IPERTENSIONE

Ipertensione a colpo d'occhio

1. **Definizione, significato, classificazione**

2. Diagnostica

2.1. Misurazione della pressione arteriosa
2.2. Screening, anamnesi, esame clinico, esami paraclinici
2.3. Ipertensione secondaria
2.4. Ipertensione resistente apparente
2.5. Ipertensione refrattaria

3. Valutazione dell'ipertensione – classificazione del rischio

4. Terapia

4.1. Indicazione ad un trattamento e obiettivi pressori
4.2. Misure non farmacologiche
4.3. Scelta di farmaci antiipertensivi - Approccio pratico

5. Ipertensione in condizioni particolari

6. Follow up

7. Note editoriali

Elenco delle abbreviazioni

ACEi	ACE inibitore – inibitori della renina
ARA	Antagonista recettore angiotensina II – Sartano
CaA	Calcio antagonista
BB	Betabloccante
ABPM	Ambulatory blood pressure monitoring – monitoraggio PA ambulatoriale (Remmler)
HBPM	Home blood pressure monitoring – monitoraggio pressione domiciliare
AF	Atrial fibrillation – fibrillazione atriale
IRC	Insufficienza renale cronica
HMOD	Hypetrension mediated organ damage – danno d'organo per ipertensione
PAE	Malattia arteriosa periferica
SPC	Single-pill combination – medicamento combinato in una compressa

Ipertensione a colpo d'occhio

Definizione	Valori pressori: sistolica ≥ 140 mmHg e/o diastolica ≥ 90 mmHg Valori pressori da misurare in modo corretto, a più riprese; fanno stato per l'introduzione di un trattamento e per le modifiche della terapia i valori pressori in studio medico. Utili in alcune situazioni anche le automisure a domicilio, eventualmente un esame di 24 h (Remmler)
Esami paraclinici di base	Labor: emogramma, sodio, potassio, calcio, creatinina, glicemia (ev. HbA1c), lipidi, TSH Urine: striscia reattiva, sedimento, quoziente albumina/creatinina ECG
ITA secondaria (5% dei casi di ITA)	Cause più comuni: OSAS, malattie renali, iperaldosteronismo, stenosi delle Aa.renali, medicamenti, alcool/droghe Cause meno frequenti: feocromocitoma, ipercortisolismo, iperparatiroidismo, iper- e ipotiroidismo Da ricercarla se: • Pazienti giovani (< 30 anni) senza fattori di rischio o famigliarità • Ipertensione di grado 3 (grado 1 e 2: <1% dei casi ITA secondaria) • Danno d'organo precoce o severo • Ipertensione refrattaria • Peggioramento di un'ipertensione precedentemente ben controllata e creatinina in aumento • Anamnesi, esame clinico o esami paraclinici con sospetto per patologie causanti ITA secondaria
Terapia	Cambio stile di vita (perdita di peso, aumento dell'attività fisica, riduzione dell'apporto di sale) indicato per tutti i pazienti ipertesi (PA >140/90 mmHg) o a rischio di ipertensione (pressione normale-alta, ipertensione da camice bianco o ipertensione da sforzo) Terapia medicamentosa indicata da subito per PA >160/100 mmHg in tutti i pazienti indipendentemente da età o comorbidità. Per pazienti con ITA grado 1 di età inferiore a 80 anni inizio immediato in caso di rischio cerebro-cardiovascolare alto o molto alto, 6 mesi dopo tentativo infruttuoso con modifiche dello stile di vita per pazienti con rischio basso o medio Obiettivo terapeutico primario per tutti i pazienti ipertesi: PA <140/90 mmHg Per la maggior parte dei pazienti la pressione ideale cui mirare è 130-140/70-80 mmHg (ma PAs non <120 mmHg). Terapia secondo risposta terapeutica (CAVE situazioni particolari, vedi sotto): • Terapia iniziale: inibitore del sistema RA + CaA o tiazidico (o simile) • Secondo step in caso di controllo insufficiente: inibitore del sistema RA + CaA + tiazidico (o simile) • Terzo step (ITA resistente): inibitore del sistema RA + CaA + tiazidico (o simile) + spironolattone (12.5-25 mg) o betabloccante (in alternativa betabloccante, altro diuretico o alfabloccante)
ITA in situazioni particolari	Esistono condizioni particolari in cui i target pressori e la scelta dei farmaci sono da modificare (vedi sotto)

Nota iniziale: lo spunto principale per la redazione della presente linea guida sono le raccomandazioni ESC/ESH del 2018. In generale vi è un approccio diverso per numerosi aspetti tra Europa e Stati Uniti, in particolare per quanto riguarda i valori limite e alcune strategie di trattamento. Medix si allinea piuttosto alla visione europea, meno aggressiva e nel complesso più supportata dall'evidenza.

1. Definizione, significato, classificazione

Definizione: valori di pressione sistolica ≥140 mmHg e/o di pressione diastolica ≥ 90 mmHg in modo ripetuto.

Significato: l'ipertensione è uno dei fattori di rischio cardiovascolare più importanti (si considera che 25% degli eventi cerebro-cardiovascolari siano da ascrivere all'ipertensione). Il trattamento dell'ipertensione può ridurre significativamente l'insorgenza di malattie come la malattia coronarica, l'evento ischemico cerebrale o il danno renale. Vi è una correlazione proporzionale tra il livello pressorio e il rischio cerebro-cardiovascolare già a partire da livelli pressori largamente normali (a partire da 115 mmHg di PAs), per cui la definizione di un cut-off sopra il quale si definisce il paziente come iperteso è arbitraria (in effetti negli Stati Uniti il cut-off è sensibilmente più basso). Il valore limite di 140/90 mmHg è stato scelto perché il vantaggio in termini di prognosi inizia ad essere sensibilmente maggiore rispetto al rischio legato al trattamento.

Epidemiologia: Prevalenza (Svizzera): il 60% dei 60enni, l'80% dei 75enni è iperteso.

Fattori di rischio

⇒ Età
⇒ Obesità
⇒ Familiarità
⇒ Elevato consumo di sale (> 3 g/d di sodio, equivalenti a ca 7.5 g/d di sale)
⇒ Elevato consumo di alcol
⇒ Inattività fisica.

Classificazione: (v. tabella1)

Tabella 1: Classificazione dei valori della pressione sanguigna [1]

Categoria	**sistolica** (mmHg)	**diastolica** (mmHg)
Normale	120–129	80–84
Normale-alta	130–139	85–89
Ipertensione di grado 1 (leggera)	140–159	90–99
Ipertensione di grado 2 (media)	160–179	100–109
Ipertensione di grado 3 (grave)	≥ 180	≥ 110
Ipertensione sistolica isolata	≥ 140	< 90
Ipertensione diastolica isolata	< 140	≥ 90

2. Diagnostica

2.1. Misurazione della pressione arteriosa

- La pressione arteriosa viene misurata in posizione seduta dopo almeno 5 minuti di riposo.

- Tre misurazioni devono essere effettuate ad una distanza di 1-2 minuti. La pressione è determinata come media delle **ultime due misurazioni** [1].
- **La diagnosi di ipertensione** si basa sulle misure durante le visite in studio, sulle misure ripetute a domicilio o sulla misura automatica con Remmler pressorio di 24 ore; i valori limite sono differenti a seconda del tipo di misurazione. Generalmente gli studi considerano i valori misurati nello studio medico (pochissimi studi di una certa dimensione utilizzano la pressione misurata al domicilio o il Remmler per valutarne l'impatto su end-points vascolari) per cui **i valori di target pressori e i valori di soglia per introdurre o potenziare un trattamento saranno riferiti a misure in studio medico**
- Aspetti importanti nel contesto della misurazione della pressione:
    - Misurare la pressione su entrambe le braccia (differenze >15 mmHg nella PA sistolica sono considerate patologiche e sospette per stenosi dell'arteria subclavia). Documentare in quale braccio la pressione misurata è maggiore e utilizzare questo lato per le misure successive.
    - Regolare la larghezza del bracciale alla circonferenza del braccio (>33 cm → manicotto largo)
    - Annotare la frequenza cardiaca e la regolarità del ritmo
    - Ulteriori misurazioni della PA da sdraiato o in posizione eretta devono essere prese in considerazione per persone anziane, diabetici o a rischio di ipotensione ortostatica
    - Ulteriori misurazioni possono essere necessarie in pazienti con valori irregolari e con aritmie, in caso di FA preferire la misura manuale

Misurazione della pressione arteriosa in studio medico

- Va misurata idealmente con un apparecchio semiautomatico per attenuare l'effetto "camice bianco"
- Misura in posizione seduta, paziente lasciato solo 5' senza parlare, se possibile con manicotto della pressione già applicato
- Diagnosi di ipertensione: PA media ≥140 e/o ≥ 90 mmHg
- CAVE ipertensione da camice bianco: la diagnosi di ipertensione può essere posta se durante la visita in studio medico la pressione è marcatamente aumenta (ipertensione di grado 3) oppure in caso di valori elevati e in concomitanza la presenza di danni d'organo correlati all'ipertensione (retinopatia ipertensiva con essudati e sanguinamento, danno vascolare, ipertrofia ventricolare sinistra, insufficienza renale).

Misurazione della pressione arteriosa a domicilio

- Va misurata idealmente con un apparecchio semiautomatico, almeno per 3 giorni, meglio oltre 6-7 giorni consecutivi prima di ogni visita in studio
- Le misure devono essere fatte al mattino e alla sera in una stanza tranquilla, dopo 5 minuti di riposo, in posizione seduta, senza parlare. Per ogni valore, due misure devono essere effettuate ad una distanza di 1-2 minuti
- Diagnosi di ipertensione: PA media ≥135 e/o ≥ 85 mmHg.

Misurazione della pressione arteriosa a lungo termine (ABPM, Remmler)

- Una registrazione significativa richiede almeno il 70% delle misurazioni della pressione valide
- I limiti per la diagnosi dell'ipertensione sono:

⇒ Giorno (o sveglio): media ≥ 135 e/o ≥ 85 mmHg

⇒ Notte: ≥ 120 e/o ≥ 70 mmHg

⇒ 24 ore: media ≥ 130 e/o ≥ 80 mmHg

Indicazioni per la misura domiciliare o automatica a domicilio

- Sospetto di ipertensione da camice bianco (soprattutto nei casi di ipertensione di Grado 1 in studio medico)
- Pressione significatamene aumentata, ma senza danno d'organo

- Presenza di pressione al limite superiore della norma (ipertensione mascherata?)
- Pressione normale in studio, ma presenza di danni d'organo o alto rischio cardiovascolare
- Ipotensione dipendente dalla posizione e postprandiale in pazienti non trattati e trattati
- Chiarimento dell'ipertensione resistente
- Verifica del controllo pressorio, specialmente nei pazienti trattati ad alto rischio
- Aumento della pressione arteriosa durante lo stress o lo sforzo
- Grande variabilità dei valori della pressione arteriosa
- Chiarimento di sintomi che indicano ipotensione
- Indicazioni specifiche per la misurazione a lungo termine (Remmler): Valutazione dei valori notturni e del dipping notturno (per esempio nel caso di sospetto di ipertensione notturna come nell'apnea del sonno, malattia coronarica, diabete, ipertensione endocrina o disautonomia).

2.2. Screening, anamnesi, esame clinico, esami paraclinici [1, 2]

Screening

Raccomandazioni:

⇒ Dai 18 anni: ogni 3-5 anni

⇒ Nei pazienti con fattori di rischio per l'ipertensione (obesità, famigliarità, persone di colore, consumo esagerato di alcool o dieta ricca in sale, sedentarietà), con pressione normale-alta o con ipertensione da camice bianco il controllo della PA deve essere **eseguito annualmente** (se non viene fatto a domicilio)

Anamnesi

Famigliarità

⇒ Ipertensione, diabete, dislipidemia, ictus, malattie cardiache, insufficienza renale

Anamnesi personale

⇒ Pressione arteriosa e storia del peso (anche pressione arteriosa in gravidanza)
⇒ Stile di vita: tabagismo, consumo di alcol, attività fisica, abitudini alimentari/consumo di sale
⇒ Anamnesi o eteroanamnesi di apnee notturne
⇒ Fattori di rischio cardiovascolare e complicazioni
⇒ Malattia renale
⇒ Farmaci antiipertensivi
⇒ Sostanze favorenti: anticoncezionali, antinfiammatori non steroidei, corticosteroidi, ciclosporina, simpaticomimetici, gocce nasali, eritropoietina, caffeina, cocaina o altri stimolanti, steroidi anabolizzanti, (liquirizia)

Esame clinico

⇒ Esame internistico approfondito, incluso il fondo oculare, polsi periferici e ricerca di soffi vascolari (carotidi, addominale, renale)

Esami paraclinici

Esami di base

⇒ ECG a 12 derivazioni
⇒ Sangue: emogramma, sodio, potassio, calcio, creatinina, glicemia (ev.HbA1c), lipidi, TSH
⇒ Urina: striscia reattiva, sedimento, quoziente albumina/creatinina

Esami supplementari (soprattutto in caso di ipertensione severa, segni clinici di danno d'organo)

⇒ TTE
⇒ Sonografia addome con duplex Aa.renali
⇒ Imaging cerebrale
⇒ Valutazione neurocognitiva sommaria (MMS, FAB)

⇒ Duplex dei tronchi sovraaortici
⇒ ABPI (ankle-brachial pressure index)

Rilevamento del danno dell'organo correlato all'ipertensione (HMOD)

Tabella 1: danni d'organo dell'ITA e rispettivi esami di depistaggio

Danno d'organo	Esame indicato	Indicazione e interpretazione
Patologia cardiaca	**ECG a 12 canali**	Screening per ipertrofia sinistra e altre anomalie cardiache, documentare la frequenza cardiaca e il ritmo
	Ecocardiografia transtoracica	Ipertrofia o dilatazione VS, disfunzione diastolica, dimensione atrii, ipocinesie indici di coronaropatia
Nefropatia	**Rapporto albumina/creatinina nelle urine**	Rilevamento di albuminuria → Indice di malattia renale (regola: ACRx10 = stima dell'albuminuria di 24h)
	Creatinina sierica	Stima della funzione renale
	Sonografia renale	Dimensione dei reni, eventuale ostruzione uretero-vescicale in caso di insufficienza renale
Retinopatia	**Fondo oculare**	Riconoscimento della retinopatia ipertensiva, in particolare nell'ipertensione di grado 2 e 3
Encefalopatia	**Imaging cerebrale (RM, ev. TAC)**	Ricerca di leucariosi, esiti di eventi ischemici
	Valutazione neurocognitiva (MMS, FAB)	In caso di sospetta encefalopatia vascolare
Arteriopatia periferica	**Duplex TSA**	Ricerca di placche carotidee; indicato in particolare in pazienti con encefalopatia vascolare e/o arteriopatia rilevante in altri distretti
	ABPI	Ricerca di arteriopatia periferica agli arti inferiori in caso di claudicatio
	Sonografia addome	Esclusione di ectasia aortica; se sospetto di ipertensione secondaria ricerca stenosi delle arterie renali e noduli surrenalici (soprattutto valutabili a destra)

2.3. Ipertensione secondaria

- In un massimo del **5%** dei pazienti ipertesi si evidenza un'ipertensione secondaria; le cause più comuni sono l'OSAS, i danni renali, l'iperaldosteronismo e l'ipertensione renovascolare.
- A causa della bassa probabilità pre-test, lo screening dell'ipertensione secondaria in tutti i pazienti ipertesi non è raccomandato. In caso di sospetto specifico, tuttavia, è necessario un chiarimento mirato e se necessario il trasferimento a uno specialista.

Sospetto di ipertensione secondaria per pazienti ipertesi:

- Pazienti giovani (<30 anni) senza fattori di rischio o famigliarità
- Ipertensione di grado 3 (grado 1 e 2: <1% dei casi ITA secondaria)
- Danno d'organo precoce o severo
- Ipertensione refrattaria
- Ipokaliemia, ipercalcemia
- Assenza del calo pressorio notturno
- Anamnesi o esame clinico sospetto per patologie causanti ITA secondaria

- Peggioramento di un'ipertensione precedentemente ben controllata e creatinina in aumento
- Pressione diastolica > 110 mmHg

Tabella 2: Indagini in caso di sospetta ipertensione secondaria [1, 2]

Causa	Sospetti/Sintomi	Esami di screening
Malattie con una prevalenza del 2-15% dei pazienti ipertesi		
Apnea ostruttiva del sonno	Sonnolenza diurna, roncopatia, obesità, cefalea mattutina, sudorazioni notturne	Scala Epworth, poligrafia notturna ambulatoriale (CAVE: ossimetria notturna non ha sensibilità e specificità sufficienti)
Malattia del parenchima renale	Paziente per lo più asintomatico; diabete, ematuria, proteinuria, anemia, nicturia, rene policistico	Creatinina serica ed elettroliti, striscia reattiva (proteine e sangue), rapporto albumina/creatinina nelle urine, sonografia renale
Malattia renovascolare	Paziente anziano, arteriopatia, diabete, tabagismo, edema polmonare ricorrente, rialzo creatinina dopo somministrazione di ACE-I o sartani, soffio addominale	Duplex dell'arteria renale con indici di resistenza renali, angio-TAC o angio-RM
Iperaldosteronismo primario	Ipertensione e ipokaliemia, ipertensione resistente, ipertensione in pazienti giovani (<30 anni), incidentaloma surrenalico	Rapporto aldosterone/renina nel plasma Se normale ev test di conferma con: - urine 24h: aldosterone, Na e creatinina in dieta con molto sale - test di soppressione con fludrocortisone CAVE: preanalitica fondamentale per validità dei risultati; consigliata presa a carico specialistica
Malattie con una prevalenza di < 1-2% dei pazienti ipertesi		
Feocromocitoma	Episodico: ipertensione paradossa, cefalea pulsante, sudorazione, palpitazioni e pallore, PA instabile: aumenta con la terapia (i.e. betabloccanti), anamnesi familiare positiva (MEN-2), pazienti ipertesi molto giovani (<20 anni).	Metanefrine e normetanefrine libere nel plasma (riposo di 30 min). CAVE: spesso rialzo falsamente positivo della metossitiramina Raccolta delle urine di 24h con ricerca di catecolamine e metanefrine
Sindrome di Cushing	Faccia lunare, obesità centrale, atrofia della pelle, striature rosse ed ecchimosi, diabete, uso cronico di steroidi	Cortisolo libero nelle urine di 24h (2 misurazioni) Cortisolo salivario a mezzanotte (2 misurazioni)
Malattia della tiroide (iper-o ipotiroidismo)	Segni di iper- o ipotiroidismo	Test della funzione tiroidea, eventualmente sonografia tiroidea
Iperparatiroidismo	Ipercalcemia, osteoporosi (in particolare al polso), debolezza muscolare, calcolosi renale, disturbi psichiatrici	Calcemia, PTH (al mattino presto a digiuno), vitamina D, fosfati; se alterati sonografia del collo

2.4. Ipertensione resistente apparente

Definizione: pressione arteriosa oltre i limiti nonostante una triterapia (di cui una sostanza dovrebbe essere un diuretico) a dosaggi adeguati oppure pressione entro i limiti con almeno 4 sostanze; la prevalenza è difficilmente quantificabile (in particolare per la difficoltà nella verifica dell'aderenza terapeutica), viene stimata tra 5 e 25%. Si divide in ipertensione resistente effettiva e ipertensione pseudoresistente che va esclusa in prima intenzione.

Cause di ipertensione pseudoresistente:

⇒ PA misurata in modo non corretto (posizione, tempo di riposo, dimensione del manicotto)
⇒ Ipertensione da camice bianco
⇒ Consumo di alcol o sale in eccesso
⇒ Consumo di farmaci ad azione ipertensiva (AINS, anticoncezionali, corticosteroidi,...)
⇒ Compliance medicamentosa insufficiente
⇒ Scelta non ottimale di farmaci antiipertensivi

Nota: l'ipertensione da camice bianco rappresenta un rischio cerebro-cardiovascolare e non va banalizzata. È legata ad un aumentato rischio di sviluppare un DM II e danni d'organo tipici della ITA. È noto che un trattamento antiipertensivo in questi pazienti riduce l'effetto "camice bianco" senza ridurre in modo sensibile la pressione casalinga [3, 4]. Non è noto se questo si traduca anche in una protezione cerebro-cardiovascolare, ma essendo probabilmente parte dei pazienti arruolati nei trials per terapia dell'ITA in realtà dei pazienti affetti da ITA da camice bianco (essendo le misurazioni effettuate solo in studio medico per questi trials) si può immaginare che vi sia un effetto positivo.

Se si tratta di un'ipertensione resistente reale è da valutare la ricerca di un'ipertensione secondaria.

2.5. Ipertensione refrattaria

Definizione: pressione arteriosa oltre i limiti nonostante un trattamento combinato di almeno 5 sostanze, tra cui lo spironolattone o il clortalidone. Si stima che 3% dei pazienti con ipertensione resistente abbiano un'ipertensione refrattaria. In questi pazienti è chiaramente indicata la ricerca di un'ipertensione secondaria e fortemente consigliata la presa a carico da parte di un medico specialista in cura dell'ipertensione.

3. Valutazione dell'ipertensione – classificazione del rischio

Tabella 3: Classificazione degli stadi di ipertensione e del relativo rischio cerebro-cardiovascolare per livelli di PA, presenza di fattori di rischio cardiovascolare, danni d'organo e malattie concomitanti [1]

Stadio	Altri FRCV o patologie	Valori della pressione (mmHg)			
		Normale-alta PS 130-139 PD 85-89	Grado 1 PS 140-159 PD 90-99	Grado 2 PS 160-179 PD 100-109	Grado 3 PS >= 180 o PD >= 110
Stadio 1 (non complicata)	Senza fattori di rischio	Rischio basso	Rischio basso	Rischio moderato	Rischio alto
	1-2 fattori di rischio	Rischio basso	Rischio moderato	Rischio moderato – alto	Rischio alto
	≥ 3 fattori di rischio	Rischio basso – moderato	Rischio moderato – alto	Rischio alto	Rischio alto
Stadio 2 (asintomatica)	Danno d'organo, IRC stadio 3 o diabete senza complicazioni	Rischio moderato – alto	Rischio alto	Rischio alto	Rischio alto - molto alto
Stadio 3 (malattia conclamata)	Malattia cardiovascolare, IRC stadio 4, diabete con complicazioni	Rischio molto alto	Rischio molto alto	Rischio molto alto	Rischio molto alto

Nota: la Tabella 3 mostra il rischio CV per un uomo di mezza età. Le categorie di rischio si riferiscono alla probabilità statistica di subire un evento cerebro-cardiovascolare maggiore entro 10 anni. Rischio basso: <1%, moderato: 1-5%, alto: 5-10%, molto alto: >10%.

4. Terapia

4.1 Indicazione ad un trattamento e obiettivi pressori

- A livello mondiale, indipendentemente dal livello socio-sanitario e del livello del servizio sanitario, meno di metà dei pazienti ipertesi assume un trattamento; tra quelli trattati solo 35% raggiunge un livello di PAs inferiore a 140 mmHg. Questo rappresenta un potenziale enorme in termini di riduzione di morbidità e mortalità.
- I motivi principali per cui relativamente pochi pazienti ipertesi raggiungono i valori desiderati sono tre: la malcompliance medicamentosa, una certa inerzia da parte dei medici curanti nell'introdurre o modificare i trattamenti e la tendenza a continuare a somministrare monoterapie invece di trattamenti combinati.
- L'obiettivo del trattamento dell'ipertensione è la riduzione a lungo termine del rischio cerebro-cardiovascolare. Per una riduzione ottimale del rischio è necessario rilevare e trattare **tutti i fattori di rischio influenzabili.**
- Una riduzione di 10 mmHg della PAs o di 5 mmHg della PAd è associata a una riduzione di ca 20% degli eventi cerebro-cardiovascolari, di 10-15% della mortalità globale, di 35% di sviluppare uno stroke, di 20% di manifestare una patologia coronarica e di 40% di sviluppare un'insufficienza cardiaca. Rimane meno evidente ma sembra esserci anche un effetto protettore sulla progressione dell'insufficienza renale.
- Fondamentalmente con la stessa riduzione della pressione sanguigna si prevede un maggiore beneficio assoluto nei pazienti ad alto rischio rispetto ai pazienti a basso rischio [5].

Quando deve essere avviato il trattamento?

- Tutti gli studi e le linee guida concordano sulla necessità di iniziare un trattamento farmacologico, in associazione a modifiche dello stile di vita per un'ipertensione di grado 2 e 3, indipendentemente dalla presenza o meno di altri fattori di rischio (grado di evidenza IA) [1].
- **Per i pazienti con ipertensione di grado 1 l'evidenza per l'inizio di un trattamento è forte (grado IA) [1] in caso di rischio alto o molto alto**. L'evidenza è meno buona per pazienti a rischio basso o moderato; il grado di evidenza è meno buono anche perché in buona parte degli studi i pazienti con ipertensione grado 1 sono pretrattati, per cui le indicazioni riguardo all'inizio di un trattamento in paziente senza farmaci è frutto di un'estrapolazione. Il razionale per iniziare il trattamento precocemente è di evitare lo sviluppo di danni d'organo che potrebbero insorgere anche nel contesto di un'ipertensione di grado 1 tollerata troppo a lungo
- Per pazienti con pressione normale-alta (130-139/85-89 mmHg) non c'è evidenza che una riduzione della pressione possa portare a benefici in termini di riduzione del rischio cerebro-cardiovascolare. L'unica eccezione è data da un possibile vantaggio marginale in pazienti non tratti precedentemente con una malattia arteriosa già manifesta (in particolare malattia coronarica e dopo stroke)
- In pazienti anziani (>65 anni) o grandi anziani (>80 anni) vi è evidenza chiara per iniziare un trattamento per valori pressori elevati ad un grado 2 e 3 (quindi PAs >160 mmHg); gli studi si riferiscono a pazienti indipendenti, mentre non ci sono dati chiari per pazienti dipendenti o istituzionalizzati, per i quali sembra comunque esserci un beneficio [6]. In ogni caso anche se la pressione ottenuta non è entro i limiti target importante ricordare che qualsiasi riduzione, anche se non raggiunge il target, è legato a un migliroamento della prognosi cerebro-cardiovascolare

Vi è evidenza per iniziare un trattamento anche per un'ipertensione grado 1, ma unicamente per pazienti anziani (quindi non per i pazienti sopra 80 anni**); in altre parole in pazienti sopra 80 anni la soglia per l'introduzione di un trattamento antiipertensivo è di 160/90 mmHg**. In generale negli anziani è sconsigliata la sospensione dei farmaci anti-ipertensivi se non strettamente necessario, per un chiaro aumento del rischio cerebro-cardiovascolare legato alla sospensione

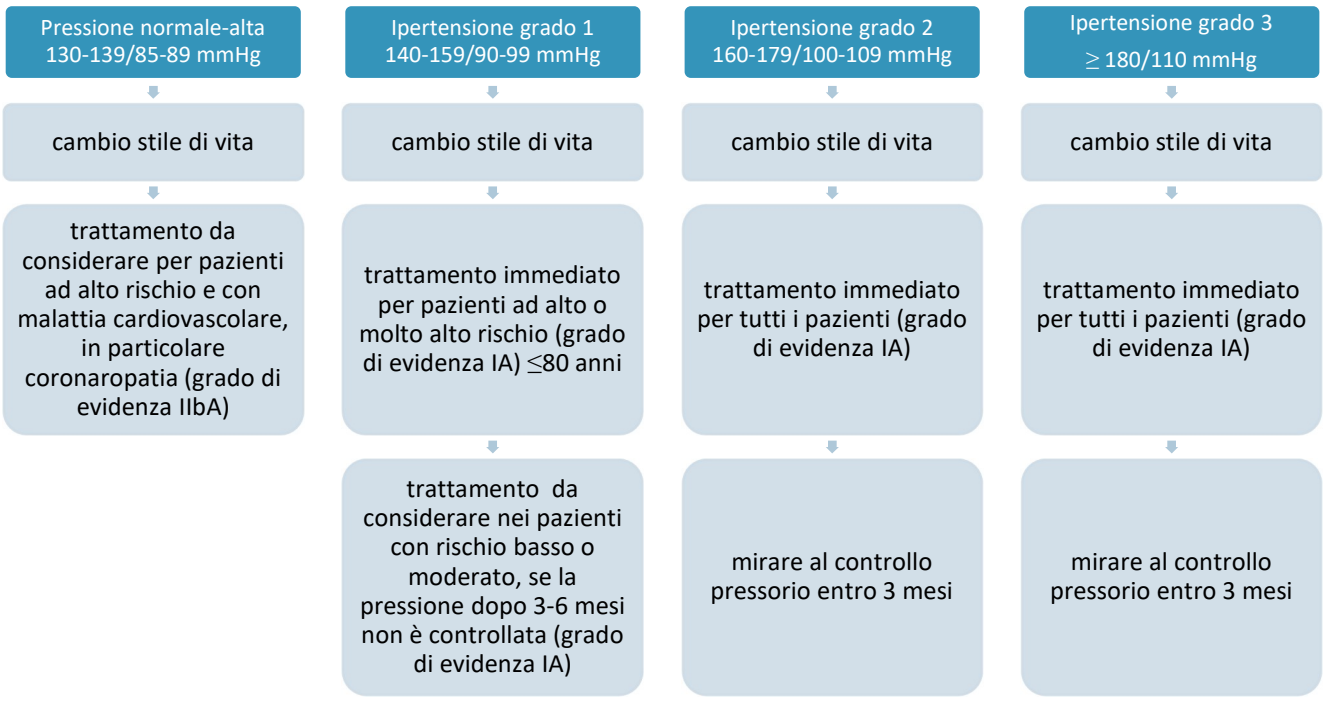
In caso di inizio di un trattamento nel grande anziano è utile evitare gli antiipertensivi centrali e (se possibile) i diuretici dell'ansa perché sono legati ad un aumentato rischio di cadute [7, 8]

- Nei giovani con ipertensione grado 1 non esistono studi che confermino un effetto protettore a livello cerebro-cardiovascolare per la difficoltà di eseguire studi longitudinali di una durata sufficiente a valutare la comparsa di endpoints vascolari (la comparsa delle complicanze è prevedibile per decenni più tardi indipendentemente dalla presenza o meno di un trattamento). Ciononostante la raccomandazione è di trattare, essendo cruciale impedire lo sviluppo di danni d'organo che probabilmente non sarebbero più reversibili una volta presenti

MediX-Ticino consiglia: oltre a raccomandazioni su modifiche dello stile di vita, un trattamento farmacologico antiipertensivo va iniziato:

- In tutti i pazienti con PA ≥160/100 mmHg
- Nei pazienti <80 anni con PA ≥140/90 mmHg
    - Immediatamente se rischio cerebro-cardiovascolare alto o molto alto
    - Entro 6 mesi se le modifiche di stile di vita non sono efficaci

Figura 2: Trattamento in più fasi della pressione sanguigna a seconda del valore di partenza [1]



Quali obiettivi pressori dovrebbero essere raggiunti?

- Nessuno studio controllato con l'outcome cerebro-cardio-vascolare quale obiettivo ha utilizzato l'ABPM (Remmler) o le automisurazioni casalinghe quale metodo di misura della PA. In questo senso **le raccomandazioni si riferiscono a misure nello studio medico**.
- Negli ultimi anni sono stati eseguiti nuovi grossi studi controllati e randomizzati e review di tutta l'evidenza di studi passati; da questi emerge che il livello ideale cui mirare quando si introduce un trattamento è una PAs tra 130 e 139 mmHg. Un'ulteriore riduzione fino a 120 mmHg non ha portato a miglioramenti tangibili degli out-comes cerebro-cardiovascolari, ad eccezione di una marginale efficacia supplementare nella riduzione degli strokes. Nel complesso **l'obiettivo primario dovrebbe restare di portare tutti i pazienti trattati a una pressione inferiore a 140 e 90 mmHg**. Se il trattamento è ben tollerato si può mirare a scendere anche fino a valori di 130 e 80 mmHg (ma non sotto a 120 mmHg di PAs [9] per un aumento di eventi vascolari e decessi) per la maggior parte dei pazienti (CAVE: per i pazienti sopra 65 anni di età non si dovrebbe scendere sotto a 130 mmHg di PAs).
- Target per gruppi di pazienti specifici:
  - Diabetici: il livello di PAs cui mirare è 120-130 mmHg di PAs e ≤80 mmHg di PAd misurato in studio medico (130-140 mmHg per pazienti oltre 65 anni). [10-12]
  - Anziani: i target del passato erano probabilmente troppo conservativi. L'evidenza attuale [13-16] definisce un target di 130-140 mmHg per la PAs anche per i pazienti ≥65 anni indipendenti e in buona forma.
  - Insufficienza renale cronica: l'obiettivo primario rimane quello di portare i valori pressori a livelli < 140/90 mmHg, cercando in questo caso di mirare piuttosto a 130 mmHg quale valore di PAs.
  - Malattia coronarica o stroke: il target ideale per la PAs è 130 mmHg, scendendo anche fino a 120 mmHg (ma non oltre) se tollerato. Nel sottogruppo dei pazienti con insufficienza cardiaca è ammesso scendere sotto a 120 mmHg se tollerato, se questo permette di trattare in modo massimale con i diversi farmaci a impatto prognostico.

Figura 3: Target della pressione sanguigna per età e malattie concomitanti [1]

Gruppo d'età	Target PAs in mmHg **(in generale mai <120 mmHg)**				Target PAd mmHg
	Ipertensione semplice	+ Diabete	+ IRC	+ malattia coronarica o stroke	
18-65a	**PAs ≤140** *Se tollerato: PAs 120-130*	**PAs 130** *se tollerato 120-130*	**PAs <140-130** *Se tollerato*	**PAs 130** *se tollerato 120-130*	70-79
65-79a [a]	**PAs ≤140** *Se tollerato: PAs 130-139*	**PAs 130-139** *Se tollerato*	**PAs 130-139** *Se tollerato*	**PAs 130-139** *Se tollerato*	70-79
≥ 80a [a]	**PAs ≤140** *Se tollerato: PAs 130-139*	**PAs 130-139** *Se tollerato*	**PAs 130-139** *Se tollerato*	**PAs 130-139** *Se tollerato*	70-79
Target PAd mmHg	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79

IRC=insufficienza renale cronica, sia diabetica che non diabetica
[a] Potrebbe essere necessario modificare le decisioni terapeutiche e i valori target della PA per i pazienti più anziani, fragili e bisognosi di cure

4.2. Misure non medicamentose

Le seguenti misure devono accompagnare la terapia farmacologica o, nel caso dell'ipertensione di grado 1, precederla (grado di evidenza IA) [1]:

- Non (rispettivamente smettere di) fumare; questo non avrà un impatto sui valori pressori misurati in studio medico [17] ma ridurrà il carico cerebro-cardiovascolare in misura sensibile.
- Restrizione alcolica (uomini: meno di 14 unità/settimana, donne: meno di 8 unità/settimana). Una unità è equivalente a 125 ml di vino o 250 ml di birra.
- Nutrizione: frutta e verdura, pesce, noci, basso consumo di carne rossa, restrizione del sale da tavola < 5 g al giorno.
- Allenamento di resistenza (almeno 30 min di sforzo aerobico moderato per 5-7 giorni/settimana, ovvero: camminare, correre, andare in bicicletta, nuotare).
- Riduzione del peso [18]; per 5 kg di riduzione del peso corporeo la PA scende in media di 4.5 mmHg (PAs) e 3.6 mmHg (PAd) [19].

Note: con misure non farmacologiche è possibile ottenere una riduzione della PA di 5-15 mmHg. Per la riduzione di peso (non farmacologica e farmacologica), la restrizione salina [20] e l'aumento dell'attività fisica [21] non esistono studi clinici sugli endpoint cardiovascolari, morbidità, mortalità [22]. L'importanza della restrizione salina o le raccomandazioni sulla quantità massima di sale giornaliera sono ancora controverse [23, 24].

4.3. Scelta di farmaci antiipertensivi - Approccio pratico

4.3.1 Classi di farmaci

Cinque classi di farmaci sono grossomodo equivalenti riguardo alla loro efficacia sia in termini di riduzione della pressione che di migliroamento della prognosi cerebro-cardiovascolare (con piccole differenze, vedi sotto) e sono di conseguenza consigliate come trattamenti di prima linea [1, 2, 25-27]. Ogni classe è, di principio, combinabile con tutte le altre; unica eccezione è la combinazione ACE-I e antagonisti-ATII che non è consigliata.

⇒ **Diuretici**

⇒ <u>Diuretici tiazidici e analoghi (idroclorotiazide, indapamide, chlortalidone)</u>

- Controindicazione assoluta: artriti gottose.
- Controindicazioni relative: sindrome metabolica, gravidanza, condrocalcinosi, ipercalcemia e ipokaliemia.
- Chlortalidone e indapamide hanno una durata maggiore rispetto all'idroclorotiazide senza aumento degli effetti avversi, ma i tre farmaci hanno un beneficio analogo sugli endpoints vascolari [28].
- I tiazidici e analoghi sono associati a ipokaliemia e sono più spesso interrotti rispetto a altre classi di famaci (se in monoterapia) [29, 30]. Inoltre hanno un effetto dismetabolico con aumento della resistenza all'insulina e dell'insorgenza di DM II; questo fenomeno può venir attenuato dall'aggiunta di potassio o un diuretico risparmiatore di potassio come l'amiloride al trattamento [31]. I tiazidici sono meno efficaci in caso di IRC moderata (GFR 30-45 ml/min) e diventano inefficaci per una clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min.
- L'assunzione a lungo termine di idroclortiazide può aumentare il rischio di sviluppare il cancro della pelle non-melanoma (carcinoma a cellule squamose della pelle e delle labbra, possibilmente anche carcinoma a cellule basali) [32].
- In Svizzera il chlortalidone non esiste in monoterapia.

⇒ Diuretici risparmiatori di potassio (amiloride, spironolattone, eplerenone)

- Inibiscono l'attività di canali attivati dall'aldosterone il cui compito è il riassorbimento di sodio a livello tubulare e nel dotto collettore; di riflesso si riduce la secrezione di potassio a quel livello.
- Amiloride: nessuna affinità con il recettore mineralocorticoide, il blocco è diretto a livello del canale
- Spironolattone e eplerenone: inibiscono l'attività del canale sodio attraverso il blocco del recettore mineralocorticoide; hanno inoltre un'affinità indesiderata con i recettori estrogeno e progesterone, da cui risultano gli effetti indesiderati endocrini (ginecomastia, irregolarità del ciclo mestruale, disfunzione erettile e riduzione della libido). Eplerenone è più specifico per il ricettore mineralocorticoide, per cui ha meno effetti indesiderati endocrini, ma ha un costo nettamente maggiore (sul mercato svizzero a parità di dosaggio eplerenone è circa 8 volte più costoso rispetto allo spironolattone). Le indicazioni principali sono l'iperaldosteronismo e l'insufficienza cardiaca; inoltre sono i diuretici di scelta in pazienti con cirrosi epatica.
- I risparmiatori di potassio hanno un'attività natriuretica relativamente ridotta; nella loro funzione di diuretici sono abitualmente combinati con diuretici tiazidici o dell'ansa. Nell'insufficienza cardiaca l'utilizzo di diuretici dell'ansa può portare, a causa dell'ipovolemia intravasale, ad un iperaldosteronismo reattivo che rende inefficace il trattamento; in questi casi l'aggiunta di spironolattone o eplerenone può essere un'opzione.

⇒ Diuretici dell'ansa (torasemide, furosemide)

- L'attività in qualità di anti-ipertensiva è relativamente ridotta
- Utilizzati per il controllo della volemia nell'insufficienza cardiaca
- Al contrario dei tiazidici e analoghi sono efficaci anche con funzione renale ridotta

Nota: i diuretici sono la classe con maggiore impatto negativo sulla funzione sessuale maschile

⇒ **Inibitori del sistema renina-angiotensina**

⇒ **ACE inibitori**

- Controindicazione assoluta: gravidanza, anamnesi di edema di Quincke (in particolare in pazienti di colore), iperkaliemia rilevante, stenosi delle arterie renali (bilaterale)
- Controindicazioni relative: donne in età fertile senza contraccezione affidabile

⇒ **Antagonisti AT-II**

- Controindicazione assoluta: gravidanza, iperkaliemia rilevante, stenosi delle arterie renali (bilaterale)
- Controindicazioni relative: donne in età fertile senza contraccezione affidabile
- Sono la classe di farmaci con meno interruzioni della terapia dovute a intolleranza

⇒ **Entrambi:**

- Meglio rispetto alle altre classi nella riduzione dell'albuminuria e della progressione dell'insufficienza renale (diabetica o non-diabetica)
- Buona efficacia per la riduzione dei danni d'organo dell'ITA (in particolare per l'ipertrofia del ventricolo sinistro e l'arteriopatia periferica) e per la riduzione dell'insorgenza di fibrillazione atriale
- Indicati nel post-infarto e nei pazienti con insufficienza cardiaca
- In generale gli inibitori del sistema renina-angiotensina hanno un effetto neutro, forse addirittura positivo, sulla disfunzione erettile

⇒ **Betabloccanti**

- Controindicazione assoluta: asma, blocco AV rilevante, bradicardia prima dell'inizio del trattamento
- Controindicazioni relative: sindrome metabolica, atleti
- Altrettanto efficaci per la riduzione degli endpoint cardio-vascolari rispetto alle altre classi, ma efficacia chiaramente peggiore nella riduzione degli stroke e efficacia leggermente minore nella prevenzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, dell'ateromatosi carotidea e dell'arteriopatia periferica. La riduzione della mortalità dopo infarto miocardico non è chiaramente dimostrata in assenza di riduzione della FE. Il profilo degli effetti avversi è meno favorevole rispetto agli inibitori del sistema renina-angiotensina, per

cui si osserva un tasso di interruzione del farmaco maggiore rispetto a quelle classi [33]. Infine, analogamente ai tiazidici, si osserva un rischio aumentato di sviluppo di DM in pazienti predisposti.

- I BB sono particolarmente indicati per la cura dell'ITA in particolari situazioni quali i pazienti con angina pectoris, con necessità di riduzione della FC, dopo infarto miocardico con insufficienza cardiaca e in donne fertili in pianificazione di una gravidanza.
- La classe dei BB non è omogenea; è in aumento l'utilizzo di BB ad azione vasodilatatrice (nebivololo, labetalolo, carvedilolo). Il nebivololo in particolare ha un ottimo profilo di azione sulla pressione arteriosa centrale e sulla stiffness aortica; non è associato ad un aumento del rischio di DM II e sembra meglio tollerato degli altri BB, in particolare riguardo alla disfunzione erettile. CAVE: non esistono studi su bisoprololo, carvedilolo e nebivololo con outcome cerebro-cardiovascolari in pazienti ipertesi quale endpoint (gli unici studi sono in pazienti con insufficienza cardiaca).
- L'effetto negativo sulla disfunzione erettile è sostanzialmente assente con i betabloccanti con azione vasodilatatrice (ad esempio il nebivololo).

⇒ **Calcio-antagonisti**

- Diidropiridine (amlodipina, lercanidipina):
  - Controindicazione assoluta: nessuna
  - Controindicazioni relative: tachiaritmie, insufficienza cardiaca (grado II-IV), edemi declivi rilevanti prima del trattamento
- Non-diidropiridine (verapamil, diltiazem):
  - Controindicazione assoluta: blocchi AV rilevanti, FE <40%, bradicardia prima dell'inizio del trattamento
  - Controindicazioni relative: costipazione rilevante
- Riduzione migliore del rischio di stroke rispetto alle altre classi a pari riduzione della pressione
- Nessuna differenza significativa tra diidropiridine o non-diidropiridine sugli outcome vascolari

Vi sono altre classi di farmaci, meno utilizzate, ma con delle indicazioni particolari:

⇒ **Anti-ipertensivi ad azione centrale (doxazosina, clonidina)**

- Cattiva tolleranza in confronto con le altre classi di farmaci
- Utilizzato principalmente in pazienti con ITA resistente (meno efficace rispetto allo spironolattone [34]) e in pazienti con ipertrofia della prostata.

4.3.2 Strategia per il trattamento farmacologico

Pazienti con ipertensione non complicata

- L'utilizzo di una monoterapia è sempre meno supportato da dati, tranne in situazioni particolari. La combinazione di più classi permette di uniformare la risposta al trattamento iniziale e di compensare meccanismi di riposta che possono portare a inefficacia nei monotrattamenti (ad esempio l'attivazione del sistema renina-angiotensina quale risposta a trattamenti diuretici o con calcio-antagonisti)
- La monoterapia è consigliata come terapia iniziale solo per:
  - Pazienti a basso rischio con ipertensione grado 1 se PAs <150 mmHg
  - Pazienti anziani fragili (se si desidera un trattamento)
- Nell'ipertensione di grado superiore, un trattamento combinato deve essere avviato immediatamente, preferibilmente in SPC (combinazione di farmaci in una singola compressa)
- Le combinazioni iniziali che danno i risultati migliori (ad eccezione di alcune situazioni particolari) sono un inibitore del sistema renina-angiotensina con un diuretico tiazidico (o simile) oppure un calcio-antagonista
- Con un trattamento combinato di due farmaci si stima che due terzi dei pazienti raggiungeranno il target di valori pressori [35]

- In caso di mancato controllo si aggiungerà una terza sostanza piuttosto che potenziare il dosaggio delle molecole già iniziate; nel caso di una triterapia la combinazione consigliata è un inibitore del sistema renina-angiotensina con un diuretico tiazidico (o simile) e un calcio-antagonista. Questa combinazione permette un controllo pressorio soddisfacente in oltre 80% dei pazienti [36, 37]
- Se anche la triterapia fallisce nell'ottenere un controllo pressorio il paziente avrà per definizione un'ipertensione resistente. A quel punto si consiglia l'introduzione di una bassa dose di spironolattone (12.5-50 mg) o eventualmente di un'altra classe di antiipertensivi e/o il coinvolgimento di uno specialista in ipertensione.

Figura 4: Strategia di base per l'ipertensione non complicata adatta anche per danni d'organo correlati all'ipertensione (HMOD), malattia cerebrovascolare, diabete o malattia arteriosa periferica [1]:

1 pillola	**Terapia iniziale** Doppia combinazione	Inibitore del sistema RA + CaA o tiazidico (o simile)	Monoterapia da considerare per ipertensione grado 1 a basso rischio, PA<150, grandi anziani >80a, pazienti fragili
1 pillola	**Secondo step** Tripla combinazione	Inibitore del sistema RA + CaA + tiazidico (o simile)	
2 pillole	**Terzo step** (Ipertensione resistente) Tripla combinazione + spironolactone o altro medicamento	Inibitore del sistema RA + CaA + tiazidico (o simile) + spironolactone (12.5-50 mg) o altro diuretico, alfabloccante o betabloccante	Considerare il riferimento presso un centro specializzato per ulteriori accertamenti
	Betabloccanti: Prendere in considerazione i beta-bloccanti in qualsiasi momento, se ci sono indicazioni specifiche: insufficienza cardiaca, angina pectoris, fibrillazione atriale, post-infarto del miocardio o giovani donne che sono incinte o hanno un desiderio di gravidanza		

Pazienti con ipertensione e situazioni particolari

- Pazienti con malattia coronarica:
  - Terapia iniziale: inibitore del sistema renina-angiotensina associato a betabloccante o calcio-antagonista (prima alternativa: calcio-antagonista associato a diuretico o betabloccante; seconda alternativa: betabloccante e diuretico)
  - In caso di insuccesso: passare a triterapia, combinando tre classi di quelle citate sopra
  - In caso di ipertensione resistente: aggiungere spironolattone
- Pazienti con insufficienza renale
  - Terapia iniziale: inibitore del sistema renina-angiotensina associato a calcio-antagonista (alternativa: inibitore del sistema renina-angiotensina associato a diuretico [tiazidico o diuretico dell'ansa se clearance ≤30 ml/min])
  - In caso di insuccesso: inibitore del sistema renina-angiotensina associato a calcio-antagonista e a un diuretico (tiazidico o diuretico dell'ansa se clearance ≤30 ml/min)
  - In caso di ipertensione resistente: aggiungere spironolattone oppure un alfa-bloccante o un betabloccante
- Pazienti con insufficienza cardiaca con FE ridotta:
  - Terapia iniziale: inibitore del sistema renina-angiotensina (in alternativa un antagonista ATII con inibitore della neprilisina se indicato) associato a betabloccante e a un diuretico (diuretico dell'ansa in pazienti con edemi periferici)
  - In caso di insuccesso: inibitore del sistema renina-angiotensina associato a un diuretico (diuretico dell'ansa in pazienti con edemi periferici) e spironolattone

- Pazienti con fibrillazione atriale:
  - Terapia iniziale: inibitore del sistema renina-angiotensina associato a betabloccante o un calcio antagonista (non diidropiridina); alternativa: betabloccante associato a calcio-antagonista (diidropiridina)
  - In caso di insuccesso: inibitore del sistema renina-angiotensina associato a betabloccante e calcio-antagonista (diidropiridina) oppure un diuretico; in alterativa un betabloccante associato a un calcio-antagonista (diidropiridina) e a un diuretico

4.3.3 Urgenza e emergenza ipertensiva

- L'urgenza ipertensiva è definita come paziente che consulta uno studio medico o un PS per valori pressori marcatamente elevati, senza danno d'organo acuto in corso. In questo caso il trattamento è solitamente enterale e il paziente probabilmente non necessiterà un'ammissione in ospedale.
- L'emergenza ipertensiva è definita come ITA elevata (grado 3) associata a danno d'organo acuto; si tratta di situazioni con morbidità e eventualmente mortalità elevate, che richiedono un trattamento rapido, spesso con farmaci parenterali (idealmente con corta emivita per adattare il livello pressorio al decorso dell'emergenza ipertensiva).
  - I sintomi sono legati al danno d'organo in corso (ad esempio per l'encefalopatia si troverà un paziente sonnolente o letargico, crisi epilettiche o cecità corticale).
  - Esempi di emergenze ipertensive:
    - Ipertensione maligna: ITA grado 3 con alterazioni del fundus oculare (emorragie e/o edema papillare), microangiopatia e una DIC; in 15% dei casi si associa a un'encefalopatia o a un'insufficienza cardiaca o renale acute
    - Valori pressori elevati in associazione a patologie vascolari acute (dissezione aortica, insufficienza cardiaca acuta, STEMI, ictus ischemico o emorragico)
    - Valori pressori molto elevati in associazione a un feocromocitoma
    - Ipertensione severa (≥170/110 mmHg) in gravidanza (con o senza pre-eclampsia)
  - Il compito del medico sul territorio è quello di riconoscere l'emergenza ipertensiva e indirizzare il paziente rapidamente in un ospedale attrezzato

4.3.4 Trattamenti dell'ipertensione con apparecchiature o procedure invasive

Per pazienti con ITA refrattaria sono allo studio procedure in grado di migliorare il controllo pressorio:

- Stimolatori del barorecettore carotideo (stimolazione con device impiantato a livello carotideo).
- Denervazione renale (tecnica per ora ancora controversa con efficacia variabile).
- Confezione di una fistola arterio-venosa dei vasi iliaci (passaggio di 0.8-1.0 l/in di sangue dal sistema arterioso a quello venoso). Tecnica efficace ma con rischi non indifferenti di stenosi della parte venosa dell'anastomosi.

5. Ipertensione in condizioni particolari

5.1 Gravidanza

- Tra 5 e 10% delle gravidanze sono gravate di un'ipertensione a livello globale. Questo rappresenta un fattore rilevante di morbidità e mortalità per le gravide (distacchi placentari, stroke, disfunzione multiorgano e DIC), i feti (ritardo di crescita, prematurità e decesso intrautero) e i neonati.
- L'ipertensione da gravidanza (moderata per PA 140-159/90-109 mmHg e severa per PA ≥160/110 mmHg) si divide in pre-esistente (donne ipertese prima della gravidanza), gestazionale (insorgenza dopo la 20° settimana di gravidanza) e pre-eclampsia (ITA gestazionale con proteinuria ≥300 mg/24h). Tutte queste patologie sono legate ad un aumentato rischio di malattie cerebro-cardiovascolari nel rimanente della vita delle donne colpite.
- La pre-eclampsia è più frequente nelle nullipare, nelle gravidità multiple e nelle pazienti già ipertese, con patologie renali o diabete. È spesso associata a ritardo di crescita intrauterina e prematurità [38].

- Per donne con ITA in gravidanza è necessario un controllo con emogramma, enzimi epatici, valori renali, acido urico e esame delle urine (con dosaggio della proteinuria).
- Donne ad alto rischio per pre-eclampsia (uno o più tra ITA in gravidanze precedenti, patologie renali, collagenosi, diabete, ITA) dovrebbero assumere Aspirina® nelle settimane 12-36 [39].
- In donne a rischio intermedio (uno o più tra: prima gravidanza, età ≥40 anni, ultima gravidanza oltre 10 anni addietro, BMI ≥35 kg/mq alla prima visita, famigliarità per pre-eclampsia, gravidanze gemellari) la somministrazione di Aspirina® è da considerare nel periodo 12-36° settimana di gravidanza.
- Vi sono pochi studi controllati riguardo l'indicazione ad un trattamento dell'ipertensione in gravidanza. Il consenso attuale è di trattare le donne con un aumento confermato della PA ≥ 150/95 mmHg. In caso di ITA gestazionale o in caso di danni d'organo si consiglia di trattare già a partire da una PA di 140/90 mmHg.
- Donne ipertese trattate da prima della gravidanza possono continuare con i farmaci in corso, ad eccezione degli inibitori del sistema renina-angiotensina. I farmaci di scelta sono la metildopa (CAVE: favorisce la depressione post-partum se continuata dopo la gravidanza), il labetalolo e i calcio-antagonisti (CAVE riduzione della FC fetale con i betabloccanti).
- Per donne gravide con valori gravemente elevati (≥170/110 mmHg) si consiglia un ricovero ospedaliero.

5.2 Diabete mellito (tipo 1 e 2):

- L'associazione tra diabete e ITA è molto frequente.
- È consigliato introdurre un trattamento per valori pressori misurati in studio medico >140/90 mmHg.
- In caso di trattamento almeno una delle sostanze dovrebbe essere un inibitore del sistema renina-angiotensina (riduzione dell'albuminuria e della progressione della nefropatia diabetica più efficace rispetto alle altre classi).
- L'utilizzo di un ADO della classe degli inibitori della SGLT-2 sembra avere un effetto positivo sui valori pressori [40, 41].
- L'obiettivo primario dovrebbe essere la riduzione dei valori a livelli <140/80 mmHg, idealmente fino a valori di PAs di 120 mmHg per l'ulteriore riduzione del rischio di stroke (non <120 mmHg).

5.3 Insufficienza renale:

- L'evidenza rispetto alla correlazione diretta tra riduzione dell'albuminuria e riduzione degli eventi cerebro-cardio-vascolari è stata messa in dubbio; se da un lato alcuni studi hanno mostrato un nesso tra i due effetti, altri hanno mostrato che trattamenti con impatto minore sull'albuminuria potevano portare a riduzioni maggiori del rischio di eventi [42, 43]
- È indicato un trattamento farmacologico per valori di PA > 140/90 mmHg
- Il trattamento iniziale ideale è l'associazione tra un inibitore del sistema renina-angiotensina e un calcio-antagonista o un diuretico (tiazidico fino a una GFR > 30 ml/min, poi un diuretico dell'ansa)
- Il target cui mirare dovrà essere <140/90 mmHg, idealmente vicino a valori di 130/80 mmHg
- In caso di peggioramento >20% duraturo della funzione renale il trattamento dovrebbe venir sospeso ed è necessario escludere una stenosi delle Aa.renali

5.4 BPCO e asma:

- L'associazione tra BPCO e ITA rappresenta una condizione particolarmente sfavorevole in termini di prognosi cerebro-cardiovascolare
- I betabloccanti possono essere problematici in pazienti BPCO (ridotta efficacia dei SABA e dei LABA, eventualmente peggioramento della funzione polmonare); ciononostante l'uso di betabloccanti β1-selettivi è sicuro [44]
- I diuretici possono ridurre la kaliemia (in modo sinergistico con i beta-agonisti), peggiorare la ritenzione di diossido di carbonio e ridurre la clearance bronchiale; sono quindi poco indicati in pazienti con BPCO

- I farmaci antiipertensivi di prima scelta per pazienti BPCO saranno di conseguenza gli inibitori del sistema renina-angiotensina e i calcio antagonisti

5.5 Cardiopatie:

- Malattia coronarica: si calcola che l'ITA rappresenta la causa di circa 25% delle patologie coronariche [45] (solo l'ipercolesterolemia con 50% è più rilevante). È probabile una curva a U per il rapporto tra beneficio e pressione arteriosa, con i rischi maggiori associati a PAs ≥140 mmHg oppure <120 mmHg (per la PAd ≥80 mmHg oppure <70 mmHg). L'obiettivo è dunque di mantenere i valori entro questi limiti. I farmaci preferenziali dopo infarto miocardico sono i betabloccanti e gli inibitori del sistema renina-angiotensina
- Ipertrofia ventricolare sinistra e insufficienza cardiaca: l'ITA è la maggiore causa di insufficienza cardiaca e portare la pressione ai valori target ne riduce chiaramente il rischio, in particolare in pazienti oltre 65 anni [27, 46, 47]. L'ipertrofia del VS viene ridotta grazie al controllo pressorio (in particolare con gli inibitori del sistema renina-angiotensina e i calcio-antagonisti; meno efficaci i betabloccanti [48]). Analogamente alla coronaropatia il trattamento andrà iniziato per valori pressori >140/90 mmHg e l'obiettivo sarà di scendere attorno a 130/80 mmHg. In questo sottogruppo di pazienti ipertesi se la tolleranza è buona è accettabile di scendere anche a valori inferiori di 120/70 mmHg. In caso di insufficienza cardiaca con FE ridotta è indicato un trattamento con sacubutril/valsartan in alternativa gli inibitori del sistema renina-angiotensina da soli. Per l'insufficienza cardiaca su disfunzione diastolica i valori pressori e la scelta dei farmaci sono simili a quelli con FE ridotta (ad eccezione del sacubutril, non indicato in pazienti con FE mantenuta)

5.6 Malattia cerebro-vascolare e deficit cognitivi:

- In caso di sanguinamento cerebrale spesso si osserva un rialzo pressorio associato. La riduzione della pressione nelle prime ore dopo l'evento non porta benefici tangibili nel grado di disabilità a tre mesi. Si consiglia di ridurre (cautamente) la PA unicamente per valori molto elevati (PAs >220 mmHg)
- In caso di ictus ischemico un trattamento è indicato, allo scopo di ridurre eventi ischemici nel decorso, per pressioni >140/90 mmHg, a distanza dall'evento ischemico [49, 50]. Tutte le classi di farmaci hanno un effetto positivo, con i betabloccanti leggermente meno efficaci [51, 52]
- La diagnosi di ITA rende più probabile lo sviluppo di un disturbo cognitivo (sia su base vascolare che degenerativa) [53-56]. Non ci sono dati concreti su una riduzione di incidenza di deficit cognitivi in caso di buon controllo pressorio

5.7 Aritmie:

- Per pazienti ipertesi con FA, se hanno una risposta ventricolare rapida, si raccomanda l'utilizzo di betabloccanti e calcio-antagonisti non diidropiridine (queste ultime da evitare se in concomitanza vi è una FE ridotta)
- In pazienti con ipertrofia del VS l'incidenza di FA può venir ridotta con gli inibitori del sistema renina-angiotensina (maggiormente che con betabloccanti e calcio-antagonisti) [57-59]
- In pazienti con insufficienza cardiaca i farmaci che riducono maggiormente l'incidenza di FA sono i betabloccanti e lo spironolattone
- Nei pazienti in cui la pressione non è controllata (valori costantemente >180/100 mmHg) l'uso di anticoagulanti dovrebbero venir usati con cautela per il rischio aumentato di sanguinamento cerebrale

5.8 Arteriopatia periferica e della radice aortica:

- Per la riduzione della tendenza all'ateromatosi carotidea i farmaci di scelta sono gli ACE-inibitori e i calcio-antagonisti, che sono più efficaci rispettivamente dei diuretici [60] e dei betabloccanti [61].
- Arteriopatia degli arti inferiori: nonostante una credenza diffusa i betabloccanti non sembrano peggiorare i sintomi della claudicatio in due grandi metanalisi [62, 63]. In questo senso se vi è un'indicazione specifica per i betabloccanti una claudicatio non rappresenta una controindicazione

- Pazienti con una dilatazione dell'aorta ascendente (indipendentemente dall'associazione a una patologia del collagene o a una valvolopatia aortica) dovrebbero venir trattati in modo aggressivo con un target pressorio di ≤130/80 mmHg [64]
- La bicuspidia aortica (incidenza ca 1:100 persone) predispone a una dilatazione della radice aortica (e di riflesso a dissezioni e rotture) per cui il target pressorio dovrebbe essere ≤130/80 mmHg

6. Follow up

- Dopo l'introduzione di una terapia antiipertensiva è consigliato rivedere il paziente a distanza di 3-4 settimane, idealmente motivando il paziente a misurare la pressione a domicilio tenendo un protocollo, per valutare l'efficacia del trattamento e gli eventuali effetti indesiderati (anamnesi, controllo della funzione renale e di sodio, potassio e calcio a seconda della classe prescritta).
- L'efficacia del trattamento dovrebbe intervenire entro 1-2 settimane dalla sua introduzione e possono essere necessarie fino a 6-8 settimane per raggiungere uno steady state.
- Una volta raggiunto un livello soddisfacente di valori pressori si consiglia un controllo annuale o al massimo ogni due anni per un monitoraggio dei danni d'organo, con automisure domiciliari nell'intervallo.
- Pazienti con valori pressori normali-alti o con ipertensione da camice bianco (con valori pressori normali al domicilio) hanno un rischio aumentato di diventare ipertesi [65, 66-70]. Si raccomanda un controllo annuale della pressione (sia in studio medico che al domicilio).

7. Note editoriali

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021.

2. Basile J, Bloch MJ: Overview of hypertension in adults. UpToDate 5.2020

3. Fagard RH et al. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Circulation 2000;102:1139–1144

4. Mancia G et al. Effect of long-term antihypertensive treatment on white-coat hypertension. Hypertension 2014;64:1388–1398.

5. Chalmers, J, et al.: WHO-ISH hypertension Guidelines Committee. 1999 Guidelines for Management of Hypertension. J Hypertension 1999, 17 :151-185.

6. SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged >_75 years: a randomized clinical trial. JAMA 2016;315:2673–2682.

7. Corrao G et al. Antihypertensive medications, loop diuretics, and risk of hip fracture in the elderly: a population-based cohort study of 81,617 Italian patients newly treated between 2005 and 2009. Drugs Aging 2015;32:927–936.

8. Kjeldsen SE et al. Treatment of high blood pressure in elderly and octogenarians: European Society of Hypertension statement on blood pressure targets. Blood Press 2016;25:333–336.

9. Bohm M et al. , Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. Lancet 2017;389:2226–2237.

10. Mancia G et al. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. Hypertension 2007;50:299–305.

11. Rothwell PM et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet 2010;375:895–905.

12. Mancia G et al. Relative and combined prognostic importance of ontreatment mean and visit-to-visit blood pressure variability in ONTARGET and TRANSCEND patients. Hypertension 2017;70:938–948.

13. HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. J Hypertens 2014;32:1478–1487.

14. SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged >_75 years: a randomized clinical trial. JAMA 2016;315:2673–2682.

15. Kjeldsen SE et al. Unattended blood pressure measurements in the systolic blood pressure intervention trial: implications for entry and achieved blood pressure values compared with other trials. Hypertension 2016;67:808–812.

16. Parati G et al. SPRINT blood pressure: sprinting back to Smirk's basal blood pressure? Hypertension 2017;69:15–19.

17. Primatesta P et al. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. Hypertension 2001;37:187–193.

18. Apple LJ: Overweight, obesity, and weight reduction in hypertension. UpToDate 4.2020

19. Neter JE et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2003;42:878–884.

20. IQWIG: Kochsalzreduktion bei essenzieller Hypertonie - Rapid Report, 2009

21. IQWIG: Steigerung der Körperlichen Aktivität bei essenzieller Hypertonie, 2010

22. IQWIG: Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck: Gewichtsreduktion. 2006

23. Apple LJ: Salt intake, salt restriction, and primary (essential) hypertension. UpToDate 4.2020

24. Mente A, et al.: Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. The Lancet 2016;388: 465-475|.

25. Wright, JM, Musini, VM: First-line drugs for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD001841. DOI: 10.1002/14651858.CD001841.pub2

26. Mann JFE: Choice of drug therapy in primary (essential) hypertension. UpToDate 4.2020

27. ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981–2997.

28. Thomopoulos C et al. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs–overview and meta-analyses. J Hypertens 2015;33:195–211.

29. Corrao G et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. J Hypertens 2008;26:819–824.

30. Zillich AJ et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. Hypertension 2006;48:219–224.

31. Brown MJ et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:136–147.

32. Pedersen SA, et al.: Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. JAAD 2018; 78:673-681

33. Corrao G et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. J Hypertens 2008;26:819–824.

34. Williams B et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet 2015;386:2059–2068.

35. Wald DS et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009;122:290–300

36. Weir MR et al. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011;13:404–412.

37. Volpe M et al. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the Olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. Clin Drug Investig 2012;32:649–664.

38. Bartsch E et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. BMJ 2016;353:i1753.

39. Rolnik DL et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. N Engl J Med 2017;377:613–622.

40. Zinman B et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117–2128.

41. Neal B et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:644–657.

42. Haller H et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2011;364:907–917.

43. Parving HH et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012;367:2204–2213.

44. Coiro S et al. Association of beta-blocker treatment with mortality following myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure or left ventricular dysfunction: a propensity matched-cohort analysis from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. Eur J Heart Fail 2017;19:271–279.

45. Yusuf S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937–952.

46. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015;373:2103–2116.

47. HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. J Hypertens 2014;32:1478–1487.

48. Fagard RH et al. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. Hypertension 2009;54:1084–1091.

49. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals

50. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. Chin Med J (Engl) 1995;108:710–717.

51. Ettehad D et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016;387:957–967.

52. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. www.nice.org.uk/guid ance/CG127 (April 2018).

53. Emdin CA et al. Blood pressure and risk of vascular dementia: evidence from a primary care registry and a cohort study of transient ischemic attack and stroke. Stroke 2016;47:1429–1435.

54. Ninomiya T et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. Hypertension 2011;58:22–28.

55. Sierra C et al. Silent cerebral white matter lesions and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients. Am J Hypertens 2004;17:529–534.

56. Snyder HM et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2015;11:710–717.

57. Cohn JNet al. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001;345:1667–1675.

58. Ducharme A et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Am Heart J 2006;152:86–92.

59. Vermes E et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. Circulation 2003;107:2926–2931.

60. Zanchetti A et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS–a randomized double-blind trial. Stroke 2004;35:2807–2812.

61. Zanchetti A et al. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). Circulation 2009;120:1084–1090.

62. Paravastu SC et al. Beta blockers for peripheral arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;38:66–70.

63. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 1991;151:1769–1776.

64. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014;35:2873–2926.

65. Julius S et al. Trial of Preventing Hypertension Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. N Engl J Med 2006;354:1685–1697.

66. Cook NR et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). BMJ 2007;334:885–888.

67. Gupta AK et al. Prehypertension in disease-free adults: a marker for an adverse cardiometabolic risk profile. Hypertens Res 2010;33:905–910.

68. Sacks FM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med 2001;344:3–10.

69. Thompson AM et al. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. JAMA 2011;305: 913–922.

70. Viera AJ et al. Do clinicians tell patients they have prehypertension? J Am Board Fam Med 2011;24:117–118.

CONTATTI

Questa linea guida è stata redatta sulla base delle linee guida dell'associazione delle reti di medici mediX Svizzera, di volta in volta aggiornate e riviste da mediXticino.

Ultimo aggiornamento: febbraio 2021.

© linee guida mediXticino (di FAMedNET SA)

Editore:
Dr.ssa med. Greta Giardelli

Redazione (responsabile):
Dr. med. Pietro Nobile

Autori:
Dr.med. Pietro Nobile
Dr. med. Sandro Bonetti
Dr.ssa med. Greta Giardelli
PD. Dr. med. Christian Garzoni

Questa linea guida è stata creata con finalità scientifiche e in modo indipendente dai medici della rete, in particolare senza influenze esterne di terzi appartenenti a gruppi finanziari, assicurativi, industriali o altri di interesse economico.

Le Linee guida mediXticino contengono raccomandazioni terapeutiche per specifiche situazioni di trattamento. Ogni paziente, tuttavia, deve essere trattato in base alle sue circostanze individuali valutate personalmente dal medico curante, che è l'unico responsabile a riguardo.

Le linee guida mediXticino sono sviluppate e verificate con impegno e cura a titolo divulgativo e di formazione interna; la società FAMedNET SA, che gestisce mediXticino, declina del resto ogni responsabilità per correttezza ed esaustività.

Tutte le linee guida di mediXticino sono consultabili **su Internet all'indirizzo www.medix-ticino.ch**

Si prega di inviare feedback a: segretariato@medix-ticino.ch