'Unione europea raccomanda una valutazione clinica indipendente degli apparecchi per la misurazione della PA secondo protocolli internazionalmente riconosciuti e proposti da società scientifiche (Grim 1995, O'Brien 2001).

A questo fine, il gruppo di studio sul monitoraggio della pressione arteriosa dell'ESH ha pubblicato un protocollo semplificato per facilitare il processo di valutazione (O'Brien 2010).

Un elenco degli apparecchi per la misurazione della PA che sono stati oggetto di validazione è stato pubblicato e aggiornato nel corso degli anni. 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.

Viene riportato l'elenco degli strumenti validati (indicati come "raccomandati") nei siti: <http://www.dableducational.org/> e, in lingua italiana, <http://www.pressionearteriosa.net/>

## 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. Molti pazienti tendono a riferire valori pressori più bassi o a eliminare le misurazioni che ritengono non ricadere 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 a una stampante o a un 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 a un adeguato addestramento all'uso degli apparecchi per l'automisurazione e alla procedura di misurazione della PA e che li mettano a conoscenza delle possibili variazioni della PA in risposta agli stimoli psicologici, della necessità di un'adeguata manutenzione dell'apparecchio e, ancora più in generale, delle caratteristiche dell'IA e di come gestirla (Mengden 1998). Per esempio, la PA varia con le stagioni, essendo più alta in 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 (Imai 1996).

Informazioni scritte sull'ipertensione e l'automisurazione devono essere disponibili per quei pazienti che richiedono approfondimenti (si veda il sito [http://www.hypp.ac.uk/bhs/bp\\_monitors/automatic.htm](http://www.hypp.ac.uk/bhs/bp_monitors/automatic.htm)).

### Limiti di normalità

Come descritto in tabella 4, la soglia di 135/85 mmHg proposta dal gruppo di studio dell'ESH e dalle linee guida ESH/ESC del 2013 per l'IA valutata usando l'automisurazione è uguale a quella suggerita per la media diurna ottenuta con il monitoraggio ambulatorio delle 24 ore.

La definizione dei valori di normalità e anormalità per la PA automisurata a domicilio si basa su solide prove ricavate da numerosi studi (Divison 2004, Thijs 1998). Non sono ancora disponibili prove per fare raccomandazioni sugli intervalli pressori intermedi tra normale e anormale o riguardo al raggiungimento di *target* pressori più bassi nei pazienti ad alto rischio, come quelle esistenti 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 un *work in progress*, poiché i dati scientifici si ottengono in parallelo all'utilizzo sempre più ampio di questa procedura. Benché l'uso dell'automisurazione della PA debba essere incoraggiato in ogni paziente con PA *borderline* o alta, le indicazioni più rigorose per il suo uso clinico sono:

- sospetta ipertensione da camice bianco o clinica isolata;
- sospetta ipertensione mascherata;
- età anziana;

- gravidanza;
- diabete;
- ipertensione resistente ai farmaci.

L'automisurazione deve essere scoraggiata se:

- causa ansia al paziente;
- induce ad automodifiche del trattamento.

I vantaggi dell'automisurazione sono:

- valutazione efficace della risposta a lungo termine ai farmaci antipertensivi al di fuori dello studio medico;
- valutazione efficace della variabilità della PA in diverse condizioni di vita quotidiana nel lungo periodo;
- riduzione degli accessi in ambulatorio;
- aumento della possibilità decisionale del medico;
- riduzione del cambio improprio di terapia (che diminuisce il beneficio della stessa);
- riduzione del ricorso al monitoraggio delle 24 ore, tecnica costosa che richiede tempo e l'ausilio di infermiere e medico;
- riduzione del ricorso immotivato al pronto soccorso per i rialzi pressori occasionali;
- promozione dell'educazione sanitaria del paziente iperteso, del quale aumenta la consapevolezza e l'adesione alla terapia (Lenti 2007).

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 e raccomandazioni**

- **Raccomandare l'uso di strumenti semiautomatici validati.**
- **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.**

## **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. E' opportuno che il paziente venga indirizzato presso centri dove sono impiegati apparecchi che rispettano i criteri di validazione. Anche la validazione di questi apparecchi è riportata sui siti:

<http://www.dableducational.org/> e <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 (Shimada 2012).

Il monitoraggio pressorio delle 24 ore è particolarmente utile (Bloch 2011) se:

- è stata rilevata variabilità dei valori pressori a visite diverse;
- si rilevano elevati valori di PA in ambulatorio in pazienti a basso rischio cardiovascolare;
- è 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 preeclampsia in gravidanza.

E' importante ricordare che i valori di normalità pressoria del monitoraggio sono diversi da quelli misurati con lo sfigmomanometro, come già illustrato nella tabella 4.

### Sintesi e raccomandazioni

- **Impiegare strumenti validati.**
- **Impiegare bracciali di dimensioni appropriate e confrontare i valori ottenuti all'inizio del monitoraggio con quelli sfigmomanometrici (la differenza deve essere <5 mmHg).**
- **Programmare le misurazioni a intervalli non >30 min.**
- **Istruire il paziente a eseguire l'attività fisica abituale 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 ottiene meno del 70% delle misurazioni programmate.**
- **Ricordare al paziente che i valori rilevati con il monitoraggio sono più bassi di quelli rilevati in ambulatorio.**
- **Basare le decisioni cliniche sui valori medi delle 24 ore, del giorno e della notte. Altre informazioni derivabili dal monitoraggio sono utili solo in ambito di ricerca.**

## Elementi da considerare nella raccolta dell'anamnesi

Gli elementi da raccogliere all'anamnesi per l'inquadramento clinico del paziente iperteso sono:

- durata dell'ipertensione e valori pressori rilevati in precedenza, compresi quelli a domicilio;
- elementi che possano suggerire che l'ipertensione è secondaria:

- fattori di rischio e comorbidità;
- storia e sintomi di danno d'organo;
- terapia attuale e pregressa dell'ipertensione.

In tabella 5 sono analizzati gli elementi da investigare.

**Tabella 5. Anamnesi del paziente iperteso**

Durata dell'ipertensione e valori riscontrati in ambulatorio e a domicilio	
Sintomi e segni di possibile secondarietà dell'ipertensione	<ul style="list-style-type: none"> <li>- storia familiare di nefropatia (rene policistico)</li> <li>- storia di danno renale cronico, infezioni delle vie urinarie, ematuria, abuso di analgesici (malattie del parenchima renale)</li> <li>- uso di farmaci o sostanze che possono aumentare la PA (contraccettivi orali, liquirizia, spray nasali, carbenoxolone, cocaina, alcool, anfetamine, steroidi, antinfiammatori non steroidei, eritropoietina, ciclosporina, cessazione improvvisa di terapia con beta-bloccanti o clonidina)</li> <li>- ripetuti episodi di sudorazione, cefalea, stato d'ansia, palpitazioni (feocromocitoma)</li> <li>- episodi di astenia muscolare e tetania (iperaldosteronismo)</li> <li>- sintomi suggestivi di malattia tiroidea (ansia, sudorazione, cardiopalmo, pallore, tremore)</li> </ul>
Fattori di rischio e comorbidità	<ul style="list-style-type: none"> <li>- storia familiare e personale di ipertensione e malattie CV</li> <li>- storia familiare e personale di dislipidemie</li> <li>- storia familiare e personale di diabete (farmaci, glicemia, presenza di poliuria)</li> <li>- abitudine al fumo</li> <li>- abitudini dietetiche</li> <li>- recente cambiamento del peso corporeo, obesità</li> <li>- attività fisica</li> <li>- apnee notturne, russamento (chiedere al <i>partner</i>)</li> <li>- basso peso corporeo alla nascita</li> </ul>
Storia e sintomi di danno d'organo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SNC e occhio: cefalea, vertigini, disturbi della visione, TIA, deficit motori o del sensorio, ictus, rivascolarizzazione carotidea</li> <li>- cuore: palpitazioni (fibrillazione atriale), dolore toracico, rivascolarizzazione coronarica, dispnea, storia di edemi declivi</li> <li>- rene: sete, poliuria, nicturia, ematuria</li> <li>- arterie periferiche: estremità fredde, <i>claudicatio intermittens</i>, rivascolarizzazione periferica</li> <li>- respiro notturno: russamento, apnee notturne</li> <li>- alterazioni cognitive</li> </ul>
Trattamento dell'ipertensione	<ul style="list-style-type: none"> <li>- terapia antipertensiva attuale</li> <li>- terapia antipertensiva precedente</li> <li>- aderenza alla terapia antipertensiva</li> <li>- effetti indesiderati dei farmaci</li> </ul>

Nel corso della raccolta dell'anamnesi deve essere anche effettuata una valutazione dei fattori che possono influenzare il decorso e il risultato della terapia antipertensiva, come fattori individuali (personalità), psicosociali e ambientali (come l'ambiente di lavoro), della situazione familiare e del substrato culturale del paziente.

## Elementi da ricercare all'esame obiettivo nel paziente iperteso

L'esame obiettivo deve essere indirizzato a ricercare i segni di cause identificabili d'ipertensione (ipertensione secondaria) o di danno d'organo e deve comprendere la raccolta dei parametri antropometrici per la definizione di obesità.

Suggeriscono un'ipertensione secondaria:

- segni di sindrome di Cushing (obesità del tronco, faccia a luna piena, strie rubre, debolezza muscolare, irsutismo, iperglicemia);
- segni di neurofibromatosi (associazione con il feocromocitoma);
- rilievo di masse renali alla palpazione dell'addome (rene policistico);
- auscultazione di soffi addominali (ipertensione nefrovascolare);
- ritardato o ridotto polso femorale e/o pressione più bassa agli arti inferiori rispetto a quella misurata al braccio (coartazione aortica; arteriopatia periferica);
- differenza di pressione tra le due braccia (coartazione aortica, stenosi arteria succlavia).

Sono segni suggestivi di danno d'organo:

- SNC: deficit motori o del sensorio;
- occhio: alterazioni campo visivo, alterazioni del *fundus oculi*\*;
- cuore: polso aritmico (fibrillazione atriale), edemi declivi, rantoli alle basi polmonari, 3° o 4° tono alla ascoltazione cardiaca;
- arterie periferiche: estremità fredde, alterazioni o asimmetrie dei polsi periferici, lesioni cutanee di tipo ischemico;
- soffio carotideo.

I rilievi antropometrici indicativi di obesità sono:

- peso e altezza;
- calcolo del IMC ( $\text{peso}/\text{altezza}^2$ ) (sovrappeso se  $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ ; obesità se  $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ );
- misura della circonferenza addominale (obesità addominale se  $>102 \text{ cm}$  nei maschi e  $>88 \text{ cm}$  nelle femmine).

---

\* L'esame del fondo oculare fa parte dell'esame obiettivo, ma ha un valore predittivo sia positivo sia negativo della gravità dell'ipertensione piuttosto basso, intorno al 60%, dal momento che le alterazioni di grado 1° e 2° della retina sono frequentemente rilevabili dopo i 50 anni anche nei soggetti normotesi. 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 aumento del rischio di eventi cardiovascolari e sono un segno di emergenza ipertensiva (ipertensione maligna).

## Condizioni particolari

### **Ipertensione clinica isolata o “da camice bianco”**

E' rilevabile in circa il 15% della popolazione generale.

Viene diagnosticata in caso di pressione clinica persistentemente elevata (>140/90 mmHg) in almeno 3 misurazioni, con normalità dei valori pressori nella giornata alla misurazione domiciliare o nel monitoraggio delle 24 ore.

Vanno comunque ricercati i fattori di rischio metabolici e gli eventuali segni di danno d'organo. Il trattamento sarà deciso sulla base di un rischio cardiovascolare globale elevato.

### **Ipertensione ambulatoria isolata o ipertensione “mascherata”**

La prevalenza è simile a quella dell'ipertensione clinica isolata (12-14% dei soggetti normotesi). Si diagnostica quando la pressione clinica è normale (<140/90 mmHg), ma vi sono elevati valori pressori nella giornata (domiciliare o nel monitoraggio 24 ore).

## Identificazione delle complicanze e del danno d'organo

### **Esami di laboratorio di routine**

Anche se il *work-up* diagnostico può essere più esteso nei soggetti giovani e nei casi d'ipertensione di recente sviluppo, gli esami di laboratorio da effettuare in prima battuta sono piuttosto limitati e di basso costo:

- emoglobina ed ematocrito;
- glicemia a digiuno;
- colesterolemia totale, LDL e HDL;
- trigliceridemia;
- potassiemia;
- uricemia;
- creatininemia (con calcolo della velocità di filtrazione glomerulare, GFR);
- esame delle urine (completato da *stick test* per proteinuria, microalbuminuria e analisi del sedimento).

### **Esami strumentali di routine**

Le linee guida ESH/ESC, JNC-7 e BHS prevedono come esame di routine solo l'esecuzione di un elettrocardiogramma.

### **Esami aggiuntivi da eseguire in base ad anamnesi, esame obiettivo e risultati degli esami di routine**

Un approfondimento con altri test è indicato quando, in base ai dati clinici, si sospetti un danno d'organo che non è 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. Come esami di approfondimento, le linee guida ESH/ESC 2013 indicano:

- emoglobina A<sub>1c</sub>;
- proteinuria quantitativa (se lo *stick* per la microalbuminuria è positivo);
- monitoraggio pressorio delle 24 ore e misurazione domiciliare della pressione arteriosa;
- ecocardiogramma;
- monitoraggio Holter dell'ECG (in caso di palpitazioni o aritmia);
- ecocolordoppler dei tronchi sovraortici;
- ecocolordoppler delle arterie periferiche/addominali;
- misurazione della velocità dell'onda di polso (se disponibile);
- misurazione dell'indice di Winsor (PA agli arti inferiori/PA agli arti superiori);
- esame del fondo oculare.

Nel caso di rilievo di danno d'organo, è opportuno considerare l'esecuzione degli esami non solo in funzione del loro valore predittivo, ma anche della loro disponibilità, riproducibilità e rapporto costo/efficacia, sulla base delle prove scientifiche attuali, secondo quanto indicato nella tabella 6.

#### Altri esami di approfondimento

Possono essere richiesti per la ricerca di danno cerebrale, cardiaco, renale, vascolare o nei casi di sospetta ipertensione secondaria (vedi la tabella 7 a pagina 26).

**Tabella 6. Marcatori di danno d'organo**

Marcatore	Valore predittivo del rischio	Disponibilità	Riproducibilità	Costo/Efficacia
ECG	+++	++++	++++	++++
Ecocolordoppler cardiaco	++++	+++	+++	+++
Stima del filtrato glomerulare	+++	++++	++++	++++
Microalbuminuria	+++	++++	++	++++
Ispessimento medio-intimale carotideo	+++	+++	+++	+++
Rigidità arteriosa (velocità dell'onda di polso)	+++	++	+++	+++
Indice caviglia-braccio di Winsor	+++	+++	+++	+++
<i>Fundus oculi</i>	+++	++++	++	+++
<b>Indagini aggiuntive</b>				
<i>Calcium Score</i> coronarico	++	+	+++	+
Disfunzione endoteliale	++	+	+	+
Lacune cerebrali/lesioni sostanza bianca	++	+	+++	+
RMN cardiaca	++	+	+++	++

**Tabella 7. Test diagnostici per accertare un'etiologia secondaria dell'ipertensione**

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

# Terapia

## Quando iniziare il trattamento antipertensivo

Innumerevoli studi hanno confrontato sia l'efficacia dei farmaci ipotensivi *vs* placebo sia una classe di farmaci *vs* un'altra ed è ormai indubbia la capacità del trattamento dell'ipertensione nel ridurre la morbilità e mortalità cardiovascolare.

Il trattamento è efficace sia nei maschi sia nelle femmine, sia in età giovanile sia anziana e molto anziana e in tutti i gruppi etnici.

In media, la terapia è in grado di ridurre l'ictus del 30-40%, gli eventi coronarici del 20% e lo scompenso cardiaco sino al 50%; riduce anche il rischio d'insufficienza renale terminale. Inoltre, la terapia riduce anche il danno d'organo limitando l'ipertrofia ventricolare sinistra e la proteinuria.

Per decidere quando iniziare la terapia ipotensiva è necessario considerare due elementi essenziali:

- il grado di ipertensione;
- il livello di rischio cardiovascolare globale (vedi la tabella 8).

**Tabella 8. Scelte terapeutiche basate sul rischio cardiovascolare**

Altri fattori di rischio, danno d'organo asintomatico o malattie	Pressione arteriosa (mmHg)			
	Normale-alta PAS 130-139 PAD 85-89	Ipertensione di grado 1 PAS 140-159 PAD 90-99	Ipertensione di grado 2 PAS 160-179 PAD 100-109	Ipertensione di grado 3 PAS $\geq$ 180 PAD $\geq$ 110
<b>Nessuno</b>	No terapia	Cambio di stile di vita per molti mesi, poi aggiungere farmaco	Cambio di stile di vita per molte settimane, poi aggiungere farmaco	Cambio di stile di vita. Subito terapia aggressiva con 1 o + farmaci
<b>1-2 fattori di rischio</b>	Cambio di stile di vita. No terapia farmacologica	Cambio di stile di vita per molte settimane, poi aggiungere farmaco	Cambio di stile di vita per molte settimane, poi aggiungere farmaco	Cambio di stile di vita. Subito terapia aggressiva con 1 o + farmaci
<b><math>\geq</math>3 fattori di rischio</b>	Cambio di stile di vita. No terapia farmacologica	Cambio di stile di vita per molte settimane, poi aggiungere farmaco	Cambio di stile di vita + terapia farmacologica	Cambio di stile di vita. Subito terapia aggressiva con 1 o + farmaci
<b>Danno d'organo, nefropatia moderata o diabete</b>	Cambio di stile di vita. No terapia farmacologica	Cambio di stile di vita + terapia farmacologica	Cambio di stile di vita + terapia farmacologica	Cambio di stile di vita. Subito terapia aggressiva con 1 o + farmaci
<b>Cardiopatia sintomatica, nefropatia grave, diabete con danno d'organo</b>	Cambio di stile di vita. No terapia farmacologica	Cambio di stile di vita + terapia farmacologica	Cambio di stile di vita + terapia farmacologica	Cambio di stile di vita. Subito terapia aggressiva con 1 o + farmaci

Prima di iniziare la terapia farmacologica (ma anche in concomitanza con essa), andranno consigliate alcune modifiche dello stile di vita: riduzione del sovrappeso, riduzione del consumo di sale e di alcol, sospensione del fumo, incremento dell'attività fisica e un'alimentazione con le caratteristiche della dieta mediterranea. Esistono prove che percorsi strutturati multidisciplinari, anche condotti da professionisti sanitari non medici, per la modifica degli stili di vita, sono efficaci e vantaggiosi dal punto di vista economico (Lammers 2012).

La terapia farmacologica va iniziata immediatamente nel paziente con ipertensione arteriosa di grado 3/grave ( $>180$  mmHg sistolica e/o  $>110$  mmHg diastolica), indipendentemente dalla presenza o meno di fattori di rischio, danno d'organo o condizioni cliniche associate.

Nell'ipertensione di grado 2/moderata (PAS tra 160-179 e PAD 100-109 mmHg) la terapia va iniziata solo dopo che le modifiche allo stile di vita introdotte da qualche settimana (con una durata variabile da caso a caso, in relazione al grado di rischio cardiovascolare globale) siano risultate inefficaci (anche se andranno comunque continuate).

Infine, nell'ipertensione di grado 1/lieve (PAS tra 140-159 e PAD tra 90 e 99 mmHg), anche se sono disponibili meno studi clinici controllati che lo provino, valgono le stesse indicazioni per il grado 2, salvo che la terapia comportamentale va protratta per una durata variabile da settimana a mesi, in base al rischio globale del paziente.

Nella forma di pressione normale-alta (una volta detta *border-line*) con valori di PAS tra 130 e 139 e PAD tra 85 ed 89 mmHg, non vi è indicazione alla terapia farmacologica, indipendentemente dalla presenza o assenza di fattori di rischio, danno d'organo e condizioni cliniche associate, a meno che la terapia non venga proposta per curare altre patologie (per esempio una cardiopatia ischemica o una proteinuria).

Il paziente molto anziano (ultra ottantenne) deve esser trattato farmacologicamente solo con valori di PAS  $>160$  mmHg; nell'anziano (tra 65 e 79 anni) si può prendere in considerazione la terapia anche per il *range* tra 140 e 159 mmHg.

L'ipertensione sistolica isolata del soggetto giovane (PAS  $>140$  e PAD  $<90$  mmHg) non richiede, invece, terapia farmacologica, ma solo un attento *follow-up*, oltre alle misure comportamentali.

## Obiettivi e durata del trattamento

L'obiettivo primario è quello di ridurre la morbilità e la mortalità cardio e cerebrovascolare a lungo termine. Il *target* pressorio da raggiungere in tutti gli ipertesi è un valore  $<140/90$  mmHg; nei diabetici  $<140/85$  mmHg. Nell'anziano, la PAS va portata a livelli tra 140 e 150 mmHg, con particolare attenzione ai pazienti più fragili; solo nelle nefropatie proteinuriche si può abbassare la PAS  $<130$  mmHg, monitorando il filtrato glomerulare. Bisognerà, però, trattare, se possibile, i fattori di rischio (fumo, diabete, dislipidemia, iperuricemia eccetera) e le condizioni cliniche associate.

In genere, la durata della terapia è *sine die*, anche se il dosaggio va frequentemente aggiustato in base a varie condizioni (clima, *stress*, attività lavorativa, soggiorno ad altitudini diverse da quelle abituali); in casi rari vi è "guarigione" dall'ipertensione con una completa normalizzazione dei valori pressori anche dopo mesi o anni di terapia; in essi, con attento *follow-up*, si potrà sospendere la terapia.

**Tabella 9. Avvio del trattamento antipertensivo**

Raccomandazioni	Livello di prova e forza della raccomandazione
Iniziare immediatamente il trattamento farmacologico in pazienti con ipertensione di grado 2 e 3, qualunque sia il rischio cardiovascolare globale, simultaneamente all'avvio dei cambiamenti allo stile di vita	I A
Abbassare la PA con i farmaci è inoltre raccomandato quando il rischio CV globale è elevato per diabete, danno d'organo, malattia CV o malattia renale cronica, anche se il grado d'ipertensione è 1	I B
Il trattamento farmacologico dovrebbe essere considerato anche nei pazienti con ipertensione di grado 1 a rischio basso/moderato nei quali la PA è elevata in numerose visite ripetute nonostante un periodo prolungato di cambiamento dello stile di vita	Ila B
Nei pazienti anziani il trattamento è raccomandato quando la PAS è superiore o uguale a 160 mmHg	I A
Nei pazienti anziani il trattamento può essere considerato anche quando la PAS è compresa tra 140 e 159 mmHg, se è ben tollerato	Ilb C
Non è raccomandato trattare pazienti con pressione normale/alta	III A
La mancanza di prove non suggerisce la necessità di iniziare il trattamento in pazienti giovani con elevazione isolata della PAS	III A

**Tabella 10. Obiettivi del trattamento antipertensivo**

Raccomandazioni	Livello di prova e forza della raccomandazione
L'abbassamento della PAS sotto i 140 mmHg:	
- è raccomandato in pazienti a rischio basso/moderato	I B
- è raccomandato in pazienti con diabete	I A
- deve essere considerato in pazienti con pregresso ictus o TIA	Ila B
- deve essere considerato in pazienti con malattia CV cronica	Ila B
- deve essere considerato in pazienti con malattia renale cronica	Ila B
Negli anziani <80 anni con PAS >160 mmHg la PAS deve essere ridotta a un livello compreso tra 150 e 140 mmHg	I A
Negli anziani sani <80 anni abbassare la PAS <140 mmHg va considerato, ma nei pazienti più fragili l'obiettivo va adattato sulla base della tolleranza individuale	Ilb C
In pazienti >80 anni con PAS >160 mmHg la PAS deve essere ridotta tra 150 e 140 mmHg se i pazienti sono in buone condizioni fisiche e mentali	I B
L'obiettivo di PAD da perseguire è sempre <90 mmHg, eccetto nei pazienti diabetici, in cui la PAD deve essere <85 mmHg	I A

## Modifiche dello stile di vita

Idonee modifiche dello stile di vita vanno raccomandate a tutti i pazienti ipertesi e dovrebbero esserlo anche ai non ipertesi, poiché migliorano il profilo del rischio cardiovascolare. Le principali indicazioni (**livello di prova I, forza della raccomandazione A**) sono:

- riduzione dell'apporto di cloruro di sodio a non più di 5-6 grammi al giorno;
- moderazione nel consumo di alcol (un consumo moderato, 20-30 gr di etanolo/dì negli uomini e 10-20 gr nelle donne, può risultare benefico per l'apparato cardiovascolare, fatte salve alcune particolari situazioni);
- incremento del consumo di frutta, verdura e prodotti caseari poveri di grassi, con riduzione del consumo di grassi saturi;
- calo ponderale nei sovrappeso/obesi e mantenimento del peso forma: è consigliabile raggiungere un indice di massa corporea  $<25 \text{ Kg/m}^2$  e una circonferenza addominale  $<102 \text{ cm}$  nell'uomo e  $<88 \text{ cm}$  nella donna;
- incremento dell'attività fisica: si consiglia di effettuare almeno 30 minuti di attività aerobica per almeno 5 giorni la settimana;
- abolizione del fumo in tutti i pazienti.

## Scelta del farmaco

Il beneficio principale della terapia antipertensiva deriva dalla riduzione pressoria per sé.

Le cinque classi principali di farmaci dotati di efficacia antipertensiva ben documentata e in grado di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari fatali sono:

- diuretici tiazidici;
- calcio-antagonisti;
- ACE-inibitori;
- bloccanti dei recettori dell'angiotensina seconda (sartani);
- beta-bloccanti.

Ognuna delle cinque classi di farmaci può essere utilizzata da sola o in associazione (con poche controindicazioni) come strategia iniziale e continuativa per trattare l'ipertensione.

I **beta-bloccanti** sembrano essere:

- inferiori ai calcio-antagonisti, ma non ai diuretici e ai sartani nel ridurre la mortalità totale e gli eventi cardiovascolari;
- inferiori ai calcio-antagonisti e ai sartani nel ridurre l'ictus;
- analoghi agli altri nel ridurre la coronaropatia;
- superiori agli altri nel paziente con pregresso infarto o scompenso cardiaco.

Sono sconsigliati nel paziente con sindrome metabolica o ad alto rischio di diabete, specie se in associazione con diuretici, perché inducono un aumento del peso corporeo, hanno effetti sfavorevoli sul metabolismo glico-lipidico e possono favorire la comparsa di diabete di tipo 2; i beta-bloccanti di nuova generazione, come il carvedilolo e il nebivololo, dimostrano un minor effetto diabetogeno. Tenuto conto di queste osservazioni, 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.

I **diuretici** sono tra i farmaci più vecchi e si sono sempre dimostrati molto efficaci nella terapia dell'ipertensione. Hanno controindicazioni metaboliche nel diabete e nell'iperuricemia. Gli antiadosteronici, seppur meno studiati in *trial* specifici, sembrano indicati nelle forme d'iperaldosteronismo e nell'ipertensione resistente.

I **calcio-antagonisti** sono la classe forse più efficace nel ridurre il rischio di ictus e di una sua recidiva e sembrano avere un'azione anti aterosclerotica, specie a livello carotideo.

Gli **ACE-inibitori** e i **bloccanti del recettore dell'angiotensina (sartani)** sono due classi di farmaci vantaggiosamente utilizzabili nella terapia dell'ipertensione; hanno una via finale d'azione comune e caratteristiche farmacodinamiche ed efficacia simili. Hanno una spiccata efficacia nefroprotettiva e sono indicati in prima linea nello scompenso cardiaco. Nel confronto tra le due classi sembrano essere in lieve vantaggio gli ACE-inibitori, in termini di mortalità per tutte le cause, infarto miocardico e scompenso cardiaco.

Per la terapia dell'ipertensione, altri farmaci come gli alfa bloccanti, gli inibitori diretti della renina e quelli ad azione centrale non sono da ritenere di prima scelta, ma possono essere utili in particolari condizioni cliniche.

**Tabella 11. Controindicazioni assolute e relative dei farmaci antipertensivi**

Farmaco	Controindicazioni assolute	Controindicazioni relative
Diuretici (tiazidici)	- gotta	- sindrome metabolica - intolleranza al glucosio - gravidanza - ipercalcemia - ipokaliemia
Beta-bloccanti	- asma - blocco A-V (grado 2 o 3)	- sindrome metabolica - intolleranza al glucosio - atleti o pazienti che svolgono attività fisica - BPCO - arteriopatia obliterante
Calcio-antagonisti (dihidropiridinici)		- tachiaritmie - scompenso cardiaco - stipsi
Calcio-antagonisti (verapamil, diltiazem)	- blocco A-V (grado 2 o 3) - grave disfunzione del ventricolo sinistro - scompenso cardiaco	
ACE-inibitori	- gravidanza - edema angioneurotico - iperkaliemia - stenosi arteria renale bilaterale	- donne in età fertile
Bloccanti del recettore dell'angiotensina	- gravidanza - iperkaliemia - stenosi arteria renale bilaterale	- donne in età fertile
Antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi	- insufficienza renale acuta - o grave (eGFR <30mL/min) - iperkaliemia	

I farmaci citati, sebbene abbiano un'efficacia ipotensiva paragonabile, hanno un profilo di tollerabilità molto diverso tra classe e classe e nel singolo paziente.

Nel guidare la scelta, oltre alle indicazioni cliniche preminenti (vedi la tabella 12), andrebbe tenuto conto di:

- esperienza del paziente nei confronti di una determinata classe di farmaci antipertensiva in termini di efficacia e di effetti collaterali;
- effetti del farmaco sui fattori di rischio cardiovascolari in relazione al profilo di rischio del paziente;
- presenza di danno d'organo e di patologie cardiovascolari, renali o di diabete clinicamente manifesto;
- presenza di patologie concomitanti che possono favorire o limitare l'impiego di specifiche classi di farmaci antipertensivi;
- possibilità di interferenze con altri farmaci che il paziente assume;
- costo dei farmaci.

**Tabella 12. Farmaci da preferire in specifiche condizioni**

Condizione	Farmaco
<b>Danno d'organo asintomatico:</b> - ipertrofia del VS - aterosclerosi asintomatica - microalbuminuria - disfunzione renale lieve	ACE-inibitori, calcio-antagonisti, sartani ACE-inibitori, calcio-antagonisti, sartani Sartani, ACE-inibitori Sartani, ACE-inibitori
<b>Evento cardiovascolare clinico:</b> - ictus - infarto miocardico - angina pectoris - scompenso cardiaco - aneurisma aortico - FA parossistica - FA cronica - insufficienza renale grave - arteriopatia obliterante - tachicardia costituzionale	Ogni agente che riduca efficacemente la pressione Beta-bloccanti, ACE-inibitori, sartani Beta-bloccanti, calcio-antagonisti Diuretici, beta-bloccanti, ACE-inibitori, sartani, antagonisti recettori mineralcorticoidi Beta-bloccanti ACE inibitori, sartani, beta-bloccanti Beta-bloccanti, calcio-antagonisti non-diidropiridinici ACE inibitori, sartani ACE-inibitori, calcio-antagonisti Beta-bloccanti
<b>Altre:</b> - ipertensione sistolica isolata - sindrome metabolica - diabete mellito - gravidanza - etnia nera - ipertrofia prostatica benigna - cefalea	Diuretici, calcio-antagonisti ACE inibitori, sartani, calcio-antagonisti ACE inibitori, sartani Metildopa, beta-bloccanti, calcio-antagonisti Diuretici, calcio-antagonisti Alfa-bloccanti Beta-bloccanti

Va, inoltre ricordato che:

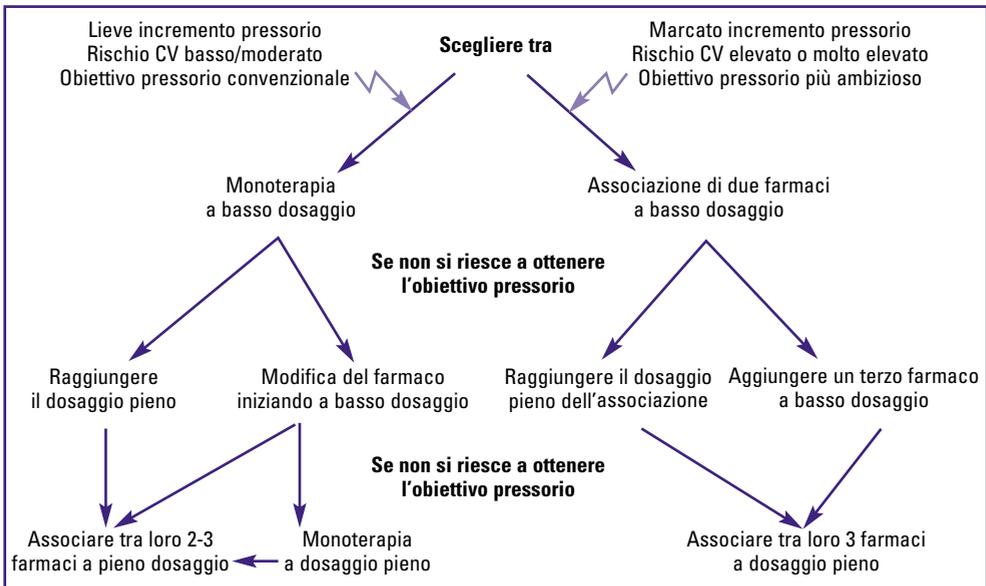
- sono da preferire farmaci o formulazioni a lunga durata d'azione che in mono-somministrazione quotidiana siano in grado di garantire un'efficacia terapeutica lungo tutto l'arco delle 24 ore: questo permette di ridurre la variabilità pressoria;
- la semplificazione dello schema terapeutico si riflette positivamente sull'adesione alla terapia;
- la scelta dello schema iniziale deve tenere conto degli effetti collaterali, perché essi possono essere causa importante di non adesione 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

La scelta di un farmaco efficace e ben tollerato è finalizzata a migliorare l'adesione alla terapia, dal momento che la discontinuazione farmacologica è la prima causa di ipertensione "resistente".

## Monoterapia vs terapia di combinazione

Sebbene non vi sia una posizione netta al riguardo, bisogna partire dal presupposto che nella grande maggioranza dei pazienti ipertesi è necessario l'impiego di due o più farmaci per arrivare al *target* pressorio ottimale e quindi non è utile sul piano pratico dibattere sulla scelta iniziale di una classe piuttosto che di un'altra. Il miglior consiglio è di adattare la terapia al singolo paziente e in genere partire con una terapia di associazione nel caso d'ipertensione di grado 2 e 3, quando è elevato il rischio cardiovascolare o quando sia importante arrivare in tempi rapidi al *target* previsto (vedi la figura 3).

**Figura 3. Criteri di scelta tra monoterapia o terapia di associazione**



Tanto nella monoterapia che in quella di associazione (che può esser estemporanea o precostituita e assemblata in una singola pillola) conviene iniziare con una dose bassa (in grado comunque di coprire adeguatamente le 24 ore) titolandola in base alla risposta pressoria.

In merito alla terapia di combinazione da preferire, i dati non sono univoci; è, però, possibile affermare che, tra le cinque classi di farmaci, l'unica combinazione da evitare è quella tra ACE-inibitori e sartani e che forse le migliori sono quelle tra calcio-antagonista e ACE-inibitore o sartano e quella tra ciascuno di questi tre e i diuretici. Anche altre combinazioni possono esser utilizzate in particolari situazioni cliniche, con qualche limitazione e ristrette indicazioni (vedi la figura 4).

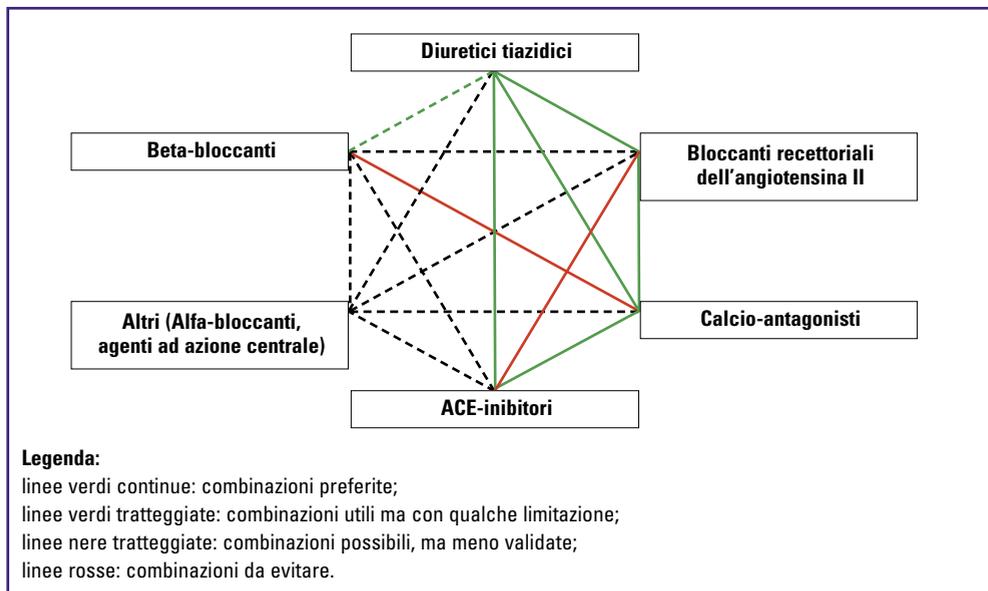
La terapia associativa ha questi vantaggi:

- permette l'uso di due farmaci a basso dosaggio ritardando 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;
- se l'associazione è precostituita (due farmaci in una sola compressa) semplifica lo schema terapeutico e aumenta la *compliance*;
- favorisce il raggiungimento di un adeguato controllo pressorio in un tempo più breve, come è molto importante nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato (Calhoun 2008).

Gli svantaggi della terapia associativa sono:

- se viene prescritta fin dall'inizio vi è il 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.

**Figura 4. Possibili combinazioni di farmaci anti-ipertensivi**



## Strategie di combinazione

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

- presentano meccanismi d'azione diversi e complementari;
- l'effetto antipertensivo dell'associazione è superiore a quello dei singoli composti;
- presentano un buon profilo di tollerabilità e meccanismi complementari d'azione, in grado di ridurre al minimo gli effetti collaterali dei due farmaci (Chrysant 2008).

Le associazioni tra due farmaci che gli studi clinici randomizzati (vedi la tabella 13 a pagina 36) hanno dimostrato 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 diuretico tiazidico 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 gli effetti metabolici sfavorevoli, che ne sconsigliano l'impiego nei pazienti con sindrome metabolica.

## Associazioni estemporanee o precostituite

L'associazione fissa tra due farmaci antipertensivi a basse dosi (ma talvolta sia a basse sia ad alte dosi) rappresenta un approccio terapeutico disponibile in diversi paesi europei ed extra-europei. Le ultime linee guida internazionali della Società europea dell'ipertensione e della Società europea di cardiologia (ESH-ESC), suggeriscono che è possibile iniziare il trattamento dell'ipertensione con associazioni precostituite. Sebbene la posologia fissa della terapia di associazione limiti la possibilità di modulare la posologia dei farmaci, consente di ridurre il numero di compresse da assumere, aumentando così l'adesione alla terapia, come provato da numerosi studi, oltre che abbassando i costi. Le associazioni fisse possono sostituire le combinazioni estemporanee che hanno permesso di raggiungere un buon controllo pressorio. Quando l'associazione utilizza farmaci a basso dosaggio, può rappresentare la prima scelta terapeutica, specialmente nelle condizioni cliniche che richiedono l'impiego di una terapia di associazione.

Tuttavia, sebbene molti studi abbiano dimostrato la superiorità di efficacia delle associazioni precostituite rispetto a un farmaco somministrato in monoterapia, ci sono pochi studi che comparano l'associazione precostituita con i due farmaci somministrati separatamente o con diverse combinazioni separate (Chrysant 2008).

La tabella 15 ha mostrato esempi di studi con importanti risultati: un esempio è l'associazione precostituita di perindopril e indapamide, la quale non solo si è rivelata molto efficace nel controllo dell'ipertensione, ma ha mostrato anche benefici effetti protettivi a lungo termine a livello cardiaco e renale, riducendo l'ammontare dell'ipertrofia ventricolare sinistra (studio PICXEL)

**Tabella 13. Studi clinici di valutazione delle combinazioni tra farmaci antipertensivi**

Trial	Comparatore	Tipo di pazienti	Diff. PAS (mmHg)	Parametri di esito
<b>Combinazione ACE-inibitori e diuretici tiazidici</b>				
PROGRESS	placebo	pregresso ictus/TIA	-9	-28% ictus (p<0,001)
ADVANCE	placebo	diabete	-5,6	-9% eventi vascolari
HYVET	placebo	ipertesi >80 aa	-15	-34% eventi CV
CAPP	beta-bl.+diuret.	ipertesi	+3	+5% eventi CV
<b>Combinazione antag. rec. Angiotensina (ARB) e diuretici tiazidici</b>				
SCOPE	placebo+diuret.	ipertesi >70 aa	-3,2	-28% ictus non fatali (p=0,04)
LIFE	beta-bl.+diuret.	ipertesi+ipertr. LV	-1	-26% ictus (p<0,001)
<b>Combinazione calcio-antagonisti e diuretici tiazidici</b>				
FEVER	placebo + diuret.	ipertesi	-4	-27% eventi CV (p<0,001)
ELSA	beta-bl.+diuret.	ipertesi	0	differenza NS di eventi CV
CONVINCE	beta-bl.+diuret.	ipertesi con fdr*	0	differenza NS di eventi CV
VALUE	ARB+diuret.	ipertesi alto rischio	-2,2	-3% eventi CV (NS)
<b>Combinazione ACE-inibitori e calcio-antagonisti</b>				
SystEur	placebo	anziani ipert. sist. isolata	-10	-31% eventi CV (p<0,001)
SystChina	placebo	anziani ipert. sist. isolata	-9	-37% eventi CV (p<0,001)
NORDIL	beta-bl.+diuret.	ipertesi	+3	differenza NS di eventi CV
INVEST	beta-bl.+diuret.	ipertesi cardiopatici	0	differenza NS di eventi CV
ASCOT	beta-bl.+diuret.	ipertesi con fdr	-3	-16% eventi CV (p<0,001)
ACCOMPLISH	ARB+diuret.	ipertesi con fdr	-1	-21% eventi CV (p<0,001)
<b>Beta-bloccanti e diuretici tiazidici</b>				
SHEP	placebo	ipertesi anziani	-13	-36% ictus (p<0,001)
STOP	placebo	anziani ipert. sist. isolata	-23	-40% eventi CV (p=0,003)
STOP 2	ACE-I o Ca-antag.	ipertesi anziani	0	differenza NS di eventi CV
CAPP	ACE-I+diuret.	ipertesi	-3	-5% eventi CV (NS)
LIFE	ARB+diuret.	ipertesi	+1	+26% Ictus (p<0,001)
ALLHAT	ACE-I+beta-bl.	ipertesi con fdr	-2	differenza NS di eventi CV
ALLHAT	Ca-antag.+beta-bl.	ipertesi con fdr	-1	differenza NS di eventi CV
CONVINCE	Ca-antag.+diuret.	ipertesi con fdr	0	differenza NS di eventi CV
NORDIL	ACE-I+Ca-antag.	ipertesi	-3	differenza NS di eventi CV
INVEST	ACE-I+Ca-antag.	ipertesi cardiopatici	0	differenza NS di eventi CV
ASCOT	ACE-I+Ca-antag.	ipertesi con fdr	+3	+16% eventi CV (p<0,001)
<b>Combinazione ACE-inibitori e ARB (o ARB+inib diretti renina)</b>				
ONTARGET	ACE-I o ARB	ipertesi alto rischio	-3	maggior numero di eventi renali
ALTITUDE	ACE-I o ARB	ipertesi alto rischio	-1,3	maggior numero di eventi renali

\* fdr= fattori di rischio

(Dahlof 2005) e riducendo la microalbuminuria (studio PREMIER) (Wang 2008) in vaste coorti di pazienti; inoltre, l'associazione perindopril/indapamide protegge da tutte le complicanze micro vascolari del diabete in maniera superiore a farmaci singoli come l'amlodipina (studio ADVANCE) (Patel 2007).

## Nuovi farmaci: gli inibitori della renina

Aliskiren è il primo inibitore diretto della renina a essere introdotto in terapia. Il farmaco ha un meccanismo d'azione innovativo, con modulazione del RAAS a livello del punto d'attivazione, tappa iniziale e limitante, inibendo la conversione dell'angiotensinogeno in angiotensina I da parte della renina, con conseguente riduzione della produzione di angiotensina II, cui sono attribuiti i danni più rilevanti dell'attivazione del RAAS. Inoltre, aliskiren determina una riduzione dei livelli di angiotensina I e attività reninica plasmatica (PRA), azioni distintive rispetto ad ACE-inibitori e sartani. Gli studi evidenziano anche una riduzione intorno al 20% dell'aldosterone, cosa che potrebbe contribuire all'efficacia clinica ed esprimere un ulteriore livello di controllo del RAAS rispetto agli altri farmaci agenti sul sistema.

Una metanalisi ha preso in considerazione sei studi della durata di almeno 8 settimane, condotti in doppio cieco con aliskiren contro placebo e sartani (valsartan o irbesartan) contro placebo, su un ampio campione (circa 8.000 pazienti), omogeneo per genere, età e rischio cardiovascolare (Triller 2008): al dosaggio di 300 mg al giorno, l'effetto di aliskiren sulla riduzione della pressione sistolica e diastolica medie è comparabile, ma non nettamente superiore, rispetto a quello dei sartani. Sotto il profilo della sicurezza, aliskiren è risultato generalmente ben tollerato e privo di gravi effetti collaterali, in modo comparabile ai sartani. E' ben tollerato, senza aggiustamenti della dose, anche in pazienti con compromissione della funzione epatica o renale. Uno studio (Oparil 2007) ha considerato l'associazione aliskiren/valsartan mettendone in luce la superiorità nel controllo pressorio rispetto alla monoterapia, con un lievissimo incremento della percentuale degli effetti collaterali. Contemporaneamente, gli stessi autori hanno riscontrato che nel 4% dei pazienti trattati con terapia associativa aliskiren/valsartan, i livelli plasmatici di potassio erano superiori a 5,5 mmol/L. Pertanto, i pazienti che assumono aliskiren e un sartano dovrebbero sottoporsi a monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio. Un altro studio (Uresin 2007) condotto su pazienti diabetici ipertesi, ha invece preso in esame l'associazione aliskiren/ramipril, riscontrando nuovamente la superiorità sulla monoterapia. Uno studio (Andersen 2008), eseguito in doppio cieco per la durata di sei mesi, confronta aliskiren e ramipril in monoterapia e in associazione con idroclorotiazide (HCT) su un campione di 842 pazienti ipertesi. Ne emerge che aliskiren in monoterapia è comparabile sotto il profilo della tolleranza e superiore in termini di riduzione della pressione arteriosa rispetto al ramipril. L'associazione con il diuretico aumenta l'efficacia di entrambi i farmaci, mantenendo la superiorità di aliskiren. Nella nefropatia diabetica, aliskiren ha dimostrato una riduzione della proteinuria del 20% verso placebo se usato in aggiunta a una terapia ottimizzata (cioè già comprendente altri bloccanti del RAAS) e a parità di controllo pressorio (Parving 2008). Quindi, aliskiren sembra avere effetti nefroprotettivi aggiuntivi, che sono indipendenti dal suo effetto di abbassamento della pressione sanguigna, nei pazienti con nefropatia diabetica già in trattamento completo.

Lo studio ALOFT (McMurray 2008) condotto su pazienti con scompenso cardiaco cronico già in trattamento ottimizzato, ha valutato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di aliskiren in aggiunta al trattamento standard: l'aggiunta di 150 mg di aliskiren ha migliorato i marcatori neuro umorali (riduzione Pro-BNP) e si è dimostrata perfettamente tollerabile.

Aliskiren non è stato valutato su pazienti con ipertensione renovascolare o grave ipertensione, ma i dati farmacologici suggeriscono che potrebbe essere meno efficace in questi individui. Il farmaco è stato recentemente approvato da AIFA con piano di monitoraggio biennale *online* per il trattamento del paziente iperteso non a *target* (PA >130/80 mmHg), in presenza di fattori di rischio CV e renali (sindrome coronarica acuta, diabete mellito, ipertrofia ventricolare sinistra, ridotto filtrato renale, microalbuminuria e proteinuria franca, pregresso ictus o TIA). La farmacovigilanza, secondo il piano di monitoraggio dell'AIFA, deve focalizzarsi specialmente su alcuni effetti avversi riconosciuti anche per altri farmaci che agiscono sull'asse renina-angiotensina, come l'angioedema, i disturbi muscolari e l'anemia, anche se, finora, gli studi clinici ne hanno riportato solo pochi casi attribuibili ad aliskiren. Mancano studi a lungo termine che chiariscano gli effetti del farmaco sulla sopravvivenza in pazienti con patologie cardiovascolari e renali. Lo studio ALTITUDE è stato disegnato per verificare la possibilità di ridurre morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti ad alto rischio (per diabete mellito di tipo 2 e alterazione della funzione renale) mediante il doppio blocco del RAAS dato da aliskiren e da un ACE-inibitore o da un sartano (Parving 2009). Lo studio è stato interrotto a seguito dell'analisi *ad interim* relativa a efficacia e tollerabilità: il doppio blocco del RAAS, oltre a non determinare vantaggi terapeutici, ha indotto un significativo incremento di ictus non fatali (in pazienti in cui la PA è rimasta elevata nonostante i trattamenti), di ipotensioni e di sincopi. La lettura e l'interpretazione del *database* completo, disponibile nei prossimi mesi, darà informazioni più estese e accurate; nel frattempo, questi risultati hanno condotto alla controindicazione all'uso del farmaco per l'ulteriore modulazione RAAS in pazienti diabetici e nefropatici (GFR  $\leq$ 60 ml/min) e alla raccomandazione di non associarlo ad ACE-i o sartani anche negli altri pazienti. Tuttavia, EMEA e AIFA hanno confermato il favorevole rapporto beneficio/rischio di aliskiren per il trattamento dell'ipertensione arteriosa al di fuori di queste limitazioni. Caso a parte appare essere lo scompenso cardiaco cronico, dove già la modulazione intensiva con sartano aggiunto a terapia standard ha conferito vantaggi clinici aggiuntivi (studi VALHEFT e CHARM) per una migliore modulazione neuroormonale, evidentemente utile in questi pazienti (Pfeffer 2003, Krum 2004). E' in corso uno studio clinico controllato di lunga durata su un totale di oltre 10.000 pazienti (ATMOSPHERE), che valuta l'efficacia di aliskiren nello scompenso cardiaco cronico e acuto in aggiunta alla terapia massimale (McMurray 2012).

Recentemente, si sono resi disponibili i dati di vari registri nazionali (Italia, Canada, Belgio, Germania, Irlanda) di monitoraggio del farmaco nel paziente *real life*. A oggi sono disponibili i dati relativi a circa 28.000 pazienti, oltre 11.000 dei quali trattati in Italia (Volpe 2012). In maniera trasversale nei vari paesi, il farmaco ha permesso di ridurre la PA di circa 20 (sistolica) e 10 (diastolica) mmHg, portando a *target* un numero più elevato di pazienti degli schemi terapeutici usuali e riducendo nettamente il loro rischio cardiovascolare stimato. Altro dato interessante è la progressiva riduzione fino al 35-40% dei farmaci dati al basale e l'ottima tollerabilità e sicurezza: sono stati segnalati solo 38 effetti avversi non gravi (0,39 % della casistica) e due considerati gravi (Angeli 2014).

## Informazioni sui farmaci generici

Il mercato farmaceutico mette a disposizione del medico numerosi preparati dello stesso principio attivo, forniti da produttori diversi, definiti come medicinali equivalenti.

Non si vogliono qui dare indicazioni sull'opportunità di sostituire un medicinale con un altro e su chi sia deputato a farlo, ma, piuttosto, ricordare le caratteristiche che i medicinali equivalenti devono possedere perché l'autorità regolatoria ne autorizzi l'immissione in commercio e la prescrizione (vedi tabella 14).

Si definisce generico un farmaco che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica, nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento, dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità (Art. 10, comma 5 D.Lgs. 219/2006). Il farmaco di riferimento (originatore) deve essere un farmaco con attività terapeutica consolidata, in commercio da almeno dieci anni. Trattandosi dello stesso principio attivo, non è necessario che il produttore del farmaco equivalente ripresenti tutto il *dossier* di efficacia clinica già presentato per la registrazione iniziale: egli deve presentare all'autorità regolatoria solo le prove della "bioequivalenza" con il farmaco originatore. Questo termine descrive una biodisponibilità simile, in condizioni sperimentali simili (stessa velocità di assorbimento e stessa quota assorbita), alla specialità di riferimento, che viene dimostrata fondamentalmente attraverso studi di farmacocinetica; i parametri studiati sono l'area sotto la curva (AUC), la concentrazione massima (Cmax) e il tempo in cui si ha il picco delle concentrazioni plasmatiche (Tmax); avere la stessa AUC (area sotto la curva) è condizione necessaria, ma non sufficiente perché due medicinali siano definiti bioequivalenti. E' necessario che anche Cmax e Tmax siano sovrapponibili; è, però, di regola, ammessa un'oscillazione tra l'80% e il 125% del prodotto di riferimento per AUC e Cmax.

In considerazione di ciò, il passaggio da un medicinale generico a un altro, commercializzato da un diverso produttore, potrebbe causare un'oscillazione nei parametri cinetici sufficientemente ampia da influenzare in modo significativo il controllo pressorio nel singolo paziente.

Gli autori di queste linee guida ritengono che questa pratica non debba essere incoraggiata con i farmaci antipertensivi.

**Tabella 14. Caratteristiche dei farmaci equivalenti o generici**

Caratteristica del farmaco equivalente
<p><b>Derivare</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- da un farmaco non coperto da brevetto.</li> </ul>
<p><b>Avere</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stesso principio attivo del farmaco originatore;</li> <li>- stessa forma farmaceutica di somministrazione, cioè capsule o compresse o fiale o supposte;</li> <li>- stesse modalità di prescrizione (obbligo o meno di ricetta medica, rimborso da parte del SSN)</li> <li>- stesso numero di unità posologiche o dosi unitarie per confezione (stesso numero di capsule o fiale in ogni confezione);</li> <li>- stessi controlli della produzione e stesse procedure di registrazione e vigilanza che il Ministero della salute riserva a tutte le specialità in commercio.</li> </ul>

Nel caso di sostituzione di un medicinale antipertensivo generico con un altro “equivalente” il medico curante deve essere informato adeguatamente dal paziente, così come il paziente dal farmacista, al fine di comprendere un eventuale peggioramento del controllo dei valori pressori o un’eccessiva riduzione della pressione arteriosa.

## Farmacoepidemiologia degli antipertensivi nella regione Toscana

La tabella 15 precedente confronta il primo semestre 2013 e il primo semestre 2012 per il numero di confezioni erogate dal Servizio sanitario toscano e il numero *defined daily dose* (DDD) x 1.000 abitanti.

Le confezioni sono più di sette milioni e mezzo, con un leggero calo nel 2013 rispetto allo stesso periodo del 2012. Le DDD per 1.000 abitanti residenti sono circa 335, significando che ogni 1.000 toscani vengono assunte giornalmente 335 dosi giornaliere definite di un antipertensivo qualsiasi. Se s’ipotizza una media di 1,5 dosi per paziente, si può calcolare che circa il 22% dei toscani è in trattamento per l’ipertensione, in linea con i valori di prevalenza attesi.

Il confronto tra i due periodi non mostra alcuna variazione significativa, così come non vi sono variazioni importanti nella ripartizione percentuale tra le varie classi (vedi le tabelle 16a-16b alle pagine 41-42 e 17a-17b alle pagine 43-44). Si rileva, inoltre, una sostanziale omogeneità di scelte terapeutiche tra le scuole mediche toscane. In tutte le province le prime tre classi considerate sono disposte nello stesso ordine e comprendono tra il 62% e il 70% di tutte le DDD prescritte.

**Tabella 15. Consumo di farmaci per l’ipertensione (I semestre 2012 e I semestre 2013)\***

Città/zona	Unità di confezioni I semestre 2012	Unità di confezioni I semestre 2013	DDD x 1.000 abitanti residenti/dì I semestre 2012	DDD x 1.000 abitanti residenti/dì I semestre 2013
Massa Carrara	451.398	439.966	369,6	369,1
Firenze	1.734.229	1.694.966	356,7	355,9
Grosseto	469.504	455.885	356,6	354,4
Pistoia	644.049	631.720	351,1	351,2
Arezzo	723.835	714.063	332,2	333,8
Empoli	471.975	469.128	316,5	324,8
Livorno	704.008	675.632	327,4	319,8
Versilia	325.402	317.649	321,4	319,2
Siena	556.130	538.698	320,5	316,3
Pisa	640.738	625.336	309,5	308,9
Prato	432.486	439.002	281,9	291,7
TOSCANA	7.632.973	7.480.263	335,3	335,6

\*si ringrazia la dottoressa Carla Rizzuti per i dati forniti.

**Tabella 16a. Consumo di farmaci antipertensivi nelle provincie toscane (I semestre 2012): valori percentuali**

DDD x 1.000 abitanti: ripart. percent. I semestre 2012	MS	LU	FI	GR	PT	AR	Emp	LI	Vers	SI	PI	PO
C09A ACE-inibitori non associati	34,0	33,4	37,2	35,6	35,2	32,4	40,9	34,6	34,0	32,1	34,1	33,4
C09C antagonisti angiotensina II	17,2	18,1	16,4	16,0	18,4	18,0	15,7	17,9	19,5	15,0	17,3	18,0
C08C calcio-antagonisti selettivi	17,7	14,8	15,8	15,2	13,8	16,2	11,8	15,4	17,0	15,2	16,5	15,3
C09D antagonisti angiotensina II associati	10,7	10,6	10,0	10,2	10,8	11,0	11,2	11,4	9,3	12,2	10,8	11,8
C09B ACE-inibitori in associazione	9,3	9,4	8,7	9,7	10,3	9,7	7,8	10,8	10,1	10,6	9,4	10,1
C03C diuretici maggiori	6,9	8,7	7,9	10,0	7,5	9,4	8,0	6,4	5,8	10,1	7,6	7,3
C07B beta-bloccanti e tiazidi	1,3	1,3	1,1	1,2	1,0	1,1	1,4	1,1	1,1	1,9	1,5	1,0
C03D farmaci risparmiatori di potassio	1,1	1,5	1,1	1,0	1,0	0,9	1,1	0,8	0,9	1,3	1,3	1,0
C03E diuretici e farmaci K-risparmiatori associati	0,8	0,8	0,9	0,7	0,6	0,6	1,1	0,6	1,1	0,7	0,5	1,0
C03B diuretici non tiazidici	0,7	0,9	0,5	0,5	0,8	0,5	0,6	0,6	0,9	0,5	0,5	0,6
C03A diuretici tiazidici	0,2	0,4	0,4	0,1	0,7	0,2	0,3	0,3	0,1	0,2	0,2	0,4
C09X inibitori della renina	0,1	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1
%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

**Tabella 16b. Consumo di farmaci antipertensivi nelle provincie toscane (I semestre 2012): valori assoluti**

DDD x 1.000 abitanti: valori assoluti I semestre 2012	MS	LU	FI	GR	PT	AR	Emp	LI	Vers	SI	PI	PO
C09A ACE-inibitori non associati	125,5	116,3	132,7	127,0	123,6	107,6	129,3	113,4	109,1	103,0	105,7	94,0
C09C antagonisti angiotensina II	63,7	63,2	58,3	56,9	64,6	59,9	49,6	58,7	62,8	48,0	53,5	50,9
C08C calcio-antagonisti selettivi	65,5	51,5	56,2	54,1	48,3	53,7	37,4	50,4	54,7	48,8	51,0	43,1
C09D antagonisti angiotensina II associati	39,6	36,8	35,7	36,3	37,8	36,5	35,5	37,2	30,0	39,2	33,4	33,3
C09B ACE-inibitori in associazione	34,4	32,8	31,1	34,6	36,0	32,3	24,8	35,4	32,3	33,9	29,1	28,6
C03C diuretici maggiori	25,3	30,4	28,1	35,5	26,2	31,4	25,5	20,8	18,6	32,5	23,4	20,6
C07B beta-bloccanti e tiazidi	4,7	4,4	3,8	4,2	3,5	3,7	4,5	3,6	3,7	6,2	4,8	2,8
C03D farmaci risparmiatori di potassio	4,2	5,2	3,8	3,4	3,7	2,9	3,4	2,7	3,0	4,3	4,0	2,8
C03E diuretici e farmaci K-risparmiatori associati	2,9	2,7	3,3	2,5	2,2	1,9	3,6	1,9	3,6	2,2	1,5	2,9
C03B diuretici non tiazidici	2,6	3,1	1,9	1,6	2,7	1,6	1,9	2,1	3,0	1,5	1,6	1,6
C03A diuretici tiazidici	0,9	1,3	1,4	0,5	2,4	0,7	0,9	1,0	0,3	0,8	0,7	1,1
C09X inibitori della renina	0,4	0,9	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,2	0,2	0,7	0,2
<b>Totale</b>	<b>369,6</b>	<b>348,5</b>	<b>356,7</b>	<b>356,6</b>	<b>351,1</b>	<b>332,2</b>	<b>316,5</b>	<b>327,4</b>	<b>321,4</b>	<b>320,5</b>	<b>309,5</b>	<b>281,9</b>

**Tabella 17a. Consumo di farmaci antipertensivi nelle provincie toscane (I semestre 2013): valori percentuali**

DDD x 1.000 abitanti: ripart. percent. I semestre 2013	MS	LU	FI	GR	PT	AR	Emp	LI	Vers	SI	PI	PO
C09A ACE-inibitori non associati	34,0	33,4	37,2	35,6	35,2	32,4	40,9	34,6	34,0	32,1	34,1	33,4
C09C antagonisti angiotensina II	17,2	18,1	16,4	16,0	18,4	18,0	15,7	17,9	19,5	15,0	17,3	18,0
C08C calcio-antagonisti selettivi	17,7	14,8	15,8	15,2	13,8	16,2	11,8	15,4	17,0	15,2	16,5	15,3
C09D antagonisti angiotensina II associati	10,7	10,6	10,0	10,2	10,8	11,0	11,2	11,4	9,3	12,2	10,8	11,8
C09B ACE-inibitori in associazione	9,3	9,4	8,7	9,7	10,3	9,7	7,8	10,8	10,1	10,6	9,4	10,1
C03C diuretici maggiori	6,9	8,7	7,9	10,0	7,5	9,4	8,0	6,4	5,8	10,1	7,6	7,3
C07B beta-bloccanti e tiazidi	1,3	1,3	1,1	1,2	1,0	1,1	1,4	1,1	1,1	1,9	1,5	1,0
C03D farmaci risparmiatori di potassio	1,1	1,5	1,1	1,0	1,0	0,9	1,1	0,8	0,9	1,3	1,3	1,0
C03E diuretici e farmaci K-risparmiatori associati	0,8	0,8	0,9	0,7	0,6	0,6	1,1	0,6	1,1	0,7	0,5	1,0
C03B diuretici non tiazidici	0,7	0,9	0,5	0,5	0,8	0,5	0,6	0,6	0,9	0,5	0,5	0,6
C03A diuretici tiazidici	0,2	0,4	0,4	0,1	0,7	0,2	0,3	0,3	0,1	0,2	0,2	0,4
C09X inibitori della renina	0,1	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1
%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

**Tabella 17b. Consumo di farmaci antipertensivi nelle provincie toscane (I semestre 2013): valori assoluti**

<b>DDD x 1.000 abitanti: valori assoluti I semestre 2012</b>	<b>MS</b>	<b>LU</b>	<b>FI</b>	<b>GR</b>	<b>PT</b>	<b>AR</b>	<b>Emp</b>	<b>LI</b>	<b>Vers</b>	<b>SI</b>	<b>PI</b>	<b>PO</b>
C09A ACE-inibitori non associati	125,5	116,3	132,7	127,0	123,6	107,6	129,3	113,4	109,1	103,0	105,7	94,0
C09C antagonisti angiotensina II	63,7	63,2	58,3	56,9	64,6	59,9	49,6	58,7	62,8	48,0	53,5	50,9
C08C calcio-antagonisti selettivi	65,5	51,5	56,2	54,1	48,3	53,7	37,4	50,4	54,7	48,8	51,0	43,1
C09D antagonisti angiotensina II associati	39,6	36,8	35,7	36,3	37,8	36,5	35,5	37,2	30,0	39,2	33,4	33,3
C09B ACE-inibitori in associazione	34,4	32,8	31,1	34,6	36,0	32,3	24,8	35,4	32,3	33,9	29,1	28,6
C03C diuretici maggiori	25,3	30,4	28,1	35,5	26,2	31,4	25,5	20,8	18,6	32,5	23,4	20,6
C07B beta-bloccanti e tiazidi	4,7	4,4	3,8	4,2	3,5	3,7	4,5	3,6	3,7	6,2	4,8	2,8
C03D farmaci risparmiatori di potassio	4,2	5,2	3,8	3,4	3,7	2,9	3,4	2,7	3,0	4,3	4,0	2,8
C03E diuretici e farmaci K-risparmiatori associati	2,9	2,7	3,3	2,5	2,2	1,9	3,6	1,9	3,6	2,2	1,5	2,9
C03B diuretici non tiazidici	2,6	3,1	1,9	1,6	2,7	1,6	1,9	2,1	3,0	1,5	1,6	1,6
C03A diuretici tiazidici	0,9	1,3	1,4	0,5	2,4	0,7	0,9	1,0	0,3	0,8	0,7	1,1
C09X inibitori della renina	0,4	0,9	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,2	0,2	0,7	0,2
<b>Totale</b>	<b>369,6</b>	<b>348,5</b>	<b>356,7</b>	<b>356,6</b>	<b>351,1</b>	<b>332,2</b>	<b>316,5</b>	<b>327,4</b>	<b>321,4</b>	<b>320,5</b>	<b>309,5</b>	<b>281,9</b>

In media, il 44% (da 42% a 48%) delle prescrizioni comprende un ACE-inibitore, il 28% (da 26,1% a 29,9%) un sartano, il 15,4 (da 11,8% a 16,2%) un calcio-antagonista.

Le variazioni si concentrano nelle scelte minori, ma sono i numeri più piccoli che fanno risaltare le differenze percentuali. Pistoia e la Versilia orientano le proprie prescrizioni sui calcio-antagonisti in maniera maggiore del resto della Toscana; Grosseto e Arezzo, più delle altre province, preferiscono i diuretici maggiori, così come Siena (che prescrive in maniera nettamente minore le prime tre categorie più prescritte in Toscana e si orienta di più sui diuretici maggiori) e al contrario di Livorno, che invece ne prescrive in minor quantità; Empoli si discosta per la significativa minor prescrizione di sartani, singoli e/o in associazione.

## Nutraceutici e rischio cardiovascolare

Alla luce della totale concordanza con le linee guida redatte dalle principali società scientifiche internazionali, l'approccio dietetico e le modifiche dello stile di vita costituiscono il cardine della strategia terapeutica in soggetti a basso rischio cardiovascolare, riservando l'approccio farmacologico ai casi in cui l'impostazione di un corretto stile di vita non determina una riduzione sostanziale e clinicamente significativa di tale rischio.

Come suggeriscono le recenti linee guida ESC/EAS, l'impiego di nutraceutici o cibi funzionali a integrazione delle necessarie modifiche dello stile di vita può costituire una modalità più efficace per trattare quei soggetti con basso rischio cardiovascolare. Si possono definire nutraceutici "forme concentrate di sostanze con attività biologica, in origine derivate da alimenti, ma al momento presenti in una matrice non alimentare e utilizzate per migliorare lo stato di salute in dosi superiori a quelle ottenibili dai cibi". I nutraceutici, in virtù di un ottimale rapporto rischio/beneficio, possono colmare il *gap* di efficacia tra dieta e trattamento farmacologico; tuttavia, è importante orientare la scelta verso nutraceutici con prove di efficacia e sicurezza ottenuti attraverso rigorosi studi clinici sull'uomo.

L'associazione lievito rosso (monacolina), berberina e policosanolo è oggi l'associazione di nutraceutici sostenuta dai più numerosi dati clinici pubblicati che ne dimostrano l'efficacia e la sicurezza in soggetti a basso rischio cardiovascolare.

In uno studio controllato verso placebo, che ha arruolato oltre 1.300 pazienti con sindrome metabolica, il trattamento con questa associazione ha consentito, a differenza del placebo, una riduzione statisticamente significativa della colesterolemia LDL del 25%, della trigliceridemia del 20% e un aumento della colesterolemia HDL del 7%; al termine del trattamento la percentuale di pazienti con sindrome metabolica si era significativamente ridotta, passando dal 70% al 35%, mentre nel gruppo placebo non si erano osservate differenze di rilievo (Izzo 2010). Calcolando il Framingham Risk Score al basale e dopo trattamento, si è inoltre osservato che i pazienti trattati con l'associazione di nutraceutici mostravano una riduzione sostanziale del punteggio di rischio cardiovascolare (che nel gruppo placebo rimaneva invariato per tutto il periodo di trattamento) valutata sulla base del miglioramento della funzione endoteliale e della rigidità aortica. In un primo studio si è dimostrato che il trattamento nutraceutico, a differenza del placebo, si associa a un significativo miglioramento della funzione endoteliale, misurato mediante valutazione della FMD

(Flow Mediated Dilation) (Affuso 2010). In un secondo studio controllato, condotto sempre dallo stesso gruppo di ricerca in una popolazione di soggetti con sindrome metabolica, si è confermata l'efficacia nel migliorare la FMD correlando il miglioramento della funzionalità endoteliale al miglioramento del profilo metabolico (Affuso 2012). L'attività dei nutraceutici sull'endotelio è stata infine dimostrata in uno studio condotto dall'Università di Perugia. Lo studio controllato verso placebo, ha arruolato soggetti con basso rischio cardiovascolare. Il trattamento con l'associazione di nutraceutici ha consentito di ridurre significativamente, a differenza del placebo, la rigidità aortica espressa come Aortic Pulse Wave Velocity. Questa osservazione assume particolare rilevanza clinica, se si considera il riconosciuto ruolo predittivo che ha questo parametro verso futuri eventi cardiovascolari.

I risultati di questi studi clinici indicano che i nutraceutici possono rappresentare un utile presidio da affiancare alla dieta e alle modifiche dello stile di vita (che naturalmente hanno un impatto ben più importante) per rendere più efficace e precoce una strategia preventiva in quei soggetti in cui, in virtù del loro profilo di rischio cardiovascolare, non sia indicato un trattamento farmacologico immediato.

Sono oggi disponibili, in Italia, numerosi preparati a base di sostanze attive di derivazione naturale, che però sono spesso basate su studi pre-clinici o su studi clinici condotti con metodologie poco rigorose e a dosi differenti da quelle commercializzate. La legislazione sulla produzione e commercializzazione di questi prodotti, assai meno rigorosa di quella che regola l'immissione in commercio di specialità medicinali, non tutela pienamente sulla qualità e sicurezza dei prodotti immessi in commercio. Se il paziente intende avvalersi di queste medicine naturali, è, quindi, opportuno orientarlo verso l'assunzione di preparati la cui efficacia e sicurezza d'impiego abbiano il sostegno di studi clinici condotti secondo una rigorosa "metodologia da farmaco" e che siano prodotti e commercializzati da aziende che applicano *standard* produttivi analoghi a quelli applicati nella produzione di farmaci.

# Screening e trattamento delle forme secondarie d'ipertensione

## Patologia renale parenchimale

L'ipertensione arteriosa (IA) indotta da patologia nefroparenchimale è una delle più comuni forme d'ipertensione secondaria e in genere segue con un lasso di tempo molto variabile (anche molti anni) una patologia renale.

Le principali patologie renali che possono sviluppare o slatentizzare un'IA sono:

- glomerulonefriti croniche;
- pielonefriti croniche;
- uropatie ostruttive;
- tumori renali;
- nefroangiosclerosi diabetica;
- tumori secernenti renina (renali ed extrarenali);
- nefrite da raggi;
- rene policistico;
- trapianto renale.

## Clinica

L'esame obiettivo può permettere di apprezzare masse addominali bilaterali in presenza di malattia policistica renale. L'ecografia renale occupa una posizione importante nell'iter diagnostico, perché consente di acquisire informazioni su dimensioni e forma dei reni, spessore della corticale, eventuali ostruzioni urinarie o masse renali. La ricerca di proteinuria, eritrociti e leucociti nelle urine e la stima della velocità di filtrazione glomerulare sono i test di *screening* più appropriati che dovrebbero essere eseguiti in tutti i pazienti con ipertensione: fondamentale è, quindi, l'esame delle urine e del sedimento con microalbuminuria e clearance della creatinina. Piccole alterazioni possono innescare il sospetto. Per esempio, un peso specifico ridotto può essere un segno d'insufficienza renale cronica, mentre un suo aumento può segnalare forme funzionali d'insufficienza renale, nella disidratazione e nelle sindromi edemigene. La proteinuria indica un danno d'organo e può sottintendere una nefropatia glomerulare o tubulare. Nitriti, alterazioni del pH, batteriuria e leucocituria possono sottintendere un'infezione ricorrente delle vie urinarie. L'elevazione della creatinina, anche di poco, può significare una disfunzione renale. Più precisa della creatinina è il dosaggio della cistatina C che risente meno della massa muscolare, dell'età e del genere. Per una più precisa valutazione della funzionalità renale conviene applicare le formule per calcolare il filtrato di Cockcroft-Gault o la MDRD. Azotemia, elettroliti e uricemia fanno anch'essi parte del corollario di esami indispensabili per la valutazione della funzione renale.

La malattia nefroparenchimale può essere esclusa se l'esame delle urine e la creatininemia sono normali in ripetute occasioni.

## Ipertensione arteriosa nefrovascolare

L'IA nefrovascolare è legata a una significativa stenosi mono o bilaterale dell'arteria renale ed è anch'essa una forma relativamente frequente di IA secondaria.

Si può suddividere in tre sottocategorie:

- IA nefrovascolare da iperplasia fibromuscolare mono o bilaterale idiopatica nei giovani;
- IA nefrovascolare su base aterosclerotica negli anziani;
- IA da stenosi arteriosa di un rene trapiantato.

### Etiopatogenesi

Il meccanismo con cui l'IA si associa alle patologie renali è legato essenzialmente al danno parenchimale o all'ipoperfusione renale. L'ipoperfusione renale stimola i recettori delle cellule iuxtaglomerulari, sensibili a una riduzione della volemia e della concentrazione di sodio, ad aumentare la produzione di renina. Questa genera a cascata angiotensinogeno che si trasforma in angiotensina I e poi in II con un potente effetto ipertensivante da aumento delle resistenze per vasoconstrizione diretta e indiretta mediata dal simpatico e dall'aldosterone, il quale viene, a sua volta, liberato in misura aumentata. Inoltre, un ruolo rilevante sembrerebbe legato alla diminuita sintesi di sostanze ad azione vasodilatante normalmente prodotte dal rene (prostaglandine, bradichinine, eccetera).

### Clinica

L'IA nefrovascolare è caratterizzata, come quasi tutte le forme secondarie di IA, da una certa resistenza alla monoterapia e spesso insorge come IA di grado 3, molto resistente anche alle terapie combinate e ben condotte. Spesso ha un'insorgenza rapida, con un viraggio dalla normotensione all'IA o da un'ipertensione controllata a una non più controllata in pochi mesi. A volte, queste forme di IA possono avere un'insorgenza acuta e improvvisa, con edema polmonare acuto o encefalopatia ipertensiva. L'età d'insorgenza è spesso atipica, molto precoce per le forme di IA nefrovascolare da fibrodisplasia o eccessivamente tardiva per le forme di IA nefrovascolare da aterosclerosi tipiche dell'anziano. L'esame obiettivo è in genere scarsamente significativo, ma si può apprezzare un soffio addominale meso-ombelicale o mesogastrico mono o bilaterale.

### Diagnosi

Una volta sospettate, queste forme sono relativamente facili da confermare e diagnosticare. Per l'IA nefrovascolare bisogna ricercare la stenosi dell'arteria renale; ormai abbandonata l'urografia, in prima battuta viene utilizzato l'ecocolor Doppler delle arterie renali e, successivamente, l'angio RMN, l'angioTC, per poi passare all'angiografia che, oltre a confermare la stenosi e valutarne il gradiente di pressione, può anche, nella stessa seduta procedurale, risolverla completamente con un'angioplastica.

Nel dubbio che la stenosi che si documenta non sia emodinamicamente significativa, è utile dosa-

re l'attività reninica plasmatica con un prelievo selettivo nelle vene renali per confermare o escludere la genesi dell'IA con il delta di concentrazione tra i due reni. Poco utilizzata è la scintigrafia renale sequenziale (pure se potenziata con test al captopril), anche se può quantificare con precisione numerica la funzionalità di ciascun rene. Dal punto di vista laboratoristico, un marcato e repentino incremento della creatinina, seppur raro, può essere presente nella stenosi dell'arteria renale, così come un aumento dell'attività reninica plasmatica e dell'aldosterone; più rare altre alterazioni della funzione renale.

## Terapia

Il riscontro di una stenosi dell'arteria renale secondaria ad aterosclerosi è un reperto relativamente frequente soprattutto nella popolazione anziana, ma solo raramente progredisce verso l'IA o una insufficienza renale (Pearce 2006). Per questo motivo, è ancora oggetto di dibattito se i pazienti con ipertensione o insufficienza renale possano trarre beneficio dagli interventi di rivascolarizzazione per via percutanea dell'arteria renale. Questa procedura ha un tasso di successo elevato (82-100%) e un basso tasso di restenosi (10-11%) nei pazienti giovani con ipertensione non controllata e iperplasia fibromuscolare (Safian 2001).

La questione è invece molto controversa nei casi con ipertensione renovascolare aterosclerotica. Due studi retrospettivi hanno riportato miglioramenti (anche se non della mortalità) nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale complicata da ricorrenti episodi d'insufficienza cardiaca acuta (Gray 2002).

In tutte le altre condizioni con stenosi dell'arteria renale, i diversi studi controllati non hanno mostrato una tendenza uniforme di beneficio.

L'intervento non è, quindi, attualmente raccomandato nei casi di stenosi aterosclerotica dell'arteria renale se la funzionalità renale è rimasta stabile negli ultimi 6-12 mesi e se l'ipertensione può essere controllata da un regime terapeutico accettabile (Investigators 2009). Regimi medici idonei possono includere i bloccanti del RAS, fatta eccezione per i casi con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria unilaterale la cui importanza funzionale sia documentata mediante ecografia o scintigrafia.

### Sintesi e raccomandazioni

- **Sospettare una forma nefrovascolare quando l'ipertensione compare o peggiora in maniera molto brusca, quando resiste alla terapia e insorge in età anomala (o troppo giovane o troppo anziana).**
- **Visitare e auscultare l'addome alla ricerca di masse o soffio addominale meso-ombelicale o mesogastrico mono o bilaterale.**
- **Eeguire sempre lo *screening* laboratoristico prima di iniziare terapie interferenti.**
- **Confermare il sospetto con esami in primis non invasivi.**
- **Se il sospetto viene confermato, inviare il paziente a un centro di riferimento nefrologico.**

## Ipertensioni endocrine: feocromocitoma

La WHO (2004) definisce feocromocitoma il tumore che origina dalle cellule cromaffini della midollare surrenale secernenti catecolamine e paraganglioma il tumore che origina dai paragangli simpatici e parasimpatici. Tuttavia, considerando le diverse manifestazioni cliniche, spesso si indicano come feocromocitomi i tumori secernenti catecolamine, surrenalici ed extrasurrenalici, mentre il termine paraganglioma viene riservato ai tumori che originano dal sistema parasimpatico, localizzati a livello di testa e collo, in genere non funzionanti (Reisch 2006).

Il feocromocitoma può essere sporadico o familiare; in passato, si riteneva che solo il 10% fosse geneticamente determinato, ma negli ultimi anni si sarebbe dimostrato che il 25% delle forme apparentemente sporadiche presenterebbe una mutazione germinale responsabile di sindromi familiari a trasmissione autosomica dominante, quali:

- neoplasie endocrine multiple (MEN) tipo 2 A e B;
- neurofibromatosi tipo 1 (NF-1);
- malattia Von Hippel Lindau (VHL);
- sindromi paraganglioma-feocromocitoma.

Data l'elevata prevalenza di mutazioni genetiche anche in forme apparentemente sporadiche è indicato lo *screening* genetico in tutti i pazienti con diagnosi di feocromocitoma e paraganglioma.

Il feocromocitoma presenta una sintomatologia estremamente varia, persistente o parossistica, in cui possono riscontrarsi ipertensione arteriosa, ipotensione ortostatica, tachicardia, cardiopalmo, sudorazione, *flushing*, cefalea, dolori toracici, tremore muscolare, ansia, astenia e perdita di peso. Si tratta di una sintomatologia spesso aspecifica, per cui il sospetto diagnostico può essere posto tardivamente; per tale motivo, la prevalenza del feocromocitoma tra gli ipertesi può risultare sottostimata.

### Diagnosi di laboratorio

I test ematochimici a maggior sensibilità sono i dosaggi delle:

- metanefrine plasmatiche (sensibilità 97-99% e specificità 82%);
- metanefrine urinarie, meglio se frazionate (sensibilità 96-97% e specificità 82-45%);
- catecolamine urinarie (sensibilità 79-91%, specificità 82-45%).

Meno utili sono il dosaggio delle catecolamine plasmatiche e i test farmacologici di soppressione con clonidina o di provocazione con glucagone. Per quanto riguarda la diagnosi di sede, la TC presenta una sensibilità del 98% e una specificità del 92% mentre la RM avrebbe maggiore sensibilità, ma minore specificità. L'indagine di *imaging* di scelta è la MIBG scintiscan, ovvero la scintigrafia con iodio 131-meta-iodobenzilguanidina. Se essa è negativa, è possibile effettuare indagini PET con F-FDG, F-DOPA, F-DA e C-idrossiefedrina.

### Terapia

L'indicazione alla terapia chirurgica, con adeguata preparazione preoperatoria attraverso alfalutici (i beta-bloccanti dovrebbero essere inseriti solo successivamente, se compare tachicardia e/o tachiaritmie) e ripristino della volemia.

## Ipertensioni endocrine: iperaldosteronismo primitivo

La causa più frequente d'ipertensione endocrina è la sindrome ipo-normokaliemica-ipertensiva da iperincrizione primitiva di aldosterone non legata ad attivazione del sistema renina angiotensina, che, invece, appare soppresso. L'iperaldosteronismo può essere dovuto a:

- adenoma delle cellule della zona glomerulare della corteccia surrenale (detto sindrome di Conn), monolaterale (raramente bilaterale);
- iperplasia bilaterale micro e macronodulare;
- carcinoma surrenalico (molto raramente).

Sono state identificate, inoltre, forme congenite quali l'iperaldosteronismo sopprimibile con desametasone (FH- I) e l'iperaldosteronismo familiare. I sintomi più frequenti sono rappresentati da cefalea, astenia, crampi muscolari, poliuria, nicturia, ipertensione sisto-diastolica con possibile ipotensione ortostatica e ipopotassemia. L'ipertensione da iperaldosteronismo primitivo è correlata a significativo incremento del rischio cardiovascolare (Milliez 2005).

### Diagnosi

C'è sufficiente consenso nel ritenere indicata la ricerca di un iperaldosteronismo primario negli ipertesi con ipokaliemia spontanea o indotta da diuretici ( $<3$  mEq/L), nell'ipertensione resistente, nell'ipertensione giovanile, negli incidentalomi surrenalici; alcuni autori ritengono opportuna tale ricerca anche nei diabetici ipertesi resistenti alla terapia (Umpierrez 2007).

L'esame di *screening* indicato è la valutazione del rapporto aldosterone/attività reninica plasmatica (PRA) in ortostatismo. Se correttamente eseguito (attenzione alla postura, all'orario del prelievo, alla dieta normosodica, alla correzione dell'ipokaliemia, al *wash-out* farmacologico) la sensibilità del test varia tra il 64 e il 100% e la specificità dall'87 al 100%, secondo le casistiche.

Un rapporto aldo/PRA maggiore/uguale a 40, con livelli di aldosterone plasmatico di almeno 15 ng/dl, orientano verso la diagnosi di iperaldosteronismo primario (Giacchetti 2006).

Il riscontro di un PRA significativamente elevato richiede una conferma diagnostica. Si può effettuare il test di soppressione con infusione salina, infondendo due litri di soluzione salina in 4 ore dalle 8 alle 12 con il paziente in posizione clinostatica. L'aldosterone viene dosato all'inizio e alla fine dell'infusione. Valori di aldosterone  $<5$  ng/dl escludono l'iperaldosteronismo, valori  $>10$  ng/dl lo confermano, tra 5 e 10 ng/dl si colloca l'area "grigia", di incertezza diagnostica.

Il test con carico orale di sodio è usato prevalentemente negli Stati Uniti. Il test di soppressione con fludrocortisone è scarsamente usato in Europa per la lunga durata e la difficile esecuzione. Il test al captopril non sembra essere sufficientemente standardizzato (è opportuno che una struttura specialistica utilizzi il test maggiormente standardizzato).

Tra le tecniche d'*imaging*, la TC rappresenta la più specifica per identificare i noduli surrenalici, mentre la RM avrebbe una minore sensibilità. La scintigrafia surrenalica con iodio o selenio-colesterolo può fornire informazioni anche funzionali, tuttavia può essere difficile reperire l'isotopo marcato e, inoltre, l'esame è poco specifico. Il *gold standard* per distinguere un adenoma da un'iperplasia monolaterale surrenalica è rappresentato dal cateterismo delle vene surrenaliche, con valutazione del rapporto aldosterone/cortisolo della vena surrenalica di un lato rispetto al controlaterale.

## Terapia

Nei casi con documentato iperaldosteronismo primario unilaterale, causato da un adenoma produttore aldosterone o da un'iperplasia surrenalica unilaterale, il trattamento di scelta è la surrenectomia unilaterale per via laparoscopica. Il trattamento con antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi è invece indicato nei pazienti con malattia surrenalica bilaterale (iperplasia surrenalica idiopatica e adenoma bilaterale). Il trattamento chirurgico è seguito da un miglioramento delle concentrazioni di potassio sierico in quasi il 100% dei pazienti con iperaldosteronismo primario unilaterale (Funder 2008), quando la diagnosi e le indicazioni all'intervento sono state basate su prelievo di sangue venoso refluo dalla surrenale. La surrenectomia unilaterale porta a guarigione dell'IA (definita come PA <140/90 mmHg senza farmaci antipertensivi) in circa il 50% dei casi (*range* tra 35 e 60%).

Criteri predittivi favorevoli di guarigione dell'IA sono:

- non più di un parente di primo grado con IA;
- uso preoperatorio di due farmaci antipertensivi al massimo;
- giovane età;
- breve durata dell'IA e assenza di rimodellamento vascolare (Sawka 2001, Rossi 2008).

Gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (spironolattone, eplerenone) sono indicati nei pazienti con malattia surrenalica bilaterale o nei pazienti con iperaldosteronismo primario unilaterale che non possono essere sottoposti a intervento chirurgico di surrenectomia.

La dose iniziale per spironolattone dovrebbe essere 12,5-25 mg al giorno in dose singola; la dose efficace più bassa deve essere trovata molto gradualmente, titolando verso l'alto fino a una dose di 100 mg al giorno o poco più. L'incidenza di ginecomastia con spironolattone è dose-dipendente, mentre l'esatta incidenza di disturbi mestruali nelle donne in premenopausa con spironolattone è sconosciuta. Una piccola dose di diuretico tiazidico, triamterene o amiloride, può essere aggiunta per evitare dosi maggiori di spironolattone.

Eplerenone, un nuovo antagonista selettivo del recettore dei mineralcorticoidi privo di effetti antiandrogeno e agonisti del progesterone, ha meno effetti collaterali, ma ha il 60% della potenza antagonista dello spironolattone. A causa della sua durata di azione più breve, deve essere somministrato più volte al giorno (dose iniziale di 25 mg due volte al giorno).

## Iperensioni endocrine: sindrome di Cushing

La sindrome di Cushing è caratterizzata dalla cronica presenza in circolo di elevati livelli di glucocorticoidi endogeni oppure esogeni (nel Cushing iatrogeno).

Può essere dovuta a ipersecrezione di ACTH ipofisario o extraipofisario (sindromi paraneoplastiche) o ad adenoma/iperplasia surrenalica.

La prevalenza d'iperensione nel Cushing si aggira intorno all'80%; si tratta di un'iperensione sisto-diastolica con perdita del ritmo circadiano e incremento del rischio cardiovascolare.

Nelle sindromi ACTH dipendenti, lo stimolo interessa, oltre al cortisolo, gli ormoni corticosurrenalici ad azione mineralattiva, mentre nelle forme iatrogene l'uso di glucocorticoidi di sintesi

a prevalente azione glicoattiva giustifica una minore incidenza di ipertensione. Peraltro, l'ipertensione nella sindrome di Cushing non sembra dovuta solo all'azione ormonale, ma anche ad altri meccanismi che interessano le resistenze periferiche e l'incremento della volemia.

## Altre cause endocrinologiche d'ipertensione arteriosa

### Eccesso di renina

Il reninoma è un rarissimo tumore delle cellule dell'apparato iuxtaglomerulare, capace di secernere renina, che determina ipertensione e ipokaliemia. Si caratterizza per elevati livelli di renina e aldosterone. Le tecniche d'*imaging* (TC e RM) possono consentirne la localizzazione a livello renale. Il trattamento d'elezione è quello chirurgico.

### Acromegalia

L'acromegalia è una patologia rara, legata a ipercreazione di GH (ormone della crescita) e, conseguentemente, di IGF1 (Insulin-like Growth Factor o somatomedina), con accrescimento delle estremità acrali, visceromegalia, ipertensione ed elevata probabilità di sviluppare complicanze cardiovascolari: aritmie, cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco.

La prevalenza dell'ipertensione nell'acromegalia rimane incerta, con la tendenza ad aumentare con l'età e con la durata della malattia.

La patogenesi sembra essere multifattoriale: l'espansione del volume plasmatico indotta dal GH, l'azione diretta dell'IGF 1 sull'apparato cardiovascolare con disfunzione endoteliale, il determinarsi d'insulino resistenza, sembrano assumere un ruolo determinante; non sono univoci i dati relativi al ruolo del sistema renina-angiotensina-aldosterone, del sistema adrenergico, del BNP (peptide natriuretico atriale).

Il trattamento dell'acromegalia riduce il rischio di eventi cardiovascolari; meno evidenti sono gli effetti sull'ipertensione.

### Patologie della tiroide

Nell'ipertiroidismo, l'aumento degli ormoni tiroidei determina un effetto diretto inotropo e cronotropo sul cuore e vasodilatazione sui vasi periferici con riduzione delle resistenze, espansione di volume, aumentata sintesi di eritropoietina. Ne consegue un incremento della PAS, una diminuzione della PAD, con aumento della differenziale.

Il trattamento dell'ipertiroidismo comporta una sostanziale normalizzazione delle alterazioni cardiovascolari; in tal senso è utile l'uso del propanololo, che, accanto all'azione betabloccante, riduce la conversione da fT4 a fT3.

Anche l'ipertiroidismo subclinico si associa ad aumentata prevalenza d'ipertensione.

Nell'ipotiroidismo, si riscontra un aumento della prevalenza d'ipertensione soprattutto diastolica, anche se in modo diverso nelle varie casistiche.

Le possibili cause vanno ricercate in un incremento delle resistenze periferiche e in un'aumentata rigidità vascolare. Inoltre, sarebbe presente un'espansione di volume da incrementata produzione di ADH con tendenza all'iponatremia.

Il trattamento determinerebbe un miglioramento della pressione arteriosa in circa il 50% dei casi. Anche nell'ipotiroidismo subclinico sono aumentati la prevalenza dell'ipertensione arteriosa e il rischio cardiovascolare.

## Iperparatiroidismo

L'iperparatiroidismo primario (IPP) si caratterizza per iperincrezione di paratormone (PTH). Nelle varie casistiche sembra associarsi a incremento di eventi cardiovascolari.

I meccanismi potrebbero essere ricondotti all'ipercalcemia (contrattilità delle cellule muscolari lisce, danno renale), ad aumento dei livelli di PTH (effetto diretto sulla PRA e sulla patogenesi dell'ipertensione), a ipomagnesemia (regolazione del tono vasale) (Garcia de la Torre 2003).

Tuttavia, il rapporto diretto tra IPP e ipertensione arteriosa rimane incerto.

## Ipertensione arteriosa da coartazione aortica

L'ipertensione arteriosa secondaria a coartazione aortica si differenzia in due tipi: da coartazione primitiva e da ri-coartazione dopo l'intervento, eseguito, in genere, in età pediatrica. La coartazione aortica implica una difficoltà di flusso di tipo meccanico e bioumorale (nefrovascolare) che determina ipertensione nel distretto brachiocefalico.

## Clinica

L'ipertensione è esclusivamente localizzata nel distretto brachiocefalico e, talora, se la stenosi interessa la succlavia sinistra, può essere limitata solo all'arto superiore destro e al cranio. In genere, i polsi degli arti inferiori sono iposfigmici ed è presente un importante delta di pressione tra arti superiori e inferiori. Talora, il paziente lamenta astenia agli arti inferiori e se la patologia è insorta in età pediatrica ed è stata misconosciuta, è presente anche un deficit di accrescimento degli arti inferiori. Spesso si ascolta un soffio al torace in regione sottoscapolare sinistra o sottoclaveare.

## Diagnosi

Il sospetto è clinico ed è principalmente legato al soffio e alla differenza di polsi e di valori pressori; talora, è presente il caratteristico segno di 3 rovesciato all'Rx torace; ma la conferma è con l'ecografia vascolare color doppler o con ecocardiogramma transesofageo in prima battuta e poi con le tecniche d'*imaging* (angio RM o angio TC).

## Terapia

Una volta confermato il sospetto, in genere viene eseguita l'arteriografia e, se tecnicamente possibile, l'angioplastica con o senza *stent*, che spesso è risolutiva; in caso contrario, bisognerà passare la mano al cardiocirurgo.

### Sintesi e raccomandazioni

- **Sospettare una IA da coartazione aortica in un paziente con IA e iposfigmia periferica e delta di pressione tra arti superiori e inferiori. Ovviamente, la maggior attenzione va posta nel caso il paziente sia un bambino.**
- **Cercare, palpare e ascoltare sempre i polsi femorali e cercare sempre i periferici.**
- **Misurare in tutti i pazienti, almeno una volta, la PA a entrambe le braccia e, nel sospetto, la PA agli arti inferiori.**
- **Inviare il paziente a un centro di riferimento se vi è sospetto clinico.**

## Ipertensione indotta da farmaci e altre sostanze

I pazienti dovrebbero essere sottoposti ad accurata anamnesi, indagando l'eventuale uso di farmaci in grado di fare aumentare la pressione. Le sostanze e i farmaci che possono favorire un aumento della pressione arteriosa includono: il caffè, la liquirizia, la cocaina, i contraccettivi orali, gli antinfiammatori non steroidei, gli steroidi, le amfetamine, l'eritropoietina, la ciclosporina e il tacrolimus. L'impiego inevitabile dei farmaci citati da parte di soggetti ipertesi deve, pertanto, essere accuratamente monitorato.

# Forme particolari d'ipertensione

## Ipertensione nell'anziano

### Diagnosi

Secondo le ultime linee guida internazionali, la diagnosi d'ipertensione arteriosa nell'anziano deve essere posta con la stessa metodica di misurazione usata nel giovane, in rilevazioni pressorie multiple eseguite in diverse occasioni, effettuate in posizione seduta. Nell'anziano con ipertensione sistolica isolata, a causa della maggiore rigidità arteriosa, devono essere considerate alcune peculiarità:

- la pseudo ipertensione, ovvero la marcata sovrastima dei valori di pressione arteriosa alla misura indiretta (sfigmomanometrica): per la marcata sclerosi e calcificazione della parete arteriosa, la pressione d'insufflazione del manico necessario a far collabire l'arteria è nettamente più elevata rispetto alla pressione all'interno del vaso;
- il "gap ascoltatorio", che è caratterizzato, durante la deflazione del bracciale dello sfigmomanometro, dalla normale comparsa dei toni di Korotkoff, che però poi scompaiono prima del raggiungimento della pressione diastolica, per ripresentarsi a valori inferiori;
- la ricerca dell'ipotensione ortostatica, che assume particolare rilevanza proprio nell'anziano, definita come la riduzione di almeno 20 mmHg di pressione arteriosa sistolica nel passaggio dal clinostatismo all'ortostatismo; le misurazioni pressorie devono essere eseguite dopo 1, 3 e 5 minuti di ortostatismo. L'ipotensione ortostatica, sia sistolica sia diastolica, si è rivelata un indice prognostico negativo nella popolazione anziana, in termini sia di mortalità sia di decadimento cognitivo. La sua presenza, inoltre, deve essere sempre attentamente considerata nella scelta della terapia antipertensiva e del dosaggio dei vari farmaci.

### Monitoraggio pressorio nelle 24 ore e automisurazione domiciliare della pressione arteriosa

Il monitoraggio pressorio nelle 24 ore (Ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) è uno strumento di misurazione della pressione arteriosa di valore prognostico indiscusso nel paziente giovane-adulto. Rispetto a quest'ultimo, il soggetto anziano mostra una maggiore variabilità dei valori pressori durante le 24 ore, verosimilmente a causa di un deficit del riflesso barocettoriale e di un'augmentata rigidità arteriosa (Kario 2000). Il monitoraggio della pressione arteriosa, così come l'automisurazione domiciliare, risultano quindi particolarmente utili nella valutazione clinica dell'ipertensione arteriosa nell'anziano. I valori pressori ottenuti all'automisurazione si sono dimostrati prognosticamente più rilevanti della pressione misurata dal medico (Bobrie 2004) ed equivalenti alla pressione ottenuta mediante l'ABPM (Fegard 2005).

L'ABPM è inoltre molto utile nella diagnosi dell'ipertensione "da camice bianco", condizione più frequente negli anziani rispetto ai giovani adulti (O'Brien 2013). Trova, inoltre, indicazione nella valutazione del ritmo circadiano, poiché all'aumentare dell'età aumenta anche la variabilità pressoria nelle 24 ore e la percentuale di pazienti con alterato ritmo, in particolare di sog-

getti definiti *non dipper*\*. L'ABPM può essere inoltre utilizzato per il controllo della terapia anti-ipertensiva e per la ricerca di episodi d'ipotensione, soprattutto ortostatica, post-prandiale e notturna, molto frequenti negli anziani. Le indicazioni all'impiego del monitoraggio sono le stesse nel giovane e nell'anziano (vedi la tabella 18).

\* Il paziente si definisce *non-dipper* se la PAS media notturna si riduce meno del 10% rispetto alla media diurna; *reverse-dipper* se la PAS media notturna si incrementa rispetto alla media diurna; *extreme-dipper* se la PAS media notturna si riduce di oltre il 20% rispetto alla media diurna.

**Tabella 18. Indicazioni ESH/ECC all'impiego dell'ABPM delle 24 ore**

#### **Indicazioni all'ABPM**

Spiccata variabilità della PA in differenti visite  
 Elevati valori pressori in pazienti a basso rischio globale (assenza di danno d'organo)  
 Sospetta "ipertensione da camice bianco"  
 Sospetta "ipertensione mascherata"  
 Sospetta resistenza al trattamento  
 Sospetta presenza di episodi ipotensivi, soprattutto nel paziente anziano e diabetico  
 Sospetta ipertensione notturna, specie nei pazienti con OSAS, insufficienza renale o diabete  
 Marcata discrepanza tra la pressione domiciliare e quella misurata dal medico  
 Valutazione del ritmo circadiano della pressione arteriosa  
 Valutazione del *dipping* notturno

## **Ipertensione arteriosa e demenza**

Il declino cognitivo è strettamente associato alla pressione arteriosa. E' dimostrato come l'ipertensione arteriosa si associ ad aumentato rischio di sviluppare deterioramento cognitivo in età avanzata, anche in assenza di eventi neurologici conclamati.

Numerosi autori hanno dimostrato, infatti, che la malattia ipertensiva è un potente fattore di rischio per leucoencefalopatia e microsanguinamenti sottocorticali, che accrescono il rischio di ictus, deterioramento cognitivo lieve (MCI), demenza, cadute, depressione del tono dell'umore e incontinenza urinaria. Nell'Honolulu-Asia Aging Study, uno studio longitudinale che ha arruolato poco meno di 4.000 soggetti di età tra 53 e 72 anni, valori di PAS >160 mmHg o di PAD >90 mmHg sono risultati predittivi di declino cognitivo e in particolare di malattia di Alzheimer, al *follow-up* effettuato circa 25 anni dopo (Shah 2012). Recentemente, inoltre, sono state riscontrate nuove prove a sostegno del ruolo favorente la progressione del MCI verso la malattia di Alzheimer dell'ipertensione arteriosa, che si va, quindi, profilando come fattore di rischio per lo sviluppo di questo tipo di demenza oltre che di demenza vascolare (Novak 2010). D'altronde, la netta divisione tra questi due tipi di demenza è andata progressivamente a scomparire grazie alle nuove conoscenze in ambito neuropatologico, neuroradiologico ed epidemiologico. Infatti,

oltre alla componente degenerativa (placche di  $\beta$ -amiloide e grovigli neuro-fibrillari), negli ultimi anni è stato più volte riconosciuto il ruolo di meccanismi vascolari nella patogenesi della malattia di Alzheimer (Kivipelto 2001, Viswanathan 2009). Del resto, le due condizioni patologiche tendono spesso a coesistere, soprattutto in età avanzata, quando è particolarmente frequente il rilievo di lesioni cerebrovascolari in soggetti con malattia di Alzheimer: studi autoptici e d'*imaging* hanno dimostrato che lesioni della sostanza bianca e lacune possono aumentare il rischio di demenza, inclusa la malattia di Alzheimer e influenzarne la gravità (Snowdon 1997, Vermeer 2003).

Per converso, esistono prove che anche l'ipotensione costituisca un fattore di rischio per il declino cognitivo, verosimilmente per l'istaurarsi d'ipoperfusione cerebrale. L'associazione tra pressione e status cognitivo si configura quindi come una distribuzione a U, in cui i normotesi costituiscono i soggetti meno propensi allo sviluppo di deficit cognitivi. Questo rafforza l'importanza di un ottimale trattamento antipertensivo nell'anziano, che deve essere finalizzato al controllo di valori pressori sistolici eccessivi, evitando il verificarsi di eventi ipotensivi.

## Trattamento

Studi clinici randomizzati forniscono prove inequivocabili che il trattamento antipertensivo è sicuro e benefico fino a circa 80 anni di età: se gli effetti relativi di riduzione di eventi CV non sono diversi nel paziente giovane e in quello anziano, è dimostrato che gli effetti assoluti sono maggiori nei soggetti più anziani a causa del loro più elevato rischio di patologia cardiovascolare.

Per quanto riguarda gli effetti della terapia antipertensiva nei soggetti ultraottantenni, i dati più rilevanti derivano dallo studio HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), che ha dimostrato come la terapia di associazione con perindopril e indapamide sia in grado di ridurre l'incidenza d'ictus sia ischemico sia emorragico, di scompenso cardiaco, nonché della mortalità totale e CV, in pazienti ipertesi molto anziani e bassa comorbidità.

Va, però, sottolineato che la casistica dello studio HYVET consisteva in pazienti che non rispecchiano le caratteristiche del grande anziano nel mondo reale in termini di prevalenza di ipotensione ortostatica, diabete e ipertensione sistolica isolata; oltretutto, i risultati estremamente positivi dello studio sono stati ottenuti in pazienti con valori di PAS superiori a 160 mmHg. Molto meno provati sono i risultati ottenibili nella classe di pazienti anziani con PAS compresa tra 140 e 160 mmHg.

E' dimostrato, infatti, che negli anziani con ipertensione arteriosa di grado I, in cui è presente un'elevata prevalenza di fragilità, deficit cognitivi, disabilità e ipertensione da camice bianco, un trattamento antipertensivo troppo aggressivo può non determinare beneficio in termini di mortalità CV, ma, anzi, aumentare il rischio di sviluppo di un declino cognitivo, di cadute e fratture, in particolar modo di anca (Butt 2012).

Particolare attenzione va rivolta alla gestione dell'anziano fragile e iperteso, come dimostrato da uno studio condotto su oltre 2.300 anziani, in cui è stata valutata l'associazione tra mortalità CV e la velocità di cammino: nei soggetti più lenti la riduzione dei valori pressori sistolici <140 mmHg non si associa a una riduzione della mortalità CV e, ancora più sorprendentemente, nei soggetti che non riuscivano a completare il test, valori pressori sistolici più elevati, soprattutto in coloro

che assumevano antipertensivi, erano associati a una riduzione della mortalità cardiovascolare e per tutte le cause (Odden 2012).

E' raccomandato suggerire modifiche dello stile di vita, indipendentemente dalla decisione di iniziare un trattamento farmacologico, che in ogni caso deve essere adattato al singolo paziente sulla base del profilo di rischio globale, della possibile interazione con altri farmaci e della solidità della dimostrazione scientifica di una riduzione del rischio stesso con la classe di farmaci in questione. A questo proposito, sembra, al momento, corretto consigliare il trattamento antipertensivo per tutti i pazienti anziani con valori di PAS >160 mmHg e di considerare bene i reali rischi e benefici nelle altre categorie di pazienti, anche sulla base della comorbidità e del rischio correlato a una terapia antipertensiva aggressiva (Chaudhry 2004). Anche negli ultraottantenni, il trattamento antipertensivo dovrebbe essere mirato a valori sistolici compresi tra 150 e 140 mmHg, a patto che siano in buona salute e che tollerino bene la terapia.

Le ultime linee guida ESH/ESC, però, pur riconoscendo lo scarso livello delle prove a sostegno di una terapia farmacologica nell'ipertensione di grado 1 nell'anziano, mantengono l'indicazione a iniziare il trattamento del paziente con meno di 80 anni già per rilievi pressori sistolici >140 mmHg puntando alla riduzione <140 mmHg, se il soggetto è in buona salute e tollera bene la terapia.

Sta, quindi, al medico curante la decisione d'intraprendere un trattamento farmacologico nell'anziano anche se fragile, basandosi sul monitoraggio degli effetti clinici del trattamento e se mantenere una terapia farmacologica ben tollerata anche al superamento dell'ottantesimo anno di età. Riguardo al quando iniziare la terapia farmacologica, è dimostrato che un inizio precoce del trattamento antipertensivo nei pazienti con ipertensione sistolica isolata (ISI) permette di ridurre significativamente gli eventi cardio e cerebrovascolari, rispetto a un intervento farmacologico successivo a un prolungato adeguamento dello stile di vita. La terapia con antipertensivi, quindi, dovrebbe essere iniziata immediatamente, in associazione ovviamente a modifiche dello stile di vita (Staessen 1997). Una recente metanalisi dei *trial* clinici su anziani ipertesi (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, 2008) ha dimostrato che non esistono significative differenze nell'efficacia delle singole classi di antipertensivi nella terapia dei giovani-adulti rispetto a quella dei soggetti di età avanzata. Le stesse linee guida ESC/ESH affermano che la scelta iniziale dovrebbe tenere di conto delle caratteristiche cliniche del paziente, in termini di danno d'organo e comorbidità, ricordando che i principali *trial* clinici sul trattamento dell'ISI si sono basati sull'utilizzo di calcio-antagonisti (Liu 1998) e diuretici tiazidici (SHEP Co-operative Research Group, 1991), che, quindi, costituiscono ottime opzioni terapeutiche per tale condizione.

Indicazioni più precise circa la scelta terapeutica nei soggetti con età superiore a 55 anni giungono dalle linee guida NICE 2011, che identificano nei calcio-antagonisti i farmaci di prima linea e negli ACE-inibitori o nei sartani la prima opzione per un successiva associazione. Il passo successivo per una triplice associazione è rappresentato dai diuretici tiazidici, mentre l'utilizzo di beta bloccanti e alfa litici viene consigliato come quarta linea terapeutica.

Negli anziani, inoltre, la maggiore variabilità pressoria nelle 24 ore e la maggiore suscettibilità allo sviluppo di effetti collaterali da farmaci, dipendente anche dalla frequente politerapia, presuppone l'impiego di particolari attenzioni.

Infine, è necessario sottolineare che molti farmaci, non propriamente etichettati come cardiovascolari, hanno in realtà effetti ipotensivanti che devono essere attentamente monitorati propri nei

pazienti anziani. Basti pensare all'effetto ipotensivo di alcuni antidepressivi, come il trazodone, o di alcuni farmaci impiegati per il miglioramento del flusso urinario, quali gli alfabloccanti selettivi prostatici tipo alfuzosina o dei colliri contro il glaucoma.

### Sintesi e raccomandazioni

- Nel paziente anziano con PAS  $\geq 160$  mmHg, è raccomandato abbassare la pressione tra 150 e 140 mmHg anche se l'età è  $>80$  anni, a condizione che sia in buone condizioni fisiche e mentali.
- Negli anziani in buona salute di età  $<80$  anni, il trattamento antipertensivo può essere considerato per valori di PAS  $\geq 140$  mmHg con un target di PAS  $<140$  mmHg se il trattamento è ben tollerato.
- Nei pazienti anziani fragili, la decisione di intraprendere una terapia antipertensiva spetta al medico curante, basandosi sul monitoraggio clinico degli effetti del trattamento.
- Quando un individuo trattato diventa ottuagenario, deve essere riconsiderata la continuazione di un trattamento antipertensivo ben tollerato.
- Tutti gli agenti antipertensivi sono raccomandati e possono essere utilizzati negli anziani, anche se i diuretici e calcio-antagonisti possono essere preferiti nell'ipertensione sistolica isolata.
- Va sempre eseguita una misura della pressione arteriosa in ortostatismo.
- La funzione renale va valutata tramite le formule per la stima del filtrato glomerulare.
- Va valutata sempre la presenza di comorbidità.
- Nel paziente anziano fragile o disabile, occorre valutare anche la reale possibilità di assunzione della terapia nei tempi e nei modi stabiliti.
- Se opportuno, il trattamento antipertensivo va iniziato precocemente.
- Il monitoraggio pressorio nelle 24 ore va prescritto in caso di sospetta ipertensione clinostatica notturna o episodi di ipotensione ortostatica o post prandiale.
- Il trattamento va iniziato sempre con un solo farmaco e a basso dosaggio e aumentare la dose progressivamente.
- La terapia non va cambiata troppo spesso.
- In caso di scarso controllo pressorio va aggiunto un secondo farmaco.
- Gli alfa1-antagonisti possono essere usati in assenza d'ipotensione ortostatica.
- Va suggerito al paziente di assumere la terapia il mattino piuttosto che la sera.
- La terapia, soprattutto quella diuretica, va corretta in concomitanza di eventi clinici intercorrenti (infezioni, squilibri idroelettrolitici, emorragia, eccetera) o di assunzione di altri farmaci con effetto ipotensivante.

## Ipertensione in presenza di comorbidità

### Patologie cerebrovascolari

Le prove di letteratura disponibili suggeriscono che la terapia antipertensiva in caso di ictus acuto, possa produrre beneficio quando i valori pressori sistolici sono  $>160$  mmHg (Potter

2009); tuttavia, attualmente non è raccomandato prescrivere farmaci antipertensivi nell'immediato post-ictus, indipendentemente dai valori di PAS: lo studio SCAST (Sandset 2011) ha dimostrato, infatti, che il trattamento antipertensivo nei primi sette giorni dopo un evento ictale non produce migliori risultati in termini di ripresa funzionale, patologia CV o rischio di recidiva.

Invece, nei soggetti con storia di ictus o attacco ischemico transitorio, la terapia antipertensiva è in grado di ridurre drasticamente le recidive e il rischio di eventi cardiaci associati. Contrariamente a quanto affermato in passato, i benefici del trattamento antipertensivo non si evidenziano per pazienti con valori pressori nel *range* normale-alto. L'obiettivo terapeutico nei pazienti con pregresso ictus o TIA è pertanto il raggiungimento di valori pressori <140/80 mmHg, ponendo attenzione però ai soggetti più anziani, in cui i *target* pressori dovrebbero essere più elevati.

I risultati degli studi clinici suggeriscono che i benefici della terapia sono legati alla riduzione pressoria. La maggioranza delle informazioni riguarda gli ACE-inibitori o i bloccanti recettoriali dell'angiotensina II, in associazione alla terapia convenzionale o diuretica. Sono necessari ulteriori studi per chiarire gli effetti di protezione cerebrovascolari di questi farmaci.

## Disfunzione cognitiva e demenza

Molti studi osservazionali hanno dimostrato che elevati valori pressori si associano a declino cognitivo e che nei soggetti ipertesi o con storia d'ipertensione è frequente il riscontro di diverse forme di demenza rispetto a quanto osservato nella popolazione normotesa. La patologia ipertensiva provoca alterazioni del microcircolo responsabili di infarti lacunari e di lesioni della sostanza bianca. La riduzione dei valori pressori ha effetto neuroprotettivo nei confronti degli eventi ischemici acuti e delle lesioni cerebrovascolari; per contro, poco è noto circa l'efficacia del trattamento antipertensivo nel modificare la loro evoluzione.

In base alle attuali conoscenze, si può affermare che il riscontro di un deterioramento cognitivo nei pazienti ipertesi sia indicativo della necessità di un miglior controllo pressorio, finalizzato non solo alla riduzione del carico pressorio, ma anche a scongiurare eventuali episodi ipotensivi, che possono influire negativamente sull'andamento della funzione cognitiva.

## Malattia coronarica

Nei pazienti che hanno avuto un IMA, la somministrazione precoce di beta-bloccanti, ACE-inibitori o sartani riduce la mortalità e le recidive di infarto. Gli effetti favorevoli sono imputati alle proprietà cardioprotettive di questi farmaci e in parte anche alla riduzione pressoria.

Questi farmaci sono, dunque, da preferire nei soggetti ipertesi reduci da un recente infarto del miocardio; successivamente, tutti gli agenti antipertensivi possono essere utilizzati anche se beta-bloccanti e calcio-antagonisti sono da preferire, almeno per motivi sintomatici, in caso di angina. Sulla base delle prove disponibili in letteratura, nei pazienti con malattia coronarica è raccomandato un *target* pressorio di PAS <140 mmHg, mentre non esistono dimostrazioni definitive circa il beneficio di un'ulteriore riduzione al di sotto dei 130 mmHg.

## Scompenso cardiaco

L'ipertensione è il principale fattore di rischio di scompenso cardiaco, la cui prevenzione è pertanto il più grande beneficio associato al trattamento ipertensivo (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, 2003), anche nel grande anziano. La riduzione dell'incidenza di scompenso è stata osservata con diuretici, beta-bloccanti, ACE-inibitori e sartani, mentre i calcio-antagonisti si sono rivelati meno efficaci negli studi comparativi, specie con i diuretici.

L'elevazione dei valori pressori può scomparire quando interviene una disfunzione sistolica della funzione ventricolare; tale riscontro si associa a una prognosi sfavorevole (Raphael 2009). Al momento, però, non è stato condotto alcuno studio randomizzato e controllato in questi pazienti per valutare gli effetti della riduzione pressione arteriosa.

L'ipertensione arteriosa è più comune nei pazienti scompensati con frazione di eiezione (FE) ventricolare sinistra conservata, ma non sono, al momento, disponibili informazioni *evidence based* su quale sia la terapia più efficace in questi pazienti, nei quali, peraltro, non è chiaro il beneficio di una riduzione della pressione arteriosa sistolica al di sotto di 140 mmHg.

Secondo le ultime linee guida ESH/ESC, nei pazienti con scompenso cardiaco il trattamento antipertensivo dovrebbe mirare a mantenere valori pressori sistolici attorno ai 140 mmHg, basando le scelte terapeutiche sulla sintomatologia prevalente del paziente (diuretici se presente congestione, beta-bloccanti se vi è elevata frequenza cardiaca, eccetera).

## Fibrillazione atriale

L'ipertensione è uno dei principali fattori di rischio per la comparsa di FA e questa aritmia aumenta il rischio di eventi e di morte cardiovascolari di 4-5 volte, per via del rischio embolico. L'aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro e della massa ventricolare sinistra è un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di nuovi casi di FA. I pazienti ipertesi con queste caratteristiche dovrebbero essere sottoposti a trattamento antipertensivo aggressivo.

In caso di concomitante terapia con anticoagulanti orali, è richiesto un buon controllo pressorio, al fine di prevenire eventi ictali o emorragici che sono più frequenti quando la pressione sistolica è superiore a 140 mmHg.

Beta-bloccanti e calcio-antagonisti non diidropiridinici sono raccomandati nel trattamento antipertensivo in caso di FA con elevata frequenza cardiaca ventricolare concomitante, come nella maggior parte dei pazienti durante gli episodi di fibrillazione (Camm 2012). Per quanto riguarda la prevenzione primaria e secondaria della FA, è dimostrato che le classi antipertensive più efficaci sono quelle dei bloccanti recettoriali dell'angiotensina e degli ACE-inibitori (Schaer 2010). Gli inibitori del RAAS, in particolare, riducono l'incidenza di recidive sia nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica sia in quelli con scompenso cardiaco, in cui anche i beta-bloccanti presentano proprietà analoghe.

## Ipertrofia ventricolare

E' dimostrato che la presenza d'ipertrofia ventricolare, specie se di tipo concentrico, aumenta il rischio di patologia CV del 20% in 10 anni. Il grado d'ipertrofia è strettamente correlato al cari-

co pressorio cui il ventricolo è sottoposto e può essere ridotto a seguito di un adeguato trattamento antipertensivo. E' dimostrato che il trattamento con ACE-inibitori, sartani, calcio-antagonisti o diuretici, più che con beta-bloccanti, è in grado di ridurre l'ipertrofia ventricolare e il conseguente rischio CV.

## Aterosclerosi carotidea

Il trattamento antipertensivo può ritardare la progressione delle lesioni aterosclerotiche carotidee. Secondo vari *trial*, calcio-antagonisti, ACE-inibitori e sartani sono i farmaci più efficaci nel ridurre l'ispessimento mio-intimale carotideo.

## Aumentata rigidità arteriosa

La patologia ipertensiva determina l'incremento della rigidità arteriosa, misurata come Pulse Wave Velocity (PWV) o velocità di onda pulsatile, che esprime una valutazione del danno vascolare ipertensivo. Anche se, attualmente, non è ben provata la relazione tra eventi CV e rigidità arteriosa (Guerin 2001), una terapia mirata alla sua riduzione è razionale. In questa chiave, gli ACE-inibitori e i sartani sono i farmaci più efficaci nel ridurre i valori di PWV, attraverso meccanismi apparentemente indipendenti da quelli con cui inducono la riduzione del valore di pressione arteriosa.

## Arteriopatia periferica

Il controllo pressorio nei soggetti con arteriopatia periferica è estremamente rilevante, dal momento che, negli studi randomizzati e controllati, più alti valori di pressione arteriosa sistolica si associano a un aumentato rischio di amputazioni e morte.

Il trattamento antipertensivo dei pazienti affetti da arteriopatia periferica dovrebbe mirare a valori pressori <140/90 mmHg. Non è stata dimostrata la superiorità di alcuna classe antipertensiva nel trattamento di questi soggetti; gli antipertensivi sarebbero, quindi, equivalenti, compresi i beta-bloccanti, che si sono dimostrati efficaci nel controllo pressorio senza indurre un peggioramento della sintomatologia della *claudicatio*.

## Disfunzione erettile

La disfunzione erettile colpisce la popolazione ipertesa in proporzione maggiore rispetto a quella normotesa ed è considerata un fattore di rischio CV indipendente e un indicatore diagnostico precoce di danno d'organo asintomatico o clinicamente manifesto. Pertanto, dovrebbe sempre essere investigata anamnesticamente. Rispetto al passato, i nuovi farmaci antipertensivi (sartani, ACE-inibitori, calcio-antagonisti e beta-bloccanti vasodilatatori) influiscono molto meno sulla funzione erettile (Manolis 2008), talvolta determinandone, anzi, un miglioramento. Inoltre, il trattamento antipertensivo (fatta eccezione per gli alfa-bloccanti) non costituisce una controindicazione al trattamento con inibitori della 5-fosfodiesterasi.

## Nefropatia diabetica e non diabetica

Il trattamento antipertensivo è in grado di rallentare e prevenire il danno d'organo renale e la conseguente nefropatia, sia diabetica sia non diabetica.

Nel soggetto con nefropatia, la terapia antipertensiva dovrebbe mirare alla riduzione dei valori pressori sistolici al di sotto di 140 mmHg. La proteinuria costituisce un'espressione del danno renale ipertensivo e di altra natura e la sua presenza pone l'indicazione a un trattamento più aggressivo. Infatti, se vi è franca proteinuria, il *target* di PAS raccomandato è <130 mmHg.

Anche nel paziente con insufficienza renale cronica in fase terminale (ESRD) e in dialisi, il trattamento antipertensivo ha mostrato significativi benefici in termini di eventi CV, mortalità CV e per tutte le cause (Heerspink 2009). Tuttavia, le prove scientifiche disponibili non permettono una precisa definizione della soglia pressoria raccomandabile per questa categoria di pazienti.

Per quanto riguarda la proteinuria, il suo trattamento è generalmente considerato protettivo nei confronti di eventi CV e renali. Tra tutti gli agenti antipertensivi, gli inibitori del RAAS permettono la maggiore riduzione dell'escrezione urinaria di proteine nel paziente con nefropatia diabetica e non diabetica. ACE-inibitori e sartani, inoltre, prevengono la comparsa di microalbuminuria e costituiscono la prima scelta terapeutica in questa categoria di pazienti.

La terapia di associazione, frequentemente necessaria nel controllo pressorio del paziente nefropatico, dovrebbe essere sempre fatta utilizzando un inibitore del RAAS assieme a una delle altre categorie di antipertensivi. L'associazione di un sartano con un ACE-inibitore è, però, assolutamente controindicata, in quanto, a fronte di una maggiore riduzione della proteinuria, è stato riscontrato un aumentato rischio di sviluppo di ESRD nei pazienti nefropatici (Mann 2008).

Le ultime linee guida ESH/ESC inoltre raccomandano di non somministrare antialdosteronici nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, specie se in associazione con un sartano, a causa del rischio di un'eccessiva riduzione della funzione renale e d'iperkaliemia.

Infine, è raccomandato sostituire i diuretici dell'ansa ai tiazidici quando la creatinina sierica è superiore a 1,5 mg/dl o la e-GFR è inferiore a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## Sindrome delle apnee notturne

La sindrome delle apnee ostruttive notturne (Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, OSAS) è caratterizzata da episodi ricorrenti di apnea causati dal collasso inspiratorio delle vie aeree superiori durante il sonno, con conseguente desaturazione di ossigeno (Logan 2001). È importante considerare la possibilità di questa condizione nei soggetti obesi, in particolare in quelli che presentano una forma d'ipertensione resistente al trattamento. I segni e i sintomi della sindrome includono: sonnolenza diurna, diminuita concentrazione, sonno irrequieto e non riposante, episodi di soffocamento durante il sonno, apnee periodiche, nicturia, irritabilità e alterazioni della personalità, diminuzione della libido e occorrenza di ripetuti incidenti automobilistici.

Si può confermare la sindrome con l'impiego di questionari come l'Epworth Sleepiness Scale o il Questionario di Berlino. Il *gold standard* per la diagnosi dei disturbi del sonno è, comunque, l'esame polisunnografico. L'indice apnea/ipopnea (cioè il numero di episodi di apnea o ipopnea/ora) definisce la presenza della sindrome e la sua gravità clinica. Un indice apnea/ipopnea compreso

tra 5 e 15 indica un'apnea di grado lieve; tra 15 e 30 una forma moderata e valori superiori a 30 una forma grave (Baguet 2009). Se l'OSAS non viene adeguatamente trattata, si può verificare una serie di complicanze cardiovascolari legate all'attivazione simpatica, allo *stress* ossidativo, allo stato infiammatorio e alla disfunzione endoteliale. Essa può anche favorire, in un gran numero di pazienti ipertesi, un incremento pressorio, verosimilmente legato alla disfunzione dei sistemi di regolazione cardiovascolare e alla disfunzione endoteliale. Sia il calo ponderale sia i dispositivi respiratori a pressione positiva possono migliorare il quadro clinico nei soggetti obesi.

La sindrome delle apnee notturne è responsabile di numerosi casi d'ipertensione arteriosa notturna e di mancata riduzione pressoria nel sotto periodo notturno. In vari studi prospettici è dimostrato che un'OSAS grave aumenta il rischio di eventi CV fatali e non fatali, nonché di mortalità per tutte le cause, mentre un'OSAS di grado moderato o lieve sembra non comportare aumenti significativi del rischio cerebro e cardiovascolare.

Il presidio terapeutico strumentale fondamentale per il paziente affetto da sindrome delle apnee ostruttive del sonno è rappresentato dalla terapia ventilatoria, che consiste nell'utilizzo di uno strumento che produce una pressione aerea positiva continua (Continuous Positive Air Pressure), erogata mediante applicazione di una maschera nasale (o, in casi particolari, facciale) durante le ore di sonno. Il trattamento, tuttavia, si è dimostrato scarsamente in grado di ridurre la pressione arteriosa nei soggetti con OSAS, nei quali il rischio di sviluppo d'ipertensione arteriosa a 12 anni è più elevato che nel resto della popolazione (Barbe 2012). Vista la frequente associazione tra OSAS e obesità, la perdita di peso e l'esercizio fisico costituiscono raccomandazioni terapeutiche sempre valide, in associazione alla sospensione dei sedativi e delle sostanze voluttuarie quali come alcool e fumo (o, almeno, alla loro limitazione). Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per valutare quanto la OSAS influisca nella genesi del fenomeno ipertensivo e per quantificare il rischio cardiovascolare a essa correlato, nonché la sua riduzione legata a un trattamento adeguato.

## Diabete mellito

Elevati valori pressori e ipertensione mascherata sono di frequente riscontro nei soggetti diabetici di tipo 1 e 2, per cui il monitoraggio pressorio delle 24 h può costituire un utile ausilio diagnostico in pazienti diabetici apparentemente normotesi (Wijkman 2009).

E' stato dimostrato che la coesistenza d'ipertensione e diabete incrementa in modo considerevole lo sviluppo di danno d'organo sistemico e renale, l'incidenza di ictus, malattia coronarica, scompenso cardiaco e vasculopatia periferica, oltre a favorire l'aumento della mortalità cardiovascolare. In tutti i pazienti diabetici di tipo 2 si dovrebbero consigliare rigorosi interventi di tipo non farmacologico, quali il calo ponderale e la dieta iposodica. Diversi studi clinici hanno dimostrato che i benefici in termini di eventi CV derivanti dalla riduzione dei valori pressori sistolici in soggetti diabetici a valori compresi tra 139-130 mmHg, diminuiscono col tempo (Zanchetti 2010); inoltre, lo studio ACCORD (Group 2010) ha dimostrato che, in termini di eventi CV, la riduzione dei valori pressori <130 mmHg nei soggetti affetti da diabete, non produce benefici rispetto a valori sistolici in *range* normale-alto. Pertanto, nei soggetti diabetici, esiste una raccomandazione *evidence-based* a iniziare il trattamento per valori pressori  $\geq 140$  mmHg. E', inoltre, dimostrato l'effetto protettivo della riduzione dei valori diastolici tra 85-80 mmHg (Hansson 1998, Reboli 2011).

L'obiettivo del trattamento è il raggiungimento di valori pressori <140/85 mmHg. Per raggiungerlo è spesso necessario ricorrere alla terapia di associazione. Secondo una recente metanalisi, tutti gli antipertensivi sono ugualmente utili nel trattamento del paziente diabetico iperteso (Turnbull 2005), per cui la scelta del singolo principio attivo dovrebbe essere guidata da criteri di tollerabilità ed efficacia individuali e, nella terapia di associazione, dovrebbe essere presa in considerazione la comorbidità. Il trattamento di associazione dovrebbe includere un bloccante del RAS, che dovrebbe rappresentare il farmaco di scelta in caso di monoterapia, considerando anche il suo effetto di nefroprotezione. Va, tuttavia, ricordato come l'associazione di due bloccanti del RAS (compreso l'inibitore della renina aliskiren) sia assolutamente controindicata, a causa dell'incremento del rischio di sviluppo di ESRD. I calcio-antagonisti sono efficaci nel trattamento del paziente diabetico iperteso, specie in associazione con un bloccante del sistema RAS. Anche i diuretici tiazidici sono utili e possono essere utilizzati in monoterapia o in associazione con un bloccante il RAS. Nei pazienti con sindrome metabolica o ad alto rischio di diabete, i beta-bloccanti, specie se associati a diuretico, non dovrebbero essere prescritti, perché potrebbero peggiorare il metabolismo glicolipidico. Queste considerazioni, tuttavia, riguardano parzialmente i beta-bloccanti di nuova generazione, come carvedilolo e nebivololo, che, rispetto ai classici beta-bloccanti, dimostrano un minor effetto diabetogeno. Questi due farmaci, nonostante aumentino potenzialmente la resistenza insulinica, costituiscono farmaci utili nel trattamento combinato dell'ipertensione nel paziente diabetico con CHD e scompenso cardiaco.

La microalbuminuria è un *marker* precoce di disfunzione renale e una spia di un aumentato rischio cardiovascolare. Anche se non è dimostrato che il suo trattamento sia in grado di ridurre l'incidenza di eventi CV, la microalbuminuria è un'indicazione all'impiego della terapia farmacologica antipertensiva, anche con valori pressori normali-alti. I farmaci bloccanti il RAS svolgono importanti effetti anti-proteinurici ritardando la progressione della nefropatia. Questi farmaci dunque rappresentano la prima scelta terapeutica in presenza di micro o franca proteinuria.

## Ipertensione in gravidanza

### Epidemiologia

I disturbi ipertensivi della gravidanza costituiscono uno spettro di condizioni che include ipertensione cronica, ipertensione gestazionale, preeclampsia, eclampsia e sindrome HELLP. Complessivamente, colpiscono il 6-8% delle gravidanze nei paesi sviluppati, dove rappresentano la seconda causa di mortalità materna, dopo l'embolia polmonare.

### Definizione e diagnosi

Secondo l'American College Obstetric and Gynecologist, i disturbi ipertensivi della gravidanza includono:

- ipertensione cronica;
- ipertensione gestazionale;

- preeclampsia-eclampsia;
- preeclampsia sovrapposta a ipertensione cronica.

L'ipertensione, anche in gravidanza, è definita come una pressione sistolica di almeno 140 mmHg o una pressione diastolica di almeno 90 mmHg in almeno due occasioni, a 4-6 ore almeno di distanza.

L'ipertensione cronica è definita come ipertensione presente prima della gravidanza o che si manifesta prima di 20 settimane di gestazione o che persiste per più di 12 settimane dopo il parto.

L'ipertensione gestazionale è definita come ipertensione di nuova insorgenza in una donna in gravidanza dopo 20 settimane di gestazione, in assenza di proteinuria.

La preeclampsia è definita come ipertensione e proteinuria (escrezione >300 mg nelle urine delle 24 ore) sviluppata dopo 20 settimane di gravidanza in una donna precedentemente normotensa. La preeclampsia è definita grave in presenza di uno dei seguenti elementi:

- pressione sistolica  $\geq 160$  mm/Hg o distolica  $\geq 110$  mm/Hg;
- proteinuria  $\geq 5$  g/24 h, oliguria (<500 ml/24h o <80 ml/4h);
- sintomi di interessamento d'organo come disturbi visivi materni, disturbi neurologici, epigastralgia o dolore in ipocondrio destro, edema polmonare, rialzo degli enzimi epatici, riduzione della conta piastrinica <100.000 o ritardo di crescita fetale.

La preeclampsia sovrapposta a ipertensione cronica viene definita come comparsa di proteinuria in donne con ipertensione preesistente. La diagnosi è più difficile in quelle donne che hanno già proteinuria ed è definita da un improvviso aumento della pressione o della proteinuria o dallo sviluppo di trombocitopenia o da un rialzo degli enzimi epatici.

## Eziologia

Nonostante le molte recenti scoperte, l'esatta causa dei disturbi ipertensivi in gravidanza e, in particolare, della preeclampsia, rimane in gran parte sconosciuta. Sembra che una risposta immunitaria alterata determini una precoce alterazione della funzione placentare, con conseguente dispersione in circolo di sinciziotrofoblasto che danneggia l'integrità endoteliale e provoca la produzione di alcune citochine e fattori di crescita; questi, a loro volta, provocano le manifestazioni cliniche sistemiche della preeclampsia. Come la risposta immunitaria sia in grado di attivare questo processo non è tuttora noto, ma sembra chiaro che agisca in sinergia con altri fattori predisponenti.

I fattori di rischio ipotizzati sono:

- nulliparità;
- pregressa preeclampsia;
- età >40 anni o <18 anni;
- storia familiare di preeclampsia, anche nel *partner*;
- ipertensione cronica;
- nefropatia;
- sindrome da anticorpi antifosfolipidi o trombofilia;
- patologie vascolari o del connettivo;
- diabete mellito (pregestazionale o gestazionale);
- gravidanza multipla;
- obesità;

- etnia nera;
- idrope fetale;
- ritardo di crescita fetale;
- basso peso materno alla nascita;
- pregresso ritardo di crescita, distacco di placenta o morte in utero;
- intervallo intergravidico prolungato;
- mola idatiforme;
- limitata esposizione ai gameti del *partner*;
- suscettibilità genetica;
- fecondazione eterologa.

## Tattamento dell'ipertensione in gravidanza

L'obiettivo del trattamento è ridurre la morbilità cardiovascolare senza compromettere l'afflusso placentare. Le raccomandazioni del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2004) suggeriscono di mantenere i valori pressori <150/100 mm/Hg, ma di non abbassare la pressione diastolica sotto gli 80 mm/Hg. In gravidanza, gli antipertensivi hanno indicazioni particolari:

- metildopa: considerata la prima scelta, classe B per la FDA;
- beta-bloccante labetalolo: quando la metildopamina non è tollerata, classe C per la FDA. E' un potente vasodilatante, agisce più rapidamente ed è talvolta più efficace della metildopamina;
- calcio-antagonista nifedipina: classe C per la FDA, sempre più utilizzata soprattutto nel III trimestre (vanno evitate le formulazioni sublinguali a rilascio immediato);
- idralazina: classe C per la FDA, generalmente utilizzata in associazione per il suo scarso effetto vasodilatante;
- diuretici idroclorotiazide (classe B) e furosemide (classe C): uso controverso in gravidanza per il loro effetto di deplezione sul volume circolante;
- ACE-inibitori: controindicati durante tutta la gravidanza.

## Tattamento della preeclampsia

Il trattamento definitivo della preeclampsia è il parto; il momento per espletarlo si basa sull'età gestazionale, la gravità della preeclampsia e le condizioni materne e fetali (ACOG 2002).

La preeclampsia grave è generalmente considerata indicazione al parto indipendentemente dall'età gestazionale, dato l'alto rischio di grave morbilità materna, ma è possibile una condotta di attesa in donne selezionate <34 settimane di gravidanza, in un centro di III livello. Per le donne con preeclampsia lieve, è attuabile una condotta di attesa con parto ≥37 settimane di gestazione, monitorando frequentemente gli indici di laboratorio, la pressione arteriosa, i sintomi materni e la crescita e il benessere fetale. Per le donne con preeclampsia tra 23 e 34 settimane di gestazione, è raccomandata la somministrazione di un ciclo di corticosteroidi per l'induzione della maturità polmonare fetale. Per le donne con grave preeclampsia è consigliata la profilassi della crisi eclamptica con solfato di magnesio (dose di carico di 4-6 gr di solfato di magnesio per via endovenosa per 15-20 minuti, seguita da 1-2 gr/h in infusione continua vedi anche a pagina 87).

## Ipertensione in età pediatrica

La prevalenza d'ipertensione arteriosa sistemica nell'età evolutiva è di gran lunga inferiore a quella dell'adulto. I livelli di pressione arteriosa sono strettamente correlati con il genere, la crescita e l'età. In pediatria, i valori di riferimento per quanto riguarda la normalità sono tratti da studi epidemiologico-statistici. La Task Force dell'Accademia americana di pediatria ha definito i percentili di riferimento (tabelle 19 e 20 alle pagine 70-71) misurando con metodo auscultatorio la pressione arteriosa, in cui i valori sono più elevati rispetto a quelli rilevati con metodo oscillometrico (NHBPEP Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents 2004).

Mentre nella fascia di età compresa tra 12 e 18 anni la forma d'ipertensione arteriosa più frequente è quella essenziale, nell'età evolutiva l'IA è per lo più secondaria a patologia organica diagnosticabile. In tutte le fasce di età, l'obesità ha un ruolo importante nel favorire lo sviluppo d'ipertensione. Anche in pediatria, si può osservare l'ipertensione da camice bianco, che è definita da valori pressori superiori al 95°c quando la pressione arteriosa è misurata in ambiente medico e da valori inferiori al 90°c nel caso di misurazione domiciliare. In anni recenti, in soggetti di età superiore a 5-6 anni, è sempre più frequentemente utilizzato il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa, allo scopo di eliminare l'ansia da camice bianco, rilevare precoci alterazioni del ritmo circadiano della pressione arteriosa, svelare un'IA latente e di valutare gli effetti della terapia (Flynn 2008, Urbina 2008).

In età pediatrica, la pressione arteriosa è ritenuta normale per valori al di sotto del 90°c e normale-alta per valori compresi tra il 90° e il 95°c. Sopra il 95°c, la pressione arteriosa è di grado elevato e il soggetto che si colloca su questi valori pressori richiede sorveglianza e valutazione diagnostica. Se si rilevano valori pressori elevati con il metodo oscillometrico, è buona regola eseguire una misurazione di conferma con il metodo manuale, per poter confrontare i dati con i percentili della Task Force.

### Misurazione della pressione arteriosa

L'ipertensione arteriosa, qualunque ne sia la causa, può essere associata a danno d'organo anche in età pediatrica.

Per una corretta misurazione della pressione arteriosa è necessario che:

- il bambino sia tranquillo, a riposo da almeno 3 minuti (seduto o sdraiato) e in un ambiente confortevole;
- la cuffia dello sfigmomanometro abbia un'altezza di almeno 2/3 del braccio e la lunghezza copra l'80-100% della circonferenza del braccio (vedi tabella 21 a pagina 72);
- il centro della cuffia sia posizionato in corrispondenza del polso brachiale;
- il braccio sia sostenuto all'altezza del cuore;
- il fonendoscopio sia posizionato sull'arteria brachiale, distalmente al margine inferiore della cuffia.

**Tabella 19. Livelli pressori nei maschi, divisi per età e statura**

Età in anni	Percentile di PA	PAS mmHg								PAD mmHg							
		Percentile di altezza								Percentile di altezza							
		5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°		
1	50°	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39		
	90°	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54		
	95°	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58		
	99°	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66		
2	50°	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44		
	90°	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59		
	95°	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63		
	99°	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71		
3	50°	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48		
	90°	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63		
	95°	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67		
	99°	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75		
4	50°	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52		
	90°	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67		
	95°	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71		
	99°	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79		
5	50°	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55		
	90°	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70		
	95°	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74		
	99°	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82		
6	50°	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57		
	90°	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72		
	95°	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76		
	99°	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84		
7	50°	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59		
	90°	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74		
	95°	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78		
	99°	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86		
8	50°	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61		
	90°	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	76	76		
	95°	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	78	79	80		
	99°	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88		
9	50°	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62		
	90°	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	75	76	77		
	95°	113	114	116	118	119	121	121	76	77	79	79	80	81	81		
	99°	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89		
10	50°	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63		
	90°	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78		
	95°	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82		
	99°	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90		
11	50°	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63		
	90°	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78		
	95°	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82		
	99°	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90		
12	50°	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64		
	90°	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79		
	95°	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83		
	99°	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91		
13	50°	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64		
	90°	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79		
	95°	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83		
	99°	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91		
14	50°	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65		
	90°	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80		
	95°	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84		
	99°	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92		
15	50°	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66		
	90°	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81		
	95°	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85		
	99°	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93		
16	50°	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67		
	90°	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82		
	95°	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87		
	99°	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94		
17	50°	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70		
	90°	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84		
	95°	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89		
	99°	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97		

**Nota:** il 90° percentile corrisponde a 1,28 volte la deviazione *standard* (SD), il 95° a 1,645 volte la SD, il 99° a 2,326 volte la SD sopra la media.  
Modificato da: National High Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114: S555-76.

Tabella 20. Livelli pressori nelle femmine, divise per età e statura

Età in anni	Percentile di PA	PAS mmHg Percentile di altezza							PAD mmHg Percentile di altezza						
		5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°
1	50°	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90°	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95°	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99°	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50°	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90°	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95°	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99°	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50°	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90°	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95°	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99°	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50°	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90°	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95°	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99°	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50°	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90°	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95°	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99°	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50°	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90°	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95°	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99°	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50°	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90°	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95°	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99°	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50°	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90°	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95°	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99°	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50°	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90°	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95°	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99°	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50°	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90°	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95°	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99°	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50°	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90°	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95°	118	118	119	121	122	123	154	78	78	78	79	80	81	81
	99°	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50°	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90°	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95°	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99°	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50°	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90°	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95°	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99°	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50°	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90°	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95°	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99°	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50°	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90°	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95°	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99°	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50°	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90°	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95°	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99°	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50°	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90°	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95°	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99°	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

Nota: il 90° percentile corrisponde a 1,28 volte la deviazione *standard* (SD), il 95° a 1,645 volte la SD, il 99° a 2,326 volte la SD sopra la media.  
Modificato da: National High Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114: S555-76.

**Tabella 21. Misure dei bracciali dello sfigmomanometro (camera gonfiabile)**

	Altezza (cm)	Lunghezza (cm)
Neonato	5,0	5,0 - 9,0
Bambino	14,0 - 6,0	11,5 - 13,0
Adolescente	27,5 - 9,0	17,0 - 19,0
Adulto	11,5 - 13,0	22,0 - 26,0
Adulto obeso	14,0 - 15,0	30,5 - 33,0

Procedura di misurazione della PA:

- gonfiare il bracciale fino alla scomparsa del polso radiale;
- sgonfiare il bracciale alla velocità di circa 2 mmHg/secondo;
- rilevare la comparsa dei toni (K1 per la pressione sistolica) e la loro scomparsa (K5 per la pressione diastolica);
- ripetere la misurazione dopo 1-2 minuti;
- considerare il valore medio tra almeno 2 misurazioni della stessa seduta.

## Ipertensione pediatrica: considerazioni generali

### Massa corporea

I soggetti obesi di ogni età hanno valori di pressione arteriosa più elevati. Pertanto, nei soggetti in sovrappeso, la riduzione dell'eccesso ponderale costituisce uno dei primi provvedimenti per il trattamento dell'IA.

### Sport

L'esercizio dinamico aerobico, isotonico, riduce la pressione arteriosa in adolescenti ipertesi ed è raccomandato come parte di un corretto stile di vita.

L'esercizio isometrico, invece, determina un aumento della pressione arteriosa diastolica per l'aumento della massa muscolare e può, nel tempo, condurre a un incremento stabile della pressione arteriosa. I soggetti con IA controllata possono svolgere attività sportiva agonistica (Alpert 2000); ha controindicazione all'attività fisica agonistica o di tipo isometrico solo il soggetto con IA grave non controllata dalla terapia o con danno d'organo (Ardissino 2004).

### Restrizione dell'apporto di sodio

La restrizione dell'apporto di sodio deve essere contemplata nell'educazione di un corretto stile di vita. Nei soggetti in crescita, tuttavia, non possono essere eliminati i cibi ricchi di sodio, perché sono anche quelli a più alto contenuto di nutrienti.

## Basso peso alla nascita/prematurità

Numerosi studi hanno messo in relazione il basso peso alla nascita con la possibilità di sviluppo di IA in età adulta con incrementi dei livelli di pressione arteriosa sistolica e diastolica in età pediatrica. Pertanto, i bambini prematuri con basso peso alla nascita devono essere sottoposti a più frequenti controlli periodici dei valori della PA (Flynn 2004).

## Tracking della pressione arteriosa

Con questo termine si fa riferimento al fenomeno per il quale un soggetto si colloca nello stesso percentile di pressione arteriosa rilevato in fasce di età differenti. Elevati livelli di pressione arteriosa nell'infanzia possono essere dunque predittivi di sviluppo di IA nell'età adulta (Denton 2008).

## Classificazione dell'ipertensione pediatrica

### IA primitiva o essenziale

L'ipertensione arteriosa primitiva è un disordine multifattoriale dei meccanismi di controllo della pressione arteriosa. Fattori genetici, di genere e ambientali come stile di vita, alimentazione e massa corporea possono contribuire all'incremento dei valori di pressione arteriosa. L'IA primitiva è ritenuta eccezionale in età pediatrica. In realtà, alcuni studi dimostrano come l'IA primitiva non sia così rara e sia in aumento per l'aumentata incidenza di obesità infantile (Spagnolo 2013).

### IA secondaria

L'IA secondaria a patologia organica deve essere sospettata in caso di:

- giovane età del soggetto;
- anamnesi familiare e/o personale indicativa di patologia che causa IA;
- esame fisico suggestivo di patologia che causa IA;
- gravità dell'IA;
- esordio improvviso dell'IA;
- scarsa o assente risposta alla terapia antipertensiva.

Per la diagnosi e l'epidemiologia, si vedano anche le tabelle 22 e 23 a pagina 74.

### Ipertensione secondaria a patologia renale

L'analisi delle malattie che possono dare ipertensione in bambini di età inferiore a 12 anni, colloca al primo posto quelle del parenchima renale o renovascolari, che costituiscono la causa di IA in età prepubere in oltre l'80% dei casi.

Nel caso delle malattie parenchimali renali, l'IA si sviluppa come effetto della ritenzione idrosalina, dell'espansione del volume extracellulare e dell'attivazione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone. Nell'insufficienza renale cronica possono essere coinvolti altri fattori, quali la disfunzione

**Tabella 22. Segni e sintomi rilevanti per l'orientamento eziologico della IA**

Esame obiettivo		Possibile eziologia
Segni vitali	Tachicardia, riduzione polsi arti inferiori, contrazione della diuresi	Ipertiroidismo, feocromocitoma, neuroblastoma, IA essenziale, coartazione aortica, nefropatia
Peso e altezza	Ritardo della crescita, obesità generalizzata, obesità del tronco	Insufficienza renale cronica IA essenziale, sindrome di Cushing
Cute	Pallore, <i>facies</i> lunare, acne, irsutismo, <i>striae rubrae</i> , macchie discromiche, adenoma sebaceo, <i>rash</i>	Feocromocitoma, sindrome di Cushing, terapia con steroidi, neurofibromatosi di tipo 1, sclerosi tuberosa, LES
Testa e collo	<i>Facies</i> lunare o da elfo, pterigio del collo, massa tiroidea, fontanella pulsante/bombata	Sindrome di Cushing, sindrome di Williams-Beuren, sindrome di Turner, ipertiroidismo, segno di IA nel neonato
Torace	Soffio cardiaco, sfregamento pericardico	Coartazione aortica, pericardite da LES
Addome	Massa addominale, soffio addominale*, reni palpabili	Tumore di Wilms, neuroblastoma, feocromocitoma, stenosi dell'arteria renale, rene policistico, idronefrosi
Genitali	Ambiguità genitale, virilizzazione	Sindrome adrenogenitale
Arti	Artrite, debolezza muscolare	LES, iperaldosteronismo, sindrome di Liddle
Sistema nervoso	Paralisi del nervo facciale, segni di lato	Effetti di evento ipertensivo acuto

\* Udibile comprimendo il fonendo a 1 cm dall'ombelico.

**Tabella 23. Cause d'ipertensione, secondo l'età, in ordine decrescente di frequenza**

Età	Cause
Età compresa tra 0 e 6 anni	<ul style="list-style-type: none"> <li>- malattie parenchimali renali malattie renovascolari</li> <li>- malattie endocrine</li> <li>- coartazione dell'aorta</li> <li>- cause iatrogene</li> <li>- ipertensione essenziale</li> </ul>
Età compresa tra 6 e 12 anni	<ul style="list-style-type: none"> <li>- malattie parenchimali renali malattie renovascolari</li> <li>- ipertensione essenziale coartazione dell'aorta</li> <li>- malattie endocrine cause iatrogene</li> </ul>
Età compresa tra 12 e 18 anni	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ipertensione essenziale</li> <li>- cause iatrogene o abuso di droghe</li> <li>- malattie parenchimali renali malattie renovascolari</li> <li>- malattie endocrine</li> <li>- coartazione dell'aorta</li> </ul>

endoteliale, con aumentata produzione di endotelina 1 e ridotta produzione di vasodilatatori come le chinine e le prostaglandine. Analoghi meccanismi sono coinvolti nello sviluppo dell'IA in pazienti dializzati; tuttavia, in tale condizione, il principale fattore ipertensivo è rappresentato dalla ritenzione idrosalina ed è importante sapere che l'IA volume-dipendente ha una scarsa sensibilità ai farmaci antipertensivi, finché non si elimina il sovraccarico idrosalino.

L'IA è un problema comune anche nei soggetti portatori di trapianto di rene. Si tratta, frequentemente, di IA difficile da trattare, in quanto complicata dalla necessità di una terapia con farmaci immunosoppressivi (steroidi e inibitori della calcineurina), dalla possibile stenosi dell'arteria tributaria dell'organo trapiantato e dalla frequente disfunzione cronica del trapianto.

Una patologia vascolare renale causa di grave IA è la stenosi delle arterie renali, che può essere unilaterale o bilaterale. Essa deve essere sempre tenuta presente e ricercata come possibile causa di un'ipertensione elevata nel bambino. In molti casi, l'intervento di risoluzione chirurgica dell'anomalia porta alla normalizzazione dei valori di PA.

Alcune situazioni patologiche, quali la glomerulonefrite acuta, la sindrome emolitico uremica, l'insufficienza renale acuta e le vasculiti causano IA transitoria. Si tratta, spesso, di situazioni cliniche che, per la rapidità d'insorgenza e per l'intensità degli effetti sul sistema cardiocircolatorio e cerebrovascolare, possono porre a rischio la vita del paziente, per cui devono essere affrontate con la massima cura e sollecitudine.

### **Iter diagnostico: individuazione della causa dell'ipertensione pediatrica**

L'iter diagnostico dell'IA si articola su due aspetti fondamentali: l'individuazione della causa dell'IA e la valutazione dei danni agli organi bersaglio e delle comorbilità

Il protocollo d'indagine deve essere modulato in base alla gravità dell'IA (tabelle 24 e 25 a pagina 76), tenendo conto che quanto più elevata è la pressione arteriosa, tanto maggiore è la probabilità di trovarsi di fronte a ipertensione secondaria.

La **fase 1** (valutazione di *screening*) prevede:

- dettagliata anamnesi familiare e personale;
- accurato esame obiettivo;
- valutazione cardiologica;
- ecografia dell'addome superiore e inferiore;
- ecocolordoppler dei vasi renali;
- visita oculistica;
- esami di chimica clinica.

La **fase 2** (secondo indirizzi diagnostici specifici) può comprendere:

- dosaggio catecolamine, aldosterone e renina;
- scintigrafia renale sequenziale con eventuale *test* al captopril;
- angiografia digitale;
- indagini ormonali (surreni, tiroide).

La **fase 3** (delle indagini più complesse) può richiedere:

- angiografia tradizionale con eventuale contestuale angioplastica;
- scintigrafia (MIBG *scan*) delle ghiandole surrenali (tumori dell'apparato cromaffine).

**Tabella 24. Gravità dell'ipertensione in base all'età e all'altezza, nei maschi**

Età	Percentile della pressione arteriosa per altezza		IA grave PA 95° tutte le altezze
	IA lieve		
	PA 95° altezza 5°	PA 95° altezza 95°	
neonato	90/-	90/-	>106/-
1-12 mesi	98/55	106/59	>115/75
1-3 anni	104/63	113/67	>118/82
4-6 anni	109/72	117/76	>124/84
7-10 anni	114/77	123/82	>130/86
11-13 anni	121/79	130/84	>134/90
14-17 anni	132/85	140/89	>144/92
18 anni e oltre	-	140/90	>160/100

**Tabella 25. Gravità dell'ipertensione in base all'età e all'altezza, nelle femmine**

Età	Percentile della pressione arteriosa per altezza		IA grave PA 95° tutte le altezze
	IA lieve		
	PA 95° altezza 5°	PA 95° altezza 95°	
neonato	88/-	88/-	>106/-
1-12 mesi	101/57	107/60	>115/75
1-3 anni	104/65	110/68	>118/82
4-6 anni	108/71	114/75	>124/84
7-10 anni	116/77	122/80	>130/86
11-13 anni	121/80	128/84	>134/90
14-17 anni	126/83	132/86	>144/92
18 anni e oltre	-	140/90	>160/100

## Trattamento

Nel bambino con pressione arteriosa normale-alta, l'approccio terapeutico deve essere non farmacologico. Nel paziente con IA grave, al trattamento non farmacologico deve essere associato il trattamento farmacologico.

### Trattamento non farmacologico

Il trattamento dell'IA nel bambino deve sempre includere misure non farmacologiche, quali la riduzione del sovrappeso, la riduzione del consumo di sodio, l'interruzione dell'eventuale assunzione di sostanze eccitanti e l'abolizione dell'esercizio fisico isometrico.

## Trattamento farmacologico

I farmaci considerati di prima scelta nel trattamento dell'IA del bambino sono:

- bloccanti del sistema renina-angiotensina (AC-inibitori e sartani);
- beta-bloccanti;
- calcio-antagonisti;
- diuretici (tiazidici, dell'ansa e risparmiatori di potassio) (Gillman 1992, Norwood 2002).

Nelle tabelle 26 in basso, 27 e 28 a pagina 78 sono indicati i fattori da considerare per la scelta del farmaco antipertensivo e gli elenchi dei farmaci di prima e seconda intenzione per il trattamento dell'IA pediatrica.

**Tabella 26. Fattori da considerare nella scelta dell'antipertensivo**

Circostanza concomitante	Farmaco*
Scopenso cardiaco	- ACE-inibitori - diuretici tiazidici - sartani - beta-bloccanti
Emicrania	- beta-bloccanti - ACE-inibitori - sartani (seconda scelta)
Sindrome ipercinetica	- beta-bloccanti
Proteinuria o microalbuminuria	- ACE-inibitori - sartani
Diabete mellito	- ACE-inibitori - sartani - calcio-antagonisti
Pneumopatia ostruttiva o asma bronchiale	- evitare beta-bloccanti
Iperuricemia	- evitare diuretici e tra i sartani preferire losartan per il suo modico effetto uricosurico
Insufficienza renale	- ACE-inibitori - sartani - diuretici risparmiatori del potassio (controindicati nelle fasi avanzate) - diuretici tiazidici (poco efficaci nelle fasi avanzate)
Feocromocitoma	- preparazione all'intervento chirurgico con farmaci ad azione mista alfa e beta-bloccante
Stenosi unilaterale dell'arteria renale	- ACE-inibitori o sartani associati a diuretici tiazidici (se la correzione anatomica è impossibile)
Terapia con ciclosporina	- calcio-antagonisti
Aritmia	- beta-bloccanti
Attività sportiva agonistica	- diuretici e beta-bloccanti potrebbero essere proibiti (effetto <i>doping</i> )
* Le raccomandazioni equivalenti sono elencate in ordine alfabetico.	

**Tabella 27. Trattamento di prima linea per la IA cronica in età pediatrica**

Classe	Farmaco	Posologia (mg/kg/di)	Intervallo (h)	Dose massima (mg)
ACE-inibitori	- benazepril	0,2 - 0,6	24	40
	- captopril	0,3 - 6,0	8	150 - (300)
	- enalapril	0,08 - 5,0	(12) - 24	40
	- lisinopril	0,07 - 0,6	24	40
	- ramipril	0,05 - 0,15	24	10
Beta-bloccanti	- atenololo	0,5 - 2	12 - 24	100
	- metoprololo	1 - 2	12	200
	- propanololo	1 - 4	8 - 12	640
	- labetalolo*	1 - 12	12	1.200
	- carvedilolo*	0,2 - 1	12	
Calcio-antagonisti	- amlodipina	0,1 - 0,3	24	20
	- felodipina R	0,1 - 0,6	12 - 24	
	- isradipina	0,2 - 0,8	6,8	20
	- nifedipina R	0,25 - 3	12 - (24)	120
Diuretici tiazidici	- clortalidone	0,3 - 2	24	50
	- idroclorotiazide	0,3 - 3	24	50
Diuretici dell'ansa	- furosemide	0,5 - 6	8-12	
Diuretici risparmiatori di potassio	- amiloride	0,1 - 0,6	(12) - 24	20
	- triamterene	1 - 4	12	300
	- spironolattone	1 - 4	(12) - 24	200
Sartani	- candesartan	0,1 - 0,5	24	32
	- losartan	0,4 - 2	12 - 24	150
	- irbesartan	2 - 5	24	300

**Legenda:** la lettera "R" indica che il farmaco è a effetto ritardato.  
\* Farmaco che blocca anche i recettori alfa.

**Tabella 28. Trattamento di seconda linea per la IA cronica in età pediatrica**

Classe	Principio attivo	Posologia (mg/kg/di)	Intervallo (h)	Dose massima (mg)
Inibitori adrenergici (alfa-antagonisti centrali)	- clonidina	2 - 12 µg	8 - 12	300 mg
	- metildopa	10 - 65 mg	8 - 12	
Alfa-antagonisti periferici	- doxazosina	0,02 - 0,08 mg	12 - 24	4 mg
	- prazosina	0,05 - 0,4 mg	8 - 12	15 mg
	- terazosina	0,01 - 0,3 mg	24	16 mg
Vasodilatatori periferici	- idralazina	0,25 - 7,5 mg	6 - (8)	200 mg
	- minoxidil	0,1 - 0,3 mg	8 - 12	10 - (100) mg

Nella pratica quotidiana è consigliabile utilizzare:

- farmaci con una durata d'azione uguale o superiore a 24 ore che possano essere somministrati in una sola dose al giorno. Sono tuttavia da evitare, nel bambino più piccolo, le formulazioni *retard*, la cui farmacocinetica è poco nota in età pediatrica;
- schemi terapeutici per favorire l'adesione alla terapia;
- posologia adeguata (per evitare frequenti modifiche terapeutiche): l'effetto massimo sulla PA si ottiene dopo uno o due mesi dall'inizio del trattamento;
- un numero limitato di farmaci, in modo da sviluppare una specifica esperienza;
- terapie combinate quando una monoterapia non controlla adeguatamente l'ipertensione arteriosa. Solo quattro associazioni farmacologiche hanno dimostrato un effetto additivo:
  - bloccante il SRA (ACE-inibitore oppure sartano) + diuretico;
  - bloccante il SRA (ACE-inibitore oppure sartano) + calcio-antagonista;
  - beta-bloccante + calcio-antagonista;
  - beta-bloccante + diuretico.

Le associazioni bloccante il SRA + beta-bloccante e calcio-antagonista + diuretico risultano meno efficaci. La formula  $(A + B)/(C + D)$  è stata creata per designare le 4 associazioni vantaggiose (A per farmaco che blocca il sistema renina-angiotensina, B per beta-bloccante, C per calcio-antagonista e D per diuretico): un farmaco scritto al numeratore può essere associato unicamente con un farmaco indicato al denominatore e viceversa. Le associazioni meno vantaggiose possono tuttavia essere utilizzate se l'ipertensione non è controllata associando due farmaci.

### **Dosi personalizzate pediatriche per terapia antipertensiva**

Quando si è chiamati a trattare l'IA in bambini di peso ed età molto bassi, che presentano resistenza a principi attivi per i quali non esistono prodotti specifici registrati, è di vitale importanza la formazione di un *team* multidisciplinare (medici, farmacisti e infermieri) al fine di raggiungere un risultato ottimale con una terapia farmacologica altamente personalizzata.

### **Terapia della crisi ipertensiva acuta nel bambino**

E' definita emergenza ipertensiva l'IA che si accompagna a sintomi acuti di danno d'organo ed espone il paziente a rischio di vita o a complicanze gravi nel giro di minuti o di ore (vedi la tabella 29 a pagina 80). Vista la difficoltà nell'evidenziare il danno d'organo acuto in età pediatrica, soprattutto nel lattante, viene proposta una definizione più operativa di emergenza ipertensiva per valori di PA sistolica e/o diastolica superiori a 5 SDS per l'altezza. Tale proposta è fondata sull'esperienza degli autori, ma non è suffragata dalla letteratura. La condizione di emergenza ipertensiva richiede un trattamento farmacologico immediato (Singh 2012). L'encefalopatia ipertensiva e lo scompenso cardiaco acuto secondario a IA vanno trattati prontamente tenendo però presente che:

- è da evitare un calo troppo brusco della pressione arteriosa;
- va usata cautela nell'associazione di vasodilatatori e beta-bloccanti, che insieme potrebbero modificare i meccanismi di compenso a livello della circolazione cerebrale;
- aumenti pressori marcati, ma senza sintomi di encefalopatia ipertensiva possono essere trattati per via orale.

**Tabella 29. Valori pressori (secondo la statura) che definiscono l'emergenza ipertensiva**

Altezza (cm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
50 - 60	>150	>100
61 - 100	>153	>101
101 - 130	>155	>111
131 - 150	>158	>115
151 - 170	>166	>117
171 - 190	>175	>122

I farmaci per il trattamento della crisi ipertensiva sono elencati, in ordine alfabetico, nella tabella 30.

### **Follow-up cardiologico del bambino iperteso**

Se l'età è inferiore a 24 mesi, sono indicati controlli molto ravvicinati (ogni due settimane fino ai 2 mesi di vita; successivamente ogni 4 settimane, fino alla conferma del raggiungimento di un buon controllo terapeutico della PA). Quando i valori pressori sono ben controllati dai farmaci, la valutazione del piccolo iperteso può essere effettuata ogni tre-sei mesi, secondo il giudizio clinico.

Se l'età è superiore a 24 mesi e l'ipertensione è grave (>99<sup>o</sup>c), non controllata dalla terapia o associata a danno d'organo, sono indicati controlli semestrali.

Se l'età è superiore a 24 mesi e l'ipertensione è controllata dalla terapia e senza danno d'organo, i controlli previsti sono inizialmente annuali e successivamente biennali.

**Tabella 30. Farmaci per il trattamento della crisi ipertensiva**

Farmaco	Classe	Dose	Somministrazione	Commento
Diazossido	vasodilatatore	2-5 mg/kg/dose	in bolo	inefficace per infusione lenta; durata dell'effetto imprevedibile; rischio di grave ipotensione
Enalaprilato	ACE-inibitore	15 µg/kg/dose ripetibile ogni 8-24 h	infusione della durata di almeno 4 min	rischio d'ipotensione prolungata e d'insufficienza renale acuta (in caso di deplezione di volume o di stenosi dell'arteria renale)
Esmololo	beta-bloccante	100-300 µg/kg/min	infusione continua	-
Idralazina	vasodilatatore	0,75-5 µg/kg/min	infusione continua	frequente tachicardia
Labetalolo	alfa-bloccante	0,25-3 mg/kg/h	infusione continua	rischio d'insufficienza cardiaca; controindicato nella broncodisplasia
Nicardipina Nifedipina	calcio-antagonista	1-3 µg/kg/min 0,2 mg/kg/dose (event. ripetibile)	infusione continua sublinguale	rischio di tachicardia e d'ipotensione
Nitroprussiato	vasodilatatore	0,5-10 µg/kg/min	infusione continua	rischio di tossicità da tiocianato per l'uso prolungato ≤72 h o nella nefropatia

# La crisi ipertensiva: emergenze e urgenze ipertensive

## Definizione e classificazione

Per crisi ipertensiva s'intende un aumento rapido e protratto (parossistico) della PA. Sono dati non definiti né definibili:

- quanto sia l'aumento, di quanto cioè la PA deve salire rispetto al valore basale, inteso come la condizione abituale del paziente e quindi non necessariamente una normotensione (< 140/90 mmHg);
- quanto l'aumento deve essere rapido (quindi ripido l'incremento dei valori di PA); per quanto tempo deve durare l'ipertensione (van den Born 2011).

La crisi ipertensiva, quindi, si caratterizza semplicemente per gli elevati valori di pressione arteriosa (PA) e, nella pratica clinica, non esiste un *cut off* capace di individuarla in modo univoco. Nell'ambito delle crisi ipertensive è consuetudine distinguere due condizioni cliniche fra loro distinte (Haynes 1993):

- l'emergenza ipertensiva;
- l'urgenza ipertensiva.

## Emergenza ipertensiva

Nelle linee guida dell'ipertensione arteriosa ESH/ESC 2013, l'emergenza ipertensiva è definita da valori di PA maggiori di 180/110 mmHg, di grado III: ipertensione stadio III secondo i report JNC VI (1997) e VII (2003) associati allo sviluppo di danno in uno degli organi bersaglio dell'ipertensione arteriosa (vedi la classificazione nella tabella 31 a pagina 82). Le donne gravide e i bambini sono definiti per valori inferiori di PA.

L'emergenza ipertensiva è una condizione potenzialmente pericolosa per la vita che necessita sovente d'immediato trattamento terapeutico (Varon 2008).

Il trattamento dell'emergenza ipertensiva dipende dal tipo di danno d'organo associato. Per esempio, il trattamento dei valori pressori nella fase acuta dell'ictus cerebrale è tuttora argomento di dibattito: i pareri spaziano dal consigliare nessuna riduzione dei valori pressori al consentirne una estremamente cauta. Circa l'85% degli ictus è di tipo ischemico e, in tali casi, una rapida riduzione della PA può compromettere il flusso cerebrale e peggiorare l'ischemia (Semplicini 2003). Dal canto loro, le linee guida SPREAD e AHA, solo quando vi è indicazione per il trattamento trombolitico, controindicano la somministrazione endovenosa di rtPA (attivatore del plasminogeno tissutale ricombinante) per valori di PAS >185 mmHg e/o PAD >110 mmHg.

Nell'ictus emorragico, gli studi hanno mostrato che una PAS >140-150 mmHg entro le 12 ore dalla comparsa dell'emorragia cerebrale è associata a più del doppio di rischio di morte o di dipendenza del paziente (Willmot 2004). Anche se alcuni studi (INTERACT 1 e 2 e ATACH: Anderson 2019

**Tabella 31. Classificazione delle emergenze ipertensive****Ipertensione associata a:**

- malattia cardiovascolare
  - edema polmonare acuto, infarto del miocardio, angina, dissezione aortica
- malattia cerebrovascolare
  - emorragia parenchimale cerebrale, emorragia subaracnoidea, ictus ischemico
- insufficienza renale acuta
  - glomerulonefrite acuta, trapianto di rene, connettiviti
- eccesso di catecolamine
  - feocromocitoma, amfetamine, cocaina, LSD, ectasy, altri farmaci simpaticomimetici
- patologie gravidiche
  - preeclampsia, eclampsia, HELLP
- intervento chirurgico
- encefalopatia ipertensiva
  - alterato livello di coscienza e/o cefalea
- retinopatia e/o eccezionalmente a papilledema
  - ipertensione maligna

e 2013, Qureshi 2010) hanno dimostrato la sicurezza della pronta riduzione dei valori pressori, ancora non vi è chiarezza circa il *target* di PA da raggiungere, la durata della terapia e se vi sia un miglioramento sugli esiti clinici.

Una pronta e aggressiva riduzione della PA va attuata nell'edema polmonare e nella dissezione aortica.

In alcune emergenze ipertensive (come encefalopatia ipertensiva, insufficienza ventricolare sinistra, sindrome coronarica acuta, insufficienza renale) si suggerisce di iniziare con una riduzione della PA del 20-25% rispetto ai valori iniziali o, in alternativa, di raggiungere una pressione arteriosa media di 110-115 mmHg nei primi 30-60 minuti di trattamento. Se il paziente è clinicamente stabile e tollera la suddetta riduzione di PA, è possibile proseguire con un ulteriore e graduale decremento della PA nelle successive 24 ore.

Le indicazioni fin qui riportate, fatta eccezione per l'ictus acuto, sono basate sull'esperienza clinica a causa della mancanza di studi randomizzati disegnati per confrontare un trattamento aggressivo di riduzione della PA a uno più conservativo.

## Urgenza ipertensiva

Si tratta di una crisi ipertensiva senza contemporaneo sviluppo di danno d'organo; il paziente, se iperteso cronicamente, può presentare lesioni degli organi bersaglio dell'ipertensione, preesistenti alla crisi ipertensiva e non dipendenti. Questa condizione è meno grave dell'emergenza ipertensiva (è responsabile di minore mortalità) e la terapia, pur urgente, può essere mirata a ottenere una riduzione pressoria più graduale nel tempo.

## Epidemiologia

I pazienti che presentano un'emergenza ipertensiva sono in maggioranza ipertesi cronici e hanno già una prescrizione di farmaci antiipertensivi.

La letteratura fa riferimento a dati USA, che considerano una popolazione con etnie differenti. E' noto che negli anziani e negli afroamericani maschi l'incidenza di emergenze ipertensive è più alta: in questi gruppi, l'incidenza dell'emergenza ipertensiva è pari all'1-2% dei pazienti ipertesi nell'arco della vita (Marik 2007).

Non sono disponibili dati italiani. Dati osservazionali personali di chi scrive permettono di rilevare una percentuale tra lo 0,3 e lo 0,6% annuo delle presentazioni in Pronto soccorso.

L'urgenza ipertensiva, invece, rappresenta un'evenienza relativamente frequente nella comune pratica clinica.

## Diagnosi e inquadramento clinico

Come detto, la gravità della crisi ipertensiva è definita dalla presenza di danno d'organo in atto e non soltanto dal livello di pressione.

L'approccio terapeutico di questi pazienti riguarderà, quindi, la patologia fondamentale e sarà caratterizzato dall'uso di farmaci ipotensivanti a rapida azione per il controllo degli elevati valori pressori.

Di seguito, è schematizzato il *work up* diagnostico da seguire in un Dipartimento di emergenza (DE):

- misurazione della pressione arteriosa ripetuta, in entrambi gli arti superiori (attenzione alla dissezione aortica);
- anamnesi focalizzata su: eventuale presenza di danno d'organo, circostanze che hanno portato all'aumento dei valori pressori e altra eventuale eziologia identificabile. Vanno raccolti dati su:
  - farmaci: dettagli sulla terapia antiipertensiva in atto e adesione alla terapia del paziente; assunzione di farmaci da banco con effetto ipertensivante;
  - uso di sostanze illecite;
  - ipertensione preesistente (durata e grado);
  - grado di controllo pressorio;
  - danno d'organo preesistente;
  - data dell'ultima mestruazione;
  - comorbilità tiroidea, m. di Cushing, LES, patologia renale, eccetera;
  - sintomi specifici che suggeriscono il danno d'organo: dolore toracico (angina o infarto miocardico), dolore dorsale (dissezione aortica), dispnea (edema polmonare, scompenso cardiaco congestizio), sintomi neurologici (convulsioni, disturbo del visus, alterato livello di coscienza).
- esame obiettivo focalizzato sulla ricerca di un danno d'organo:
  - sistema cardiovascolare: segni di scompenso cardiaco (turgore giugulare, rumori umidi polmonari, edema periferico);

- addome: masse e soffi;
- SNC: stato di coscienza, campo visivo, deficit neurologici focali;
- *fundus oculi*: emorragie retiniche di nuova insorgenza, essudati, o papilledema.
- esami di laboratorio:
  - pannello minimo: esame urine, creatinina, azotemia, elettroliti, emocromo;
  - nel sospetto di forme secondarie: *screening* tossicologico, test di gravidanza, test endocrinologici.
- elettrocardiogramma: segni di ischemia/necrosi miocardica o d'ipertrofia ventricolare sinistra;
- Rx torace: rilievo d'ingrandimento dell'ombra cardiaca, segni di edema polmonare, allargamento del mediastino;
- altre indagini in accordo al quadro clinico:
  - ecocardiogramma (TT, TE);
  - TC cranio o RM;
  - ecografia addome;
  - TC o RM toraco-addominale;
  - ecocolordoppler vascolare.

Nelle **emergenze ipertensive**, le manifestazioni cliniche si presentano con frequenza differente, come dimostrato dallo studio STAT (Katz 2009); le più comuni sono quelle del sistema cardiovascolare, come dispnea (29%) e dolore toracico (26%).

Seguono i quadri clinici neurologici, come cefalea (23%), stato mentale alterato (20%) e deficit focale neurologico (11%).

L'emolisi microangiopatica è stata riscontrata in circa il 27% dei pazienti con crisi ipertensiva (diagnosticata sulla base di un numero di piastrine  $<150 \times 10^9/L$ , associato a un incremento di LDH  $>220U/L$  o dalla presenza di schistociti sullo striscio di sangue).

All'uso di droghe o sostanze illecite è attribuito un rischio elevato di crisi ipertensiva, in particolare di emergenza ipertensiva (Shea 1992).

Le **urgenze ipertensive** non sono associate a segni di disfunzione d'organo e sono in genere paucisintomatiche. Sono, almeno nella metà dei casi, la conseguenza di una mancata adesione alla terapia da parte di un iperteso noto, già in trattamento farmacologico (Tumlin 2000). Il rilievo di cefalea e di *flush* al volto sono i sintomi più frequentemente riferiti dai pazienti. Pur essendo gravate da minor indice di mortalità e da meno frequenti complicazioni rispetto alle emergenze, le urgenze ipertensive hanno comunque un aumentato rischio di eventi cardiovascolari in un *follow-up* a medio termine (4,2 anni) rispetto a pazienti ipertesi con danno d'organo, ma senza crisi (Vlcek 2008).

Nel luglio 2013 è stata pubblicata la Clinical Policy dell'ACEP (American College of Emergency Physicians), relativa alle criticità inerenti valutazione e trattamento dell'ipertensione asintomatica o urgenza ipertensiva (stadio 2 dell'ipertensione JNC7) nei pazienti di età  $>18$  anni che si presentano al DE (Wolf 2013). La Policy rappresenta un tentativo di risposta, sulla base delle prove scientifiche, a due quesiti critici per il clinico:

- nei pazienti con urgenza ipertensiva che afferiscono ai DE, lo *screening* per il danno d'organo riduce il tasso di esiti avversi?

- nei pazienti con ipertensione asintomatica marcatamente elevata senza danno d'organo acuto (PAS  $\geq 180$  mmHg e/o PAD  $\geq 110$  mmHg) l'intervento medico del DE riduce il tasso di eventi avversi?

La letteratura corrente tuttora non suggerisce definitivamente quali esami siano indicati per il paziente che accede al DE con urgenza ipertensiva; infatti, le linee guida europee e americane sono rivolte soprattutto ai medici delle cure primarie, che solitamente si servono delle indagini di laboratorio e strumentali sopra riportate per la diagnosi di ipertensione arteriosa e del correlato danno d'organo.

Perciò, gli estensori dell'ACEP concludono che, nei DE, in caso di urgenza ipertensiva, sia utile il rilievo dei valori di creatininemia, in quanto potrebbe identificare un sottogruppo di pazienti con scarso *follow-up* e disfunzione renale (**raccomandazione di forza C**).

Per quanto riguarda il secondo quesito, nei pazienti che afferiscono nei DE con PA marcatamente elevata, ma asintomatica, non è richiesto l'intervento medico di *routine*.

Solo in popolazioni selezionate (dove il *follow-up* è scarso, in situazioni cliniche e sociali particolari, negli anziani, nelle etnie nere), i medici d'urgenza possono trattare i pazienti e/o iniziare la terapia antipertensiva per il controllo a lungo termine, che dovrà, successivamente, essere ambulatoriale (**raccomandazione di forza C**).

## Trattamento delle crisi ipertensive

La maggioranza dei pazienti con valori elevati di pressione arteriosa non presenta danno d'organo, per cui la pressione può essere ridotta gradualmente nei giorni successivi all'osservazione con terapia orale e rivalutando la terapia domiciliare.

In caso di urgenza ipertensiva, anche con valori di pressione arteriosa elevati, ma con pazienti paucisintomatici e a rischio ridotto di rapida progressione del danno dell'organo bersaglio, possono essere utilizzati farmaci somministrati per via orale.

Ogni farmaco antipertensivo ad azione rapida ha mostrato di essere efficace e nessuna classe di farmaci si è dimostrata superiore alle altre. Naturalmente, in queste situazioni, rimane fondamentale l'aggiustamento posologico dei farmaci già prescritti e l'eventuale associazione con altra classe di farmaci.

Le emergenze ipertensive richiedono sia un trattamento infusivo in bolo o in continuo sia uno stretto monitoraggio dei parametri vitali, erogabili solo all'interno di un'unità di terapia subintensiva o intensiva o di medicina d'urgenza, dove si utilizzano presidi diagnostici e terapeutici tecnologicamente avanzati.

Nell'emergenza ipertensiva, la terapia utilizza farmaci per via endovenosa, al fine di ottenere un'azione rapida oltre che efficace, senza necessariamente arrivare a una normalizzazione dei valori pressori (che aumenterebbe il rischio d'ipoperfusione cerebrale, coronarica e renovascolare).

La scelta del farmaco deve tenere conto della possibile interazione con i farmaci utilizzati per il trattamento della patologia d'organo associata (vedi la tabella 32 a pagina 86 e la tabella 33 a pagina 87).

**Tabella 32. Farmaci per le emergenze ipertensive**

Farmaco	Dose (ev)	Inizio azione	Durata azione	Effetti avversi	Speciali indicazioni e precauzioni
<b>Vasodilatatori</b>					
Nitroprussiato di sodio	0,25-10 µg/Kg/min	immediato	1-2 min	ipotensione, vomito, tossicità da cianati	uso nella maggioranza delle emergenze ipertensive, cautela in caso di ipertensione endocranica e iperazotemia
Nitroglicerina	5-100 µg/min	1-3 min	5-15 min	cefalea, vomito, metemoglobinemia, ipotensione, tolleranza da uso prolungato	ischemia coronarica
Fenoldopam mesilato	0,1-0,6 µg/Kg/min	5-10 min	10-15 min	ipotensione, cefalea, tachicardia, nausea, <i>flushing</i>	uso nella maggioranza delle emergenze ipertensive, cautela nel glaucoma
Nicardipina*	5-15 mg/h	5-10 min	15-30 min fino a 4 h	tachicardia, cefalea, <i>flushing</i> , flebite locale	uso nella maggioranza delle emergenze ipertensive a eccezione dei casi di scompenso cardiaco, cautela nell'ischemia coronarica
Clevidipina*	1-2 mg/h fino a un max di 16 mg/h	1-2 min	5-15 min	fibrillazione atriale, nausea	uso in tutte le emergenze ipertensive
Idralazina*	10-20 mg in bolo	10-20 min	1-4 h	tachicardia, <i>flushing</i> , cefalea, vomito, peggioramento dell'angina	preeclampsia/eclampsia, cautela per l'imprevedibile azione ipotensiva e lunga durata d'azione
Magnesio solfato	4-6 g in 100 cc di sg** 5% in 15-20 min, poi infusione di 1-2 g/h	immediato	30 min	ipotensione, riduzione FR <12 atti/min, riflesso patellare e contrazione diuresi	preeclampsia/eclampsia
<b>Inibitori adrenergici</b>					
Labetalolo	20-80 mg in bolo ogni 10 min e 1-2 mg/min	5-10 min	2-6 h	nausea, vomito, ipotensione ortostatica, blocchi cardiaci, broncospasmo	uso in tutte le emergenze ipertensive ad eccezione dello scompenso cardiaco acuto
Esmololo	0,5-2 mg/min in bolo poi 50-100 µg/Kg/min	1-2 min	10-30 min	ipotensione, nausea, asma, BAV di I grado, scompenso	dissezione aortica, somministrazione perioperatoria
Fentolamina*	5-15 mg in bolo	1-2 min	5-10 min	tachicardia, <i>flushing</i> , cefalea	uso in eccesso di catecolamine
Urapidil	25-50 mg in bolo poi 9 mg/h	3-4 min	8-12 h	ipotensione, sedazione	uso in ipertensione postoperatoria e ipertensione intraoperatoria in feocromocitoma
<b>Diuretici</b>					
Furosemide	40-60 mg in bolo	5 min	2-3 h	ipotensione, ipokaliemia	uso in ipertensione associata a ritenzione idrosalina

\* farmaci non in commercio in Italia; \*\* sg= soluzione glucosata.

**Tabella 33. Terapia dell'emergenza ipertensiva in specifici contesti clinici**

<b>Emergenza ipertensiva: cause/associazioni</b>	<b>Farmaci</b>
Sindromi coronariche acute	Nitroglicerina, nitroprussiato, beta-bloccanti
Scompenso acuto del ventricolo sinistro	Nitroglicerina, nitroprussiato, furosemide
Dissezione aortica	Labelalolo, esmololo, + nitroprussiato, o fenoldopam o nitroglicerina
Ictus ischemico acuto	Labelalolo, nitroprussiato
Ictus emorragico	Labelalolo, fenoldopam, nitroprussiato
Encefalopatia ipertensiva	Nitroprussiato, labelalolo, fenoldopam, nicardipina, clevidipina
Feocromocitoma	Fentolamina, labelalolo, urapidil
Insufficienza renale acuta	Fenoldopam, nicardipina, clevidipina, furosemide
Preeclampsia/eclampsia	Labelalolo, magnesio solfato, idralazina, nicardipina, nitroglicerina
Intossicazione da simpaticomimetici	Fenoldopam, nicardipina, clevidipina, labelalolo, fentolamina, con benzodiazepine
Inibitori delle MAO	Fentolamina, benzodiazepine
Ipertensione postoperatoria	Fabetalolo, esmololo, nicardipina, clevidipina, nitroprussiato, nitroglicerina, fenoldopam, urapidil

## Tattamento in situazioni speciali

### Preeclampsia ed eclampsia

L'aumento della pressione arteriosa è una delle più comuni evenienze mediche in corso di gravidanza, interessando circa il 10% delle donne gravide; il trattamento iniziale della preeclampsia/eclampsia prevede l'espansione di volume e la somministrazione di solfato di magnesio; il solfato di magnesio viene somministrato alla dose iniziale di 4-6 g in 100 ml di destrosio 5% in 15-20 minuti, seguito da un'infusione di 1-2 g/h. Alcuni studi hanno dimostrato che un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa materna sottopone il feto a rischio di ritardo di crescita intrauterina; le attuali linee guida dell'American College of Obstetricians and Gynecologists raccomandano il trattamento farmacologico dell'ipertensione per valori >150 mmHg di PAS e 95 mmHg di PAD (Sibai 2005), in quanto è stato dimostrato che valori di PAS >160 mmHg sono il maggior fattore di rischio per accidenti cerebrovascolari in corso di preeclampsia grave ed eclampsia. Non c'è un farmaco antipertensivo specificatamente indicato in corso di gravidanza: l'idralazina, farmaco raccomandato per molti anni, è caduto in disuso sia per l'imprevedibile effetto ipotensivo e la lunga durata d'azione, sia per gli effetti collaterali (cefalea, nausea e vomito) che possono mimare i sintomi della progressione dell'eclampsia; i farmaci preferibili sono labelalolo, nicardipina o nitroglicerina per via endovenosa, che si sono dimostrati sicuri ed efficaci in gravidanza; gli ACE-inibitori sono controindicati in gravidanza; il nitroprussiato deve essere adoperato con notevole attenzione e si preferisce evitarlo.

### **Crisi simpatiche**

Spesso sono correlate all'uso di sostanze simpaticomimetiche quali cocaina, anfetamine, LSD; raramente si associano a feocromocitoma o ad assunzione di IMAO o a interruzione improvvisa della terapia antipertensiva con beta-bloccanti o clonidina. L'uso di beta-bloccanti da soli deve essere evitato in soggetti la cui crisi sia riconducibile ad abuso di cocaina, perché l'inibizione della vasodilatazione beta-recettoriale può essere causa di ulteriore incremento dei valori pressori, in presenza di vasocostrizione alfa-adrenergica. I farmaci più indicati sono nicardipina, fenoldopam, labetalolo, fentolamina in combinazione con benzodiazepine endovena.

### **Crisi post-operatoria**

L'ipertensione post-operatoria è un significativo rialzo pressorio nell'immediato periodo post-chirurgico, che può determinare serie sequele neurologiche, cardiache e complicazioni in sede dell'intervento. Insorge entro 2 ore dall'intervento e, in molti casi, ha durata breve: in genere, richiede un trattamento intensivo della pressione per un periodo non superiore a 6 ore.

L'ipertensione post-operatoria è causata, probabilmente, dall'attivazione del sistema nervoso simpatico, come dimostrato dal concomitante riscontro di elevati valori di catecolamine (Haas 2004). I farmaci preferibili sono quelli a breve durata d'azione, in particolare labetalolo, esmololo, nicardipina, nitroprussiato, nitroglicerina, fenoldopam, ma anche urapidil, nei casi in cui sia richiesta una maggiore durata d'azione.

### **Emergenze ipertensive in pediatria**

Il rilievo d'ipertensione (e, quindi, di crisi ipertensiva) nei bambini è raro. Di solito, la crisi ipertensiva si verifica in forme secondarie di ipertensione come nella forma nefro-parenchimale, renovascolare e nel feocromocitoma. In caso d'incremento pressorio al di sopra di 5 SDs rispetto ai valori normali per l'età, si cerca di ottenere una riduzione del 20% dei valori entro un'ora, somministrando, nella maggioranza dei casi, nitroprussiato di sodio 0,5-8 mcg/Kg/min o labetalolo 1-3 mg/Kg/min.

## Bibliografia

- Affuso F et al. Effects of a nutraceutical combination (berberine, red yeast rice and policosanols) on lipid levels and endothelial function randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2010; 20: 656-61.
- Affuso F et al. A nutraceutical combination improves insulin sensitivity in patients with metabolic syndrome. *World Journal of Cardiology* 2012; 4: 77-83.
- Alpert BS. Exercise as a therapy to control hypertension in children. *International Journal of Sports Medicine* 2000; 21: S94-96; discussion S97.
- Andersen K et al. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. *Journal of Hypertension* 2008; 26: 589-99.
- Anderson CS et al. Effects of early intensive blood pressure-lowering treatment on the growth of hematoma and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT). *Stroke* 2010; 41: 307-12.
- Anderson CS et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *New England Journal of Medicine* 2013; 368: 2355-65.
- Angeli F et al. Efficacy and safety profile of aliskiren: practical implications for clinicians. *Current Drug Safety* 2014; 9: 106-17.
- Ardissino G et al. [Recommendations on hypertension in children: the CHI/d project]. *Medical and Surgical Pediatrics* 2004; 26: 408-22.
- Baguet JP et al. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *Journal of Hypertension* 2006; 24: 205-08.
- Baguet JP et al. Hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome: current perspectives. *Journal of Human Hypertension* 2009; 23: 431-43.
- Barbe F et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 2161-68.
- Bloch MJ et al. New British guidelines mandate ambulatory blood pressure monitoring to diagnose hypertension in all patients: not ready for prime time in the United States. *Journal of Clinical Hypertension* 2011; 13: 785-86.
- Bulletins-Obstetrics ACoP. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 99: 159-67.
- Bobrie G et al. Cardiovascular prognosis of “masked hypertension” detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291: 1342-49.
- Bulletins-Obstetrics ACoP. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 99: 159-67.
- Butt DA et al. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Archives of Internal Medicine* 2012; 172: 1739-44.
- Calhoun DA et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific state-

- ment from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117: e510-26.
- Camm AJ et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal* 2012; 33: 2719-47.
- Chaudhry SI et al. Systolic hypertension in older persons. *JAMA* 2004; 292: 1074-80.
- Chobanian AV et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
- Chrysant SG. Using fixed-dose combination therapies to achieve blood pressure goals. *Clinical Drug Investigation* 2008; 28: 713-34.
- Dahlof B et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *Journal of Hypertension* 2005; 23: 2063-70.
- Denton KM et al. Postnatal growth and the tracking of blood pressure. *Journal of Hypertension* 2008; 26: 392-93.
- Divison JA et al. Home-based self-measurement of blood pressure: a proposal using new reference values (the PURAS study). *Blood Pressure Monitoring* 2004; 9: 211-18.
- Fagard RH et al. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *Journal of Human Hypertension* 2005; 19: 801-07.
- Flynn JT et al. A randomized, placebo-controlled trial of amlodipine in children with hypertension. *The Journal of Pediatrics* 2004; 145: 353-59.
- Flynn JT. Pediatric hypertension: recent trends and accomplishments, future challenges. *American Journal of Hypertension* 2008; 21: 605-12.
- Funder J et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93: 3266-81.
- García de la Torre N et al. Parathyroid adenomas and cardiovascular risk. *Endocrine-Related Cancer* 2003; 10: 309-22.
- Giacchetti G et al. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *Journal of Hypertension* 2006; 24: 737-45.
- Gillman MW et al. Inverse association of dietary calcium with systolic blood pressure in young children. *JAMA* 1992; 267: 2340-43.
- Gray BH et al. Clinical benefit of renal artery angioplasty with stenting for the control of recurrent and refractory congestive heart failure. *Vascular Medicine* 2002; 7: 275-79.
- Grim CM et al. A curriculum for the training and certification of blood pressure measurement for health care providers. *The Canadian Journal of Cardiology* 1995; 11: S38-42.
- Group AS et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 2010; 362: 1575-85.
- Guerin AP et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987-92.

- Haas CE et al. Acute postoperative hypertension: a review of therapeutic options. *American journal of health-system pharmacy: AJHP* 2004; 61: 1661-73; quiz 1674-5.
- Hansson L et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
- Haynes RB et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Diagnosis of hypertension in adults. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal* 1993; 149: 409-18.
- Heerspink HJ et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1009-15.
- Hypertension EETffMoA. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2013; 31: 1925-38.
- Imai Y et al. Seasonal variation in blood pressure in normotensive women studied by home measurements. *Clinical Science* 1996; 90: 55-60.
- Imai Y et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for Self-monitoring of Blood Pressure at Home (Second Edition). *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2012; 35: 777-95.
- Investigators A et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *New England Journal of Medicine* 2009; 361: 1953-62.
- Izzo R et al. Effects of nutraceuticals on prevalence of metabolic syndrome and on calculated Framingham Risk Score in individuals with dyslipidemia. *Journal of Hypertension* 2010; 28: 1482-87.
- Kario K et al. Blood pressure variability in elderly patients. *Lancet* 2000; 355: 1645-46.
- Katz JN et al. Practice patterns, outcomes, and end-organ dysfunction for patients with acute severe hypertension: the Studying the Treatment of Acute hyperTension (STAT) registry. *American Heart Journal* 2009; 158: 599-606.
- Kivipelto M et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001; 322: 1447-51.
- Krum H et al. Effect of valsartan added to background ACE inhibitor therapy in patients with heart failure: results from Val-HeFT. *European Journal of Heart Failure* 2004; 6: 937-45.
- Lammers M et al. Cost-benefit analysis of dietary treatment. *SEO Economic Research Report No. 2012-76A*.
- Lenti S et al. EDAPA Project: prevention and experience in education in Grottaglie City. *Journal of Hypertension* 2007; 25: S396-97.
- Logan AG et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *Journal of Hypertension* 2001; 19: 2271-77.
- Liu L et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Journal of Hypertension* 1998; 16: 1823-29.

- Mancia G et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2013; 31: 1281-357.
- Mann JF et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-53.
- Manolis A et al. Sexual dysfunction: the 'prima ballerina' of hypertension-related quality-of-life complications. *Journal of Hypertension* 2008; 26: 2074-84.
- Marik PE et al. Hypertensive crises: challenges and management. *Chest* 2007; 131: 1949-62.
- McMurray JJ et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circulation Heart Failure* 2008; 1: 17-24.
- McMurray JJ et al. Aliskiren, ALTITUDE, and the implications for ATMOSPHERE. *European Journal of Heart Failure* 2012; 14: 341-43.
- Mengden T et al. Reliability of reporting self-measured blood pressure values by hypertensive patients. *American Journal of Hypertension* 1998; 11: 1413-17.
- Milliez P et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45: 1243-48.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in C, Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-76.
- Norwood VF. Hypertension. *Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics* 2002; 23: 197-208.
- Novak V et al. The relationship between blood pressure and cognitive function. *Nature Reviews Cardiology* 2010; 7: 686-98.
- O'Brien E et al. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *Bmj* 2001; 322: 531-6.
- O'Brien E et al. European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Pressure Monitoring* 2010; 15: 23-38.
- O'Brien E et al. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension* 2013; 31: 1731-68.
- Odden MC et al. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Archives of Internal Medicine* 2012; 172: 1162-68.
- Oparil S et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370: 221-29.
- Oparil S et al. Dual inhibition of the renin system by aliskiren and valsartan. *Lancet* 2007; 370: 1126-27.
- Parati G et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *Journal of Human Hypertension* 2010; 24: 779-85.
- Parving HH et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2008; 358: 2433-46.

- Parving HH et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTI-TUDE): rationale and study design. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009; 24: 1663-71.
- Patel A et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-40.
- Pearce JD et al. Progression of atherosclerotic renovascular disease: A prospective population-based study. *Journal of Vascular Surgery* 2006; 44: 955-62; discussion 962-63.
- Pfeffer MA et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
- Potter JF et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurology* 2009; 8: 48-56.
- Qureshi AI et al. Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study. *Archives of Neurology* 2010; 67: 570-76.
- Raphael CE et al. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart* 2009; 95: 56-62.
- Reboldi G et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *Journal of Hypertension* 2011; 29: 1253-69.
- Reisch N et al. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *Journal of Hypertension* 2006; 24: 2331-39.
- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000; 183: S1-22.
- Rossi GP et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension* 2008; 51: 1366-71.
- Safian RD et al. Renal-artery stenosis. *New England Journal of Medicine* 2001; 344: 431-42.
- Sandset EC et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* 2011; 377: 741-50.
- Sawka AM et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Annals of Internal Medicine* 2001; 135: 258-61.
- Schaer BA et al. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Annals of Internal Medicine* 2010; 152: 78-84.
- Semplicini A et al. Hypertension in acute ischemic stroke: a compensatory mechanism or an additional damaging factor? *Archives of Internal Medicine* 2003; 163: 211-16.
- Shah NS et al. Midlife blood pressure, plasma beta-amyloid, and the risk for Alzheimer disease: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension* 2012; 59: 780-86.
- Shea S et al. Predisposing factors for severe, uncontrolled hypertension in an inner-city minority population. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 776-81.
- Shimada K et al. Guidelines for the clinical use of 24 hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) (JCS 2010) - Digest version. *Circulation Journal* 2012; 76: 508-19.

- Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstetrics and Gynecology* 2005; 105: 402-10.
- Singh D et al. Emergency management of hypertension in children. *International Journal of Nephrology* 2012; 2012, doi:10.1155/2012/420247
- Snowdon DA et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997; 277: 813-17.
- Spagnolo A et al. Focus on prevention, diagnosis and treatment of hypertension in children and adolescents. *Italian Journal of Pediatrics* 2013; 39: 20.
- Staessen JA et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
- The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Archives of Internal Medicine* 1997; 157: 2413-46.
- Thijs L et al. Reference values for self-recorded blood pressure: a meta-analysis of summary data. *Archives of Internal Medicine* 1998; 158: 481-88.
- Tumlin JA et al. Fenoldopam, a dopamine agonist, for hypertensive emergency: a multicenter randomized trial. Fenoldopam Study Group. *Academic emergency medicine. Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2000; 7: 653-62.
- Triller DM et al. First renin inhibitor, aliskiren, for the treatment of hypertension. *Pharmacy World & Science* 2008; 30: 741-49.
- Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
- Turnbull F et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Archives of Internal Medicine* 2005; 165: 1410-19.
- Umpierrez GE et al. Primary aldosteronism in diabetic subjects with resistant hypertension. *Diabetes Care* 2007; 30: 1699-703.
- Urbina EM. Removing the mask: the danger of hidden hypertension. *The Journal of Pediatrics* 2008; 152: 455-56.
- Uresin Y et al. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2007; 8:190-98.
- van den Born BJ et al. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis - 2010 revision. *The Netherlands Journal of Medicine* 2011; 69: 248-55.
- Varon J. Treatment of acute severe hypertension: current and newer agents. *Drugs* 2008; 68: 283-97.
- Vermeer SE et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 1215-22.
- Vlcek M et al. Association between hypertensive urgencies and subsequent cardiovascular events in patients with hypertension. *Journal of Hypertension* 2008; 26: 657-62.
- Viswanathan A et al. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology* 2009; 72: 368-74.

- Volpe M et al. Use of aliskiren in a ‘real-life’ model of hypertension management: analysis of national Web-based drug-monitoring system in Italy. *Journal of Hypertension* 2012; 30: 194-203.
- Wang YF et al. The relationship between dietary protein intake and blood pressure: results from the PREMIER study. *Journal of Human Hypertension* 2008; 22: 745-54.
- Wijkman M et al. Masked nocturnal hypertension – a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1258-64.
- Willmot M et al. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension* 2004; 43: 18-24.
- Wolf SJ et al, American College of Emergency Physicians Clinical Policies C. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients in the emergency department with asymptomatic elevated blood pressure. *Annals of Emergency Medicine* 2013; 62: 59-68.
- Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. *European Heart Journal* 2010; 31: 2837-40.