UNIVERSITÀ DEGLI STUDI FIRENZE

FLORE
Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

Ipertensione arteriosa
LINEE GUIDA REGIONE TOSCANA

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

Original Citation:

Ipertensione arteriosa
LINEE GUIDA REGIONE TOSCANA / A Mugelli; S Lenti; A Ungar; D Vanni; A Montereggi; E Tendi; I Pela; I Pollini; A Bussotti; Cecchi; A Oursana; PA Modesti; R Coppini; A Lagi; K Viràg; G Santoro. - STAMPA. - (2009), pp. 1-95.

Availability:

The webpage https://hdl.handle.net/2158/779720 of the repository was last updated on 2017-10-18T15:54:10Z

Publisher:

Centro stampa Giunta Regione Toscana

Terms of use:

Open Access

La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf)

Publisher copyright claim:

La data sopra indicata si riferisce all'ultimo aggiornamento della scheda del Repository FloRe - The above-mentioned date refers to the last update of the record in the Institutional Repository FloRe

(Article begins on next page)

05 May 2026

Regione Toscana

Diritti Valori Innovazione Sostenibilità

SNLG

Sistema Nazionale
per le Linee Guida
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

DOCUMENTO REGIONALE DI INDIRIZZO

CONSIGLIO SANITARIO REGIONALE

Ipertensione arteriosa

DOCUMENTO 9
ottobre 2009

SNLG *Regioni* 9

Ipertensione arteriosa

LINEA GUIDA

Consiglio Sanitario Regionale

REGIONE TOSCANA

Data di pubblicazione: ottobre 2009

Data di aggiornamento: 2013

Autori
Alessandro Mugelli (Coordinatore), Dipartimento di farmacologia preclinica e clinica, Università di Firenze
Salvatore Lenti, Centro ipertensione arteriosa, Medicina d'urgenza, USL 8 Arezzo
Andrea Ungar, Centro di riferimento regionale per l'ipertensione arteriosa dell'anziano, Cardiologia e medicina geriatrica, AOU Careggi e Università degli studi di Firenze
Dino Vanni, Dipartimento medicina interna, USL 8 Arezzo
Alessio Montereggi, SOD Cardiologia invasiva 2, AOU-Careggi, Firenze e Ambulatorio ipertensione arteriosa e prevenzione cardiovascolare S. Luca
Enrico Tendi, Farmacia AOU Careggi, Firenze
Ivana Pela, Dipartimento di pediatria, Università di Firenze e Struttura semplice di nefrologia pediatrica e dialisi, AOU Meyer, Firenze
Iva Pollini, Cardiologia pediatrica, Ospedale Meyer, Firenze
Alessandro Bussotti, Medico di medicina generale, Sesto Fiorentino (Firenze)
Enrica Cecchi, UO emergenza e accettazione, USL 4 Prato e Sistema di farmacovigilanza area vasta, Centro della Regione Toscana presso il Dipartimento di farmacologia preclinica e clinica, Università degli studi di Firenze
Amal Oursana, Dipartimento di farmacologia preclinica e clinica, Università degli studi di Firenze
Pietro Amedeo Modesti, Università degli Studi di Firenze
Raffaele Coppini, Dipartimento di farmacologia preclinica e clinica, Università degli studi di Firenze
Alfonso Lagi, UO complessa di medicina d'urgenza, Ospedale S. Maria Nuova, ASL 10, Firenze
Katalin Viràg, Dipartimento del cuore e dei vasi, AOU Careggi
Gennaro Santoro, SODs diagnostica e interventistica, Dipartimento Cardiologico e dei Vasi - AOU Careggi

Regione Toscana - Giunta Regionale
Direzione generale diritto alla salute e politiche di solidarietà

Coordinamento «Processo Regionale Linee Guida»
Pierluigi Tosi

Consiglio Sanitario Regionale - Ufficio di Presidenza
Antonio Panti
Alberto Auteri
Mario Barresi
Giancarlo Berni
Giuseppe Figlini
Gian Franco Gensini
Danilo Massai
Laura Radice
Pierluigi Tosi

Settore Assistenza Sanitaria
Valerio Del Ministro

Hanno collaborato
Maria Bailo
Giuseppina Agata Stella

SNLG - ISS
Alfonso Mele (responsabile)
Letizia Sampaolo
Luca Carra

Realizzazione redazionale
Lisa Trisciuoglio (redazione)
Giovanna Smiriglia (grafica)
Zadig srl - via Calzecchi 10, 20133 Milano
www.zadig.it

Stampa
Centro stampa Giunta Regione Toscana
Tiratura 6.000 copie - Distribuzione gratuita

Presentazione

Con il processo Linee guida, la Regione Toscana non ha voluto soltanto rispondere alle esigenze di appropriatezza delle decisioni cliniche bensì accompagnare i professionisti nel loro autonomo percorso di responsabilizzazione sul miglioramento continuo della qualità dei servizi e sulla salvaguardia di elevati standard di assistenza. Si è voluto in sostanza promuovere, all'interno di una strategia complessiva di governo clinico, un sistematico sostegno alla cultura della qualità che si può tradurre anche in un miglior utilizzo delle risorse.

Il processo Linee guida ha visto il coinvolgimento e la collaborazione di tanti operatori del Servizio sanitario regionale perché le linee strategiche del processo prevedevano il loro coinvolgimento, la formazione e la comunicazione. I numeri a oggi di operatori coinvolti in questo processo sono davvero significativi.

Le scelte metodologiche e procedurali hanno richiesto un grosso impegno organizzativo a tutto il sistema e la regia complessiva è stata del Consiglio sanitario regionale, organismo di consulenza in materia sanitaria della Giunta e del Consiglio regionale. Il processo non è a termine perché, per porsi quale elemento centrale nel miglioramento continuo della qualità dei servizi, è necessario assicurarne lo sviluppo e la messa a regime anche con l'implementazione delle linee guida e la costruzione di una Banca dati di LG aggiornate in tempo reale.
A tutti gli operatori sanitari toscani, che sono considerati la «regia locale» del cambiamento, la risorsa culturale e professionale indispensabile per non chiudere il potenziale innovativo del processo Linee guida nella mera cornice dell'adempimento e della formalità, vanno i miei più sentiti ringraziamenti.

Enrico Rossi
Assessore al Diritto alla Salute
Regione Toscana

Glossario e abbreviazioni utilizzate

ABPM: 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring
ACEI: **A**ngiotensin Converting Enzyme Inhibitors
ACTH: Adreno Cortico Tropic Hormone
AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco
AUC: Area Under the Curve
ATP: Adult Treatment Panel
BB: Beta-Blockers
BHS: British Hypertension Society
BMI: Body Mass Index
BNP: B-type natriuretic Peptide
BUN: Blood Urea Nitrogen
CA: Calcio-Antagonists
CAD: Coronary Artery Disease
CKD: Chronic Kidney Disease
Cmax: Concentrazione al picco
CVD: Cardiovascular Disease
DM: Diabetes Mellitus
EGA: Emo-Gas-Analisi
EPA: Edema Polmonare Acuto
ESA: Emorragia Sub-Aracnoidea
ESC: European Society of Cardiology
ESH: European Society of Hypertension
FANS: Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei
FA: Fibrillazione Atriale
FdR: Fattore di Rischio
GH: Growth Hormone
HCT: Hidroclorotiazide
HDL: High Density Lipoprotein
IA: Ipertensione Arteriosa
IFG: Impaired Fasting Glucose
IGF1: Insulin like Growt Factor (somatomedina)
IGT: Impaired Glucose Tolerance
IMA: Infarto Miocardio Acuto
IMAO: Inibitori delle Mono-Ammino Ossidasi
IMT: Intima-Media Thickness
IPP: Iper-Paratiroidismo Primario
ISI: Ipertensione Sistolica Isolata
JNC-7: Seventh report of the Joint National Commitee
LES: Lupus Eritematoso Sistemico
LDL: Low Density Lipoprotein
LSD: **L**y**S**ergic acid diethylamide
LVIDDI: Left Ventricular Internal Diastolic Diameter Index
MA: Micro-Albuminuria
MDRD: Modification of Diet in Renal Disease
MEN: Neoplasie Endocrine Multiple
NF-1: Neuro-Fibromatosi tipo 1
OSAS: Obstructive Sleep Apnoea Syndrome
PA: Pressione Arteriosa
PAD: Pressione Arteriosa Diastolica
PAS: Pressione Arteriosa Sistolica
PET: Positron Emission Tomography
PTH: Parathyroid Hormone
RAAS: Renin Angiotensin Aldosterone System
RMN: Risonanza Magnetica Nucleare
RR: Rischio Relativo
RWT: Relative Wall Thicknes
SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program
SSN: Sistema Sanitario Nazionale
TE: Trans-Esofageo
TIA: Transient Ischemic Attack
Tmax: Tempo in cui si ha il picco delle concentrazioni plasmatiche
TT: Trans-Toracico
VHL: Malattia Von Hippel Lindau
VFG: Velocità di Filtrazione Glomerulare

Indice

Presentazione	pag.	3
Glossario	»	4
Introduzione e obiettivi	»	7
Definizione e classificazione dell'ipertensione arteriosa	»	9
Fattori di rischio, calcolo del rischio cardiovascolare globale e comorbilità	»	10
Diagnosi e inquadramento clinico	»	15
Misurazione della pressione arteriosa	»	15
Anamnesi dei pazienti ipertesi	»	21
Esame obiettivo dei pazienti ipertesi	»	23
Esami di laboratorio e strumentali per l'identificazione delle principali complicanze e del danno d'organo	»	26
Approccio terapeutico	»	38
Quando iniziare il trattamento antipertensivo	»	38
Obiettivi del trattamento	»	39
Modifiche dello stile di vita	»	39
Trattamento farmacologico	»	40
Alcune considerazioni sui farmaci antipertensivi	»	47
Screening e trattamento delle forme secondarie di ipertensione	»	55
Patologia renale parenchimale	»	55
Ipertensione arteriosa nefrovascolare	»	55
Ipertensioni endocrine	»	57
Sindrome di Cushing e altre cause endocrinologiche	»	61
Apnea ostruttiva notturna	»	63
Ipertensione arteriosa da coartazione aortica	»	64
Ipertensione indotta da farmaci e alimenti	»	64
Forme particolari di ipertensione	»	66
Ipertensione nell'anziano	»	66
Ipertensione in età pediatrica	»	71
Ipertensione nella donna e in gravidanza	»	82
La crisi ipertensiva: emergenze e urgenze ipertensive	»	86
Epidemiologia	»	87
Valutazione del paziente con crisi ipertensiva	»	87
Trattamento delle crisi ipertensive	»	89
Trattamento in situazioni speciali	»	91
Bibliografia	»	93

Introduzione e obiettivi

L'intento degli autori è stato quello di elaborare una linea guida rivolta a tutte le figure coinvolte nella gestione dell'ipertensione, poiché un corretto management di tale fattore di rischio offre importanti opportunità per implementare interventi su stili di vita rivolti a controllare anche altri fattori di rischio cardiovascolare. Lo scopo è incrementare, nell'ambito della popolazione di pazienti ipertesi della Regione Toscana, la percentuale di pazienti ipertesi controllati, contribuendo a ridurre le complicanze dell'ipertensione arteriosa, il numero di ospedalizzazioni e a migliorare la gestione del paziente iperteso a tutti i livelli dell'assistenza sanitaria. A tale proposito è stato elaborato un documento che contiene gli elementi essenziali delle Linee guida internazionali dell'European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) del 2007, con un taglio pratico adattato alla realtà sanitaria della Regione Toscana e integrato con le più recenti acquisizioni scientifiche sull'argomento. Il documento è destinato prioritariamente alla classe medica, ma accessibile anche agli altri operatori sanitari.Esso è diviso in capitoli che trattano argomenti presenti nelle linee guida di riferimento, ma anche argomenti non affrontati da queste ultime o pubblicati in letteratura solo recentemente (vedi per esempio ipertensione nell'anziano ultraottantenne con riferimento allo studio HYVET, ipertensione in età pediatrica, ipertensione in gravidanza, emergenze e urgenze ipertensive, considerazioni farmacologiche sui farmaci antiipertensivi della terapia combinata, associazioni precostituite, nuovi farmaci come per esempio gli inibitori diretti della renina, informazioni sui farmaci generici e importanza di una vigilanza attiva sulla loro efficacia e sicurezza).
L'obiettivo che si vuol raggiungere con la diffusione del documento è quello di facilitare la diagnosi, la gestione e il controllo della pressione arteriosa da parte di tutte le figure interessate, attraverso le raccomandazioni riportate in specifiche sezioni. A tal fine, oltre a utilizzare come base le linee guida europee dell'ESH/ESC, gli autori hanno revisionato la letteratura più recente e di riferimento internazionale sull'argomento «ipertensione» applicando i criteri della evidence-based medicine.
Il gruppo di lavoro del presente documento ha, infine, posto l'attenzione su alcuni punti critici, ancora oggi oggetto di dibattito clinico/sanitario, quali:

- informazioni sui farmaci generici e importanza di una vigilanza attiva sulla loro efficacia;
- ruolo dei nuovi betabloccanti e dei diuretici nel trattamento dell'ipertensione;
- l'ipertensione nell'anziano (il target pressorio raggiungibile);
- l'ipertensione nell'età pediatrica;
- difficoltà di identificazione del danno renale nella pratica clinica;
- gestione del paziente da parte del medico di base in corso di crisi ipertensiva.

La Linea guida è dedicata non solo al *management* dell'ipertensione arteriosa non complicata, ma anche alla gestione dei pazienti affetti da ipertensione secondaria, dei pazienti ipertesi con e senza danno d'organo, dei pazienti ipertesi con o senza precedenti eventi cardiovascolari. Viene sostenuta fermamente dagli autori la necessità di elaborare raccomandazioni di buon comportamento clinico che non abbiano valenza di protocolli coercitivi e che permettano di valoriz-

zare sempre e comunque la scelta personale del medico, unica figura in grado di personalizzare il trattamento a seconda delle singole circostanze.
La Linea guida è rivolta a medici, infermieri, farmacisti, utenti del SSN e a qualsiasi altro operatore sanitario implicato nella gestione dell'ipertensione. Il lavoro di revisione scaturisce dalle considerazioni e i commenti del personale sanitario della Regione Toscana alle Linee guida redatte dallo stesso gruppo nel 2003 e dalle ultime Linee guida aggiornate nel 2007 ESH/ESC.

Definizione e classificazione dell'ipertensione arteriosa

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

La pressione arteriosa ha una distribuzione unimodale nella popolazione e l'identificazione di un livello di pressione arteriosa al di sopra del quale il paziente si considera affetto da patologia è necessariamente un intervento arbitrario. Il livello di *cut off* tra normalità e patologia è strettamente influenzato dal ruolo primario dell'ipertensione arteriosa come fattore di rischio cardiovascolare. Come evidente da numerosi studi di popolazione, mortalità e morbidità cardiovascolare hanno una relazione diretta e continua 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 piuttosto che per quelli cardiovascolari, ma nella maggior parte dei Paesi europei gli eventi cardiovascolari, per la loro elevata prevalenza, rimangono la principale causa di morte ipertensione-correlata. I valori pressori sono quindi classificati, basandosi sui risultati di decenni di vasti studi osservazionali come quello di Framingham, in virtù dell'incremento del rischio cardiovascolare globale che comportano. Nel 2007 l'ESC ha redatto la più recente classificazione dell'ipertensione arteriosa (Mancia 2007) (tabella 1). Se la pressione sistolica e diastolica di un paziente rientrano in categorie diverse la più alta deve essere scelta per il suo inquadramento, mentre l'ipertensione sistolica isolata deve essere classificata in base agli stessi valori sistolici della normale ipertensione sisto-diastolica.

Il valore soglia per il trattamento deve essere deciso in base al rischio cardiovascolare globale del paziente: per esempio, una pressione normale-alta può necessitare di trattamento in un paziente ad alto rischio, ma può essere lasciata senza trattamento in un paziente privo di altri fattori di rischio.

Tabella 1. Classificazione dei livelli di pressione arteriosa

Categoria	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Ottimale	<120	e	<80
Normale	120-129	e/o	80-84
Normale-alta	130-139	e/o	85-89
Ipertensione grado 1	140-159	e/o	90-99
Ipertensione grado 2	160-179	e/o	100-109
Ipertensione grado 3	≥180	e/o	≥110
Ipertensione sistolica isolata	≥140	e	<90

Fattori di rischio, calcolo del rischio cardiovascolare globale e comorbilità

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

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

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

I fattori di rischio (FdR) si possono differenziare in due categorie: FdR per lo sviluppo dell'ipertensione e FdR per la cardiopatia ischemica e le altre malattie cardiovascolari (tabella 2).

Tabella 2. Fattori di rischio

Ipertensione arteriosa	Malattie cardiovascolari
Familiarità per ipertensione in uno o in entrambi i genitori	Sesso maschile
Età (uomini: >55 anni; donne: >65 anni	Età (uomini: >55 anni; donne: >65 anni)
Etnia afroamericana	Familiarità per cardiopatia ischemica giovanile in parenti di primo grado (uomini: >55 anni; donne: >65 anni)
Sovrappeso e obesità	Obesità addominale (uomini: circonferenza addome >102 cm; donne: >88 cm)
Sedentarietà	Fumo
Eccessivo consumo di sale	Ipertensione arteriosa
Eccessivo consumo di alcol	Dislipidemia: • colesterolo totale >190 mg/dl • colesterolo HDL: uomini <40 mg/dl; donne: <46 mg/dl; • colesterolo LDL >115 mg/dl • ipertrigliceridemia: trigliceridi >170 mg/dl
Diabete mellito e sindrome metabolica	Glicemia 102-125 mg/dl a digiuno *oppure* glicemia da carico alterata (glicemia >200mg/dl 2 ore dopo 75 mg di glucosio orale)
Ipertensione in gravidanza o eclampsia	
Attività lavorativa stressante	
Fumo	
Menopausa	

Tabella 3. Segni di danni d'organo subclinici che influenzano la prognosi dei soggetti ipertesi (Comitato per la stesura delle Linee guida dell'ESH/ESC 2007)

Ipertrofia ventricolare sinistra (documentata con ECG o con ecocardiogramma).
Aterosclerosi carotidea con ispessimento miointimale >0,9 mm documentato all'eco carotidea.
Lieve aumento della creatinina serica (uomini: 1,3-1,5 mg/dl; donne: 1,2-1,4 mg/dl) *oppure* riduzione della *clearance* della creatinina (<60ml/min).
Microalbuminuria: • 30-300 mg/24 ore; • rapporto albumina/creatinina: uomini > 2,2; donne: 3,1 nella femmina.
Indice di Winsor (indice pressorio caviglia/braccio) <0,9.

Tabella 4. Patologie o condizioni cliniche (cardiovascolari o renali) associate all'ipertensione (Comitato per la stesura delle Linee guida dell'ESH/ESC 2007)

Cardiopatie coronariche (infarto miocardico, angina, rivascolarizzazione coronarica, scompenso cardiaco).
Malattie cerebrovascolari (ictus ischemico o emorragico, ischemia cerebrale transitoria).
Nefropatie: • proteinuria >300 mg/24 ore; • creatinina: uomini > 1,5; donne >1,4.
Vasculopatie periferiche (aneurisma dissecante, arteriopatie sintomatiche).
Retinopatia ipertensiva avanzata (emorragie, essudati, papilledema).

Per il calcolo del rischio cardiovascolare non bastano però solo i cofattori di rischio eventualmente presenti, ma bisogna tener conto della presenza di eventuali danni d'organo subclinici ricercabili con vari esami strumentali e di laboratorio (tabella 3) o di condizioni patologiche associate già clinicamente manifeste (tabella 4). Questi aumentano infatti il rischio cardiovascolare molto di più di un singolo fattore di rischio perché sono segno evidente di alterazioni patologiche che i fattori di rischio hanno indotto sugli organi bersaglio.

Una volta confermate o escluse tutte le caratteristiche sopra esposte si potrà fotografare il rischio del singolo paziente utilizzando la tabella del rischio cardiovascolare globale sotto riportata (tabella 5).

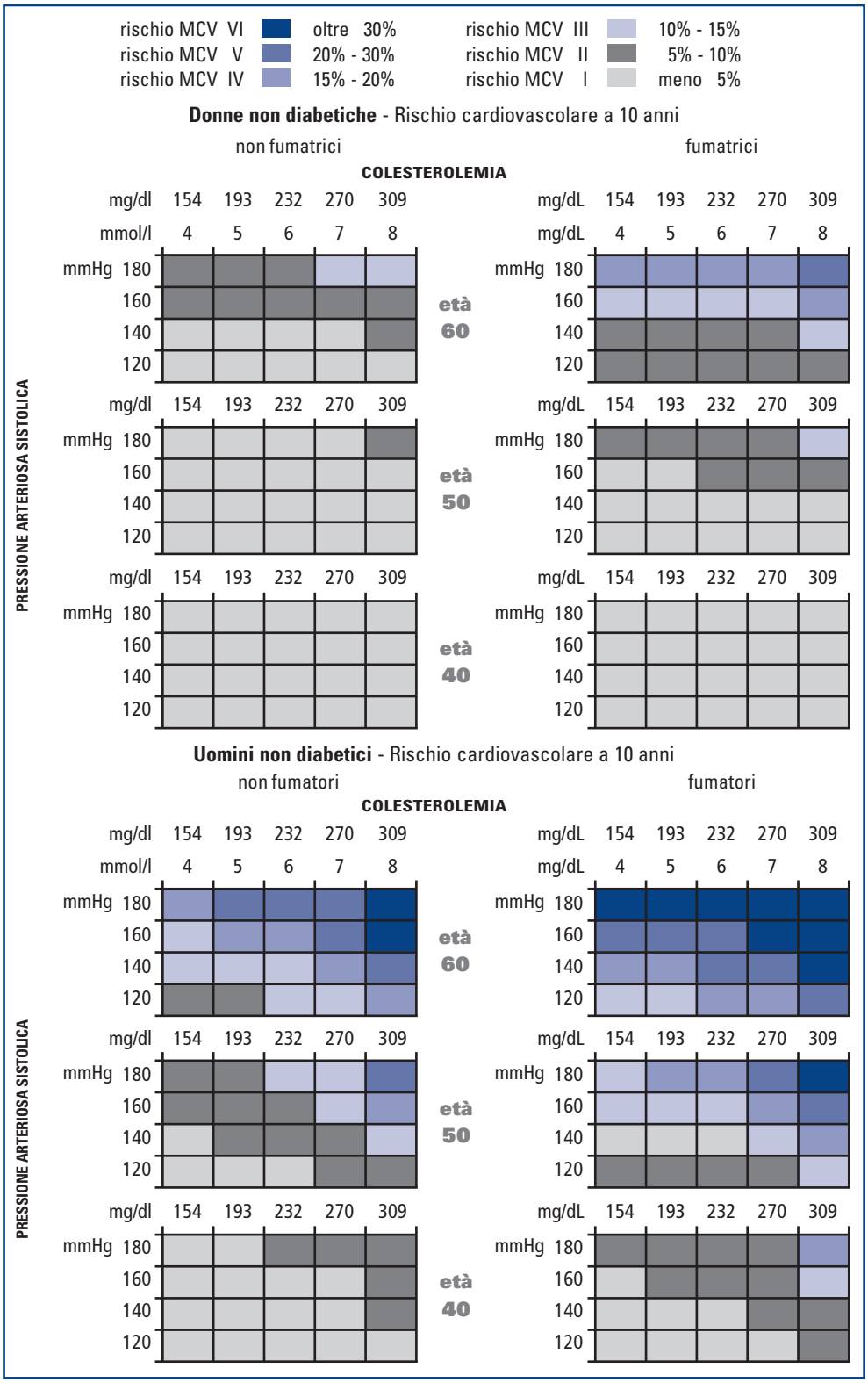
Tabella 5. Carta del rischio cardiovascolare (Comitato per la stesura delle Linee guida dell'ESH/ESC 2007)

	Pressione arteriosa (mmHg)				
Altri fattori di rischio, danno d'organo o patologia	**Normale (PAS =120-129 o PAD =80-84)**	**Normale - alta (PAS =130-139 o PAD =85-89)**	**Grado 1 (PAS =140-159 o PAD =90-99)**	**Grado 2 (PAS =160-179 o PAD =100-109)**	**Grado 3 (PAS >180 o PAD >110)**
Nessun fattore di rischio aggiunto	Rischio nella media	Rischio nella media	Rischio aggiuntivo basso*	Rischio aggiuntivo moderato§	Rischio aggiuntivo elevato^
1-2 fattori di rischio aggiunti	Rischio aggiuntivo basso*	Rischio aggiuntivo basso*	Rischio aggiuntivo moderato§	Rischio aggiuntivo moderato§	Rischio aggiuntivo elevato^
≥3 fattori di rischio, sindrome metabolica, danno d'organo o diabete	Rischio aggiuntivo moderato§	Rischio aggiuntivo elevato^	Rischio aggiuntivo elevato^	Rischio aggiuntivo elevato^	Rischio aggiuntivo molto elevato°
Malattia CV o renale	Rischio aggiuntivo elevato^	Rischio aggiuntivo molto elevato°	Rischio aggiuntivo molto elevato°	Rischio aggiuntivo molto elevato°	Rischio aggiuntivo molto elevato°

* Rischio **basso**: rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni **<10%**
§ Rischio **moderato**: rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni tra **10-20%**
^ Rischio **elevato**: rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni tra **20-30%**
° Rischio **molto elevato**: rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni **>30%**

Questi dati sono stati estrapolati dallo studio FRAMINGHAM, i cui dati si basano su una popolazione anglosassone che non condivide lo stesso livello basale di rischio delle popolazioni mediterranee, che risulta generalmente inferiore. Perciò, per una corretta stratificazione del paziente italiano, sono state elaborate dall'ISS (Istituto superiore di sanità) analoghe carte del rischio adattate alla realtà del nostro Paese, che vengono sotto riportate in figura 1 (http://www.cuore.iss.it).

Figura 1. Tabelle del rischio ISS



Sintesi

- Di fronte a un'IA di nuova diagnosi bisognerà sempre confermarla con più misure in diversi giorni ed escludere una reazione d'allarme (ipertensione "da camice bianco" o ipertensione clinica isolata, vedi sotto).
- 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 e andranno ricercati i FdR, sia con la visita e l'anamnesi, sia con esami di laboratorio ed esami strumentali. (vedi capitolo successivo).
- Andranno ricercate eventuali condizioni cliniche associate.
- Andrà calcolato il rischio CV globale.
- Una volta calcolato il rischio, bisognerà decidere in accordo con il paziente la terapia farmacologica e il livello di pressione che si vuole raggiungere con la terapia.
- 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.

Diagnosi e inquadramento clinico

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

Misurazione della pressione arteriosa

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

- **pressione arteriosa clinica (*office blood pressure*)**, ovvero la misurazione eseguita dal medico o da altro personale sanitario che costituisce il riferimento per l'inquadramento diagnostico e per le successive scelte terapeutiche;
- **pressione arteriosa domiciliare (*home blood pressure* o *self blood pressure*)**, ovvero la misurazione eseguita a domicilio dal paziente stesso (automisurazione) o da un familiare, possibile grazie allo sviluppo di apparecchi elettronici semiautomatici o automatici;
- **monitoraggio pressorio delle 24 ore (*ambulatory blood pressure measurement*)**, ovvero la misurazione dell'andamento dei valori pressori durante tutte le 24 ore con l'impiego di strumenti automatici portatili che sono in grado di effettuare la misurazione ad intervalli programmati per tutte le 24 ore.

La pressione arteriosa clinica è il punto di riferimento per la diagnosi mentre gli altri due approcci sono utili per caratterizzare il paziente e la sua risposta alla terapia (tabella 6).

Tabella 6. Valori di normalità per le varie modalità di misurazione (Mancia 2007)

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Pressione arteriosa clinica		
Popolazione generale	<140	<90
DM, CAD, CKD, CVD	<130	<80
Pressione arteriosa domiciliare	<130-135	<85
Monitoraggio pressorio 24 ore		
Media delle 24 ore	<125-130	<80
Media del giorno	<130-135	<85
Media della notte	<120	<70

DM = diabete
CAD = coronaropatia
CKD = danno renale cronico
CVD = malattia cerebrovascolare

Misurazione con lo sfigmomanometro (pressione arteriosa clinica)

In considerazione dell'ampio numero di fattori che influenzano la PA e delle potenziali conseguenze per il paziente di una diagnosi errata, le Linee guida della Società europea dell'ipertensione e della Società europea di cardiologia raccomandano di ripetere la misurazione in occasione di ripetute visite ambulatoriali prima di porre la diagnosi di IA (vedi box sotto riportato).
La British Hypertension Society (BHS) e il settimo rapporto della Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7) raccomandano di eseguire due misurazioni, separate da almeno due minuti, per visita, con una frequenza di una volta al mese per almeno sei mesi. La maggioranza degli studi clinici randomizzati ha applicato questo approccio eseguendo la misurazione più volte in occasione di due o più visite.

Raccomandazioni per la misurazione suggerite dalla Società europea di cardiologia (Parati 2008)

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, a 30 minuti di distanza dall'ultima sigaretta o dall'assunzione di caffeina, appoggiato ad uno schienale e col braccio su un tavolo; si deve avvisare il paziente di non parlare prima e durante la misurazione e di non tenere le gambe accavallate.

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 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 ad una velocità di 2mmHg 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 una misurazione della PA su entrambe le braccia e se la differenza di pressione tra le due braccia è >20 mmHg per la sistolica e >10 mmHg per la diastolica scegliere il braccio con la PA più elevata.

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 temine basta una sessione di 2 misurazioni (sempre mattino e sera) una volta alla settimana.

Scelta dell'apparecchio

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

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 (Parati 2008, Imai 2003), ma ci sono alcuni punti che devono essere sottolineati:

- l'automisurazione della PA a domicilio è una pratica che deve essere eseguita ed interpretata sotto la supervisione del medico, non deve essere eseguita dai pazienti su loro iniziativa senza controllo medico;
- può essere eseguita se l'andamento delle misurazioni non è omogeneo e si osserva un'alta variabilità tra le misurazioni;

- rappresenta uno strumento per raccogliere informazioni più dettagliate riguardo al controllo pressorio del paziente e la sua compliance alla terapia;
- è preferibile usare apparecchi dotati di memoria, poiché i diari dei pazienti possono essere inaffidabili ed influenzati da fattori psicologici;
- la scelta dell'apparecchio deve essere guidata dal medico onde evitare apparecchi inaffidabili acquistati sul libero mercato (Grim 1995).

Scelta dell'apparecchio

Il mercato degli apparecchi per automisurazione è molto florido, ma non tutti gli strumenti forniscono misurazioni accurate. La normativa in vigore non prevede una validazione clinica dell'apparecchio e non richiede che i dati relativi alla validazione (anche se sono stati effettuati) siano riportati sulla confezione. Tuttavia, per avere la certezza del risultato, l'accuratezza dello strumento deve essere testata e provata non solo basandosi sulle affermazioni dei produttori, ma attraverso studi di validazione indipendenti, i cui risultati siano stati pubblicati su riviste sottoposte alla revisione di esperti (O'Brien 2001a). L'Unione europea raccomanda una valutazione clinica indipendente degli apparecchi per la misurazione della PA in base a protocolli internazionalmente riconosciuti e proposti da Associazioni scientifiche (O'Brien 1993, O'Brien 2002, NaFuO 1996, AAMI 1987). A questo fine, il gruppo di studio sul monitoraggio della pressione arteriosa dell'ESH ha recentemente pubblicato un protocollo semplificato per facilitare il processo di valutazione (NaFuO 1996). Un elenco degli apparecchi per la misurazione della PA che sono stati oggetto di validazione è stato pubblicato e aggiornato nel corso degli anni (O'Brien 2001a, AAMI 1987, O'Brien 2001b). Queste informazioni possono essere ottenute da siti web come quello della BHS (http://www.hypp.ac.uk/bhs/bp_monitors/automatic.htm) e dell'European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring (www.dableducational.org). 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. L'elenco degli strumenti validati (indicati come «raccomandati») è disponibile nei siti web http://www.dableducational.org e http://www.pressionearteriosa.net. Fino a oggi nessun apparecchio da polso è stato giudicato valido secondo i protocolli internazionali, per cui l'uso di questi ultimi deve essere al momento scoraggiato.

Fattori che influenzano l'automisurazione

Numerosi fattori possono influenzare l'accuratezza dell'automisurazione della PA. Come dimostrato da studi che hanno confrontato i valori di PA riferiti dai pazienti nei loro diari con quelli registrati nella memoria dell'apparecchio, spesso le misurazioni della PA ottenute dai pazienti sono inaffidabili (Mengden 1998). Molti pazienti tendono a riferire valori pressori più bassi o a eliminare le misurazioni che si ritengono non ricadenti nei valori abituali. Gli strumenti dotati di memoria hanno il potenziale vantaggio di ridurre le interferenze dovute alle aspettative dell'osservatore. Tuttavia questi apparecchi sono più costosi, ed è necessario connetterli 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 sull'uso degli apparecchi per l'automisurazione, sulla procedura di misurazione della PA, sulle possibili variazioni della PA in risposta agli stimoli psicologici, sulle necessità di un'adeguata manutenzione dell'apparecchio e, ancora più in generale, sulle caratteristiche dell'IA e sulla sua gestione. Devono essere disponibili informazioni scritte per quei pazienti che sono ansiosi di avere maggiori informazioni sull'ipertensione e l'automisurazione (O'Brien 1997).
La PA varia con le stagioni, essendo più alta durante l'inverno e più bassa in estate, e queste variazioni devono essere prese in considerazione nell'interpretazione dell'automisurazione della PA su lunghi periodi nei singoli pazienti (Imai 1996).

Limiti di normalità

Come descritto in tabella 7, la soglia di 135/85 mmHg recentemente proposta dal gruppo di studio dell'ESH (O'Brien 2001a) e dalle Linee guida ESH/ESC del 2007 (Mancia 2007) per l'IA, valutata usando l'automisurazione, è uguale a quella suggerita per la media diurna ottenuta con il monitoraggio ambulatorio delle 24 ore (Tsuji 1997, Thijs 1998).
La definizione dei valori di normalità e anormalità per la PA automisurata a domicilio si basa su solide evidenze provenienti da numerosi studi. Non sono ancora disponibili prove per formulare raccomandazioni sugli intervalli pressori intermedi tra normale e anormale, o per raccomandazioni riguardo al raggiungimento di target pressori più bassi nei pazienti ad alto rischio, come quelle fatte per le misurazioni della PA misurata nello studio medico. Si deve tuttavia sottolineare che i valori suggeriti sono solo una guida alla «normalità» e che valori ottimali più bassi possono essere più indicati in pazienti il cui profilo di fattori di rischio totali è alto e nei quali sia presente una patologia concomitante, come il diabete mellito.

Indicazioni cliniche

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

- sospetta ipertensione «da camice bianco» o clinica isolata;
- sospetta ipertensione mascherata;
- anziani;
- gravidanza;
- diabete;
- ipertensione resistente ai farmaci.

L'automisurazione deve essere invece scoraggiata se causa ansia al paziente o induce ad automodificazioni del trattamento.

Vantaggi dell'automisurazione

I vantaggi dell'automisurazione sono:

- un'efficace valutazione della risposta a lungo termine ai farmaci antipertensivi al di fuori dello studio medico;

- è l'unico modo di valutare efficacemente la variabilità della PA in diverse condizioni di vita quotidiana nel lungo periodo;
- riduce le visite mediche;
- aumenta la capacità decisionale del medico;
- riduce il cambio improprio di terapia che riduce il beneficio della terapia;
- riduce il ricorso al monitoraggio delle 24 ore**,** tecnica impegnativa che richiede tempo e l'ausilio di infermiere e medico;
- riduce il ricorso immotivato al Pronto soccorso per un rialzo pressorio occasionale;
- comporta una ricaduta sull'educazione sanitaria del paziente iperteso, in quanto aumenta la propria consapevolezza e *compliance* (Lenti 2008).

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

- Raccomandare l'uso di strumenti semiautomatici validati (http://www.dableducational.org).
- Istruire il paziente a eseguire correttamente la misurazione.
- Evitare un numero eccessivo di misurazioni e consigliare di effettuare alcune misurazioni prima dell'assunzione della terapia antipertensiva.
- 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 un'intera giornata, mentre il paziente è dedito alle sue attività. Durante la giornata del monitoraggio il paziente dovrà compilare un diario delle attività giornaliere perché queste possono influenzare i valori pressori.
Gli apparecchi di solito non sono applicati dal medico che ha in cura il paziente è opportuno che il paziente venga indirizzato presso centri dove sono impiegati apparecchi che rispettino i criteri di validazione. I risultati delle validazioni sono riportati sui siti web 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.

Il monitoraggio pressorio delle 24 ore è particolarmente utile 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.

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

Sintesi

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

- impiegare strumenti validati (http://www.dableducational.org);
- impiegare bracciali di dimensioni appropriate e confrontare i valori ottenuti all'inizio del monitoraggio con quelli sfigmomanometrici (differenza deve essere <5 mmHg);
- programmare le misurazioni a intervalli non >30 min;
- istruire il paziente a eseguire un'attività fisica normale durante le 24 ore, e a mantenere il braccio disteso durante le misurazioni;
- annotare su un diario le attività inusuali e la durata del sonno;
- ripetere il monitoraggio se si hanno meno del 70% delle misurazioni programmate;
- ricordare che i valori rilevati con il monitoraggio sono più bassi di quelli rilevati in ambulatorio;
- le decisioni cliniche devono basarsi sui valori medi delle 24 ore, del giorno e della notte. Altre informazioni derivabili dal monitoraggio sono utili solo in ambito di ricerca.

Anamnesi dei pazienti ipertesi

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

- durata dell'ipertensione e **valori pressori** rilevati in precedenza;
- indagine sulla **terapia antipertensiva precedente** (tipo di farmaco/i, efficacia e eventuali effetti indesiderati);
- identificazione di condizioni che possano potenziare l'ipertensione o suggerirne la **secondarietà**:
  - storia familiare di nefropatia (rene policistico)
  - malattia renale, infezioni delle vie urinarie, ematuria, abuso di analgesici (malattie del parenchima renale)
  - anamnesi farmacologica per sostanze che possono aumentare la PA (contraccettivi orali, liquirizia, spray nasali, carbenoxolone, cocaina, anfetamine, steroidi, antiinfiammatori non steroidei, eritropoietina, ciclosporina)
  - episodi di sudorazione, cefalea, stato d'ansia, palpitazioni (feocromocitoma)
  - episodi di astenia muscolare e tetania (iperaldosteronismo);

- **fattori di rischio** (vedi pag. 10 e tabella 2);
- **comorbidità (**storia clinica di cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, malattia cerebrovascolare o vascolare periferica, malattia renale, diabete mellito, gotta, dislipidemie, asma e malattie broncostruttive, apnee notturne);
- individuazione dei sintomi indicativi di **danno d'organo**:
  - SNC e occhio: cefalea, vertigini, alterazioni del *visus*, attacchi ischemici transitori, deficit motori e/o sensitivi
  - cuore: palpitazioni, dolore toracico, dispnea, edemi declivi
  - rene: sete, poliuria, nicturia, ematuri
  - arterie periferiche: estremità fredde, *claudicatio intermittens*;
- valutazione di **fattori individuali** (personalità), psicosociali e ambientali (come l'ambiente di lavoro), della situazione familiare e del substrato culturale del paziente; tali fattori possono influenzare il decorso e il risultato della terapia antipertensiva;
- valutazione di sintomi e condizioni suggestive di **ipertensione secondaria:**
  - esordio: una causa identificabile di ipertensione è più probabile quando l'ipertensione insorge in un soggetto giovane (al di sotto dei 30 anni), si aggrava rapidamente, si presenta come ipertensione maligna o accelerata (>180/110 mmHg con edema della papilla o emorragie retiniche) o risponde poco al trattamento
  - storia di sintomi e segni suggestivi di ipertensione secondaria:
    - ansia, sudorazione, cardiopalmo, pallore, tremore, possono suggerire la presenza di ipertiroidismo
    - crampi muscolari sono comuni nell'iperaldosteronismo
    - ipotensione ortosatica, cefalea, cardiopalmo, pallore sono segni potenziali di un feo cromocitoma
    - osteoporosi, obesità tronculare, faccia a luna piena, strie rubre, debolezza muscolare, irsutismo, iperglicemia sono segni potenziali di Cushing
    - presenza in famiglia di malattie renali (rene policistico)
    - anamnesi positiva per infezioni urinarie, ematuria, abuso di analgesici (malattia parenchimale renale);
  - presenza in famiglia di malattie renali (rene policistico)
  - anamnesi positiva per infezioni urinarie, ematuria, abuso di analgesici (malattia parenchimale renale)
  - uso o abuso di farmaci o sostanze che possono aumentare la pressione arteriosa (FANS, steroidi, alcool, amfetamine, anestetici, caffeina, cocaina, ciclosporina, eritropoietina, liquirizia, inibitori delle monoaminoossidasi, contraccettivi orali, decongestionanti nasali o broncodilatori, cessazione improvvisa di terapia con betabloccanti o clonidina). Tra questi i farmaci che più frequentemente possono interferire con la pressione arteriosa sono i FANS (farmaci più venduti). L'indometacina ha dimostrato di avere l'impatto più marcato sulla pressione arteriosa, mentre l'aspirina ha il minor effetto. Una metanalisi di 54 trial ha concluso che i FANS aumentano mediamente la pressione arteriosa di 1,1 mmHg nei pazienti normotesi e di 3,3 mmHg negli ipertesi;
- **condizioni** sia fisiologiche sia patologiche che possono **interferire con il trattamento** o poten-

ziare l'ipertensione (ansia, attacchi di panico, dolore, gravidanza, fumo, *sleep apnea* e obesità sono condizioni spesso coesistenti con l'ipertensione). È importante riconoscere la presenza di tali condizioni in quanto il loro trattamento può migliorare il controllo dell'ipertensione.

Esame obiettivo dei pazienti ipertesi

L'esame obiettivo deve essere volto a cercare:

- segni di danno d'organo o condizioni cliniche associate;
- segni suggestivi di ipertensione secondaria;
- misure antropometriche.

Segni di danno d'organo o di condizioni cliniche associate

Danno d'organo cardiaco

L'esame obiettivo cardiaco valuta in prima istanza la presenza di alterazioni del ritmo e della frequenza cardiaca. Extrasistoli o fibrillazione atriale sono piu' comuni in caso di ipertrofia ventricolare sinistra. La cardiopatia ipertensiva è infatti la principale causa di fibrillazione atriale.
L'ispezione cardiaca può segnalare la presenza di alterazioni dell'itto apicale (sede e caratteristiche). All'auscultazione in un paziente iperteso è comune rilevare un rinforzo del II tono aortico, specialmente in caso di pressione diastolica >110 mmHg. Un IV tono suggerisce di solito la presenza di ipertrofia miocardia, mentre la presenza di un III tono è spesso un indice accurato e attendibile di ridotta contrattilità miocardica specie se associato ad altri reperti indicativi di insufficienza cardiaca sia obiettivi (edemi declivi, rumori umidi all'ascoltazione del torace) sia anamnestici (nicturia, dispnea parossistica notturna, ortopnea).
La ricerca dei segni di scompenso cardiaco deve essere completata, oltre che con l'esame obiettivo del torace (rumori di stasi polmonare), anche ricercando la presenza di turgore giugulare o di edemi declivi.

Vasculopatia periferica

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

Danno d'organo neurologico

In assenza di un pregresso stroke l'esame obiettivo neurologico può essere negativo e si deve di solito ricorrere a una valutazione laboratoristica e strumentale. Tuttavia, è importante ricercare eventuali deficit neurologici motori e/o sensitivi periferici, segni di danno sottocorticale indicativi di encefalopatia vascolare cronica (segno del *musus*, riflesso palmo-mentoniero, riflesso glabellare). Tra queste sono comprese la valutazione delle funzionalità cognitive, la ricerca dei segni

di danno sottocorticale indicativi di encefalopatia vascolare cronica e la ricerca di deficit neurologici in pazienti nei quali si sospetti la presenza di TIA o stroke.

Danno d'organo renale

L'esame obiettivo non è di particolare aiuto.

Fondo dell'occhio

Una considerazione a parte è da riservare invece all'esame del fondo dell'occhio che viene considerato parte dell'esame obiettivo.
Gli elementi da valutare nell'osservazione della retina sono essenzialmente quattro: papilla, vasi retinici, macula e periferia della retina.
Per trovare la **papilla** si segue il decorso dei vasi verso la loro origine. Da notare sono:

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

Dei **vasi retinici** vanno osservate:

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

La macula deve essere osservata sempre per ultima perchè la sua stimolazione luminosa provoca un immediato restringimento pupillare soprattutto se l'occhio non è stato dilatato con un collirio midriatico. È una zona di colorito più scuro situata a circa due diametri papillari temporalmente alla papilla. Al centro della macula è riconoscibile la fovea centralis rappresentata da un punto più chiaro. I vasi sanguigni temporali si inarcano al di sopra e al di sotto della macula e sono assenti all'interno della macula.
È una zona con grande rilevanza dal punto di vista della fisiologia della visione, ma che raramente presenta dati morfologici particolari nel caso dell'ipertensione. Talvolta a livello della macula sono visibili emorragie, degenerazioni maculari senili ed essudati di vario significato.
Chiedendo al paziente di guardare in varie direzioni è possibile osservare **la periferia della retina**. Questa è la zona in cui cominciano i distacchi di retina e si possono notare varie alterazioni vascolari. L'esame della retina nell'iperteso viene generalmente limitato al solo polo posteriore.

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

- **I° grado**: lieve restringimento arteriolare;
- **II° grado**: comparsa dei segni di sclerosi;

- **III° grado**: presenza di emorragie ed essudati;
- **IV° grado**: presenza di papilledema.

In conclusione, l'esame del fondo oculare fa parte dell'esame obiettivo ma ha un valore predittivo sia positivo sia negativo della severità dell'ipertensione piuttosto basso, intorno al 60%. Questo è legato al fatto che le modificazioni dei gradi I° e II° sono rilevabili in alta frequenza anche nei soggetti normotesi di età maggiore di 50 anni. La presenza di una retinopatia di I° e II° grado non aiuta quindi nella stratificazione del rischio e non è più considerata indicativa di danno d'organo; le alterazioni retiniche di III° e IV° grado, che si associano invece a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari, sono un segno di emergenza ipertensiva (ipertensione maligna).

Segni suggestivi di ipertensione secondaria

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

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

Misure antropometriche

- **Peso corporeo;**
- misura della **circonferenza addominale** a livello della vita in posizione ortostatica. Se questa risulta >102 cm nei maschi e >88 cm nelle femmine è un predittore di rischio cardiovascolare indipendentemente dal contenuto di grasso totale corporeo. Questa misura è entrata a far parte dell'esame obiettivo del paziente anche perchè è di semplice esecuzione e non richiede calcoli aggiuntivi;
- **indice di massa corporea** o BMI (Body Mass Index), indicato dal rapporto tra peso corporeo espresso in Kg e altezza al quadrato espressa in metri (tabella 7) è un altro parametro che comporta un aumento del rischio cardiovascolare.

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

Tabella 7. Classificazione dell'obesità e rischio cardiovascolare

Categoria di peso corporeo	BMI	RR Uomini bianchi	RR Donne bianche
Sotto peso forma	<18,5	1,26	1,36
Normale	18,5-24,9	1,19-1,00	1,10-1,00
Sovrappeso	25-29,9	1,04-1,28	1,07-1,21
Obesità I° grado	30-34,9	1,32-1,66	1,30-1,53
Obesità II° grado	35-39,9	2,17	1,76
Obesità III° grado	>40	2,58	2,00

Condizioni particolari

Ipertensione clinica isolata o "da camice bianco"

- Rilevabile in circa il 15% della popolazione generale;
- diagnosi: pressione clinica persistentemente elevata (>140/90 mmHg) in almeno 3 misurazioni;
- normali valori pressori nella giornata (misurazione domiciliare o monitoraggio 24 ore);
- ricerche da eseguire: ricerca di fattori di rischio metabolici ricerca di danno d'organo;
- trattamento: in base al rischio cardiovascolare globale (solo in presenza di elevato rischio).

Ipertensione ambulatoria isolata o ipertensione «mascherata»

- Prevalenza simile a quella della ipertensione clinica isolata, 12-14% dei soggetti normotesi;
- diagnosi: pressione clinica normale (<140/90 mmHg) elevati valori pressori nella giornata (domiciliare o monitoraggio 24 ore).

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

Esami di laboratorio

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

Gli **esami ematici raccomandati** sono:

- emoglobina ed ematrocrito;
- glicemia a digiuno;
- colesterolo toale, LDL e HDL;
- trigliceridi;
- potassiemia;
- uricemia;

- creatininemia (con calcolo della clearence della creatinina mediante formula di Cockroft-Gault o MDRD).

È inoltre raccomandato l'**esame delle urine** (completato da stick per microalbuminuria e analisi del sedimento.

Glicemia

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

I criteri della American Diabetes Association (ADA) per la diagnosi di diabete sono i seguenti:

- sintomi di diabete mellito (poliuria, polidipsia e perdita di peso non altrimenti spiegata) più glicemia random a qualsiasi distanza dal pasto >200 mg/dl

oppure

- glicemia a digiuno (FPG) da almeno 8 ore >126 mg/dl (confermata)

oppure

- glicemia dopo 2 ore dalla curva da carico >200 mg/dl (la curva da carico deve essere effettuata con 75 g di glucosio sciolto in acqua).

Anche se la diagnosi di diabete viene posta al di sopra dei 126 mg/dl, dal 2004 i valori normali di glicemia a digiuno sono considerati inferiori ai 100 mg/dl (non più 110 mg/dl). Il gruppo intermedio di soggetti che, pur non raggiungendo i criteri previsti per la diagnosi di diabete, ha una glicemia al di sopra dei valori normali è quindi diventato molto più ampio. Il gruppo «**alterata glicemia a digiuno**» (impaired fasting glucose, IFG), si caratterizza per avere valori di glicemia ≥100 mg/dl (5,6 mmol/l) ma <126 mg/dl (7,0 mmol/l), il gruppo «**ridotta tolleranza al glucosio**» (impaired glucose tolerance, IGT) si caratterizza invece per avere un valore glicemico 2 ore dopo carico di glucosio 140 mg/dl (7,8 mmol/l) ma <200 mg/dl (11,1 mmol/l).
Se la glicemia a digiuno è maggiore di 100 mg/dl è consigliabile comunque effettuare il dosaggio della glicemia post prandiale dopo 2 ore e può essere indicata (se la glicemia è inferiore a 126 mg/dl) una curva da carico (OGTT) (75 g di glucosio disciolto in acqua, 50 g in gravidanza) per poter svelare l'eventuale presenza di diabete.

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

- **glicemia normale**: FPG <100 mg/dl (5,6 mmol/l);
- **alterata glicemia a digiuno** (IFG): FPG 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l);
- **diabete mellito**: FPG 126 mg/dl (7,0 mmol/l); la diagnosi di diabete deve essere confermata da dosaggi della glicemia a digiuno nei giorni seguenti.

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

- **normale tolleranza al glucosio:** OGTT≤140 mg/dl (7,8 mmol/l) 2 ore dopo il carico di glucosio;
- **ridotta tolleranza al glucosio** (IGT): OGTT =140-199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l) 2 ore dopo il carico di glucosio;

- **diabete mellito:** OGTT =200 mg/dl (11,1 mmol/l) 2 ore dopo il carico di glucosio (la diagnosi di diabete deve essere confermata da dosaggi della glicemia a digiuno nei giorni seguenti).

La presenza di diabete pone il paziente in una condizione di alto rischio cardiovascolare. Infatti, il paziente diabetico ha una probabilità superiore al 20% di sviluppare nei successivi 10 anni un evento non fatale e superiore al 5% di sviluppare un evento fatale.
Il rischio di eventi cardiovascolari fatali aggiustato per l'età è 2 volte maggiore nell'uomo e fino a 5 volte maggiore nella donna diabetica rispetto alla popolazione generale. In particolare la presenza di diabete annulla l'effetto protettivo legato al sesso che rende il rischio CV più basso nella donna rispetto all'uomo.
I pazienti diabetici che vengono colpiti da un infarto miocardico acuto hanno poi una sopravvivenza minore, sia al momento dell'infarto (mortalità 2 volte superiore rispetto ai non diabetici), sia a lungo termine (mortalità 3 volte superiore rispetto ai non diabetici) (Mancia 2007).
Nel paziente diabetico la presenza di altri fattori di rischio associati è maggiore. Nel paziente diabetico di tipo 2 la prevalenza dell'ipertensione è del 71% e aumenta fino al 90% se è presente microalbuminuria (Mancia 2007). La coesistenza di ipertensione e diabete raddoppia il rischio di complicanze macrovascolari, quali lo stroke, le malattie coronariche, l'insufficienza cardiaca le malattie vascolari periferiche. Nel diabetico anche l'impatto dei singoli fattori di rischio è amplificato.
I pazienti con IFG o IGT sono ad alto rischio per lo sviluppo di diabete e malattie cardiovascolari e possono essere considerati a uno stadio intermedio della malattia. Numerosi studi epidemiologici condotti su popolazione non diabetica hanno mostrato che anche valori di glicemia che non raggiungono la soglia per la diagnosi di diabete (126 mg/dl) sono associati a un aumento del rischio cardiovascolare.

Colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi

Anche la valutazione dell'assetto lipidico (colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi) è indispensabile per un corretto inquadramento del rischio cardiovascolare.
È considerato fattore di rischio il rilievo di colesterolo totale >190 mg/dL, LDL >115 mg/dL, HDL <40 mg/dL per gli uomini e HDL<46 mg/dL per le donne e trigliceridi >150 mg/dL.
Circa l'80% della diversa mortalità per cardiopatia ischemica tra le popolazioni di vari Paesi è attribuibile ai diversi livelli di colesterolo serico. Una forte relazione tra cardiopatia ischemica e colesterolo plasmatico è presente per valori di colesterolo totale superiori a 180 mg/dl. In particolare, un aumento del colesterolo serico totale aumenta il rischio di malattia coronarica di 1,9 volte nell'uomo e di 1,8 volte nella donna.
Il beneficio nella diminuzione dei valori di colesterolo serico totale e di colesterolo LDL è stato fortemente dimostrato dai più recenti trial condotti con l'impiego di statine. In quattro grandi trial la terapia con statine ha ridotto la mortalità, il rischio di sindromi coronariche acute (infarto e angina instabile), di procedure di rivascolarizzazione coronariche e di stroke. La riduzione del rischio si è verificata in tutti i gruppi studiati, indipendentemente dal fumo di sigaretta, dall'ipertensione, dalla presenza di diabete, dal sesso, dall'età e indipendentemente dai valori di colesterolo HDL. Una riduzione del colesterolo totale del 20%, (LDL del 28%) riduce del 31% il rischio di coronopatia a 5 anni e del 21% la mortalità totale (Grundy 2004).
L'ipertrigliceridemia è un fattore di rischio meno importante rispetto al colesterolo. Secondo l'ATP

(Adult Treatment Panel) III i livelli sierici di trigliceridi possono essere classificati in normali (inferiori a 150 mg/dl), borderline-elevati (150-199 mg/dl), elevati (200-499 mg/dl) e molto elevati (oltre 500 mg/dl).
Secondo una metanalisi di 17 studi prospettici condotti su un totale di 57.000 pazienti il rischio cardiovascolare aumenta di 1,14 negli uomini e di 1,37 nelle donne per un aumento dei trigliceridi di 88 mg/dl (1 mmol/L). La riduzione di eventi cardiovascolari, associata alla riduzione dei valori di trigliceridi che è stata osservata in alcuni studi condotti su pazienti con nota coronopatia, potrebbe essere legata alla contemporanea correzione di altre condizioni responsabili della ipertrigliceridemia, quali l'eccessivo introito alimentare di alcool o di carboidrati (60% dell'introito energetico), l'uso di cortisonici o di estrogeni, diabete mellito tipo 2 o insufficienza renale cronica, tutte condizioni che devono sempre essere ricercate in prima battuta dal medico di fronte a un paziente con ipertrigliceridemia.

Potassiemia

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

Uricemia

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

Valutazione della funzione renale

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

Creatinina

Un lieve aumento della creatinina sierica (1,3-1,5 mg/dl negli uomini e 1,2-1,4 mg/dl nelle donne) costituisce già un segno di danno d'organo. Il rischio cardiovascolare aumenta ulteriormente se la creatinina sierica è >1,5 mg/dl negli uomini e >1,4 mg/dl nelle donne. La presenza di insufficienza renale ha il valore di «condizione clinica associata». Si deve però ricordare che nell'approccio di I° livello al paziente iperteso la misurazione della creatinina sierica permette solo una stima approssimativa della riduzione della funzione glomerulare. Infatti, i valori di creatinina devono essere considerati in funzione delle caratteristiche antropometriche e dell'età del soggetto. Una creatinina ai limiti della normalità può già indicare una ridotta funzione renale specie in una persona anziana con ridotte masse muscolari. Per questo motivo è sempre opportuno calcolare la *clearance* **della creatinina (Cl.C)** per la stima del valore della **velocità di filtrazione glomerulare (VFG)** tramite la formula di Cockroft-Gault.

Recentemente sono state proposte altre formule che per calcolare la VFG impiegano solo parametri di laboratorio che non considerano nè il peso nè l'altezza del soggetto (MDRD e sMDRD) (tabella 8).
Nei pazienti con funzione renale ridotta (VFG <35 mL/min), le formule tendono a sovrastimare la vera funzione renale e questo può rappresentare un potenziale pericolo se il medico non ne tiene conto.
La presenza di insufficienza renale è definita da:

- creatinina sierica >1,5 mg/dl negli uomini e >1,4 mg/dl nelle donne;
- *clearance* della creatinina <60 ml/min/1,73 m^2.

Tabella 8. Formule impiegate per il calcolo della velocità di filtrazione glomerulare (VFG)

	Uomini	Uomini neri	Donne	Donne nere
Cockroft-Gault (ml/min)	Cl.C: [(140-età) x (peso)] / 72 x Cr		Cl.C x 0,85	
MDRD (ml/min/1,73 m^2)	170 x $(Cr)^{-0,999}$ x $(età)^{-0,176}$ x $(BUN)^{-0,170}$ x $(Alb)^{0,318}$	MDRD x 1,180	MDRD x 0,76	MDRD x 0,762 x 1,180
sMDRD (ml/min/1,73 m^2)	186,3$(Cr)^{-1,154}$ x $(età)^{-0,203}$	sMDRD x 1,212	sMDRD x 0,742	sMDRD x 1,212 x 0,742

Cr: creatinina sierica
BUN: azotemia
Alb: albumina sierica

La VFG permette di stratificare la **funzione renale** in 5 stadi: **normale** (>90 ml/min, Stadio 1), **insufficienza renale lieve** (90-60 ml/min, Stadio 2), **moderata** (60-30 ml/min, Stadio 3), **grave** (30-15 ml/min, Stadio 4) o **terminale** (<15 ml/min, Stadio 5). La riduzione del filtrato glomerulare comporta un aumento del rischio cardiovascolare sia di per sé sia perché potenzia l'impatto di altri fattori di rischio tradizionali (ipertensione, ipertrofia miocardica, diabete, dislipidemia).
Si parla di **danno renale cronico** anche quando è presente da almeno tre mesi un'anormalità funzionale o strutturale del rene in un test di imaging (ecografia renale con doppler dei vasi intraparenchimali).

Microalbuminuria

Il rilievo di microlbuminuria (MA), analogamente a un rialzo dei valori di creatinina, è un segno di danno d'organo ed è associato a un aumento della mortalità cardiovascolare nei soggetti diabetici e non diabetici. La MA è il parametro più sensibile di alterazione della barriera di filtrazione ed è definita come un'escrezione di albumina nelle urine che eccede i limiti normali ma che è inferiore ai limiti di sensibilità dei metodi di dosaggio con stick tradizionali. La microalbuminuria è espressione di danno d'organo ma è anche un indice della presenza di un danno endoteliale generalizzato a livello micro e macrovascolare. La ricerca può essere effettuata con tre procedure diverse (tabella 9):

- **escrezione giornaliera totale** misurata sulle urine delle **24 ore** (costituisce il dato di riferimento). Il risultato è espresso in milligrammi di albumina sulle urine delle 24 ore (positivo se compreso tra 30 e 300 mg di albumina nelle 24 ore);
- **escrezione di albumina per minuto** misurata su un campione di urine raccolto in un determinato intervallo temporale (di solito le **urine della notte**). Il risultato è positivo se è compreso tra 20 e 200 µg/min;
- **rapporto albumina/creatinina su un singolo campione di urine (spot).** In questo caso il risultato viene espresso in milligrammi di albumina per grammo di creatinina urinaria ed è positivo per valori di microalbuminuria >22 mg/g nell'uomo e >31 mg/g nella donna (oppure >2,5 mg/mmole nell' uomo e >3,5 mg/mmole nella donna). Quest'ultimo metodo è stato introdotto da National Kidney Foundation e American Heart Association per evitare raccolte urinarie poco pratiche.

Deve essere tenuto presente che l'esercizio fisico entro le ultime 24 ore, la presenza di infezioni, febbre, insufficienza cardiaca, iperglicemia marcata, ipertensione grave, piuria e ematuria possono essere responsabili di un aumento dell'albumina al di sopra dei valori basali; anche il digiuno o non digiuno, l'introito di sodio e la volemia influenzano l'escrezione di albumina mentre il sesso e la massa muscolare possono influenzare l'escrezione di creatinina. Vi è inoltre una marcata variabilità giornaliera nell'escrezione di albumina (anche del 40-100%). Per questo è necessario dimostrare la presenza di microalbuminuria in almeno 2 di 3 misurazioni eseguite in un periodo di 3-6 mesi prima di poter stabilire con certezza la presenza di microalbuminuria.
La presenza della microalbuminuria ha dimostrato di predire sviluppo di insufficienza renale conclamata e gli eventi cardiovascolari nel paziente diabetico sia di tipo 1 che di tipo 2. Nel complesso la presenza di microalbuminuria nei soggetti diabetici ha determinato un *odds ratio* maggiore di 2,4 volte per mortalità per ogni causa e di 2 volte per morbilità e mortalità cardiovascolare rispetto alla popolazione generale. È stata inoltre rivelata la presenza di una relazione continua tra escrezione urinaria di albumina e mortalità cardiovascolare nella popolazione generale**.**
Anche nei pazienti non diabetici la microalbuminuria ha dimostrato di essere associata a un aumentato rischio di malattie cardiovascolari.
Di recente l'American Heart Association e la National Kidney Foundation hanno emesso uno *statement* congiunto che consiglia di estendere la ricerca dei segni di un danno renale cronico a tutte le categorie di pazienti a rischio (tabella 10). Anche le nuove Linee guida ESH/ESC richiedono la ricerca degli stessi marker in tutti i soggetti ipertesi.

Esame completo delle urine

La presenza di proteinuria all'esame delle urine può essere un segno importante di compromissione renale ed è considerata una condizione clinica associata. Se la proteinuria è assente è poco probabile che l'ipertensione sia secondaria a una causa renale parenchimale. Tuttavia la proteinuria non è sempre indicativa di una possibile patologia parenchimale renale, ma può al contrario essere il risultato dell'aumento della pressione di filtrazione glomerulare secondaria all'HT. L'alterazione urinaria è quindi dovuta a fattori di natura emodinamica ed è suscettibile di completa scomparsa con la riduzione della PA.

Tabella 9. Confronto tra le metodiche usate per il rilievo clinico di microalbuminuria

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

Tabella 10. Attuali raccomandazioni dell'American Heart Association e National Kidney Foundation

CHI sottoporre a screening per danno renale cronico: tutti i pazienti con malattia cardiovascolare, includendo:

- cardiopatia ischemica;
- insufficienza cardiaca;
- diabete;
- ipertensione.

COME effettuare lo screening per danno renale cronico:

- misurare il rapporto albumina/creatinina su un campione di urine qualunque (meglio sulle urine del mattino). Se il rapporto è >30 mg/g ripetere l'esame nei successivi 3 mesi (la raccolta delle 24 ore non è necessaria per lo screening);
- misurare la creatinina sierica e calcolare la GFR (se la stima è <60 mL/min per 1,73 m^2, ripetere nei successivi 3 mesi).

L'ipertensione nefrovascolare puo' invece presentarsi con un normale esame delle urine. Una leucocituria isolata può essere l'unico reperto di una nefropatia interstiziale che puo' avere una patogenesi su base infettiva (da ricercare con esami colturali delle urine), metabolica (gotta, calcolosi da ossalati, cause di ipercalcemia), o legata alla assunzione di farmaci (nefropatie da analgesisici). Se invece è presente ematuria associata a cilindri di tipo granuloso o eritrocitario la sede del danno è più probabilmente glomerulare.

Esami strumentali

Esami di routine

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

Esami raccomandati

È indicato un ulteriore approfondimento con l'esecuzione di altri test 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 questo caso gli elementi che si ricercano potranno essere di supporto per la decisione di iniziare il trattamento e per la scelta del farmaco. Anche se questi esami non sono considerati di routine, le Linee guida ESH/ESC come test raccomandati indicano i seguenti esami:

- ecocolordoppler cardiaco;
- ecocolordoppler carotideo;
- esame del *fundus oculi;*
- proteinuria quantitativa (se lo stick per la microalbuminuria è positivo);
- curva da carico del glucosio (se glicemia a digiuno >100 mg/dL);
- monitoraggio pressorio delle 24 ore e misurazione domiciliare della pressione arteriosa;
- indice di Winsor (pressione arteriosa agli arti inferiori/pressione arteriosa agli arti superiori);
- misurazione della velocità dell'onda di polso (se c'è disponibilità).

Esami di approfondimento

Altri esami di approfondimento possono essere impiegati per la ricerca di danno cerebrale, cardiaco, renale, vascolare o nei casi di sospetta ipertensione secondaria (tabella 11).

Considerazioni sugli esami strumentali

Cardiopatia ipertensiva

L'ipertrofia miocardica è considerata segno di danno d'organo. La presenza di ipertrofia ventricolare sinistra è fortemente associata a un aumento della morbilità (RR 2,3) e della mortalità cardiovascolare (RR 2,5). Un pregresso infarto miocardico, l'angina, l'essere stato sottoposto a una procedura di rivascolarizzazione (angioplastica o by pass aortocoronarico) o la presenza di scompenso cardiaco costituiscono invece condizioni cliniche associate che pongono il paziente in una categoria di rischio elevato o molto elevato.

Tabella 11. Test diagnostici per accertare un'eziologia secondaria dell'ipertensione

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

Elettrocardiogramma

Nella ricerca del danno d'organo l'elettrocardiogramma deve essere eseguito di routine nel paziente iperteso, perchè può mettere in evidenza l'eventuale presenza di difetti di conduzione o di aritmie, di ischemia e di ipertrofia ventricolare sinistra tramite la positività di predittori indipendenti di eventi cardiovascolari come i criteri di Sokolow-Lyons (SV1 + RV5oRV6 >38 mm) o l'indice di Cornell modificato (indice di Cornell x durata QRS) >2.440 mm/ms. L'elettrocardiogramma rivela anche la presenza di segni di sovraccarico (*strain*) ventricolare sinistro, che hanno valore predittivo per eventi cardiovascolari.

Ecocolordoppler cardiaco

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

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

La valutazione ecocardiografica essenziale comprende: la **misurazione degli spessori** del set-

to interventricolare (valore normale 9±2 mm) e della parete posteriore (valore normale 9±2 mm) e del diametro tele diastolico (valore normale 47±6 mm), il **calcolo della massa ventricolare sinistra** indicizzata per la superficie corporea (g/m^2). È stato rilevato un rapporto direttamente proporzionale tra indice di massa ventricolare sinistra e rischio cardiovascolare (>125 g/m^2 per gli uomini e di 110 g/m^2 per le donne).
In presenza di un aumento della massa ventricolare sinistra, si può **classificare il tipo di ipertrofia** in base a due indici:

- **RWT** (Relative Wall Thickness*)* è il rapporto tra lo spessore della parete posteriore (PWT) più lo spessore del setto interventricolare (IVS) e il diametro tele-diastolico della cavità ventricolare sinistra (LVDD) secondo la formula RWT =(IVS+PWT)/LVIDD (valori normali <0,45)*;*
- **LVIDDI** *(*Left Ventricular Internal Diastolic Diameter Index*)* è il diametro ventricolare sinistro telediastolico indicizzato per la superficie corporea (valori normali <3,1 cm/m^2 nell'uomo e <3,2 cm/m^2 nella donna).

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

- concentrica se è presente un aumento del RWT (>0,45) senza ipertrofia settale asimmetrica;
- eccentrica non dilatata quando sono presenti:
  - normale RWT (<0,45)
  - normale LVIDDI (<3,1 cm/m^2 nell'uomo e <3,2 cm/m^2 nella donna);
- eccentrica dilatata quando sono presenti:
  - normale RWT (<0,45)
  - aumentato LVIDDI (>3,1 cm/m^2 nell'uomo e >3,2 cm/m^2 nella donna).

L'ipertrofia è considerata adeguata quando lo stress parietale telesistolico è inferiore a 90 kdynes/cm^2.
L'ecocardiogramma permette inoltre una valutazione della **funzione diastolica**, che risulta alterata già prima che sia evidente un incremento della massa ventricolare. Circa due terzi degli ipertesi hanno alterazioni della funzione diastolica con una buona funzione sistolica.
La funzione diastolica può essere studiata all'ecocardiogramma misurando il rapporto tra le velocità di flusso transmitralico in fase protodiastolica durante la prima fase del riempimento ventricolare al momento dell'apertura della valvola mitrale (onda E) e in fase telediastolica durante la fase di riempimento ventricolare legata alla contrazione atriale (onda A). Normalmente il rapporto E/A è >1 ma se le pareti del ventricolo divengono più rigide (aumentata rigidità e quindi ridotta *compliance*) il rapporto può invertirsi perché la velocità di flusso transmitralico diviene più alta al momento della sistole atriale. Questo pattern, denominato da alterato rilasciamento ventricolare, è la prima manifestazione della cardiopatia ipertensiva e si associa a un riempimento ventricolare prevalentemente in telediastole. È fondamentale sottolineare l'importanza della ricerca dei pattern di disfunzione diastolica negli ipertesi specie negli anziani. Infatti, se il ventricolo è rigido e diviene maggiormente significativa la quota di riempimento diastolico legata alla contrazione atriale, può insorgere dispnea da sforzo anche in pazienti che non hanno evidenza di disfunzione sistolica. Alcuni dati riportano che circa il 40% degli epi-

sodi di scompenso cardiaco sono associati a una disfunzione diastolica con funzione sistolica conservata.
Infine, l'ecocardiogramma fornisce informazioni sulla presenza di eventuali **difetti regionali della contrazione ventricolare** dovuti a ischemia o a un pregresso infarto.

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

Retinopatia
L'esame del *fundus oculi* è raccomandato in tutti i pazienti ipertesi (vedi pag. 24). La presenza di una retinopatia stadio I-II non aiuta nella stratificazione del rischio e quindi non è più considerata indicativa di danno d'organo.
La presenza di una retinopatia avanzata (stadi III-IV), con emorragia, essudati e papilledema è invece un segno di emergenza ipertensiva (ipertensione maligna) ed è quindi considerata una condizione clinica associata**.**

Vasculopatia cerebrale
Il rilievo obiettivo di un soffio carotideo ha un elevato valore prognostico, in quanto indica un maggior rischio di infarto e morte cardiovascolare. La presenza di un soffio carotideo si associa nel 40% dei casi alla presenza di stenosi maggiore del 70% di una o più arterie coronarie, nel 46% dei casi alla presenza di una lieve-moderata aterosclerosi coronarica e solo nel 14% dei casi le arterie coronarie sono normali. Anche in assenza di sintomatologia clinica coronarica il 25-60% dei pazienti con carotidopatia ha un test provocativo positivo per ischemia miocardica o ha una evidenza angiografica di grave aterosclerosi coronarica.
L'esame ecografico doppler delle arterie carotidi con la misurazione dello spessore intima media e la rivelazione di placche aterosclerotiche ha ripetutamente dimostrato di predire sia lo stroke sia l'infarto del miocardio (www.dableducational.com). La relazione tra spessore dell'intima media a livello della carotide ed eventi cardiovascolari è continua, ma è stato scelto il limite di 0,9 mm come indice di danno d'organo. La presenza di **placche ateromasiche** o di un **ispessimento vasale** all'ecografia vascolare-arterioso (indice di spessore medio intimale carotideo, IMT >0,9 mm) sono pertanto indice di **danno d'organo**.
Un pregresso **attacco ischemico transitorio** (**TIA)** e/o **stroke** rappresentano **condizioni cliniche associate** e pongono il paziente in una fascia di rischio elevata o molto elevata. I pazienti con TIA presentano un rischio a 5 anni del 21% di infarto del miocardio e morte improvvisa e un rischio di stroke tra il 7% e il 12% nel primo anno e fra il 4% e il 7% per ogni anno nei successivi 5 anni. L'ictus ischemico globalmente considerato nei suoi sottotipi (ictus atero trombotico, lacunare, cardioembolico) presenta una mortalità a 30 giorni oscillante tra il 10% e il 15%

circa. Per quanto riguarda la prognosi a lungo termine la mortalità a 1 anno dei pazienti con ictus ischemico è pari a circa il 30% mentre la frequenza di recidive è tra il 10% e il 15% nel primo anno e tra il 4% e il 9% nei primi 5 anni dopo l'evento iniziale. Nello studio FRAMINGHAM la sopravvivenza a 10 anni nei pazienti con ictus e TIA è stata del 35% e la presenza di insufficienza cardiaca e malattia coronarica si sono rivelati i più potenti predittori di mortalità.
La TC del cranio è utile nella valutazione globale del paziente con fattori di rischio per malattie cerebrovascolari e con storia di pregressi TIA e/o stroke. Nel caso di pazienti con un unico episodio di TIA o ictus la TC può documentare la presenza di una lesione, la natura ischemica di questa, la sede, l'estensione e la congruità con la presentazione clinica del paziente. In conclusione, nei pazienti con storia di episodi di TIA e/o ictus la tomografia computerizzatata è indicata per quantificare il danno effettivo di perdita tissutale, sotto forma di lacune, infarti e atrofia cerebrale.
La risonanza magnetica nucleare (RMN) è superiore alla TC nel rilevare la presenza di infarti silenti, la maggior parte dei quali sono localizzati in sede sottocorticale (infarti lacunari). Inoltre, rispetto alla TC offre il vantaggio di una migliore visualizzazione della fossa cranica posteriore, con maggiore capacità di visualizzare lesioni del tronco-encefalo. Deve però essere ricordata l'impossibilità all'esecuzione di RMN in pazienti portatori di pacemaker, protesi e clip metalliche e per la scarsa disponibilità di tali apparecchi e gli elevati costi dell'esame.

Vasculopatia periferica

Il riscontro di un'arteriopatia periferica deve essere considerata come una **condizione clinica associata.** Per la ricerca di arteriopatia periferica il metodo più semplice e meno costoso è la valutazione dell'indice caviglia/braccia, che ha dimostrato di fornire anche importanti dati prognostici. Tale indice si rileva misurando la pressione sistolica a entrambe le braccia e la pressione sistolica a livello dei polsi periferici pedidii e tibiali posteriori. Il valore normale equivale a un rapporto maggiore di 0,90. Un rapporto inferiore a 0,40 indica un'ostruzione severa.
La mortalità nei pazienti con arteriopatia periferica a 5 anni è del 30% e del 75% a 15 anni. In oltre il 90% dei casi tali morti sono dovute a infarto del miocardio o stroke. La presenza di arteriopatia periferica aumenta il rischio relativo di morte per malattia coronarica di 6,6 volte e il rischio di morte vascolare di 5,9 volte rispetto alla popolazione generale. Tali dati fanno comprendere che il paziente con arteriopatia periferica meriti un'attenta ricerca mediante test provocativi di ischemia miocardica inducibile.

Approccio terapeutico

Quando iniziare il trattamento antipertensivo

Per decidere quando iniziare il trattamento antipertensivo (tabella 12), è necessario considerare due elementi essenziali:

- i livelli di pressione sistolica e diastolica (tabella 1);
- il livello del rischio cardiovascolare globale (tabella 2).

Tabella 12. Quando iniziare il trattamento ipertensivo (Comitato per la stesura delle Linee guida dell'ESH/ESC 2007)

Altri fattori di rischio, danno d'organo o patologia	Pressione arteriosa (mmHg)				
	Normale (PAS =120-129 o PAD =80-84)	Normale - alta (PAS =130-139 o PAD =85-89)	Grado 1 (PAS =140-159 o PAD =90-99)	Grado 2 (PAS =160-179 o PAD =100-109)	Grado 3 (PAS >180 o PAD >110)
Nessun fattore di rischio aggiunto	Nessun intervento	Nessun intervento	Modifiche stile di vita per diversi mesi, Poi TP farmacologica se PA non controllata	Modifiche stile di vita per diversi mesi, Poi TP farmacologica se PA non controllata	Modifiche stile di vita per diversi mesi + TP farmacologica immediata
1-2 fattori di rischio aggiunti	Modifiche stile di vita	Modifiche stile di vita	Modifiche stile di vita per diversi mesi, Poi TP farmacologica se PA non controllata	Modifiche stile di vita per diversi mesi, Poi TP farmacologica se PA non controllata	Modifiche stile di vita per diversi mesi + TP farmacologica immediata
≥3 fattori di rischio, syndrome metabolica, danno d'organo	Modifiche stile di vita	Modifiche stile di vita; valutare TP farmacologica	Modifiche stile di vita; valutare TP farmacologica	Modifiche stile di vita; valutare TP farmacologica	Modifiche stile di vita per diversi mesi + TP farmacologica immediata
Diabete	Modifiche stile di vita	Modifiche stile di vita + TP farmacologica			
Malattia CV o renale	Modifiche stile di vita per diversi mesi + TP farmacologica immediata	Modifiche stile di vita per diversi mesi + TP farmacologica immediata	Modifiche stile di vita per diversi mesi + TP farmacologica immediata	Modifiche stile di vita per diversi mesi + TP farmacologica immediata	Modifiche stile di vita per diversi mesi + TP farmacologica immediata

La tempestività dell'intervento terapeutico dipende dal livello di rischio cardiovascolare totale. Quando i valori pressori sono nei range normale-alto (130-139/85-89 mmHg), la decisione relativa al trattamento farmacologico dovrebbe dipendere dal rischio del soggetto.
In caso di ipertensione grado 1, 2 e 3 sono raccomandate le modifiche dello stile di vita non appena viene posta diagnosi di ipertensione o esiste il sospetto.
Il trattamento farmacologico dovrebbe essere iniziato immediatamente nei pazienti ipertesi di grado 3, così come nei grado 1 e 2 in presenza di un profilo di rischio cardiovascolare elevato o molto elevato. Nell'ipertensione di grado 1 e 2, con un rischio cardiovascolare moderato, la terapia farmacologica dovrebbe essere posticipata di qualche settimana e addirittura di qualche mese in caso di ipertensione di grado 1 (Comitato per la stesura delle Linee guida dell'ESH/ESC 2007), in assenza di altri fattori di rischio (rischio aggiunto basso).
In questi pazienti il mancato controllo pressorio dopo l'impostazione di misure non farmacologiche richiede l'intervento di terapie farmacologiche. In presenza di diabete, storia di malattia coronarica, cerebrovascolare o vascolopatia periferica, i trial clinici hanno dimostrato che il trattamento antipertensivo si associa a una riduzione di eventi fatali e non fatali.

Obiettivi del trattamento

L'obiettivo primario del trattamento del paziente iperteso è quello di ottenere la massima riduzione del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare a lungo termine. Questo obiettivo richiede il trattamento di tutti i fattori di rischio identificabili e reversibili, che comprendono il fumo, la dislipidemia, l'obesità addominale o il diabete, un trattamento appropriato delle condizioni cliniche associate, nonché il trattamento degli elevati valori pressori (Verdecchia 2007).
Nei pazienti diabetici e in quelli con rischio cardiovascolare elevato o molto elevato o in presenza di condizioni cliniche associate (ictus, infarto del miocardio, danno renale e proteinuria), la pressione arteriosa dovrebbe essere ridotta a valori inferiori ai 130/80 mmHg.

Obiettivi pressori nella popolazione generale

È raccomandabile che in tutti i pazienti ipertesi la pressione arteriosa sia ridotta a valori inferiori a 140/90 mmHg e che valori più bassi possano essere un obiettivo terapeutico da perseguire se ben tollerati. L'indicazione a raggiungere target pressori inferiori a 140/90 mmHg si basa su ben documentate evidenze. Tra queste lo studio FEVER (Liu 2005) mostra come nei pazienti ipertesi randomizzati al trattamento attivo, in cui i valori pressori erano pari a 138,1/82,3 mmHg, l'incidenza di ictus, eventi coronarici e mortalità cardiovascolare è risultato inferiore del 28% rispetto al gruppo in terapia con placebo con pressione arteriosa pari a 141,6/83,9 mmHg.

Modifiche dello stile di vita

Le modifiche dello stile di vita dovrebbero essere istituite in tutti i pazienti, compresi i pazien-

ti che richiedono un trattamento farmacologico (Comitato per la stesura delle Linee guida dell'ESH/ESC 2007). La finalità è quella di ridurre la pressione arteriosa e modulare gli altri fattori di rischio riducendo il numero e la posologia dei farmaci antipertensivi da utilizzare. Le modifiche dello stile di vita dovrebbero essere consigliate anche ai soggetti con pressione arteriosa normale-alta e con fattori di rischio associati per ritardare la comparsa di uno stato ipertensivo. Essi includono:

- abolizione del fumo;
- calo ponderale;
- riduzione dell'eccesso di consumo alcolico;
- esercizio fisico;
- riduzione del consumo di sodio nella dieta;
- incremento dell'apporto di frutta e verdura e riduzione della quantità di grassi alimentari e in particolare di grassi saturi.

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

Trattamento farmacologico

Scelta del farmaco

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

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

I **betabloccanti** non hanno effetti in termini di protezione cerebrovascolare, nonostante gli esiti favorevoli sugli eventi coronarici morbosi e mortali. Pertanto, i betabloccanti sono consigliati per iniziare la terapia antipertensiva nel paziente con storia di angina pectoris, scompenso cardiaco e recente infarto, e cioè le principali complicanze dello stato ipertensivo.
Nel paziente con sindrome metabolica o ad alto rischio di diabete sono sconsigliati, specie se associati con diuretici, in quanto inducono un aumento del peso corporeo e hanno effetti sfavorevoli sul metabolismo glicolipidico. I betabloccanti di nuova generazione, come il carvedilolo e il nebivololo, dimostrano un minor effetto diabetogeno. È stato dimostrato che anche gli alfa1-bloc-

canti e i farmaci che agiscono a livello centrale (agonisti dei recettori adrenergici alfa2 e dei recettori imidazolici I_2) hanno una comprovata efficacia antipertensiva associata a effetti metabolici favorevoli. I bloccanti alfa-1 dovrebbero essere impiegati nei pazienti ipertesi con ipertrofia prostatica benigna, nei quali riducono anche la ritensione urinaria
Poichè nella stragrande maggioranza dei pazienti è necessario l'impiego di due o più farmaci antipertensivi in associazione per raggiungere il goal pressorio, non risulta utile sul piano pratico definire quale sia la classe di farmaci di prima scelta terapeutica. Tuttavia, i farmaci possiedono un profilo di tollerabilità diverso, che può variare da paziente a paziente. La scelta del farmaco si basa su una serie di considerazioni:

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

Sono da preferire farmaci o formulazioni a lunga durata d'azione che in mono-somministrazione quotidiana sia in grado di garantire un'efficacia terapeutica lungo tutto l'arco delle 24 ore. Questo permette di ridurre la variabilità pressoria. La scelta dello schema iniziale deve basarsi sugli effetti collaterali in quanto possono essere causa importante di non *compliance* terapeutica. Inoltre, la semplificazione dello schema terapeutico si riflette positivamente sulla *compliance* del paziente alla terapia.
Per evitare alcuni effetti classe-specifici e garantire la qualità della vita dei pazienti, si dovrebbe essere pronti a modificare la posologia o il tipo di farmaco. Gli effetti collaterali di alcuni farmaci, quali diuretici tiazidici, betabloccanti e calcio-antagonisti, sono dose-dipendenti. Non è questo il caso di ACE-inibitori e dei bloccanti recettoriali dell'angiotensina.

Monoterapia

La monoterapia antipertensiva prevede l'utilizzo di un singolo farmaco da utilizzare inizialmente a basso dosaggio per poi raggiungere il dosaggio pieno.
La monoterapia rappresenta la scelta terapeutica iniziale in presenza di **valori pressori moderatamente aumentati** con un **profilo di rischio cardiovascolare totale basso o moderato**.
Qualsiasi sia il farmaco scelto, la monoterapia permette di ridurre i valori pressori solo in un numero limitato di soggetti ipertesi. Se la pressione arteriosa non è ben controllata è possibile:

- aumentare il dosaggio

oppure

- instaurare una terapia sequenziale, aggiungendo un farmaco di un'altra classe. Questo approccio terapeutico, definito monoterapia sequenziale, anche se ha un tasso di *responder* (cioè la per-

centuale di pazienti che presentano una riduzione pressoria sisto-diastolica ≥20 e ≥10 mmHg) di circa il 50% col raggiungimento dell'obiettivo pressorio in non più del 20-30% degli ipertesi, offre il vantaggio di identificare il composto a cui il singolo paziente risponde nel miglior dei modi in termini sia di efficacia sia di tollerabilità. Purtroppo questo approccio risulta di difficile attuazione, poichè riduce la *compliance* del paziente stesso alla terapia e ritarda il raggiungimento del target pressorio desiderato nei pazienti ad alto rischio.

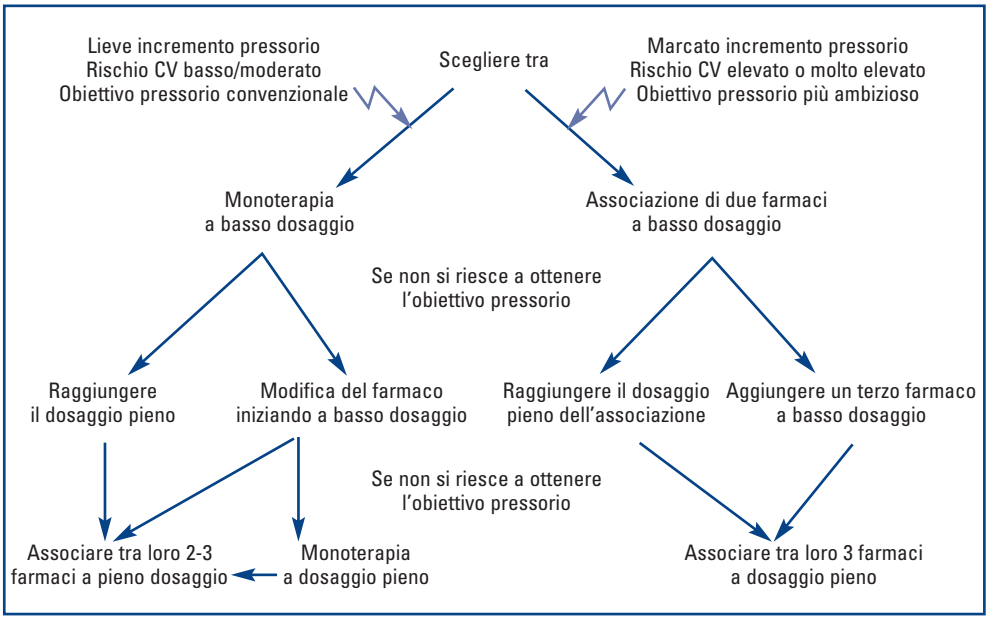
Terapia combinata

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

I **vantaggi** della terapia associativa sono (Calhoun 2008):

- permette l'uso di due farmaci a basso dosaggio ritardando in questo modo la comparsa degli effetti collaterali;
- evita le frustrazioni legate alla ricerca di una monoterapia efficace nei pazienti con valori pressori molto elevati e con danno d'organo;
- grazie all'uso di associazioni precostituite (che includono due farmaci in una compressa), è possibile semplificare lo schema terapeutico e aumentare la *compliance* alla terapia;

Figura 2. Criteri di scelta tra monoterapia e terapia di associazione (Comitato per la stesura delle Linee guida dell'ESH/ESC 2007)



- favorisce il raggiungimento di un adeguato controllo pressorio in un tempo più breve, obiettivo molto importante nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato.

Gli **svantaggi** della terapia associativa sono invece:

- il rischio di somministrare al paziente un farmaco di cui non ha bisogno;
- la riduzione della *compliance* allo schema terapeutico.

Per quanto riguarda invece le **strategie di combinazione**, i farmaci antipertensivi appartenenti alle diverse classi farmacologiche possono essere associati tra loro se:

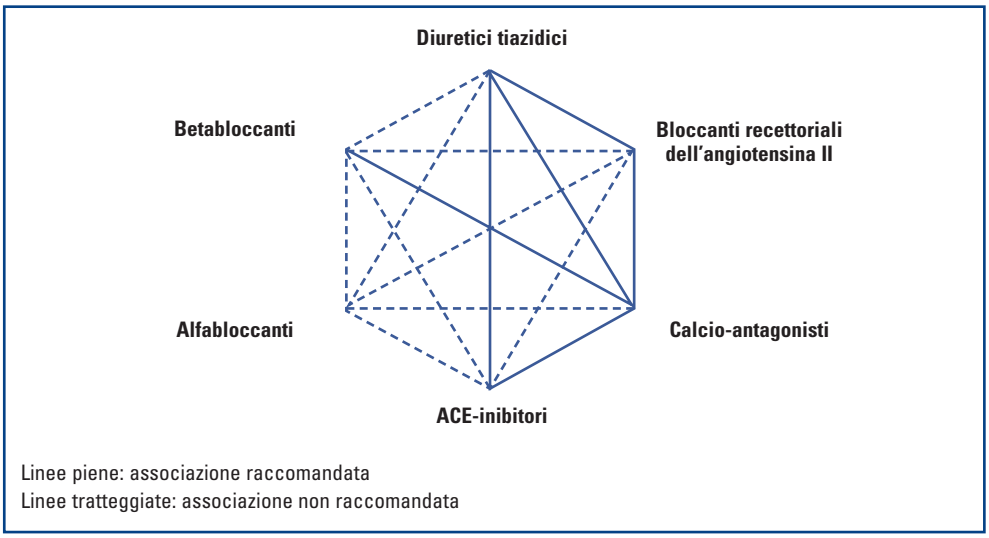
- presentano meccanismi d'azione diversi e complementari;
- se l'effetto antipertensivo dell'associazione è superiore a quello dei singoli composti;
- se presentano un buon profilo di tollerabilità e meccanismi complementari d'azione in grado di ridurre al minimo gli effetti collaterali dei due farmaci.

Le associazioni tra due farmaci che nei trial clinici si sono rivelate dotate di maggior efficacia e tollerabilità sono (figura 3):

- **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;**
- **betabloccanti + calcio-antagonisti (diidropiridinici).**

L'associazione betabloccante + diuretici tiazidici è stata ben definita nei suoi effetti e impiegata nei trial finalizzati a paragonare gli effetti del trattamento attivo nei confronti del placebo. Que-

Figura 3. Possibili combinazioni tra diverse classi di farmaci antipertensivi (Mancia 2007)



Linee piene: associazione raccomandata
Linee tratteggiate: associazione non raccomandata

Tabella 13. Controindicazioni assolute e relative dei farmaci antipertensivi (Mancia 2007)

	Controindicazioni assolute	Controindicazioni relative
Diuretici tiazidici	Gotta	Sindrome metabolica Intolleranza glucidica Gravidanza
Betabloccanti	Asma Blocco atrioventricolare (grado 2 o 3)	Vasculopatia periferica Sindrome metabolica Intolleranza glucidica BPCO
Calcio-antagonisti (diidropiridinici)		Tachiaritmie Scompenso cardiaco
Calcio-antagonisti (verapamil, diltiazem)	Blocco atrioventricolare (grado 2 o 3) Scompenso cardiaco	
ACE-inibitori	Gravidanza Edema angioneurotico Iperkalemia Stenosi bilaterale arterie renali	
Sartani	Gravidanza Iperkalemia Stenosi bilaterale arterie renali	
Diuretici (antialdosteronici)	Insufficienza renale Iperkalemia	

sta associazione è però causa di effetti metabolici sfavorevoli, e perciò non può essere impiegata nei pazienti con sindrome metabolica.

Indicazioni alla scelta razionale del farmaco appropriato in particolari condizioni cliniche (tabella 14)

Diabete mellito

È stato dimostrato che la coesistenza di ipertensione e diabete (di tipo 1 e 2) incrementa in modo considerevole lo sviluppo di danno d'organo sistemico e renale, l'incidenza di ictus e malattia coronaria, 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. Il trattamento farmacologico dovrebbe essere iniziato anche quando i valori pressori sono nel range normale-alto.

L'obiettivo del trattamento è il raggiungimento di valori pressori <130/80 mmHg. Per raggiungere questo obiettivo è spesso necessario ricorrere a terapia di associazione. Il trattamento di associazione dovrebbe includere un bloccante del sistema renina-angiotensina, che dovrebbe rap-

presentare il farmaco di scelta in caso di monoterapia, considerando anche il suo effetto di nefroprotezione.
La **microalbuminuria** è un marker precoce di disfunzione renale e una spia di un aumentato rischio cardiovascolare. Esso rappresenta un'indicazione all'impiego della terapia farmacologica antipertensiva, anche in presenza di valori pressori normali-alti.
I farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina svolgono importanti effetti antiproteinurici in quanto sono in grado di ritardare la progressione della nefropatia. Questi farmaci dunque rappresentano la prima scelta terapeutica.
I betabloccanti e i diuretici tiazidici non rappresentano i farmaci di prima scelta poiché peggiorano il grado di insulino-resistenza e determinano un incremento del numero o della posologia dei farmaci antidiabetici utilizzati.
Nei pazienti con **sindrome metabolica** o ad alto rischio di diabete, i betabloccanti, specie se associati a diuretico, non dovrebbero essere prescritti in quanto potrebbero peggiorare il metabolismo glicolipidico.
Queste considerazioni tuttavia non riguardano necessariamente i betabloccanti di nuova generazione, come il carvedilolo e il nebivololo, che rispetto ai classici betabloccanti dimostrano un minor effetto diabetogeno.

Patologie cerebrovascolari

Nei soggetti con storia di ictus o attacco ischemico transitorio, la terapia antipertensiva è in grado di ridurre drasticamente le recidive di ictus e il rischio di eventi cardiaci associati. I benefici del trattamento antipertensivo si evidenziano nei pazienti con valori pressori nel range normale-alto. L'obiettivo terapeutico è raggiungere valori pressori <130/80 mmHg.
I risultati dei trial clinici suggeriscono che i benefici della terapia sono legati alla riduzione pressoria. La stragrande maggioranza delle informazioni riguardano 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 la presenza di elevati valori pressori si associa a una disfunzione cognitiva e che nei soggetti ipertesi o con storia di ipertensione è frequente il riscontro di diverse forme di demenza rispetto a quanto osservato nella popolazione normotesa. Lo stato iperteso provoca alterazioni del microcircolo, responsabili di infarti lacunari e di lesioni della sostanza bianca. La riduzione dei valori pressori ha effetto benefico in termini di riduzione dell'incidenza degli eventi ischemici acuti e di miglioramento delle prestazioni mnemoniche e cognitive. 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.

Malattia coronaria e scompenso cardiaco

Nei pazienti con pregresso infarto miocardico acuto (IMA) la somministrazione precoce di betabloccanti, ACE-inibitori o di sartani riduce la mortalità e le recidive di infarto. Questi effetti favo-

revoli sono imputati alle proprietà cardioprotettive di questi farmaci e in parte anche alla riduzione pressoria.
La terapia antipertensiva è risultata efficace anche nei pazienti ipertesi con malattia coronarica. Gli effetti favorevoli si manifestano con l'impiego di diverse associazioni farmacologiche e correlano con l'entità della riduzione pressoria ottenuta.
Sono stati evidenziati benefici anche in presenza di valori pressori inferiori a 140/90 mmHg o addirittura inferiori a 130/80 mmHg.
Il riscontro anamnestico di ipertensione è frequente nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio, anche se i valori pressori sono spesso ridotti a causa della riduzione della gittata cardiaca.
La terapia dovrebbe includere diuretici tiazidici e dell'ansa in aggiunta a betabloccanti, ACE-inibitori, sartani e/o antialdosteronici in varia associazione tra loro in rapporto alla tipologia dei pazienti. I calcio-antagonisti dovrebbero essere evitati se non per controllare la sintomatologia anginosa.
Nei pazienti con storia di ipertensione non è infrequente il riscontro di una disfunzione diastolica del ventricolo sinistro. Tale riscontro si associa a una prognosi sfavorevole. Non sono al momento disponibili informazioni evidence-based sulla terapia più efficace in caso di disfunzione diastolica.

Fibrillazione atriale

L'ipertensione arteriosa rappresenta uno dei principali fattori di rischio per la comparsa di fibrillazione atriale (FA). Questa patologia aritmica aumenta il rischio di eventi cardiovascolari morbosi e mortali di 4-5 volte, con incremento del rischio embolico.
L'aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro e della massa ventricolare sinistra sono fattori di rischio indipendenti per l'insorgenza di nuovi casi di FA. I pazienti ipertesi che presentano 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 si possono verificare più spesso quando la pressione sistolica è superiore a 140 mmHg.
Una metanalisi degli studi di prevenzione primaria e secondaria delle FA ha documentato che i bloccanti recettoriali dell'angiotensina e gli ACE-inibitori riducono l'incidenza di recidive sia nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica sia in quelli con insufficienza cardiaca.

Nefropatia non diabetica

Prima che fosse disponibile la terapia antipertensiva l'ipertensione arteriosa essenziale conduceva il paziente verso disfunzione renale fino all'insufficienza renale cronica.
Con l'introduzione nella pratica clinica della stima del filtrato glomerulare o della *clearence* della creatinina è stato possibile seguire con più precisione la funzione renale nei pazienti ipertesi individuando un danno renale precoce.
Si raccomanda di ridurre la pressione a valori pari a 120/80 mmHg nei pazienti nefropatici, in particolare se presente proteinuria.
Il blocco farmacologico del sistema renina-angiotensina è efficace nel ritardare la comparsa di insufficienza renale terminale.
La terapia antipertensiva dovrebbe essere intensificata anche una volta raggiunto l'obiettivo pressorio se persistono valori di proteinuria superiori al grammo/die (o >1 g/g creatinina).

Tabella 14. Farmaci di scelta nella terapia antipertensiva

Condizione clinica	Farmaci antipertensivi
Danno d'organo subclinico	
Ipertrofia ventricolare sinistra	ACE-inibitori, calcio-antagonisti, sartani
Aterosclerosi asintomatica	Calcio-antagonisti, ACE-inibitori
Microalbuminuria	ACE-inibitori, sartani
Danno renale	ACE-inibitori sartani
Eventi patologici	
Pregresso ictus	Qualsiasi farmaco con efficacia antipertensiva
Pregresso IMA	Betabloccanti, ACE-inibitori, sartani
Angina pectoris	Betabloccanti, calcio-antagonisti
Scompenso cardiaco	Diuretici, betabloccanti, ACE-inibitori, sartani, antialdosteronici
Fibrillazione atriale • parossistica • stabile	 Sartani, ACE-inibitori Betabloccanti, calcio-antagonisti non diidropiridinici
Insufficienza renale/proteinuria	ACE-inibitori,bloccanti del recettore dell'angiotensina II, diuretici d'ansa
Vasculapatia periferica	Calcio-antagonisti
Condizioni particolari	
Ipertensione sistolica isolata (anziano)	Diuretici, calcio-antagonisti
Sindrome metabolica	ACE-inibitori, sartani, calcio-antagonisti
Diabete mellito	ACE-inibitori, sartani
Gravidanza	Calcio-antagonisti, metildopa, betabloccanti
Razza nera	Diuretici, calcio-antagonisti

Alcune considerazioni sui farmaci antipertensivi

Associazioni 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. Ciò vale particolarmente per l'associazione tra:

- 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;
- betabloccanti + calcio-antagonisti (diidropiridinici).

Sebbene limiti la flessibilità di modulare la posologia dei farmaci, la posologia fissa della terapia

di associazione consente di ridurre il numero di compresse da assumere, aumentando così la compliance terapeutica (Mancia 2007). 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.
Lo studio ACCOMPLISH (Jamerson 2008), iniziato nel 2007, ha confrontato gli effetti di una terapia iniziale di associazione fissa tra ACE-inibitore e calcio-antagonista o diuretico sugli eventi cardiovascolari in una vasta popolazione. I suoi risultati hanno documentato la superiorità (statisticamente significativa) dell' associazione benazepril-amlodipina contro benazepril-diuretico.
Le ultime Linee guida internazionali ESH/ESC suggeriscono di poter iniziare il trattamento dell'ipertensione con associazioni precostituite. Il vantaggio primario delle associazioni precostituite, come provato da numerosi studi, è, oltre al costo, la maggiore *compliance* terapeutica.
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).
Sono numerosi in letteratura studi con importanti risultati: per esempio, Jamerson et al dimostrano che l'associazione tra amlodipina e benazepril è superiore a amlodipina da sola nel trattamento iniziale di pazienti ipertesi in classe II (Jamerson 2004).
Pimenta et al. hanno dimostrato la superiorità dell'associazione precostituita olmesartan/amlodipina sulla sola amlodipina nel trattamento dell'ipertensione iniziale (Pimenta 2008).
Inoltre, l'associazione perindopril/indapamide 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) (Dahlöf 2005a) e riducendo la microalbuminuria (studio PREMIER) (Wang 2008) in vaste coorti di pazienti; inoltre, l'associazione perindopril/indapamide protegge da tutte le complicanze microvascolari del diabete in maniera superiore a farmaci singoli come l'amlodipina (studio ADVANCE) (Patel 2007).

Nuovi farmaci: gli inibitori della renina

Aliskiren è stato il primo inibitore diretto della renina a essere introdotto in terapia.
Una metanalisi (Darren 2008) 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 sesso, età e rischio cardiovascolare: 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 ai sartani.
Sotto il profilo della sicurezza aliskiren è risultato generalmente ben tollerato e privo di gravi effetti collaterali in modo comparabile ai sartani (Darren 2008).
Uno di questi studi (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.

Un altro ancora (Birkenhager 2007) ha 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.
Lo studio di Andersen (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.
Lo studio AGELESS, eseguito su pazienti con età superiore ai 65 anni con ipertensione sistolica isolata, ha confermato l'efficacia di aliskiren rispetto a ramipril anche in questo gruppo di pazienti; inoltre l'associazione aliskiren/almodipina si è rivelata efficace e tollerabile (Duprez 2008).
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.
È stato valutato l'effetto di aliskiren sul rimodellamento miocardico in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra (Solomon 2008). Aliskiren ha ridotto l'ipertrofia tanto quanto il farmaco di riferimento (losartan), a parità di controllo pressorio.
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 aliskiren 150mg ha fornito effetti positivi in termini di marker neuroumorali (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 aliskiren 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 coronaria acuta, diabete mellito, ipertrofia ventricolare sinistra, ridotto filtrato renale, microalbuminuria e proteinuria franca, pregresso stroke o TIA). La farmacovigilanza, secondo il piano di monitoraggio dell'AIFA, deve focalizzarsi specialmente su alcuni effetti avversi di aliskiren, che sono conosciuti anche in altri farmaci che agiscono sull'asse renina-angiotensina, come l'angioedema, i disturbi muscolari e l'anemia, anche se finora nel corso degli studi clinici sono stati riportati solo pochi casi con aliskiren. Mancano inoltre studi a lungo termine che ne chiariscano gli effetti sulla sopravvivenza in pazienti con patologie cardiovascolari e renali. Tuttavia, è in corso un vasto programma di studi clinici controllati di lunga durata su un totale di oltre 35.000 pazienti per valutarne l'efficacia nello scompenso cardiaco cronico e acuto (studio ATMOSPHERE), nel diabetico ad alto rischio di eventi CV (studio ALTITUDE), nella sindrome coronaria acuta e nel paziente anziano.

Informazioni sui farmaci generici

Un farmaco generico è un medicinale 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).
In sintesi i farmaci equivalenti o generici devono avere le seguenti caratteristiche:

- non essere coperti da brevetto;
- avere lo stesso principio attivo del farmaco originatore;
- avere la stessa forma farmaceutica di somministrazione, cioè capsule o compresse o fiale o supposte;
- avere le stesse modalità di prescrizione (obbligo o meno di ricetta medica, rimborso da parte del SSN);
- avere lo stesso numero di unità posologiche o dosi unitarie per confezione (stesso numero di capsule o fiale in ogni confezione);
- la loro produzione deve essere sottoposta agli stessi controlli e alle stesse procedure di registrazione e vigilanza che il Ministero della salute riserva a tutte le specialità in commercio.

Per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio, le ditte produttrici di farmaci generici sono tenute a dimostrare che il loro farmaco è sostanzialmente simile per efficacia e sicurezza alla prima specialità medicinale registrata. Trattandosi dello stesso principio attivo, non è necessario ripresentare tutto il dossier di efficacia clinica già presentato per la registrazione iniziale, ma è sufficiente dimostrarne la bioequivalenza. Questo termine descrive farmaci che hanno una biodisponibilità simile in condizioni sperimentali simili (stessa velocità di assorbimento e stessa quota assorbita) rispetto alla specialità di riferimento. Avere la stessa AUC (area sotto la curva) è condizione necessaria, ma non sufficiente perché due medicinali siano definiti bioequivalenti. È necessario che anche C_{max} (concentrazione al picco) e T_{max} (tempo in cui si ha il picco delle concentrazioni plasmatiche) siano sovrapponibili. È di regola ammessa un'oscillazione tra 80% e 125% del prodotto di riferimento per AUC e C_{max}.

Per le considerazioni sopradette, 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.
Nel caso di sostituzione di un medicinale antipertensivo generico con un altro equivalente, il medico curante deve essere informato adeguatamente così come il paziente, al fine di comprendere un eventuale peggioramento del controllo dei valori pressori o una eccessiva riduzione della pressione arteriosa.

Ruolo attuale dei betabloccanti

Come dimostrano gli studi del US Carvedilol Program (Packer 1996) e gli studi CIBIS-2 e MERIT-HF (Lindhom 2006), i betabloccanti sono in grado di ridurre mortalità e ospedalizzazioni nei pazienti con scompenso cardiaco e sono diventati un componente cruciale del trattamento pazienti con insufficienza cardiaca (http://www.hypp.ac.uk/bhs/bp_monitors/automatic.htm, www.dableducational.com, Mengden 1998). Storicamente i farmaci betabloccanti sono sempre stati gli strumenti prediletti nella terapia della ipertensione essenziale; negli anni recenti, tuttavia, l'introduzione di nuove categorie di farmaci e la pubblicazione di numerosi studi di lunga durata ha messo in discussione la loro efficacia sotto il profilo rischio/beneficio nel caso dell'ipertensione arteriosa, tanto che l'uso di questi farmaci è oggetto di sempre più accesi dibattiti.

Betabloccanti nell'ipertensione: questioni aperte (Lindhom 2006, Bradley 2006)

Le nuove Linee guida per il trattamento dell'ipertensione del NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) e della British Hypertension Society (NICE/BHS 2006) non includono più i betabloccanti come farmaci di prima e di seconda scelta nella terapia farmacologica dell'ipertensione essenziale, una presa di posizione che ha sollevato scalpore e che non è stata condivisa da molti altri istituti e società scientifiche. Questa decisione è legata alla minore riduzione della pressione arteriosa e al più alto tasso di eventi cardiovascolari osservato nel braccio betabloccanti/diuretici dello studio ASCOTT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) (Dahlöf 2005b). Queste conclusioni sono basate su una metanalisi di confronti *head to head* eseguita dagli stessi autori BHS-NICE, che ha dimostrato minor efficacia dei betabloccanti rispetto ad altri trattamenti attivi nel ridurre l'incidenza di stroke. Si deve però tenere conto che in questo, come in altri trial, i betabloccanti sono stati usati in combinazione con i diuretici ed è quindi difficile discriminare tra effetti favorevoli e avversi dell'una o dell'altra classe.

Anche la metanalisi pubblicata nel 2005 da Lindholm et al. aveva dimostrato - sostanzialmente solo per l'atenololo - una maggiore incidenza di stroke, quando veniva utilizzato al posto di altri farmaci nei pazienti affetti da ipertensione essenziale. Gli autori sostengono che l'effetto subottimale dei betabloccanti nei pazienti ipertesi nella prevenzione di outcome cardiovascolari maggiori non era stato rilevato in esperienze precedenti sia perché i trial in cui erano confrontati "vecchi" e "nuovi" farmaci utilizzavano spesso nello stesso braccio diuretici o betabloccanti come comparatore, presupponendo effetti identici di queste due classi di farmaci sugli outcome cardiovascolari, sia perchè i megatrial basati su confronti tra betabloccanti e terapie alternative rappresentano esperienze di ricerca pubblicate solo negli ultimi anni (Lindholm 2005, Khan 2006).

Un'ulteriore metanalisi (Wiysonge 2007) ha analizzato 13 trial controllati per un totale di quasi 100.000 pazienti confermando che gli studi attualmente presenti in letteratura non supportano l'uso dei betabloccanti come farmaci di prima linea per l'ipertensione, per la debole riduzione dell'incidenza di stroke e di eventi cardiaci rispetto al placebo e per la peggiore sopravvivenza se comparati con altri farmaci antipertensivi (calcio-antagonisti, diuretici tiazidici e inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone). Tuttavia, in quasi tutti gli studi era utilizzato un farmaco vecchio, l'Atenololo, e non sono stati inclusi dati ottenuti con i composti di più recente introduzione.

Tuttavia, in altri trial i betabloccanti hanno rilevato un'efficacia non inferiore rispetto agli altri

trattamenti. Nell'International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH) (IPPPSH Collaborative Group 1985) e nel Heart Attack Primary Prevention in Hypertension (HAPPHY) (Wilhelmsen 1987), il numero di eventi cardiovascolari era pressochè analogo nella popolazione ipertesa trattata con betabloccanti e nella popolazione trattata con altri farmaci, mettendo in luce la non inferiorità di questa categoria di farmaci.
Inoltre, nello studio Swedish Trial in Old Patients II (STOP II), condotto su pazienti ipertesi di oltre 70 anni, il trattamento con betabloccanti portava alla stessa riduzione pressoria del trattamento con ACE-inibitori e calcio-antagonisti con sovrapponibile incidenza di eventi cardiovascolari (Hansson 1999).
Una piccola metanalisi (Van Bortel 2008) prende in considerazione numerosi piccoli studi eseguiti utilizzando uno dei nuovi betabloccanti, il nebivololo, un farmaco di terza generazione con una spiccata capacità antiossidante e vasodilatatrice (mediata dal rilascio di NO). I risultati cambiano completamente: il nebivololo è risultato più efficace degli ACE-inibitori nel ridurre la pressione arteriosa ed efficace quanto l'amlodipina e il losartan. Il numero di effetti collaterali è risultato inferiore al losartan e ai calcio-antagonisti. Nonostante l'apparente positività di questi dati, essi sono da considerare preliminari e, in ogni caso, non sono presenti ancora dati sull'outcome a lungo termine.
Molti dei dati negativi sui betabloccanti prima presentati sono derivati da metanalisi. I dati forniti delle metanalisi non possono fornire una risposta univoca, perchè le metanalisi sono analisi post hoc influenzate dalla scelta degli studi da includere (come sottolineato nelle stesse Linee guida ESH/ESC) (Mancia 2007), e vanno pertanto sempre analizzate in modo critico.
Tenuto conto di questi aspetti e sulla base dell'evidenza che la riduzione pressoria ha di per sè un ruolo fondamentale nella protezione degli eventi cardiovascolari (Turnbull 2003, Verdecchia 2005, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration 2007), le Linee guida della ESH/ESC continuano a mantenere il loro impiego nell'ipertensione (Mancia 2007). Inoltre, come ben noto, in alcune condizioni come il post infarto e la cardiopatia ischemica i betabloccanti hanno mostrato un notevole effetto protettivo, dovuto probabilmente anche alla loro efficacia antiaritmica, e le stesse Linee guida li considerano farmaci di scelta in queste condizioni.

Effetti avversi a lungo termine dei betabloccanti (Bradley 2006)

Betabloccanti e diuretici tiazidici, soli o in combinazione, sono da tempo sospettati di interazione sfavorevole sul metabolismo con peggioramento della sensibilità all'insulina e tolleranza al glucosio e peggioramento del profilo lipidico sierico. Questo a differenza di altri farmaci quali ACE-inibitori, bloccanti dei recettori dell'angiotensina II e calcio-antagonisti, che risultano metabolicamente neutri.
Per chiarire il ruolo dei betabloccanti nei soggetti ipertesi più giovani, negli studi ALPINE (Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation) (Lindholm 2003) e LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) (Gerdts 2009), è stata analizzata l'influenza del trattamento farmacologico sui parametri del metabolismo glicolipidico.
Nello **studio ALPINE** 392 pazienti con nuova diagnosi di ipertensione arteriosa, di età com-

presa tra 18 e 75 anni (media e mediana 55 anni), sono stati seguiti per un anno. Questi soggetti sono stati assegnati, random e in doppio cieco, al gruppo 1 (trattati con «vecchi farmaci», tiazidico 25 mg/die con aggiunta di atenololo 50-100 mg/die) oppure al gruppo 2 (trattati con «nuovi farmaci», candesartan, con aggiunta di felodipina 2,5-5 mg/die).
La riduzione dei valori pressori è stata analoga nei due gruppi. Tuttavia, i livelli a digiuno di glucosio, insulina e trigliceridi sono aumentati considerevolmente nei pazienti del gruppo 1, mentre sono rimasti inalterati nei soggetti con i farmaci più recenti. Nove pazienti hanno sviluppato diabete mellito durante il follow up, 8 nel gruppo 1 e uno nel gruppo 2 con una differenza percentualmente molto rilevante. In altri termini, trattando 28 pazienti per un anno con i farmaci più nuovi si evita un nuovo caso di diabete. La differenza tra i due gruppi è stata, a oggi, più accentuata nei pazienti sotto i 55 anni.
Nello **studio LIFE**, i pazienti sono stati randomizzati a un trattamento con atenololo o losartan e approssimativamente il 75% di soggetti di entrambi i gruppi assumeva anche idroclorotiazide. Nello studio, che ha coinvolto ipertesi più anziani (55-80 anni con età media 67 anni), il gruppo in terapia con atenololo ha sviluppato diabete nell'8% dei casi, rispetto al 6% del gruppo in terapia con Losartan e la differenza è statisticamente significativa.
Le osservazioni derivate dagli studi ALPINE e LIFE rappresentano un segnale di allarme meritevole di ulteriori analisi e discussioni.
Secondo le linee guida ESC/ESH i betabloccanti, specialmente se in combinazione con i diuretici, non dovrebbero essere usati in pazienti ipertesi con sindrome metabolica o ad alto rischio di diabete (Mancia 2007). Tuttavia, all'interno dei betabloccanti, i composti ad azione vasodilatante come il carvedilolo e il nebivololo sembrano avere minori effetti metabolici (Torp-Pedersen 2007). Rimane quindi da chiarire se i nuovi betabloccanti abbiano realmente minori effetti avversi sul profilo glicolipidico rispetto ai farmaci più datati: solo studi di lunga durata, oggi in corso, potranno fornirci la risposta.
A differenza degli altri farmaci antipertensivi, i betabloccanti mostrano spesso un effetto aggiuntivo bradicardizzante. Una recente revisione sistematica (Bangalore 2008) ha mostrato che, mentre nel post infarto e nello scompenso cardiaco una riduzione della frequenza cardiaca si associa a una maggiore sopravvivenza, nei pazienti solamente ipertesi una minore frequenza cardiaca ottenuta con i betabloccanti si associa con una minore sopravvivenza, per l'aumentata frequenza di stroke e infarti. Negli studi considerati il betabloccante usato era sempre l'atenololo, per cui non è possibile concludere se questo effetto negativo sia causato dall'atenololo in sè o dalla semplice riduzione della frequenza cardiaca. Di nuovo, solo studi sistematici sui nuovi composti potranno darci la risposta.
Le evidenze sopra riportate ridimensionano in parte le indicazioni d'uso dei betabloccanti nell'ipertensione essenziale. Tuttavia, le ultime Linee guida ESH/ESC considerano i betabloccanti come farmaci alla pari delle altre classi farmacologiche principali, con alcune specifiche situazioni (come la cardiopatia ischemica) in cui appaiono essere i farmaci di scelta preferenziale. Gli autori di queste Linee guida consigliano pertanto di analizzare criticamente la possibilità d'uso dei betabloccanti nel paziente iperteso, considerando tutti gli effetti benefici e negativi e adattando la scelta in base alla situazione di ogni singolo paziente.

Associazione ACE-inibitori + AT1-antagonisti: quale ruolo?

Nei pazienti che hanno malattia vascolare o diabete ad alto rischio, senza scompenso cardiaco, gli ACE-inibitori riducono la mortalità e la morbidità da cause cardiovascolari, ma il ruolo degli antagonisti del recettore dell'angiotensina, noti anche come sartani, in questi pazienti non è noto. Lo studio ONTARGET (ONTARGET Investigators 2008) ha confrontato l'ACE-inibitore ramipril con il sartano telmisartan, e la combinazione dei due farmaci, nei pazienti ad alto rischio. Dopo un periodo di *run-in* di 3 settimane, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere ramipril 10 mg/die (n= 8.576), telmisartan 80 mg/die oppure la terapia di combinazione (n= 8.502).

L'endpoint composito primario era la morte da cause cardiovascolari, infarto miocardico, ictus o ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

I valori medi di pressione erano più bassi sia nel gruppo telmisartan (una riduzione maggiore di 0,9/0,6 mmHg) che nel gruppo terapia di combinazione (una riduzione maggiore di 2,4/1,4 mmHg), rispetto al gruppo ramipril. Quindi, se l'obiettivo è solo quello di controllare meglio la pressione arteriosa, l'associazione ha mostrato un maggiore effetto antipertensivo rispetto alla somministrazione isolata di uno dei due farmaci.

Dopo un periodo di follow up di 56 mesi, l'endpoint primario si è presentato nel 16,5% per pazienti nel gruppo ramipril, contro il 16,7% nel gruppo telmisartan (rischio relativo, RR=1,01). Nel gruppo terapia di combinazione, l'endpoint primario si è presentato nel 16.3% dei pazienti (RR=0,99). Quindi, valutando l'esito del trattamento a lungo termine, non si è registrata nel gruppo con terapia di combinazione,una significativa riduzione della frequenza degli endpoint considerati.

Rispetto al gruppo ramipril, è stato riscontrato nel gruppo con terapia associativa un aumentato rischio di sintomi ipotensivi (4,8% *vs* 1,7%; p <0,001), sincope (0,3% *vs* 0,2%; p =0,03), e disfunzione renale (13,5% *vs* 10,2%; p <0,001). Inoltre, il numero di pazienti che ha dovuto sospendere la terapia di associazione è stato maggiore rispetto ai trattamenti singoli, sempre per la maggiore incidenza di effetti avversi.

Il trattamento combinato è associato a una maggiore riduzione della proteinuria rispetto ai singoli trattamenti. Tuttavia, è stato rilevato un peggiore esito negli end-point renali maggiori (come l'ingresso in dialisi o il raddoppio della creatinina plasmatica) nel gruppo con terapia combinata, mostrando lo svantaggio del doppio antagonismo anche a livello renale. Infatti, nel blocco completo del sistema dell'angiotensina II, la perfusione renale diviene pressione dipendente (il glomerulo renale perde la capacità di autoregolazione); in questa situazione, che si verifica in presenza di doppio antagonismo, gli eventi ipotensivi e i picchi ipertensivi causano un danno diretto al glomerulo (Mann 2008).

In conclusione, il telmisartan era equivalente al ramipril nei pazienti con malattia vascolare o con diabete ad alto rischio, ed era associato a una minore incidenza di angioedema. La combinazione di telmisartan e di ramipril è risultata associata a una percentuale più alta di eventi avversi, senza un aumento dei benefici.

Screening e trattamento delle forme secondarie di ipertensione

Patologia renale parenchimale

L'ipertensione arteriosa indotta da patologia nefroparenchimale è una delle più comuni forme di ipertensione secondaria e in genere segue con un lasso di tempo molto variabile una patologia renale di varia natura che spesso inizia molti anni prima dell'IA stessa. Ovviamente, l'IA nefroparenchimale si accompagna sempre ad alterazioni della funzionalità renale intese come aumento della creatinina/azotemia o della proteinuria. Le principali patologie renale 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.

Ipertensione arteriosa nefrovascolare

L'IA nefrovascolare è legata a una significativa stenosi mono o bilaterale dell'arteria renale, è anch'essa una forma relativamente frequente di IA secondaria ed è suddivisibile 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. La renina genera a sua volta a cascata angiotensinogeno, che si trasforma in angiotensina I e poi in angiotensina II con un potente effetto ipertensivante da aumento delle resistenze per vasocostrizione diretta ed indiretta mediata dal simpatico e dall'aldosterone che viene a sua volta liberato in maniera aumentata. Inoltre, un ruolo importante sembrerebbe legato alla diminuita sintesi di sostanze ad azione vasodilatante normalmente prodotte dal rene (prostaglandine, bradichinine, eccetera).

Caratteristiche cliniche

L'IA nefroparenchimale e nefrovascolare sono caratterizzate, come quasi tutte le forme secondarie di IA, da una certa resistenza alla monoterapia e spesso sono forme di IA di grado 3 , molto resistenti anche alle terapie combinate e ben condotte. Spesso sono forme a insorgenza rapida con un viraggio dalla normotensione all'IA o da un'ipertensione controllata a una non più controllata in pochi mesi. L'età di insorgenza è spesso atipica, con un'insorgenza in età molto giovane per le forme di IA nefrovascolare da fibrodisplasia o eccessivamente tardiva per le forme di IA nefrovascolare da aterosclerosi tipiche dell'anziano. Le forme nefroparenchimali seguono o accompagnano in genere la patologia di base renale e non hanno un età precisa di insorgenza e anche il tempo di latenza può essere molto variabile. L'esame obiettivo è in genere scarsamente significativo però nell'ipertensione nefrovascolare si può apprezzare un soffio addominale mesombelicale o mesogastrico mono o bilaterale e nelle forme da rene policistico o da tumore renale si possono palpare le masse in questione. Infine queste forme di IA possono avere un'insorgenza acuta e improvvisa con edema polmonare acuto (EPA) o encefalopatia ipertensiva.

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'ecocolordoppler delle arterie renali e successivamente angioRMN angioTC per poi passare la mano all'angiografia che oltre a confermare la stenosi e valutarne il gradiente di pressione può anche nella stessa procedura risolverla completamente con un'angioplastica.
Nel dubbio che la stenosi che si documenta non sia emodinamicamente significativa, è utile dosare l'attività reninica plasmatica con un prelievo selettivo nelle vene renali per confermare o meno la genesi dell'IA con il delta di concentrazione tra i due reni. È stata quasi completamente abbandonata sia la scintigrafia renale sequenziale, sia quella potenziata con test al captopril, anche se quest'ultima può quantificare numericamente e con assoluta precisione la funzionalità renale in ciascun rene. Dal punto di vista laboratoristico, un marcato e repentino incremento della creatinina, seppur raro, è spesso presente nella stenosi dell'arteria renale, così come un aumento dell'attività reninica plasmatica e dell'aldosterone; sono invece più rare altre alterazioni della funzione renale.
Per l'IA nefropafrenchimale, oltre ai test di imaging del rene per evidenziare la patologia di base (ecografia, TC o RMN), sono spesso alterati i parametri laboratoristici di funzionalità renale. Fondamentale 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 di insufficienza renale cronica, mentre un suo aumento si può ritrovare nelle forme funzionali di 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 del massa muscolare, dell'età e del sesso. Per una più precisa valutazione della funzionalità renale conviene però 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.

Terapia

La terapia dell'IA nefrovascolare è la rimozione della stenosi tramite impianto di angioplastica diretta o con stent o tramite by-pass.
Per la forma nefroparenchimale occorre, se possibile, cercare di intervenire eliminando la patologia alla base; se l'intervento risulta inefficace o non possibile rimane a disposizione del curante tutta la gamma di farmaci antiipertensivi a disposizione tenendo però ben presente che i farmaci più efficaci sono quelli che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, monitorando con attenzione la funzionalità renale (spesso eccessivamente renina-dipendente).

Sintesi

- Sospettare una forma di IA nefrovascolare o nefroparenchimale 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 mesoombelicale o mesogastrico mono o bilaterale.
- Eseguire 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 per la specifica patologia.
- Scegliere farmaci antipertensivi più efficaci per la specifica patologia.

Ipertensioni endocrine

Feocromocitoma

La WHO (2004) definisce il feocromocitoma come tumore che origina dalle cellule cromaffini della midollare surrenale secernenti catecolamine, mentre 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 origina-

no dal sistema parasimpatico, localizzati a livello testa, 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 autosomico dominante:

- le neoplasie endocrine multiple (MEN) tipo 2 A e B;
- la neurofibromatosi tipo 1 (NF-1);
- la malattia Von Hippel Lindau (VHL);
- le 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 può riscontrarsi IA, 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.

La diagnosi di laboratorio

I test a maggior sensibilità sono:

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

Meno utili risultano essere 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 RMN avrebbe maggiore sensibilità, ma minore specificità.
Molto utile può essere lo studio di imaging funzionale mediante scintigrafia con I123 0131 e, se negativa, la PET con F-FDG, F-DOPA, F-DA e C-idrossiefedrina.
L'indicazione alla terapia chirurgica, con adeguata preparazione preoperatoria attraverso alfalitici (i betabloccanti dovrebbero essere inseriti solo successivamente se compare tachicardia e/o tachiaritmie) e ripristino della volemia.

Iperaldosteronismo primitivo

La causa più frequente di ipertensione endocrina (IE) è la sindrome ipo-normokaliemica-ipertensiva da iperincrezione primitiva di aldosterone non legata a attivazione del sistema-renina-angio-

tensina che invece appare soppresso. Si distingue un iperaldosteronismo da:

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

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

Quando e come ricercare un iperaldosteronismo primitivo

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, nella ipertensione giovanile, negli incidentalomi surrenalici; alcuni autori (Umpierrez 2007) ritengono opportuna tale ricerca anche nei diabetici ipertesi resistenti alla terapia.
L'esame di screening indicato è la valutazione del rapporto aldosterone/attività reninica plasmatica (Aldo/PRA) in ortostatismo. Se correttamente eseguito (attenzione alla postura, all'orario del prelievo, alla dieta normosodica, alla correzione della ipokaliemia, al *wash out* farmacologico) la sensibilità del test varia dal 64 al 100%, e la specificità dall'87 al 100% in funzione delle casistiche (Montori 2002).
Un rapporto Aldo/PRA ≥40, con livelli di aldosterone plasmatico di almeno 15 ng/dl orientano verso la diagnosi di iperaldosteronismo primario (Giacchetti 2006).

La conferma diagnostica

Il riscontro di un PRA significativamente elevato necessita di conferma diagnostica mediante:

- il **test di soppressione con infusione salina** si esegue infondendo 2 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 (aldosterone **<5 ng/dl** escludono l'iperaldosteronismo, **>10 ng/dl** lo confermano, **tra 5 e 10 ng/dl** si colloca l'area «grigia»);
- 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.

Tecniche di imaging

La TC rappresenta il metodo più specifico per identificare i noduli surrenalici, 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 mono-bilaterale surrenalico è rappresentato dal cateterismo delle vene surrenaliche con valutazione del rapporto aldosterone/cortisolo della vena surrenalica di un lato rispetto al controlaterale.

Terapia

Il trattamento chirurgico è indicato nell'adenoma unilaterale e nel carcinoma surrenalico. L'intervento è preceduto da terapia antialdosteronica, la cui efficacia è indice predittivo favorevole.
La terapia medica è indicata in tutti i casi in cui non è possibile il trattamento chirurgico. I farmaci previsti sono gli antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi (spironolattone, canrenone, Canrenoato di potassio, eplerenone, risparmiatori di potassio (amiloride, triamterene), a cui si possono aggiungere calcio-antagonisti, ACE-inibitori, sartani e, in caso di iperaldosteronismo desametazone sopprimibile, il desametazone.

Cause genetiche di iperaldosteronismo primitivo

- **Iperaldosteronismo familiare di tipo I (FH I), iperaldosteronismo sopprimibile con glucocorticoidi (GRA) o iperaldosteronismo sopprimibile con desametazone (DSH):** rara malattia autosomica dominante caratterizzata da IA giovanile con quadro bioumorale sostanzialmente sovrapponibile all'iperaldosteronismo primario. Sul piano clinico si osserva un significativo incremento del rischio di eventi emorragici cerebrali in giovane età, per cui viene consigliata l'esecuzione di AngioRMN cerebrale ogni 5 anni, fin dalla pubertà. Si caratterizza per la presenza di un gene chimerico che condiziona la produzione di una aldosterone sintetasi che subisce la regolazione dall'ormone adrenocorticotropo (ACTH), per cui la somministrazione di desametazone determina la normalizzazione della pressione arteriosa, della potassemia, della PRA, dei livelli di aldosterone.
- **Iperaldosteronismo familiare di tipo II (FH-II):** rara malattia verosimilmente autosomica dominante caratterizzata da una elevata incidenza familiare di iperaldosteronismo primitivo (iperplasia, adenoma surrenalico).

Cause genetiche di pseudoiperaldosteronismo primitivo

- **Sindrome da apparente eccesso di mineralcoricoidi (sindrome AME):** rara malattia a trasmissione autosomico recessiva con i sintomi clinici dell'iperaldosteronismo ma con esami di laboratorio che evidenziano, accanto alla ipokaliemia e alla soppressione della renina, anche la soppressione dei livelli di aldosterone. In genere viene diagnosticata nel bambino e, se non trattata, può portare a eventi cardiovascolari precoci. Può associarsi a nefrocalcinosi e riduzione della crescita. È caratterizzata dal deficit assoluto o relativo di 11betaidrossisteroidodeidrogenasi tipo 2 (11betaHSD2) che converte e inattiva il cortisolo a cortisone. Il cortisolo ha una affinità per i recettori dei mineralcorticoidi simile a quella dell'aldosterone e il loro legame determina una sindrome da eccesso di mineralcorticoidi.

La somministrazione di desametazone, inibendo la sintesi di cortisolo, normalizza i livelli pressori, corregge l'ipopotassemia, aumenta la renina e quindi l'aldosterone.

Sono state descritte due forme di sindrome AME congenita, tipo 1 e tipo 2, in funzione dell'entità del rapporto cortisolo/cortisone liberi urinari correlato al difetto biochimico, con fenotipo clinico peraltro sostanzialmente indistinguibile.

- **Sindrome AME acquisita**: l'acido glicirrizidico della liquirizia, il carbenoxonone, i flavonoidi del succo di pompelmo hanno un'azione inibitoria sulla 11betaHSD2.
- **Sindrome di Liddle**: rara malattia trasmessa con tratto autosomico dominante con ipertensione, ipopotassemia, ridotti livelli di renina ma anche di aldosterone. Lo spironolattone, antagonista recettoriale dell'aldosterone, non è efficace sull'ipertensione che si dimostra responsiva al triamterene, inibitore specifico dei canali del sodio a livello del tubulo renale distale. In questa sindrome si verificherebbe infatti un'attivazione dei canali del sodio sensibili ad amiloride e triamterene (ENaC): il loro tournover e l'internalizzazione sarebbe ridotta per mancanza di una proteina inibitoria, aumentando così il riassorbimento del sodio.
- **Ipertensione monogenica da mutazione attivatrice del recettore dei mineralcorticoidi**: rara forma di ipertensione giovanile (ne sarebbero descritti 20 casi in una famiglia) caratterizzata da ipopotassemia, ridotti livelli di renina, ma anche ridotti livelli di aldosterone. Risulterebbe interessato il recettore per l'aldosterone che perde la specificità e risulta attivabile non solo dall'aldosterone, ma anche dal cortisolo, dal desossicorticosterone (DOC) e dal progesterone che normalmente è inibitorio.
- **Pseudoipoaldosteronismo tipo 2 (sindrome di Gordon, sindrome dello shunt del cloro o Familial Hyperkalemic Hypertension):** rarissima sindrome genetica a ereditarietà autosomica-dominante, caratterizzata da IA grave a esordio nella 2°-3° decade di vita, iperkaliemia, acidosi metabolica. È dovuta a un'aumentata attività del canale del cloro tiazide-sensibile e la terapia prevede diuretici tiazidici.

Sindrome di Cushing e altre cause endocrinologiche

Sindrome di Cushing

La sindrome di Cushing è caratterizzata dalla presenza cronica in circolo di elevati livelli di glucocorticoidi endogeni o esogeni (Cushing iatrogeno).
Può essere dovuta a ipersecrezione di ACTH ipofisario o extraipofisario (sindromi paraneoplastiche) o a adenomi/iperplasia surrenalica.
La prevalenza di ipertensione nel Cushing si aggira intorno all'80%, si tratta di un'ipertensione 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'IA nella sindrome Cushing non sembra dovuta solo all'azione ormonale, ma anche ad altri meccanismi che interessano le resistenze periferiche e l'incremento della volemia.

Eccesso di renina

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

Ipertensione e acromegalia

L'acromegalia è una patologia rara, legata a iperincrezione di GH (ormone della crescita) e, conseguentemente, di IGF1 (somatomedina) con accrescimento delle estremità acrali, visceromegalia, ipertensione ed elevata probabilità di sviluppare complicanze cardiovascolari (aritmie, cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco).
La prevalenza nell'acromedalia dell'ipertensione 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 del IGF1 sull'apparato cardiovascolare con disfunzione endoteliale, il determinarsi di insulino-resistenza sembrano assumere un ruolo determinante; non sono invece univoci i dati relativi al ruolo del sistema renina-angiotensina-aldosterone, del sistema adrenergico e del BNP (peptide natriuretco atriale).
Il trattamento dell'acromegalia riduce il rischio di eventi cardiovascolari, mentre sono meno evidenti gli effetti sull'IA.

Ipertensione e 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 a un'aumentata prevalenza di IA.
Nell'ipotiroidismo si riscontra un'aumento della prevalenza di ipertensione soprattutto diastolica, anche se in modo diverso nelle varie casistiche. Le possibili cause vanno ricercate in un incremento delle resistenze periferiche e nell'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 è presente un aumentato rischio cardiovascolare, con aumentata prevalenza della pressione arteriosa.

Ipertensione e iperparatiroidismo

L'iperparatiroidismo primario (IPP) si caratterizza per iperincrezione di paratormone (PTH) . Nelle varie casistiche sembra associarsi all'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 della ipertensione) e a ipomagnesemia (regolazione del tono vasale) (Garcia de la Torre 2003). Tuttavia, il rapporto diretto tra IPP e ipertensione arteriosa rimane incerto.

Apnea ostruttiva notturna

La sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS, Obstructive Sleep Apnoea Syndrome) 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 presenza di questa condizione nei soggetti obesi, in particolare in quelli che presentano una forma di 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 aumento degli incidenti automobilistici. Quando si sospetta la presenza di questa sindrome si può ricorrere all'impiego di questionari standard, come l'Epworth Sleepiness Scale o il Questionario di Berlino. Il *gold standard* per confermare la diagnosi dei disturbi del sonno è l'esame polisonnografico. L'indice apnea/ipopnea (cioè il numero di episodi di apnea o ipopnea/ora) viene impiegato per diagnosticare 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 in caso di valori superiori a 30 una forma severa (Parati 2002).
Se la OSAS non viene adeguatamente trattata si possono 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. Tale effetto è verosimilmente legato alla disfunzione dei sistemi di regolazione cardiovascolare e alla disfunzione endoteliale (Narkiel 2005).
Sia il calo ponderale sia i dispositivi respiratori a pressione positiva possono migliorare il quadro clinico nei soggetti obesi (Baguet 2006).
La terapia medica del paziente OSAS si basa essenzialmente sulla modificazione dello stile di vita del paziente, sulla sospensione (o almeno limitazione) dell'utilizzo di sostanze voluttuarie, quali l'alcool e fumo, e dell'assunzione di sedativi.
Altro punto importante della terapia medica del paziente OSAS, limitatamente ai pazienti in sovrappeso, si fonda su una dieta controllata, in modo da far venire meno la componente della sindrome addebitabile all'aumento ponderale.
Il presidio terapeutico strumentale fondamentale per il paziente OSAS è rappresentato dalla terapia ventilatoria, che consiste nell'utilizzo di uno strumento che produce una pressione aerea posi-

tiva continua (Continuos Positive Air Pressure), la quale viene erogata al soggetto mediante applicazione di una maschera nasale (o, in casi particolari, facciale) durante le ore di sonno. La maschera è collegata a un piccolo compressore che insuffla, per via nasale, una pressione aerea positiva che vince meccanicamente il collasso della pareti della vie aeree superiori (alla base dell'episodio apnoico).

Ipertensione arteriosa da coartazione aortica

L'IA secondaria da coartazione aortica si differenzia in IA da coartazione primitiva e IA da ricoartazione dopo l'intervento eseguito in genere in età pediatrica. La coartazione aortica implica un problema di tipo meccanico e bioumorale (nefrovascolare) che determina ipertensione nel distretto brachiocefalico

Caratteristiche cliniche

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 sottoscaspolare sn 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 si ottiene con ecografia vascolare colordoppler o con ecotransesofageo in prima battuta e poi con le tecniche di imaging (angioRMN o angioTC).

Terapia

Una volta confermato il sospetto, in genere viene eseguita arteriografia e, se tecnicamente possibile, angioplastica con o senza stent che spesso è risolutiva; in caso contrario, sarà necessario l'intervento del cardiochirurgo.

Ipertensione indotta da farmaci e alimenti

Le sostanze e i farmaci che possono favorire un aumento della pressione arteriosa includono: il caffè, la liquerizia, i contraccettivi orali, gli antinfiammatori non steroidei, gli steroidi, la cocaina,

le amfetamine, l'eritropoietina, la ciclosporina e il tacrolimus. I pazienti dovrebbero pertanto essere sottoposti ad accurata anamnesi, ricercando sempre l'uso di eventuali farmaci che sono in grado di far aumentare la pressione. Inoltre, l'impiego dei suddetti farmaci in soggetti ipertesi deve essere accuratamente monitorato.

Sintesi

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

Forme particolari di ipertensione

Ipertensione nell'anziano

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa nella popolazione geriatrica dei Paesi occidentali è estremamente elevata, superando il 70% negli ultrasessantancinquenni. Fin dalle linee guida del 1997 i valori limite per la definizione di ipertensione arteriosa sono 140/90 mmHg per tutti i soggetti di età superiore a 18 anni. Da allora non esiste quindi più una differenza tra adulto e anziano per la definizione di ipertensione arteriosa. La riduzione dei *cut-off* di normalità nella popolazione anziana ha ovviamente portato a un netto aumento della prevalenza di ipertensione arteriosa in età geriatrica (Chobanian 2003).
L'ipertensione sistolica isolata è la forma di ipertensione arteriosa tipica dell'età avanzata ed è definita dalle ultime linee guida europee da valori di PAS superiori o uguale a 140 mmHg con PAD inferiore a 90 mmHg. Fin dalla pubblicazione dello studio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), questa forma di ipertensione, tipica dell'età geriatrica, ha assunto il ruolo di vero e proprio fattore di rischio cardiovascolare (SHEP Cooperative Research Group 1991).
Tra le persone più anziane, la PAS rappresenta, rispetto alla PAD, un miglior predittore di eventi cardiovascolari, anche se una elevata pressione differenziale, indice di una ridotta *compliance* dei grossi vasi, potrebbe essere il miglior marcatore dell'incremento del rischio cardiovascolare. Proprio nel paziente con ipertensione sistolica è stato dimostrato inoltre che un'attesa nell'inizio del trattamento farmacologico di soli 6 mesi aumenta il rischio di eventi, soprattutto cerebrovascolari (Staessen 2004). L'importanza prognostica di un'elevata pressione differenziale e di bassi valori di pressione diastolica sono stati recepiti dalle recenti linee guida. Nei criteri di maggior rischio è stato infatti inserito il paziente con valori di pressione sistolica >160 mmHg e di pressione diastolica <70 mmHg.
Le ultime Linee guida ESH/ESC del 2007 non definiscono nuovi valori per la diagnosi di ipertensione arteriosa (figura 1) ma sottolineano l'importanza dell'età adulto-avanzata come fattore di rischio cardio e cerebrovascolare. Infatti, solo avere più di 55 anni nell'uomo e 65 nella donna è un fattore di rischio e basta di per sè a far salire il paziente nella stratificazione del rischio (figura 2). Tutti gli anziani quindi diventano pazienti a rischio cardiovascolare più alto per definizione (Mancia 2007).
Nella stratificazione del rischio la sola aggiunta di un fattore di rischio in un anziano comporta già un rischio cardiovascolare piuttosto elevato che richiede un trattamento farmacologico (figura 3). Basti pensare per esempio all'elevatissima prevalenza di moderata insufficienza renale (*clearance* della creatinina stimata <60 ml/min), che le nuove Linee guida inseriscono a tutti gli effetti come fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo. Nelle nuove Linee guida, infatti, è stato ampliato l'elenco dei marcatori di danno d'organo renale che include ora anche il calcolo della *clearance* della creatinina mediante la formula di Cockroft-Gault o la stima del tasso di filtrazione glomerulare mediante la formula Modification Diet in Renal Disease (MDRD, tabella 8). Poiché la sensibilità per la diagnosi di insufficienza renale di tali formule è molto

maggiore della semplice creatininemia, la percentuale di pazienti anziani con danno d'organo renale è destinata ad aumentare.
L'anziano iperteso quindi deve essere trattato almeno come il paziente giovane-adulto e verosimilmente deve essere trattato prima, senza attendere eventuali benefici del trattamento non farmacologico.
L'aspetto più critico delle linee guida rispetto al paziente geriatrico è senz'altro la mancanza di commenti e valutazioni rispetto sia ai tipici *outcome* geriatrici (quali disabilità e istituzionalizzazione), sia al trattamento di pazienti con elevata comorbilità e disabilità. Le Linee guida indicano infatti un'attenta valutazione della singola patologia d'organo (scompenso cardiaco, coronaropatia, encefalopatia, nefropatia, malattie cerebrovascolare), senza richiedere una valutazione funzionale o complessiva dell'iperteso anziano. Anche nella sezione dedicata all'ipertensione dell'anziano si tratta con attenzione la singola patologia d'organo ma non si pone alcun rilievo al paziente anziano pluripatologico o soprattutto fragile. Valutare l'impatto dell'ipertensione arteriosa nel mantenimento dell'autonomia funzionale nelle attività di base e strumentali della vita quotidiana, o nello sviluppo della disabilità è invece la grande sfida che si pone di fronte al geriatri in questo campo. Solo la geriatria ha infatti le competenze, la cultura specifica e gli strumenti per condurre studi in questo campo.

Ipertensione arteriosa e demenza

Un aspetto interessante è la relazione tra ipertensione e demenza. Numerosi studi documentano l'associazione tra ipertensione arteriosa e sviluppo di deterioramento cognitivo in età avanzata, anche in assenza di eventi neurologici conclamati. Di particolare importanza l'associazione tra ipertensione e compromissione delle funzioni esecutive, in quanto queste sono essenziali per il mantenimento dell'autonomia funzionale in età avanzata. Numerosi autori hanno dimostrato inoltre che la malattia ipertensiva è un potente fattore di rischio per leucoencefalopatia sottocorticale che accresce il rischio di ictus, demenza, cadute, depressione del tono dell'umore e incontinenza urinaria. Ancora molte ombre sono comunque presenti nel rapporto tra ipertensione arteriosa e malattia di Alzheimer. McGuinness et al. hanno intrapreso un importante lavoro di revisione analizzando i risultati di tre ampi trial (SCOPE 2003, SHEP 1991 e Syst Eur 1997) e hanno osservato che non ci sono evidenze che la terapia antipertensiva possa prevenire lo sviluppo della demenza in pazienti ipertesi senza danni cerebrovascolari (McGuinness 2006). Viceversa, i risultati dello studio SCOPE 2005, condotto su 4.937 pazienti tra i 70 e gli 89 anni, hanno mostrato che i pazienti anziani con ipertensione lieve-moderata e con lieve decadimento cognitivo (MMSE tra 24 e 28) sono a elevato rischio di sviluppare demenza ed eventi cardiovascolari, e che la terapia antipertensiva può ridurre il declino cognitivo e l'incidenza di ictus (Skoog 2005). Alla luce di questi risultati ancora incerti e contrastanti le Linee guida ESC/ESH consigliano la riduzione della pressione arteriosa come possibile fattore preventivo rispetto allo sviluppo di demenza, senza peraltro affrontare il tema di come, quando e quanto ridurre la pressione arteriosa nel paziente con decadimento cognitivo iniziale o avanzato.

Diagnosi di ipertensione arteriosa nell'anziano

Secondo le ultime linee-guida internazionali, la diagnosi di ipertensione arteriosa nell'anziano deve essere posta utilizzando la stessa metodica di misurazione del 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 **pseudoipertensione**, ovvero la marcata sovrastima dei valori di pressione arteriosa alla misura indiretta (sfigmomanometrica). Per la marcata sclerosi e calcificazione della parete arteriosa, la pressione di insufflazione del manicotto 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 che diastolica, si è rivelata un indice prognostico negativo, in termini sia di mortalità sia di decadimento cognitivo nella popolazione anziana. 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 (ABPM) è uno strumento di misurazione della pressione arteriosa di valore prognostico indiscusso nel paziente giovane-adulto.
Meno chiari e noti sono i dati relativi al paziente iperteso anziano, nel quale peraltro viene indicato come molto utile dalla task-force istituita *ad hoc* dalla Società europea di cardiologia e pubblicate nel 2003. Le indicazioni all'impiego del monitoraggio sono le stesse nel giovane e nell'anziano (tabella 15).

Tabella 15. Indicazioni all'impiego del monitoraggio pressorio nelle 24 ore secondo le ultime Linee guida ESH/ECC

Raccomandazioni LG ESH/ECC
Presenza di spiccata variabilità della pressione arteriosa in differenti visite
Elevati valori pressori in pazienti a basso rischio globale (assenza di danno d'organo)
Presenza di rilevante differenza tra i valori pressori «self-measured» e quelli del medico
Sospetta resistenza al trattamento
Sospetta presenza di episodi ipotensivi, soprattutto nel paziente anziano e diabetico
Sospetta sindrome delle apnee notturne

Nel paziente anziano il monitoraggio pressorio nelle 24 ore:

- permette di ottenere importanti informazioni sul ritmo circadiano della pressione arteriosa, che risulta spesso alterato proprio nel paziente anziano. Con l'avanzare dell'età infatti aumenta progressivamente la variabilità pressoria nelle 24 ore e si riduce notevolmente il fisiologico calo pressorio notturno. Dai dati su un vasto campione di pazienti con ampio range di età (studio Hy-Oldest, Hypertension in the older patients in Tuscany), emerge che negli anziani il calo pressorio notturno risulta inversamente correlato all'età e la percentuale di pazienti con ritmo circadiano della pressione arteriosa conservato, che vengono comunemente definiti *dipper*, è solo del 35% nei pazienti anziani ultrasessantacinquenni contro il 45% di pazienti giovani-adulti (Fedeli 2004);
- ha una notevole importanza per la ricerca di ipotensione ortostatica, post prandiale o notturna, anche in relazione alla gestione della terapia farmacologia antipertensiva e non. Molti farmaci non propriamente etichettati come cardiovascolari hanno in realtà effetti ipotensivanti che devono essere attentamente monitorati proprio nei pazienti anziani. Basti pensare all'effetto ipotensivo di alcuni antidepressivi quali il trazodone o di alcuni farmaci impiegati per il miglioramento del flusso urinario quali gli alfabloccanti selettivi prostatici tipo alfuzosina.

Inoltre, tutti gli studi finora condotti sull'ABPM hanno riportato una maggiore correlazione tra prognosi a lungo termine e valori pressori rilevabili al monitoraggio delle 24 ore, rispetto a quelli della singola rilevazione clinica. L'ABPM peraltro è risultato ben tollerato da pazienti anziani ipertesi, anche più di quanto non lo sia stato nella pratica clinica da pazienti più giovani (Clement 2003).
Anche l'automisurazione della pressione arteriosa, considerata spesso poco idonea per pazienti anziani, in soggetti ovviamente capaci di eseguirla e senza decadimento cognitivo, si è dimostrata utile nell'anziano iperteso. I valori pressori ottenuti all'automisurazione si sono dimostrati prognosticamente più rilevanti della pressione misurata dal medico (Bobrie 2004).

I risultati dello studio Hyvet

Lo studio HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), recentemente pubblicato sul New England Journal of Medicine (Beckett 2008), è il primo trial di intervento randomizzato sul trattamento dell'ipertensione arteriosa nel paziente anziano con un età superiore agli 80 anni. Lo studio HYVET è stato condotto con l'associazione tra indapamide e perindopril, che in studi precedenti ha dimostrato un'ottima tollerabilità nell'anziano e un effetto prevalente sulla pressione sistolica rispetto alla diastolica, con conseguente riduzione della pressione differenziale. Lo studio ha incluso pazienti ultraottantenni con pressione arteriosa sistolica >160 mmHg.
Dopo la randomizzazione i pazienti hanno ricevuto:

- 1,5 mg di indapamide a rilascio prolungato, o placebo;
- a ogni visita di controllo, al fine di raggiungere il target pressorio, venivano aggiunti 2 o 4 mg di perindopril.

Il **target pressorio** doveva essere inferiore a 150/80 mmHg. L'**end point principale** era rappresentato da ogni tipo di ictus, sia fatale sia non fatale, escludendo gli attacchi ischemici transi-

tori, mentre gli **end point secondari** considerati sono stati la mortalità totale, cardiovascolare e da ictus, e nuovi eventi cardiovascolari, compreso lo scompenso cardiaco.
Il risultato più importante è stato il raggiungimento dell'end point pricipale, con una riduzione del tasso di ictus del 30%.
Anche se si tratta di un end point secondario, la riduzione della mortalità totale ottenuta nello studio HYVET ha una grande rilevanza. Fino a oggi, infatti, solo pochi studi hanno dimostrato una riduzione di mortalità in pazienti ipertesi e questa non è mai stata rilevata in pazienti molto anziani.
Lo studio HYVET dimostra in modo inequivocabile che in pazienti ipertesi molto anziani con caratteristiche cliniche come pressione elevata e bassa comorbosità, la mortalità è assolutamente ridotta dall'impiego di indapamide e perindopril a basso dosaggio. E' stata infatti osservata una riduzione del 21% della mortalità nel gruppo di intervento, in particolare del 39% di morte da ictus, del 23% di morte da causa. Deve infine essere segnalata la netta riduzione dell'incidenza di scompenso cardiaco. Il tasso di scompenso cardiaco si è ridotto infatti del 64%.

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa nel paziente anziano

A commento dei risultati estremamente positivi dello studio HYVET, va segnalato che essi 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. L'indicazione dell'ultimo Joint National Committeee americano e delle linee guida europee di ridurre la pressione arteriosa al di sotto di 140 mmHg anche nell'anziano, si basa in realtà su dati epidemiologici di analisi del rischio e non su dati provenienti da trial di intervento. Per il momento si ritiene quindi corretto consigliare un trattamento aggressivo dei 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 comorbosità e del rischio correlato a una terapia antipertensiva aggressiva (Chaudhry 2004).
In una sottoanalisi del trial Syst-EUR (Systolic Hypertension in Europe) si è anche 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. Anche a causa dell'elevata incidenza di eventi nei pazienti anziani con ISI, il trattamento farmacologico dovrebbe essere iniziato immediatamente, associato ovviamente a modifiche dello stile di vita (Staessen 2004).
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 presenza di politerapia, presuppone l'impiego di particolari attenzioni (tabella 16).
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.

Tabella 16. Principi pratici per una corretto approccio all'anziano iperteso

Eseguire sempre una misura della pressione arteriosa in ortostatismo
Valutare la funzione renale tramite le formule per la stima del filtrato glomerulare
Valutare sempre la presenza di comorbosità
Fare molta attenzione alla terapia nel paziente anziano fragile o disabile, valutando anche la reale possibilità di assunzione della terapia nei tempi e nei modi stabiliti
Iniziare il trattamento antipertensivo precocemente
Impiego del monitoraggio pressorio nelle 24 ore in caso di sospetta ipertensione clinostatica notturna o episodi di ipotensione ortostatica o post prandiale
Iniziare sempre con un solo farmaco e a basso dosaggio
Aumentare progressivamente la dose
Non cambiare troppo spesso la terapia
Aggiungere un secondo farmaco in caso di scarso controllo pressorio
Utilizzare alfalitici previa prova di ipotensione ortostatica
Far assumere la terapia prevalentemente durante il giorno e non la sera
Adeguare la terapia, soprattutto quella diuretica, in concomitanza di eventi clinici intercorrenti (infezioni, squilibri idroelettrolitici, emorragia, eccetera) o di assunzione di altri farmaci con effetto ipotensivante

Ipertensione in età pediatrica

La frequenza di ipertensione arteriosa sistemica (IA) nell'età evolutiva è nel complesso di gran lunga inferiore a quella dell'adulto. I livelli di pressione arteriosa sono strettamente correlati con il genere, la crescita e la maturazione degli individui. 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 misurando con metodo auscultatorio la pressione arteriosa, i cui valori sono più elevati rispetto a quelli rilevati con metodo oscillometrico e di questo occorre tenere conto nel definire normale o patologica una rilevazione. In età pediatrica i valori di riferimento per quanto riguarda la normalità variano anche in relazione alla statura del soggetto (NHBPEP Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents 2004).
Nonostante l'IA essenziale rappresenti la forma più frequente di IA nella fascia di età compresa tra 12 e 18 anni, nell'età evolutiva l'IA è per lo più secondaria a patologie organiche diagnosticabili. In tutte le fasce di età, inoltre, l'obesità ha un ruolo importante nel favorire lo sviluppo di IA. Anche in pediatria si può osservare la *white-coat hypertension*, che è definita da valori pressori superiori al 95°c quando la pressione arteriosa è misurata in ambiente medico, mentre 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 (IA mascherata) e valutare gli effetti della terapia (Flynn 2008, Urbina 2008).

L'IA, qualunque ne sia la causa, è associata a danno d'organo anche in età pediatrica .
La **corretta misurazione della pressione arteriosa nel bambino** richiede:

- bracciale di dimensione adeguata (2/3 della lunghezza del braccio);
- riposo per almeno 5 minuti prima della misurazione;
- posizione comoda e rilassata, con braccio all'altezza del cuore.

Inoltre, quando si usi lo sfigmomanometro, la pressione diastolica corrisponde al V tono di Korotkoff, eccetto quando il IV e il V tono coincidono, come accade in alcuni bambini.

La definizione di IA in età pediatrica

In età pediatrica, la pressione arteriosa viene definita normale al di sotto del 90°c e normale-alta tra il 90° e il 95°c. Il soggetto richiede invece sorveglianza e valutazione di eventuali fattori di rischio al di sopra del 95°c, ovvero quando la pressione arteriosa è considerate elevata. In questo caso, è necessario ripetere le misurazioni e, se l'IA è confermata, è importante pianificare gli interventi diagnostico-terapeutici appropriati.
È inoltre consigliabile, quando con il metodo oscillometrico si rilevano valori pressori elevati, effettuare una misurazione di conferma con il metodo manuale per poter confrontare i dati con i percentili della Task Force (Brewer 2004).

Problematiche correlate all'IA in età pediatrica

Ipertensione arteriosa e massa corporea

I soggetti obesi di ogni età hanno più elevati valori di pressione arteriosa.

Ipertensione arteriosa e sport

L'esercizio dinamico aerobico riduce la pressione arteriosa in adolescenti ipertesi ed è raccomandato come parte di un corretto stile di vita.
Nell'esercizio isometrico, c'è un marcato aumento della pressione arteriosa diastolica per la contrazione muscolare e l'aumento della massa muscolare può nel tempo condurre a un incremento stabile della pressione arteriosa.
Prima di essere avviati a sport competitivi e/o attività statiche, i bambini con tendenza ipertensiva (anamnesi, misurazioni occasionali o ABPM) dovrebbero essere sottoposti a indagini strumentali sull'attività cardiaca. I soggetti con IA non controllata dai farmaci devono attendere il miglioramento dei parametri prima di essere avviati allo sport agonistico, mentre i soggetti con IA controllata possono fare attività sportiva agonistica (Alpert 2000).

Restrizione di sale in età pediatrica

Poiché il 50% dei soggetti con IA sono sensibili all'introito di sale, la restrizione di sale deve essere contemplata nell'educazione a un corretto stile di vita. In età pediatrica deve tuttavia essere evitata una troppo drastica restrizione del sodio nella dieta, in quanto controproducente nei soggetti in accrescimento.

Ipertensione arteriosa e basso peso alla nascita/prematurità

Recentemente numerosi studi hanno messo in relazione il basso peso alla nascita con lo sviluppo di IA in età adulta e/o con incrementi dei livelli di pressione arteriosa sistolica e diastolica e carico di lavoro cardiaco in età pediatrica (Flynn 2004). Il basso peso alla nascita deve dunque rappresentare un elemento anamnestico importante per avviare il soggetto a un corretto stile di vita, attività sportiva, apporto limitato di sale.

Tracking della pressione arteriosa

Con questo termine si fa riferimento al grado di mantenimento nel tempo di una determinata posizione nella distribuzione dei percentili per i livelli di pressione arteriosa.
Per quanto riguarda gli adulti, è stabilito che quando un soggetto è iperteso, egli resterà tale per il resto della vita. Per il bambino questo non è stato ancora accertato, anche se sembra probabile che accada lo stesso. Elevati livelli di pressione arteriosa nell'infanzia sono dunque predittivi di sviluppo di IA nell'età adulta, se non su base individuale, almeno sulla base della popolazione studiata.
Il grado di *tracking* può essere influenzato da anamnesi familiare, maturazione sessuale, massa corporea e stato socioeconomico (Denton 2008).

Classificazione dell'IA

IA primitiva o essenziale (sempre cronica)

L'ipertensione arteriosa primitiva è un disordine multifattoriale dei meccanismi di controllo della pressione arteriosa che si esprime negli individui per differenti combinazioni. Fattori genetici, ambientali, stile di vita, alimentazione, genere e massa corporea possono infatti variamente contribuire all'elevazione della pressione arteriosa. L'IA primitiva è ritenuta eccezionale in età pediatrica; in realtà, alcuni studi dimostrano come l'IA primitiva non sia così rara, ma anzi in aumento in conseguenza dell'aumento dell'obesità infantile.
La predisposizione eredo-familiare all'IA primitiva ha rafforzato l'indicazione di misurare la pressione arteriosa anche nei bambini nel corso delle visite periodiche di bilancio di salute, soprattutto nel caso in cui i genitori, o meglio i nonni. siano affetti da IA.

IA secondaria a patologia (transitoria o cronica)

L'IA secondaria a patologia può essere transitoria oppure cronica. L'analisi delle malattie che possono essere causa di IA in bambini di età inferiore a 12 anni vede al primo posto le malattie del parenchima renale o renovascolari. Globalmente le malattie renali rendono conto per oltre l'80% dei casi di IA in età prepubere.
Nel caso delle malattie parenchimali renali, l'IA si sviluppa in relazione alla ritenzione idrosalina, all'espansione del volume extracellulare e all'attivazione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone. Nell'insufficienza renale cronica possono essere coinvolti altri fattori, come la disfunzione endoteliale, con aumentata produzione di endotelina 1, e la ridotta produzione di vasodilatatori come le chinine e le prostaglandine. Anche l'eccessiva correzione dell'anemia con l'eritropoietina o l'alterato metabolismo calcio-fosforo possono favorire l'IA.
Analoghi meccanismi sono coinvolti nei pazienti in dialisi; tuttavia, in tale condizione il princi-

pale fattore di IA è la ritenzione idrosalina ed è importante sapere che l'IA volume-dipendente ha una scarsa sensibilità ai farmaci antiipertensivi finché non si elimina il sovraccarico idrosalino. L'IA è un comune problema anche nei soggetti portatori di trapianto di rene e fino al 70% dei bambini sviluppano IA nel primo mese dopo il trapianto. Frequentemente si tratta di IA difficile da trattare, in quanto all'IA preesistente si aggiungono le problematiche post trapianto, come i farmaci immunosoppressivi (steroidi e calcinurine), la stenosi dell'arteria tributaria dell'organo trapiantato e la disfunzione cronica del trapianto. Nell'IA post trapianto sono riscontrati spesso elevati livelli di renina e ritenzione idrosalina.

La stenosi dell'arteria renale e la coartazione dell'aorta sono patologie vascolari su base congenita che causano grave IA. Esse devono essere sempre tenute presenti e ricercate con le appropriate indagini come possibili cause di IA nel bambino; in molti casi l'intervento di risoluzione della stenosi porta alla guarigione.

Alcune patologie, come 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 l'intensità degli effetti sul sistema cardiocircolatorio e cerebrovascolare, possono porre a rischio la stessa vita del paziente, per cui devono essere affrontate con la massima cura e sollecitudine (Brewer 2004).

L'IA è più probabilmente secondaria a patologie organiche in caso di:

- giovane età del soggetto;
- anamnesi familiare e/o personale indicativa di patologie che causano IA;
- esame fisico suggestivo di patologie che causano IA (tabella 2);
- gravità dell'IA;
- inizio improvviso dell'IA;
- ridotta o assente risposta alla terapia antipertensiva.

Le cause dell'ipertensione nelle varie fasce di età

Età compresa tra 0 e 6 anni

- Malattie parenchimali renali;
- malattie renovascolari;
- coartazione dell'aorta (meno frequentemente);
- malattie endocrine;
- cause iatrogene;
- ipertensione essenziale.

Età compresa tra 6 e 12 anni

- Malattie parenchimali renali.
- malattie renovascolari;
- ipertensione essenziale;
- coartazione dell'aorta (meno frequentemente):
- malattie endocrine;
- cause iatrogene.

Età compresa tra 12 e 18 anni

- Ipertensione essenziale;
- cause iatrogene o abuso di droghe;
- malattie parenchimali renali (meno frequentemente);
- malattie renovascolari;
- malattie endocrine;
- coartazione dell'aorta.

Valutazione clinico-laboratoristica

Occorre, in primo luogo, accertare la presenza di IA. Per fare ciò è necessario:

- utilizzare come indice di diastolica il V tono di Korotkoff;
- utilizzare la sistolica se il battito è ancora udibile a 0 mmHg;
- utilizzare solo la sistolica nei bambini di età inferiore a 1 anno;
- se la pressione arteriosa è rilevata durante il sonno, aumentare i valori di 7 mmHg per la sistolica e 5 mmHg per la diastolica;
- se la pressione arteriosa è misurata con metodo oscillometrico, controllare i livelli pressori anche con lo sfigmomanometro;
- nei bambini piccoli, la pressione arteriosa può essere misurata agli arti inferiori e i valori ottenuti devono essere confrontati con i valori di riferimento misurati al braccio destro;
- può essere importante la misurazione della pressione arteriosa ai 4 arti;
- in caso di valori pressori moderatamente elevati, la pressione arteriosa deve essere controllata in visite successive, mentre in caso di valori pressori molto elevati la definizione di IA deve essere raggiunta rapidamente;
- l'ABPM permette di escludere una *white-coat hypertension* e di evidenziare alterazioni del ritmo sonno-veglia dei valori pressori.

L'iter diagnostico dell'IA si articola su due aspetti fondamentali: l'individuazione della causa dell'IA (tabella 17) e la valutazione dei danni agli organi bersaglio e delle comorbidità

Individuazione della causa dell'IA

Il protocollo di indagini deve essere modulato in base alla gravità dell'IA (tabella 18a e b), ovvero quanto più elevata è la pressione arteriosa, tanto maggiore è la probabilità di IA secondaria dovuta a patologia diagnosticabile e potenzialmente curabile.

Valutazione dei danni agli organi bersaglio e delle comorbidità

Esistono 3 fasi per un corretto iter diagnostico.

Fase 1 (valutazione di screening):

- dettagliata anamnesi familiare e personale;
- accurato esame obiettivo con particolare attenzione all'obesità;
- visita oculistica;
- valutazione cardiologica;

Tabella 17. Segni e i sintomi rilevanti per l'orientamento eziologico dell'IA

	Segni	Possibile eziologia
Segni vitali	Tachicardia, riduzione polsi arti inferiori, contrazione della diuresi	Ipertiroidismo, feocromocitoma, neuroblastoma, IA essenziale, coartazione aortica, nefropatia.
Peso/altezza	Ritardo di crescita, obesità, obesità al tronco	Insufficienza renale cronica, IA essenziale, sindrome di Cushing.
Cute	Pallore, *flushing*, acne, irsutismo, *strie rubre*, macchie discromiche, adenoma sebaceo, *rash*	Feocromocitoma, sindrome di Cushing, terapia con steroidi neurofibromatosi di tipo 1, sclerosi tuberosa, LES.
Testa e collo	Facies lunare, facies a 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, LES (pericardite).
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	Atrite, debolezza muscolare	LES, iperaldosteronismo, sindrome di Liddle.
Sistema nervoso	Paralisi del nervo faciale, segni di lato	Effetti di evento ipertensivo acuto.

LES = Lupus eritematoso sistemico
* Comprimendo il fonendo a 1 cm dall'ombelico

Tabella 18a (MASCHI). Gravità dell'ipertensione arteriosa in base all'età, al genere, e all'altezza

Età	Percentile della pressione arteriosa per altezza		
	IA lieve		IA grave
	PA 95% Altezza 5%	PA 95% Altezza 95%	PA 95% Altezza tutte
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 18b (FEMMINE). Gravità dell'ipertensione arteriosa in base all'età, al genere, e all'altezza

Età	Percentile della pressione arteriosa per altezza		
	IA lieve		IA grave
	PA 95% ALT 5%	PA 95% ALT 95%	PA 95% ALT tutte
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

- ecocolordoppler cardiaco, elettrocardiogramma;
- ecografia addome superiore e inferiore;
- ecocolordoppler dei vasi renali;
- esami di chimica clinica:
  - emocromo
  - esame delle urine (proteinuria) e coltura delle urine
  - creatininemia e azotemia
  - uricemia e lipidemia nei soggetti di età compresa tra 7 e 18 anni
  - elettroliti, emogasanalisi.

Fase 2 (secondo indirizzi diagnostici specifici):
- scintigrafia renale sequenziale con eventuale test al captopril;
- dosaggio catecolamine, aldosterone e renina;
- angiografia digitale;
- indagini ormonali (surreni, tiroide).

Fase 3 (le indagini più complesse):
- angiografia tradizionale con eventuale contestuale angioplastica;
- MIBG scan delle ghiandole surrenali (tumori dell'apparato cromaffine).

Trattamento

Nel bambino, come nel paziente adulto con pressione arteriosa normale-alta, il primo approccio terapeutico deve essere non farmacologico. Nel paziente con IA secondaria o severa queste misure vanno associate al trattamento farmacologico.
Data l'esiguità degli studi, appare difficile delineare il trattamento moderno dell'IA in età pediatrica senza utilizzare le esperienze di trattamento dell'IA dell'adulto, che sono meritevoli di essere integrate nelle raccomandazioni per il bambino e l'adolescente.

Trattamento non farmacologico

Il trattamento dell'IA nel bambino deve sempre includere le seguenti misure non farmacologiche: riduzione del sovrappeso, riduzione del consumo di sodio, interruzione dell'assunzione delle sostanze eccitanti e abolizione dell'esercizio fisico isometrico.

L'attività fisica dinamica è efficace nel ridurre l'IA e non è controindicata nel bambino iperteso, purché siano effettuati frequenti controlli dei livelli pressori. La sola controindicazione riguarda l'attività fisica agonistica o di tipo isometrico nel soggetto con IA severa non controllata dalla terapia o con danno d'organo (Ardissino 2004).

Trattamento farmacologico (Gillman 1992, Norwood 2002)

I seguenti farmaci devono considerarsi di prima scelta nel trattamento dell'IA del bambino:

- bloccanti del sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori e sartanici);
- betabloccanti;
- calcio-antagonisti;
- diuretici (tiazidici, dell'ansa e risparmiatori di potassio).

Nelle tabelle 19, 20, 21 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.

Nella pratica quotidiana è consigliabile:

- utilizzare preferibilmente farmaci con una durata d'azione di 24 ore o più che possono essere somministrati in una sola dose al giorno. Sono tuttavia da evitare, nel bambino più piccolo, le formulazioni retard la cui cinetica è poco nota in età pediatrica; un altro svantaggio delle preparazioni retard consiste nel fatto che la frammentazione di questi preparati, misura spesso necessaria in età pediatrica, si associa alla perdita dell'effetto retard;
- per favorire la compliance medicamentosa, notoriamente insoddisfacente nel paziente iperteso, utilizzare schemi terapeutici semplici e usare farmaci che provocano pochi effetti collaterali soggettivi;
- utilizzare terapie combinate in quanto una monoterapia può non controllare adeguatamente l'ipertensione arteriosa. Solo quattro associazioni medicamentose hanno dimostrato un effetto additivo:
  - bloccante il SRA (ACE-inibitore oppure sartanico) + diuretico
  - bloccante il SRA (ACEinibitore oppure sartanico) + calcio-antagonista
  - betabloccante + calcio-antagonista
  - betabloccante + diuretico

Le associazioni «farmaco bloccante il SRA + betabloccante» e quella «calcio-antagonista + diuretico» risultano essere meno efficaci. L'acronimo (A + B)/(C + D) è stato creato per designare le 4 associazioni vantaggiose (A per farmaco che blocca il sistema renina-angiotensina, B per betabloccante, 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 risulta controllata associando due farmaci;

Tabella 19. Fattori da considerare nella scelta dei principali farmaci antipertensivi

Circostanza concomitante	Trattamento
Scompenso cardiaco	ACE-inibitori Diuretici tiazidici Sartanici Betabloccanti (seconda scelta)
Emicrania	Betabloccanti ACE-inibitori o sartanici (seconda scelta)
Sindrome ipercinetica	Betabloccanti
Proteinuria o microalbuminuria	ACE-inibitori Sartanici
Diabete mellito	ACE-inibitori Sartanici Calcio-antagonisti
Pneumopatia ostruttiva e asma bronchiale	Evitare betabloccanti
Iperuricemia	Evitare diuretici (il sartanico Losartan ha un modico effetto uricosurico)
Insufficienza renale	ACE-inibitori Sartanici Diuretici risparmiatori di potassio (controindicati nelle fasi avanzate) Diuretici tiazidici (scarsamente efficaci nelle fasi avanzate)
Feocromocitoma	Preparazione all'intervento chirurgico con farmaci ad azione mista alfa e betabloccante
Stenosi unilaterale dell'arteria renale	ACE-inibitori o sartanici associati a diuretici tiazidici (se la correzione anatomica è impossibile)
Uso concomitante di ciclosporina	Calcio-antagonisti
Aritmia	Betabloccanti
Attività sportiva agonistica	Alcune federazioni sportive proibiscono l'uso di diuretici e betabloccanti

Le raccomandazioni vengono presentate in ordine alfabetico quando risultano essere «equivalenti».

- utilizzare una posologia adeguata ed evitare frequenti modificazioni terapeutiche (l'effetto massimo sulla PA si ottiene infatti dopo uno o due mesi dall'inizio della loro assunzione);
- utilizzare un numero limitato di farmaci in modo da sviluppare una specifica esperienza.

Dosi personalizzate pediatriche per terapia antipertensiva

Quando si è chiamati a trattare l'IA in bambini di peso o età molto bassa, o grave patologia e/o resistenza ai farmaci per i quali non esistono prodotti specifici registrati, è di vitale importanza la formazione di un team multidisciplinare tra medici, farmacisti e infermieri per rag-

Tabella 20. Farmaci di prima intenzione per il trattamento dell'IA cronica in età pediatrica

Classe	Farmaco	Posologia (mg/kg/die)	Intervallo (ore)	Dose massima (mg)
ACE-inibitori	Benzaperil Captopril Enalapril Lisinopril Ramipril	0,2-0,6 0,3-6,0 0,08-5,0 0,07-0,6 0,05-0,15	24 8 [12]-24 24 24	40 150-[300] 40 40 10
Betablooccanti	Atenololo Metoprololo Propranololo Labetalolo* Carvedilolo*	0,5-2 1-2 1-4 1-12 0,2-1,0	12-24 12 8-12 12 12	100 200 640 1200
Calcio-antagonisti	Amlodipina Felodipina R Isradipina Nifedipina R	0,1-0,3 0,1-0,6 0,2-0,8 0,25-3,0	24 12-24 6-8 12-[24]	20 20 120
Diuretici tiazidi	Clortalidone Idroclorotiaszide	0,3-2,0 0,3-3,0	24 24	50 50
Diuretici dell'ansa	Furosemide	0,5-6,0	8-12	
Diuretici risparmiatori di potassio	Amiloride Triamterene Spironolattone	0,1-0,6 1-4 1-4	[12]-24 12 [12]-24	20 300 200
Sartanici (inibitori dei recettori di tipo1 dell'angiotensina II)	Candesartan Losartan Irbesartan	0,1-0,5 0,4-2,0 2-5	24 12-24 24	32 150 300

Il termine R indica un prodotto a effetto ritardato («retard»).
* farmaco che blocca anche i recettori alfa

Tabella 21. Farmaci di seconda intenzione per il trattamento dell'IA cronica in età pediatrica

Classe massimale	Farmaco	Posologia (/kg/die)	Intervallo (ore)	Dose
Inibitori adrenergici (alfa-agonisti centrali)	Clonidina Metildopa	2-12 µg 10-65 mg	8-12 8-12	 300 mg
alfa-antagonisti periferici	Doxazosina Prazosina Terazosina	0,02-0,08 mg 0,05-0,4 mg 0,01-0,3 mg	12-24 8-12 24	4 mg 15 mg 16 mg
Vasodilatatori periferici	Idralazina Minoxidil	0,25-7,5 mg 0,1-0,3 mg	6-[8] 8-12	200 mg 10-[100] mg

giungere un risultato ottimale con una terapia farmacologica altamente personalizzata. Nell'età evolutiva sono presenti peculiarità fisiopatologiche tali da determinare, per quanto concerne le terapie farmacologiche, indicazioni, controindicazioni, parametri farmacocinetici e risposte farmacodinamiche diversi da quelli di epoche successive della vita. Queste caratteristiche sono più evidenti nel periodo neonatale e addirittura esasperate nel neonato prematuro, per poi attenuarsi progressivamente nelle epoche successive dell'infanzia.
Una buona parte dei farmaci utilizzati in molteplici patologie non ha l'indicazione ministeriale per l'uso in età pediatrica (uso *off label*) oppure non sono registrati. Questo significa che non sono stati soggetti all'iter registrativo completo e mancano i trial di evidenza che ne supportino l'uso in pediatria e vanno usati previo consenso informato.
Esistono tabelle che, utilizzando criteri basati sul calcolo della superficie corporea, forniscono le percentuali di dosi per adulti in relazione all'età e al peso del bambino. Inoltre, gli intervalli posologici vanno accuratamente monitorati in quanto devono rispecchiare le variazioni in funzione dell'età del bambino del parametro farmacocinetico dell'eliminazione dei farmaci.
Un altro punto critico è la mancanza di prodotti formulati e dosati in maniera consona alle esigenze della popolazione pediatrica.

Terapia della crisi ipertensiva acuta nel bambino

L'IA che si accompagni a sintomi acuti di danno d'organo ed esponga il paziente a rischio di vita o a complicanze gravi nel giro di minuti o di ore è definita emergenza ipertensiva.
Vista la difficoltà di evidenziare il danno d'organo acuto in età pediatrica, e particolarmente nel lattante, proponiamo una definizione più operativa di emergenza ipertensiva per valori di PA sistolica e/o diastolica superiori a 5 SDS per l'altezza (tabella 22). Tale proposta è fondata sull'esperienza degli autori, ma non è suffragata dalla letteratura**.** La condizione di emergenza ipertensiva richiede un trattamento farmacologico immediato. L'encefalopatia ipertensiva e lo scompenso cardiaco acuto secondario a IA vanno trattati prontamente tenendo presenti alcune considerazioni generali:

- un calo troppo brusco della pressione arteriosa è da evitare;
- va usata cautela nell'associazione di vasodilatatori e betabloccanti, 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 con farmaci differenti dalla nifedipina (tabella 23).

Il follow up cardiologico del bambino iperteso

Il follow up cardiologico del soggetto con IA dovrà prevedere:

- per età <24 mesi, controlli molto ravvicinati (bimensili fino ai 2 mesi di vita, mensili dopo i 2 mesi fino al mese successivo al raggiungimento del controllo terapeutico, poi controlli trimestrali e semestrali);
- per età >24 mesi e IA severa (>99°c) non controllata dalla terapia o associata a danno d'organo, controllo semestrale;

- per età >24 mesi e IA controllata dalla terapia e senza danno d'organo, controlli inizialmente annuali e quindi biennali.

La prova da sforzo è necessaria sia in coloro che praticano attività fisica, sia nel follow up di pazienti operati di coartazione aortica per verificare i massimi valori pressori raggiunti e valutare l'adeguatezza della terapia. La scelta dell'utilizzo del cicloergometro o del tappeto rotante va vagliata, nei più piccoli, secondo le capacità di coordinazione e le attitudini del bambino.

Ipertensione nella donna e in gravidanza

I benefici del trattamento antipertensivo sono simili nei due sessi. E' tuttavia sconsigliato l'impiego di ACE-inibitori e sartani nelle donne ipertese durante il periodo fertile e la gestazione per i potenziali effetti teratogeni.
Per quanto riguarda i **contraccettivi orali**, la pillola a contenuto esclusivo di progesterone dovrebbe essere il farmaco di scelta in presenza di valori pressori elevati, anche se non sono ancora chiari gli effetti di questo trattamento sugli eventi cardiovascolari. Per la **terapia ormonale sostitutiva**, gli unici vantaggi sono rappresentati da una minor frequenza di fratture ossee e di neoplasia del colon, mentre è aumentato il rischio di eventi coronarici e trombo embolici, ictus, neoplasie mammarie, malattie della colecisti e demenza. Pertanto al momento attuale, la terapia ormonale sostitutiva non è raccomandata ai fini cardioprotettivi nelle donne in post menopausa.
Le forme ipertensive in gravidanza, in particolare la preeclampsia, possono influenzare negativamente la prognosi e la salute materna e del feto.

Ipertensione in gravidanza

L'ipertensione in gravidanza rappresenta una delle principali cause di mortalità e morbilità materna, fetale e neonatale. In condizioni fisiologiche, la pressione arteriosa si riduce di solito nel secondo semestre di gravidanza, raggiungendo valori in media 15 mmHg inferiori rispetto a quelli rilevati nel periodo pre gravidico. Nel terzo trimestre si assiste a un incremento che riporta la pres-

Tabella 22. Proposta di valori pressori sistolici e diastolici riferiti alla statura che permettano di definire 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

Tabella 23. Farmaci per il trattamento della crisi ipertensiva e delle emergenze/urgenze ipertensiva

Farmaco	Classe	Dose	Modo d' impiego	Commenti
Diazossido	Vasodilatore	2-5 mg/kg/dose	In bolo	Inefficace per infusione lenta, durata d'effetto imprevedibile, rischio di grave ipotensione
Enalaprilato	ACE-inibitore	15 µg/kg/dose ripetibile ogni 8-24 ore	Infondere in almeno 10 min	Rischio di ipotensione prolungata e insufficienza renale acuta (in caso di deplezione di volume o di stenosi dell'arteria renale)
Esmololo	Betabloccante	100-300 µg/kg/min	In infusione continua	
Idralazina	Vasodilatore	0,75-5,0 µg/kg/min	In infusione continua	Frequente tachicardia
Labetatolo	Alfa-betabloccante	0,25-3,0 mg/kg/h	In infusione continua	Rischio di insufficienza cardiaca, controindicato nella broncodisplasia
Nicardipina Nifedipina	Calcio-antagonista	1-3 µg/kg/min 0,2 mg/kg/dose (dose ev. ripetibile)	In infusione continua Sublinguale	Rischio di tachicardia e di ipotensione
Nitroprussiato	Vasodilatore	0,5-10 µg/kg/min	In infusione continua	Rischio di tossicità da tiocianato per uso prolungato (≥72 h) o in nefropatia

sione ai valori riscontrati prima della gravidanza. Queste oscillazioni pressorie si possono riscontrare in donne normotese, in donne già affette da ipertensione prima della gravidanza e in quelle che svilupperanno nel corso della gravidanza uno stato ipertensivo. La definizione di ipertensione in gravidanza non è univoca. Oggi si preferisce una definizione basata sui valori assoluti di pressione arteriosa (pressione sistolica pari o superiore a 140 mmHg o pressione diastolica pari o superiore a 90 mmHg). Il monitoraggio pressorio delle 24 ore è di particolare utilità per la diagnosi e la scelta delle strategie terapeutiche nelle donne gravide ipertese a rischio elevato, o in quelle con diabete o danno renale. L'ipertensione in gravidanza include:

- lo stato ipertensivo preesistente alla gravidanza
- l'ipertensione gravidica, che rappresenta lo stato ipertensivo indotto dalla gravidanza senza comparsa di proteinuria significativa. Se compare proteinuria (>300 mg/l o >500 mg/24 ore o rilievo di uno stick ++ o superiore), viene definita preeclampsia. Lo stato ipertensivo si sviluppa dopo 20 settimane di gestazione. Nella maggior parte dei casi i valori pressori ritornano alla nor-

malità entro 42 giorni dal parto. Un reperto tipico dell'ipertensione in gestazione è rappresentato dall'ipoperfusione tissutale organica.

- lo stato ipertensivo con associata proteinuria (preeclampsia) durante la gravidanza in donna cronicamente ipertesa. Si tratta di uno stato ipertensivo preesistente alla gravidanza che subisce un peggioramento clinico dopo 20 settimane di gestazione con comparsa di una proteinuria pari o superiore a 3 gr/die. Questa condizione clinica corrisponde alla vecchia definizione di «ipertensione cronica con sovrimposta preeclampsia»;
- lo stato ipertensivo prenatale non classificabile. E' uno stato ipertensivo con presenza o assenza di manifestazioni cliniche sistemiche che viene diagnosticato dopo 20 settimane di gestazione, in quanto solo in quest'epoca della gravidanza è stata effettuata la prima misurazione pressoria. E' necessario una nuova valutazione pressoria dopo 42 giorni dal parto. Se lo stato ipertensivo non è più evidenziabile, si dovrebbe riclassificare lo stato ipertensivo come ipertensione gravidica con o senza proteinuria. Se lo stato ipertensivo persiste, si dovrebbe parlare di stato ipertensivo preesistente alla gravidanza.

I valori pressori a cui iniziare il trattamento corrispondono a 140/90 mmHg in presenza di ipertensione gravidica (con o senza proteinuria). Nelle pazienti gravide che presentano valori di PAS tra 140 e 149 mmHg e/o PAD tra 90 e 95 mmHg si dovrebbe impostare un trattamento non farmacologico.
Valori di PAS ≥170 o PAD ≥110 mmHg rappresentano una emergenza ipertensiva e richiedono il ricovero ospedaliero.
In presenza di un'ipertensione di grado moderato i farmaci di scelta includono:

- metildopa;
- labetololo;
- calcio-antagonisti;
- betabloccanti (meno frequentemente).

Quando uno stato preclamptico si associa a edema polmonare acuto, il farmaco di scelta è la nitroglicerina. La terapia con diuretico non è indicata in quanto il volume plasmatico è ridotto.
In condizione di emergenza ipertensiva, PAS ≥170 mmHg o PAD ≥110 mmHg, è necessario il ricovero ospedaliero e la riduzione pressoria dovrà essere ottenuta mediante l'impiego di:

- labetololo per via endovenosa

oppure

- metildopa per via orale

oppure

- nifedipina o nicardipina per via orale.

Idralazina per via endovenosa non dovrebbe essere più considerata il farmaco di scelta, in quanto il suo impiego si associa a un maggior numero di effetti collaterali fetali.
L'infusione endovenosa di solfato di magnesio rappresenta il trattamento di scelta per l'approccio iniziale durante le crisi ipertensive da preeclampsia/eclampsia; esso 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.

Un' alternativa è l'infusione endovenosa di **nitroprussiato** di sodio, ma ne è sconsigliato un uso prolungato poiché aumenta il rischio di avvelenamento fetale da cianati poiché il farmaco viene metabolizzato in tiocianati.
Non è raccomandato un trattamento supplementare con calcio, olio di pesce e aspirina a basso dosaggio, tuttavia l'aspirina a basso dosaggio può essere impiegata a fini preventivi nelle donne con storia recente di preeclampsia.
L'edema periferico può essere un reperto obiettivo comune a circa il 60% delle gravidanze non patologiche e non viene pertanto più utilizzato come criterio diagnostico di preeclampsia.
Le forme ipertensive in gravidanza, in particolare l'ipertensione gravidica con o senza proteinuria, possono indurre alterazioni della funzione renale, epatica e del profilo ematologico che a loro volta possono influenzare negativamente la prognosi e la salute materna e del feto.
E' dibattuto se continuare una terapia con farmaci antipertensivi in donne gravide affette da ipertensione di grado lieve o moderato, in primo luogo perché queste pazienti presentano un rischio ridotto di sviluppare complicanze cardiovascolari durante la gestazione. La prognosi è generalmente favorevole sia per la madre sia per il neonato. In secondo luogo, la riduzione della pressione può compromettere la perfusione utero-placentare e ripercuotersi negativamente sullo sviluppo fetale. Non esistono a riguardo sufficienti studi. Si ritiene ragionevole continuare un trattamento antipertensivo in presenza di valori pressori sistolici pari o superiori a 150 mmHg o diastolici pari o superiori a 95 mmHg.

La crisi ipertensiva: emergenze e urgenze ipertensive

La crisi ipertensiva si potrebbe definire semplicemente per gli elevati valori di pressione arteriosa. Tuttavia, la pratica clinica ha dimostrato che non esiste un *cut off* capace di individuare in modo univoco la presenza di una crisi ipertensiva; certamente si deve pensare a valori maggiori di 180/110 mmHg (ipertensione stadio 3 secondo JNC-6 o grado 3 secondo ESH/ESC) (Joint National Commitee on Prevention, Detection, Evalutation and Treatment of High Blood Pressure 1997), a esclusione di gravide e bambini che vengono definiti per valori inferiori (Varon 2008). Ma considerare tutti i pazienti con PA superiore a 180/110 come affetti da crisi ipertensiva è privo di razionalità clinica. Si può quindi affermare che il solo valore assoluto di pressione arteriosa, comunque definito, non è sufficiente ad attestare l'esistenza della crisi ipertensiva, tanto meno la sua gravità; si considera invece importante definire l'incremento della variazione della pressione arteriosa nel tempo. Anche per quest'ultimo valore non si può far riferimento a *cut off* definiti ma si devono tenere presenti i valori pressori abituali del singolo individuo.
All'interno della crisi ipertensiva è consuetudine distinguere due condizioni cliniche fra di loro distinte, l'emergenza e l'urgenza ipertensiva (Rey 1997).
L'**emergenza ipertensiva** è presente quando la crisi ipertensiva si associa allo sviluppo di danno in uno degli organi bersaglio dell'ipertensione arteriosa. Si tratta di una situazione potenzialmente pericolosa per la vita, caratterizzata da una clinica i cui sintomi indicano la compromissione di un organo essenziale per la sopravvivenza e per la quale l'intervento terapeutico necessita essere pronto ed estremamente efficace. Sono considerate emergenze ipertensive:

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

L'**urgenza ipertensiva** si riferisce a una crisi ipertensiva senza contemporaneo sviluppo di danno organo; in questo secondo caso il paziente, se iperteso cronico, può associare lesioni degli organi bersaglio dell'ipertensione ma essi sono preesistenti alla crisi ipertensiva e non dipendenti. Queste condizioni sono meno gravi delle emergenze ipertensive, sono responsabili di minore mortalità e, pur necessitando di un approccio terapeutico urgente, la riduzione pressoria può essere più graduale nel tempo.

Epidemiologia

La maggioranza dei pazienti che presentano un'emergenza ipertensiva sono ipertesi cronici e hanno una prescrizione di farmaci antipertensivi. La letteratura fa riferimento a dati USA in cui si considera una popolazione con etnie differenti. E' noto che negli anziani e negli afroamericani maschi l'incidenza di emergenze ipertensive è più alta. In questa popolazione l'emergenza ipertensiva si stima con una incidenza di 1-2% dei pazienti ipertesi nell'arco della loro vita (Marik 2007). Manca una stima dell'incidenza per anno.
Non sono disponibili dati italiani. Dati osservazionali personali permettono di rilevare una percentuale tra lo 0,3 e lo 0,6% annuo delle presentazioni in Pronto soccorso.
Molto più frequente è l'urgenza ipertensiva che rappresenta un'evenienza relativamente frequente facendo parte della comune pratica clinica.
Di nessun significato clinico deve essere considerata la recente segnalazione apparsa nel database della Chocrane di Perez & Musini (Perez 2008) che riferisce la non significatività del trattamento dell'emergenza ipertensiva in termini di sopravvivenza. L'analisi è infatti limitata nel tempo e relativa a campioni numericamente insufficienti.

Valutazione del paziente con crisi ipertensiva

La maggior parte dei casi di pazienti ipertesi con valori di pressione arteriosa elevata che giungono ambulatoriamente all'osservazione del medico non sono affetti da crisi ipertensive e non richiedono una riduzione acuta della pressione.
L'emergenza ipertensiva è una crisi ipertensiva sintomatica che fa riferimento a un organo bersaglio. Schematicamente l'emergenza ipertensiva può essere associata a patologia cardiaca, cerebrale, renale, può accompagnarsi a una gravidanza o infine avere le caratteristiche dell'ipertensione maligna. In queste circostanze la presentazione clinica dell'emergenza ipertensiva assume le caratteristiche della malattia che sottende. I sintomi e il percorso diagnostico saranno quindi definiti e differenziati di volta in volta.
La severità della crisi ipertensiva è quindi definita dalla presenza di danno d'organo in atto e non soltanto dal livello di pressione. L'approccio terapeutico di questi pazienti sarà quindi il trattamento della malattia fondamentale ed essi saranno accomunati dall'uso di farmaci ipotensivanti a rapida azione per il controllo degli elevati valori pressori.
Di seguito riportiamo schematicamente il *work up* diagnostico da seguire:

- **pressione arteriosa,** misurata ripetutamente e in entrambi gli arti superiori (attenzione alla dissezione aortica);
- **anamnesi** focalizzata sulla presenza o meno del danno d'organo, le circostanze che hanno portato all'aumento dei valori pressori e su altra eventuale eziologia identificabile. I dati da raccogliere sono i seguenti:
  - farmaci (dettagli sulla terapia antipertensiva in atto e sulla *compliance* 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
- ultima mestruazione
- comorbilità (per esempio patologia tiroidea, malattia di Cushing, LES, patologia renale)
- indagine su sintomi specifici che suggeriscono il danno d'organo (dolore toracico, che può indicare angina o infarto miocardico, dolore dorsale, che può indicare dissezione aortica, dispnea, che può indicare edema polmonare o scompenso cardiaco congestizio, e sintomi neurologici come convulsioni, disturbo del visus, alterato livello di coscienza

- **esame obiettivo** focalizzato sulla presenza o meno del danno d'organo:
  - sistema cardiovascolare (segni di scompenso cardiaco come turgore giugulare, rumori umidi polmonari, edema periferico)
  - addome (masse o soffi)
  - SNC (stato di coscienza, campo visivo, deficit neurologici focali)
  - fundus oculi (nuove emorragie retiniche, 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 (**evidenza di ischemia-necrosi miocardica o ipertrofia ventricolare sinistra);
- **Rx torace (**rilievo di ingrandimento dell'ombra cardiaca, segni di edema polmonare, slargamento 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.

Le patologie associate all'emergenza ipertensiva si presentano con frequenza differente: più comuni quelle cardiache, tanto che il dolore toracico (*angor*, infarto miocardico acuto, dissecazione aortica) rendono ragione di circa di un terzo della casistica e la dispnea (edema polmonare acuto e asma cardiaco) di un quarto. La patologia neurologica (ictus, emorragia subaracnoidea e ipertensione maligna) sono presenti nel 20% dei casi (Zampaglione 1996). All'uso di droghe o sostanze illecite è attribuito un rischio elevato per la comparsa di una crisi ipertensiva, in particolare di un'emergenza ipertensiva (Shea 1992).
Le urgenze ipertensive non sono associate a segni di disfunzione d'organo e sono in genere paucisintomatiche. Sono spesso la conseguenza, almeno nel 50% dei casi, di una non aderenza alla terapia in un iperteso noto e già in trattamento farmacologico (Tumlin 2000). Il rilievo di cefalea e di flash al volto sono i sintomi più frequentemente riferiti dai pazienti. Pur essendo delle condizioni gravate da minor indice di mortalità e da meno frequenti complicazioni 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 (Vicek 2008).

Trattamento delle crisi ipertensive

La maggioranza dei pazienti con valori elevati di pressione arteriosa non presentano 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 in presenza di valori elevati di pressione arteriosa, 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 non esiste alcuna classe di farmaci antipertensivi che si sia dimostrata superiore rispetto alle altre; naturalmente, in queste situazioni rimane cardine fondamentale l'aggiustamento posologico di farmaci già in terapia e l'eventuale associazione con un'altra classe di farmaci.
Le emergenze ipertensive necessitano di un trattamento all'interno di un'unità di terapia subintensiva o intensiva, utilizzano presidi diagnostici e terapeutici tecnologicamente avanzati poiché si giovano sia del trattamento infusivo in boli o in continuo sia di una stretta monitorizzazione dei parametri vitali.
Nell'emergenza ipertensiva la terapia utilizza farmaci per via endovenosa al fine di ottenere un'azione rapida oltre che efficace (tabella 24). Il primo obiettivo è ridurre la PAS sotto 160 mmHg e la PAD sotto i 110 mmHg indipendentemente dal valore di partenza, in un tempo variabile tra 30 e 60 minuti. La scelta del farmaco deve essere dettata da criteri di interazione con i farmaci utilizzati per il trattamento della patologia d'organo associata (tabella 24).

Tabella 24. Farmaci per le emergenze ipertensive

Farmaco	Dose	Inizio azione	Durata azione	Effetti avversi	Speciali indicazioni e precauzioni
Vasodilatatori					
Nitroprussiato di sodio	0,25-10 μg/Kg/min	Immediato	1-2 min	Ipotensione, vomito, tossicità da cianati	Uso in 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, flushing	Uso in maggioranza delle emergenze ipertensive, cautela nel glaucom

Farmaco	Dose	Inizio azione	Durata azione	Effetti avversi	Speciali indicazioni e precauzioni
Nicardipina*	5-15 mg/h	5-10 min	15-30 min fino a 4 h	Tachicardia, cefalea, *flushing*, flebite locale	Uso in maggioranza delle emergenze ipertensive a eccezione dei casi di scompenso cardiaco, cautela nell'ischemia coronarica
Idralazina*	10-20 mg in bolo	10-20 min	1-4 h	Tachicardia, flushing, 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
Inibitori adrenergici					
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, broncocospasmo	Uso in tutte le emergenze ipertensive a eccezione dello scompenso cardiaco acuto
Esmololo	0,5-2 mg/min in bolo poi 50-100 mcg/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, flushing, 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 post operatoria e ipertensione intraoperatoria in feocromocitoma
Diuretici					
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

Tabella 25. Trattamento farmacologico di specifiche emergenze ipertensive

Emergenza ipertensiva	Farmaci
Sindromi coronariche acute	Nitroglicerina, nitroprussiato, betabloccanti
Scompenso acuto del ventricolo sinistro	Nitroglicerina, nitroprussiato, furosemide
Dissezione aortica	Labetalolo, esmololo + nitroprussiato, o fenoldopam o nitroglicerina
Ictus ischemico acuto	Labetalolo, nitroprussiato, nitroglicerina
Ictus emorragico	Labetalolo, fenoldopam, nitroprussiato, nitroglicerina
Encefalopatia ipertensiva	Nitroprussiato, labetalolo, fenoldopam
Feocromocitoma	Fentolamina, labetalolo, urapidil
Insufficienza renale acuta	Fenoldopam, nicardipina, furosemide
Preeclampsia/eclampsia	Labetalolo, magnesio solfato, idralazina
Intossicazione da simpaticomimetici	Fenoldopam, nicardipina, labetalolo, fentolamina, con benzodiazepine
Inibitori delle MAO	Fentolamina, benzodiazepine
Ipertensione postoperatoria	Labetalolo, esmololo, nicardipina, nitroprussiato, nitroglicerina, fenoldopam, urapidil

Trattamento in situazioni speciali

Preeclampsia ed eclampsia

L'ipertensione è una delle più comuni affezioni 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 in donne gravide le sottopone a rischio di ritardo di crescita intrauterina; le attuali Linee guida dell'American College of Obstetricians and Gynecologyst raccomanda il trattamento farmacologico dell'ipertensione per valori superiori a 150 mmHg di PAS e 95 mmHg di PAD (Sibai 2005) in quanto è stato dimostrato che valori di PAS superiori a 160 mmHg sono il maggior fattore di rischio per accidenti cerebrovascolari in corso di preeclampsia severa ed eclampsia. Non esiste un farmaco antipertensivo specificatamente indicato in corso di gravidanza: l'idralazina è stato il farmaco raccomandato per molti anni ma è ormai caduto in disuso sia per l'imprevedibile effetto ipotensivo e la lunga durata d'azione, sia per gli effetti collaterali (quali cefalea, nausea e vomito) che possono mimare i sintomi della progressione dell'eclampsia; i farmaci preferibilmente utilizzabili sono il labetalolo o la nicardipina per via endovenosa, che si sono dimostrati sicuri ed efficaci in donne in gravidanza, mentre gli ACE-inibitori sono controindicati in gravidanza e il nitroprussiato deve essere adoperato con notevole attenzione e si preferisce evitarlo.

Terapia crisi simpatiche

Spesso correlate all'uso di sostanze simpaticomimetiche quali cocaina, anfetamine, LSD; raramente associate a feocromocitoma o a soggetti che assumono inibitori delle monoaminossidasi o che interrompono improvvisamente la terapia antipertensiva a base di betabloccanti o clonidina. L'uso di betabloccanti da soli in questi soggetti è sconsigliato in quanto l'inibizione della vasodilatazione beta-recettoriale può essere causa di ulteriore incremento dei valori pressori in presenza di vasocostrizione alfa-adrenergica. Devono quindi essere evitati in soggetti la cui crisi sia riconducibile ad abuso di cocaina. I farmaci più indicati sono la nicardipina, il fenoldopam, labetalolo, fentolamina in combinazione con benzodiazepine endovena.

Terapia della crisi post operatoria

L'ipertensione post operatoria è definita come un significativo rialzo pressorio nell'immediato periodo post operatorio che può determinare serie sequele neurologiche, cardiache e complicazioni in sede dell'intervento; insorgenza entro 2 ore dall'intervento stesso e in molti casi di durata breve , che in genere richiede un trattamento intensivo della pressione per un periodo non superiore a 6 ore, ed è causata probabilmente dall'attivazione del sistema nervoso simpatico come evidenziato dal riscontro di elevati valori di catecolamine in pazienti con ipertensione post operatoria (Haas 2004). I farmaci raccomandati sono preferibilmente 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 di ipertensione, e perciò di crisi ipertensiva, nei bambini è raro. Di solito la crisi ipertensiva si verifica in forme secondarie di ipertensione come per esempio nella forma nefroparenchimale, renovascolare e nel feocromocitoma. In caso di incremento dei valori pressori al di sopra di 5 SDS rispetto ai valori normali per l'età si cerca di ottenere una riduzione del 20% di tali valori entro un'ora usando come farmaci nella maggioranza dei casi il nitroprussiato di sodio 0,5-8 mcg/Kg/min o il labetalolo a 1-3 mg/Kg/min.

Bibliografia

AAMI (1987). American National Standard for Electronic or Automated Sphygmomanometers. ANSI/AAMI SP10-1987.

Andersen K et al. Comparative efficacy and safety of Aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a six month, randomized, double blind trial. J Hypertens 2008; 26(3): 589-99.

Alpert BS. Exercise as a therapy to control hypertension in children. Int J Sports Med 2000; 21 Suppl 2: S94-7.

Ardissino G et al. Recommendations on hypertension in children: the CHI/d project. Pediatr Med Chir 2004; 26(6): 408-22.

Baguet JP et al. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. J Hypertens 2006; 24: 205-08.

Bangalore S et al. Relation of beta-blocker induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1482-89.

Beckett NS et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. N Engl J Med 2008; 358(18): 1887-98.

Birkenhager WH et al. Dual Inhibition of the renin system by aliskiren and valsartan. Lancet 2007; 370; 195-96.

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin–angiotensin system. J Hypertens 2007; 25: 951-58.

Bobrie G et al. Cardiovascular prognosis of «masked hypertension» detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. JAMA 2004; 291(11):1342-49.

Bradley HA et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2006; 24(11): 2131-41.

Brewer ED. Evaluation of hypertension in childhood diseases. In Pediatric Nephrology Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). Lippincott Williams Wilkins Philadelphia 2004; 1179-97.

Calhoun DA et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension 2008; 51(6): 1403-19.

Chaudhry SI et al. Systolic hypertension in older persons. JAMA 2004; 292(9): 1074-80.

Chobanian AV et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289(19): 2560-72.

Chrysant SG. Using fixed-dose combination therapies to achieve blood pressure goals Clin Drug Investig 2008; 28(11): 713-34.

Clement DL et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. N Engl J Med 2003; 348: 2407-15.

Comitato per la stesura delle Linee guida dell'ESH/ESC. Linee Guida 2007 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa. Ipertensione e prevenzione cardiovascolare Settembre 2007; 14 (suppl 3).

Dahlöf B et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. J Hypertens 2005a; 23(11): 2063-70.

Dahlöf B et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT–BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2005b; 366: 895-906.

Denton KM et al. Postnatal growth and the tracking of blood pressure. J Hypertens 2008; 26(3): 392-93.

Duprez D et al. Abstract 4423: The AGELESS Study: The Effect of Aliskiren vs Ramipril Alone or in Combination with Hydrochlorothiazide and Amlodipine in Patients ≥65 Years of Age with Systolic Hypertension. Circulation. 2008; 118: S886-S887.

Fedeli A et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) in the elderly: white coat effect and age. Results of HY-OLDEST STUDY (HYpertension in OLDEr Subject in Tuscany). J Nutr Health Aging 2004; 8: 325.

Flynn JT et al. Pathophysiology of hypertension. In Pediatric Nephrology. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). Lippincott Williams Wilkins Philadelphia 2004; 1154-77.

Flynn JY. Pediatric hypertension: recent trends and accomplishments, future challenges. Am J Hypertens 2008; 21(6): 605-12.

Garcia de la Torre N. Parathyroid adenomas and cardiovascular risk. Endocr Relat Canc 2003; 10: 309-22.

Gerdts E et al. Impact of diabetes on treatment-induced changes in left ventricular structure and function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. The LIFE study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009;19(5):306-12.

Giacchetti G et al. Analysis of screening and confermatory tests in the diagnosis of primary aldosteronis: need for a standardized protocol. J Hypertens 2006; 24:737-45.

Gillman MW et al. Inverse association of dietary calcium with systolic blood pressure in young children. JAMA 1992; 267(17): 2340-43.

Grim CM et al. A curriculum for the training and certification of blood pressure measurement for health care providers. Can J Cardiol 1995; 11: 38H-42H.

Grundy SM et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. Circulation 2004; 109: 551-56.

Haas CE et al. Acute postoperative hypertensione: a rewiew of therapeutic option. Am J Health Syst Pharm 2004; 61:327-61.

Hansson L et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354: 1751-56.

Imai Y et al. Seasonal variation in blood pressure in normotensive women studied by home measurements. Clin Sci 1996; 95: 55-60.

Imai Yet al. Japanese Society of Hypertension Japanese society of hypertension (JSH) guidelines for self-monitoring of blood pressure at home. Hypertens Res 2003; 26: 771-82.

The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). J Hypertens 1985; 3: 379-92.

Jamerson KA et al. Initial angiotensin-converting enzyme inhibitor/calcium channel blocker combination therapy achieves superior blood pressure control compared with calcium channel blocker monotherapy in patients with stage 2 hypertension. Am J Hypertens 2004; 17 (6): 495-501.

Jamerson K et al.Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008; 359 (23): 2417-28.

Joint National Commitent on Prevention, Detection, Evalutation and Treatment of High Blood Pressure. JNC-6: National High Blood Pressure Education Program. The sixth report of the Joint National Commitee on Prevention, Detection, Evalutation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46.

Khan N et al. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. CMAJ. 2006;174(12):1737-42.

Lenti S et al. The EDAPA Project (Education of self-measurement of blood pressure) in Grottaglie. Italian Journal of Medicine 2008; 2(1): 19-26.

Lindholm LH et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). J Hypertens 2003; 21(8): 1459-62.

Lindholm LH et al. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366(9496): 1545-53.

Lindhom LH et al. Beta blockers in primary hypertension: do age and type of beta-blocker matter? J Hypertens 2006; 24: 2143-45.

Liu L et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-termplacebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. J Hypertens 2005; 23: 2157-72.

Logan AG et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. J Hyperiens 2001; 19: 2271-77.

Mancia G et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25(6): 1105-87.

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(9638): 547-53.

Marik PE et al. Hypertensive crises. Challenger and Management. Chest 2007; 131: 1949-62.

McGuinness B et al. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2006; (2): CD004034.

McMurray JJV et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. Circ Heart Fail 2008; 1: 17-24.

Mengden T et al. Reliability of reporting self-measured blood pressure values by hypertensives patients. Am J Hypertens 1998; 11: 1413-17.

Milliez P et al. Evidence of an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1243-48.

Rossi G et al. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. Trends Endocrinol Metab 2005; 16(3): 104-07.

Montori VM et al. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism: a systematic review of the literature. Endocrinol Metab Clin North Am 2002; 31: 619-32.

NaFuO (1996). Non-invasive sphygmomanometers-clinical investigation. Berlin: Beuth Verlag.

Narkiewicz K et al. Obstructive sleep apnea and hyperiension. Curr Cardiol Rep 2005; 7(6): 435-40.

NHBPEP Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescent. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2004 ;114(2 Suppl 4th Report): 555-76.

NICE/BHS (2006). Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. www.nice.org.uk/CG034

Norwood VF. Hypertension. Pediatr Rev 2002; 23(6): 197-208.

O'Brien E et al. The British Hypertension Society Protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. J Hypertens 1993; 11 (suppl 2): S43-S63.

O'Brien E et al. Blood pressure measurement: recommendations of the British Hypertension Society, 3rd edition. London:,BMJ Publishing Group, 1997.

O'Brien E et al. European Society of Hypertension recommendations on blood pressure measuring devices. BMJ 2001a; 322: 532-36.

O'Brien E. State of the market in 2001 for blood pressure measuring devices. Blood Press Monit 2001b; 6: 171-76.

O'Brien E et al. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. Blood Press Monit 2002; 7: 3-17.

ONTARGET Investigators et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008; 358(15): 1547-59.

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 :221-9.

Packer M, et al. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. N Engl J Med. 1996; 334(21): 1349-55.

Parati G et al. Sleep Apnoea and hypertension, Current Nephrch Hyperiens 2002; 11: 201-14.

Parati G et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. J Hypertens 2008; 26: 1505-30.

Parving HH et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2008 ; 358(23): 2433-46.

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(9590): 829-40.

Perez M et al. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies: a Cochrane Systematic review. J Human Hypertens 2008; 22: 596-607.

Pimenta E et al. Fixed combinations in the management of hypertension: patient perspectives and rationale for development and utility of the olmesartan-amlodipine combination. Vasc Health Risk Manag 2008; 4(3): 653-64.

Reisch N et al. Pheochromocitoma: presentation, diagnosis and treatment. J Hypertens 2006; 24: 2331-39.

Rey E et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensuss Conference. Can Med Assoc J 1997; 157: 1245-54.

Shea S et al. Predisposing factors for severe, uncontrolled hypertension in inner-city minority population. N Engl J Med 1992; 327: 376-81.

SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255-64.

Sibai BM. Diagnosis, prevention and management of eclampsia. Obstet Gynecol 2005; 105: 402-10.

Skoog I et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Am J Hypertens 2005; 18(8): 1052-59.

Solomon SD. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, either alone or in combination with losartan, compared to losartan, on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: The Aliskiren Left Ventricular Assessment of Hypertrophy (ALLAY) Trial. SCAI-ACC i2 Summit/American College of Cardiology Annual Scientific Session; Chicago, 2008.

Staessen JA et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. J Hypertens. 2004; 22(4): 847-57.

Thijs L et al. Reference values for self-recorded blood pressure. A meta-analysis of summary data. Arch Intern Med 1998; 158: 481-88.

Torp-Pedersen C et al. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heart failure Data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). Heart 2007; 93: 968-73.

Triller DM et al. First renin inhibitor, aliskiren, for the treatment of hypertension Pharmacy World & Science 2008; 30(6): 741-49.

Tsuji I et al. Proposal of reference values for home blood pressure measurement. Prognostic criteria based on a prospective observation of the general population in Ohasama, Japan. Am J Hypertens 1997; 10: 409-18.

Tumlin JA et al. Fenoldopam and dopamine agonist for hypertensive emergency. Acad Emerg Med 2000; 7: 653-62.

Turnbull F et al. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362: 1527-35.

Umpierrez GE et al. Primary aldosteronism in diabetic subjects with resistant hypertension. Diab. Care 2007; 30(7): 1699-1703.

Urbina E et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. Hypertension 2008; 52(3): 433-51.

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. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2007; 8(4): 190-98.

Van Bortel LM et al.Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis. Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8(1): 35-44.

Varon J. Treatment of acute severe hypertensione: current and newer agents. Drugs 2008; 68: 283-97.

Verdecchia P et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. Hypertension 2005; 46: 386-92.

Verdecchia P. Ambulatory Blood Pressure for Cardiovascular Risk Stratification Circulation 2007;115; 2091-93.

Vicek M et al. Association between hypertensive urgence and subsequent cardiovascular in patients with hypertension. J Hypertens 2008; 26: 657-66.

Wang YF et al. The relationship between dietary protein intake and blood pressure: results from the PREMIER study. J Hum Hypertens 2008; 22(11): 745-54.

Wilhelmsen L et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. J Hypertens 1987; 5: 561-72.

Wiysonge CS et al. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2007 Jan 24; (1): CD002003.

Zampaglione V et al. Hypertensiove urgencies and emergiences: prevalence and clinical presentation. Hypertension 1996; 27: 144-47.