

## Il punto sull'ipertensione arteriosa

Paolo Verdecchia<sup>1</sup>, Fabio Angeli<sup>1</sup>, Giovanni Mazzotta<sup>1</sup>, Giorgio Gentile<sup>2</sup>, Gianpaolo Reboldi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.C. di Cardiologia, Unità di Ricerca Clinica "Cardiologia Preventiva", Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia, <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Perugia

(G Ital Cardiol 2010; 11 (5 Suppl 3): 74S-77S)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Paolo Verdecchia

S.C. di Cardiologia  
Unità di Ricerca Clinica  
"Cardiologia Preventiva"  
Ospedale S. Maria  
della Misericordia  
06156 Perugia  
E-mail: verdec@tin.it

Come è noto, l'ipertensione arteriosa è uno dei più importanti problemi di salute pubblica in tutto il mondo. L'impatto dell'ipertensione arteriosa è destinato a crescere ulteriormente a seguito di vari fattori tra i quali l'aumento della vita media e la riduzione della mortalità infantile in vari paesi del mondo<sup>1</sup>. In particolare, si stima che la prevalenza dell'ipertensione arteriosa tra gli adulti aumenterà dal 26.4% (anno 2000) al 29.2% (anno 2025), con più di un miliardo e mezzo di individui ipertesi, per quella data, al di fuori degli Stati Uniti e dell'Europa Occidentale<sup>1</sup>. Si stima pertanto che nel 2025 le malattie cardiovascolari risulteranno la principale causa di morte in tutto il mondo, in larga misura a seguito dell'aumento dell'ipertensione arteriosa<sup>2</sup>.

### Livelli pressori e rischio cardiovascolare

I risultati di numerose indagini epidemiologiche, in larga misura riuniti in una metanalisi includente oltre 1 milione di individui<sup>3</sup>, hanno dimostrato che, ad ogni età, il rischio di malattia coronarica fatale o di malattia cerebrovascolare fatale, aumenta linearmente con i valori di pressione arteriosa (PA), partendo da livelli appena di 115/75 mmHg<sup>3</sup>. Poiché, tuttavia, in queste indagini epidemiologiche i valori di PA venivano misurati una sola volta in ogni individuo (che successivamente era seguito nel tempo per l'eventuale insorgenza di malattie cardiovascolari), non è chiaro se la relazione diretta osservata tra PA e incidenza di malattie cardiovascolari sia proporzionalmente reversibile per ogni livello di PA. In altri termini, non è chiaro se una data riduzione della PA nel singolo individuo possa produrre un beneficio di entità analoga all'incremento di rischio osservato negli studi epidemiologici per una variazione pressoria identica in valore assoluto, ma di segno opposto (Figura 1).

In effetti, varie metanalisi di studi randomizzati di intervento hanno dimostrato che la riduzione del rischio cardiovascolare ottenu-

ta, ad esempio, da un trattamento A rispetto ad un trattamento B (A e B sono i trattamenti randomizzati) è tanto maggiore quanto maggiore è la differenza tra i due trattamenti in termini di PA "raggiunta" nel corso dello studio<sup>4,5</sup>. In altre parole, se due gruppi di pazienti "partono" da livelli simili di PA e da livelli simili di rischio cardiovascolare (a seguito della randomizzazione), l'incidenza di malattie cardiovascolari nel corso del tempo differirà tanto di più tra i due gruppi di trattamento quanto maggiori sono le differenze tra i due gruppi in termini di calo pressorio osservato nel corso dello studio.

### Quali sono gli obiettivi del trattamento?

Le linee guida nord-americane del Joint National Committee VII (JNC VII) raccomandano di ridurre la PA al di sotto dei 140/90 mmHg, con obiettivi più ambiziosi (<130/80 mmHg) nei pazienti diabetici ed in quelli con insufficienza renale cronica<sup>6</sup>. Le linee guida europee sono state sostanzialmente in linea su questa posizione fino allo scorso anno, quando è stato pubblicato un aggiornamento che rivede "al rialzo" (anziché al "ribasso" come avviene talvolta) gli obiettivi pressori<sup>7</sup>. Come mostrato in Figura 2, tale aggiornamento consiglia di ridurre la PA al di sotto dei 140/90 mmHg in tutti i pazienti ipertesi (inclusi quelli con diabete, insufficienza renale, precedenti malattie cardiovascolari, ecc.), reputando le evidenze attuali sull'impatto prognostico di *target* pressori più ambiziosi non ancora sufficientemente documentate in studi randomizzati di intervento.

### I quesiti aperti

La Tabella 1, ripresa dalle linee guida europee<sup>7</sup>, riporta alcuni tra i principali quesiti aperti in tema di obiettivi del trattamento antipertensivo. Questa breve rassegna prenderà in esame questi quattro aspetti principali, che

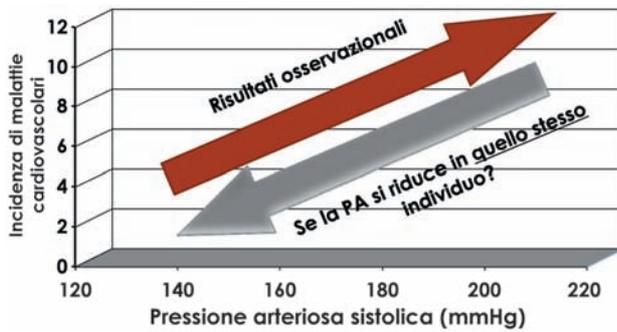


Figura 1. Relazione tra pressione arteriosa (PA) ed incidenza di malattie cardiovascolari. Non è scontato che la relazione diretta notata negli studi osservazionali si rifletta in una proporzionale riduzione del rischio conseguente ad una variazione pressoria analoga, ma di segno opposto, nel singolo paziente.

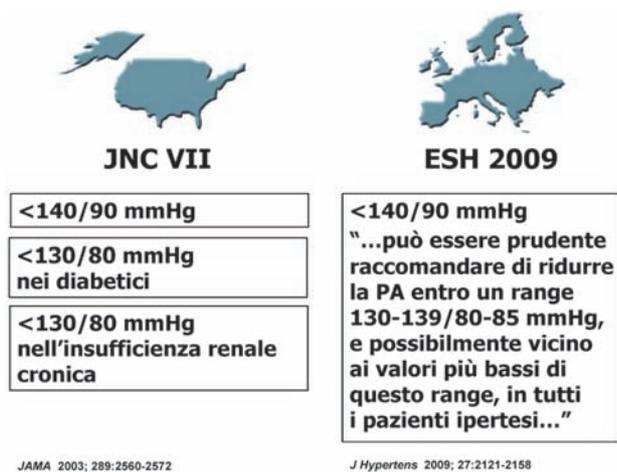


Figura 2. Obiettivi del trattamento antipertensivo. Posizione delle principali linee guida. PA = pressione arteriosa.

Tabella 1. Quesiti aperti.

- Pazienti con ipertensione arteriosa in stadio I (PA sistolica 140-159 mmHg; PA diastolica 90-99 mmHg), non complicata da fattori di rischio o comorbidità: vanno trattati con farmaci antipertensivi per ridurre la PA al di sotto di 140/90 mmHg?
- Pazienti di età >60 anni (cosiddetti "anziani") e PA in stadio I (140-159/90-99 mmHg): vanno trattati con farmaci antipertensivi per ridurre la PA al di sotto di 140/90 mmHg?
- Pazienti ipertesi con diabete mellito: la PA va fatta scendere al di sotto dei 140/90 mmHg o dei 130/80 mmHg?
- Problema della curva J (valori bassi di PA in corso di trattamento in pazienti con cardiopatia ischemica cronica): valori molto bassi di PA sono pericolosi?

PA = pressione arteriosa.

oggi possono essere inclusi tra le principali frontiere in tema di approccio terapeutico al paziente iperteso.

### Pazienti con ipertensione arteriosa in stadio I non complicata da fattori di rischio o comorbidità

È stato fatto notare<sup>8</sup> che in 4 studi su 5 eseguiti in pazienti prevalentemente inquadrabili come affetti da ipertensione

arteriosa non complicata ed in stadio I (solo una piccola percentuale di questi pazienti presentava valori più elevati di PA all'ingresso, o fattori di rischio concomitanti), la PA media raggiunta nel gruppo di trattamento era <140 mmHg. Inoltre, in 3 studi su 4 il trattamento aveva ridotto significativamente le complicanze cardiovascolari maggiori. Su questa base, appare ragionevole il suggerimento di ridurre la PA sistolica al di sotto dei 140 mmHg anche in questo tipo di pazienti. È evidente che tale obiettivo andrà perseguito all'inizio con misure non farmacologiche (dieta povera di sale, eventuale calo ponderale, ecc.), e successivamente con misure farmacologiche in caso di insuccesso delle prime<sup>9</sup>.

### Pazienti di età >60 anni con ipertensione arteriosa in stadio I

Nonostante l'aumento di frequenza dell'ipertensione arteriosa con l'età, e nonostante il fatto che la maggioranza dei pazienti ipertesi anziani presenti ipertensione arteriosa in stadio I, è sorprendente notare come tutti i principali trial controllati di intervento nei pazienti ipertesi siano stati eseguiti in soggetti con PA sistolica  $\geq 160$  mmHg<sup>7</sup>. Pertanto, non sono disponibili, al momento attuale, studi di intervento nei pazienti ipertesi anziani con valori di PA sistolica compresa tra 140 e 159 mmHg, e di PA diastolica tra 90 e 99 mmHg.

Curiosamente, la PA sistolica nel gruppo di trattamento è scesa al di sotto dei 140 mmHg in un solo studio, che peraltro è stato l'unico a non mostrare una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari<sup>10</sup>. In tutti gli altri studi la PA sistolica media nel gruppo di trattamento si è mantenuta al di sopra dei 140 mmHg. Sulla base di questi risultati, l'indicazione a ridurre la PA sistolica al di sotto dei 140 mmHg nei pazienti ipertesi anziani non sembra supportata da una solida evidenza scientifica.

### Pazienti ipertesi con diabete mellito o ad alto rischio cardiovascolare

Sia le linee guida JNC VII<sup>6</sup>, sia le linee guida europee del 2007<sup>11</sup> suggerivano di ridurre la PA al di sotto dei 130/80 mmHg nei pazienti ipertesi con diabete mellito oppure ad alto rischio cardiovascolare per la presenza di malattia vascolare manifesta. Tuttavia, anche in questo campo, l'evidenza scientifica non appare del tutto solida. Se si vanno ad analizzare i principali studi eseguiti in pazienti con diabete mellito, si vede che solo in uno studio<sup>12</sup> la PA sistolica è scesa al di sotto dei 130 mmHg nel gruppo di trattamento, peraltro con dubbi benefici prognostici. In tutti gli altri studi, la PA sistolica media nel gruppo di trattamento restava al di sopra dei 130 mmHg. Se si analizzano gli studi eseguiti in pazienti con malattie cardiovascolari manifeste al momento dell'arruolamento, si vede come la PA sistolica sia scesa al di sotto dei 130 mmHg nel gruppo di trattamento solo in alcuni studi, alcuni dei quali non hanno mostrato differenze prognostiche significative tra il gruppo di trattamento ed il gruppo di controllo.

Molto recentemente, lo studio ACCORD ha messo a confronto una strategia di trattamento standard (<140 mmHg) con una più aggressiva (<120 mmHg) sui livelli di PA sistolica in 4733 pazienti con diabete mellito<sup>13</sup>. Nel corso di un periodo di trattamento medio di 4.7 anni, i pazienti randomizzati alla strategia aggressiva hanno mostrato valori molto più bassi di PA rispetto ai pazienti assegnati alla stra-

tegia usuale (119 vs 133 mmHg). Sorprendentemente, l'incidenza dell'endpoint primario è risultata ridotta solo lievemente, in misura non significativa [hazard ratio (HR) 0.88; intervallo di confidenza (IC) 95% 0.73-1.06;  $p = 0.20$ ] nei pazienti randomizzati alla strategia aggressiva. L'ictus cerebrale (un importante endpoint secondario) è risultato molto meno frequente nel gruppo di pazienti randomizzati alla terapia aggressiva (HR 0.59; IC 95% 0.39-0.89;  $p = 0.01$ )<sup>13</sup>.

È evidente che una condizione di alto rischio cardiovascolare può verificarsi anche per la coesistenza di altri fattori di rischio, anche in assenza di diabete mellito. Noi abbiamo recentemente completato lo studio Cardio-Sis, uno studio multicentrico nazionale promosso e condotto dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) che ha messo a confronto due strategie di controllo della PA sistolica (usuale: <140 mmHg; aggressiva: <130 mmHg) in 1111 pazienti ipertesi di età >55 anni e non ben controllati da un trattamento farmacologico in atto<sup>14</sup>. L'endpoint primario dello studio era rappresentato dall'ipertrofia ventricolare sinistra rilevata all'ECG, mentre l'endpoint secondario era rappresentato da un pool composito di eventi cardiovascolari maggiori. Al termine dei 2 anni di osservazione, l'ipertrofia ventricolare sinistra è risultata del 39% meno frequente nel gruppo randomizzato alla strategia aggressiva (odds ratio 0.61; IC 95% 0.46-0.81;  $p = 0.0008$ ) (Figura 3). Oltre all'ipertrofia ventricolare sinistra, la strategia aggressiva si è accompagnata ad una significativa ( $p = 0.003$ ) diminuzione del 50% dell'incidenza dell'endpoint composito clinico, che ha raggiunto la significatività statistica, nei suoi componenti, per la rivascolarizzazione coronarica ( $p = 0.032$ ) e per la fibrillazione atriale ( $p = 0.044$ )<sup>14</sup>. Chiaramente, i risultati dello studio Cardio-Sis giustificano l'esecuzione di uno studio di più ampie dimensioni primitivamente disegnato sugli eventi cardiovascolari maggiori.

Nel loro complesso, questi risultati suggeriscono che una maggiore aggressività terapeutica rispetto agli usuali 140/90 mmHg potrebbe "pagare" (soprattutto in termini di riduzione dell'ictus cerebrale) in pazienti ipertesi ad elevato rischio cardiovascolare per la presenza di diabete mellito o di altre condizioni di rischio, sebbene le dimostrazioni attuali non siano ancora del tutto conclusive.

### Problema della curva J

Alcune indagini cliniche, come per esempio lo studio INVEST, eseguito in pazienti ipertesi con coronaropatia, hanno mostrato un aumento paradossale degli eventi cardiovascolari in pazienti con i più bassi valori di PA in corso di trattamento<sup>15</sup>. Si è arguito che bassi valori di PA diastolica potrebbero comportare una riduzione del flusso coronarico, che avviene prevalentemente in diastole. L'esame approfondito del problema della curva J non è negli scopi di questa rassegna. È importante ricordare che i pazienti con bassi valori di PA in corso di trattamento possono essere affetti da varie patologie concomitanti (neoplasie, epatopatie, evoluzione verso lo scompenso cardiaco, aterosclerosi generalizzata, ecc.) che potrebbero confondere ampiamente la relazione tra riduzione pressoria e livelli di rischio cardiovascolare. Abbiamo recentemente dimostrato che la relazione lineare tra entità della riduzione pressoria e riduzione degli eventi cardiovascolari non è influenzata da molteplici condizioni cliniche, includenti lo scompenso cardiaco congestizio<sup>16</sup>. In altri termini, semplificando il concetto, il paziente con bassa PA in corso di trattamento può essere definito ad alto rischio (estremo sinistro della curva J) solo in caso di coesistenti condizioni cliniche avverse ad effetto ipotensivante, e non per l'effetto della riduzione della PA ottenuta con il trattamento.

### Conclusioni

L'ipertensione arteriosa rappresenta un importante problema sociale in continua crescita e dagli enormi costi economici, in primo luogo per le gravi complicanze cardiovascolari che è in grado di indurre. Pur avendo a disposizione misure terapeutiche efficaci e sostanzialmente ben tollerate, siamo ancora oggi lontani dal raggiungimento di un soddisfacente grado di controllo pressorio nella popolazione. Ad esempio, in Italia solo un paziente iperteso trattato su 5 presenta valori <140/90 mmHg<sup>17</sup>. La situazione è complicata dall'incertezza sugli obiettivi pressori da raggiungere nei singoli pazienti. È evidente che, in questo scenario, la ricerca clinica continua ad avere un ruolo fondamentale.

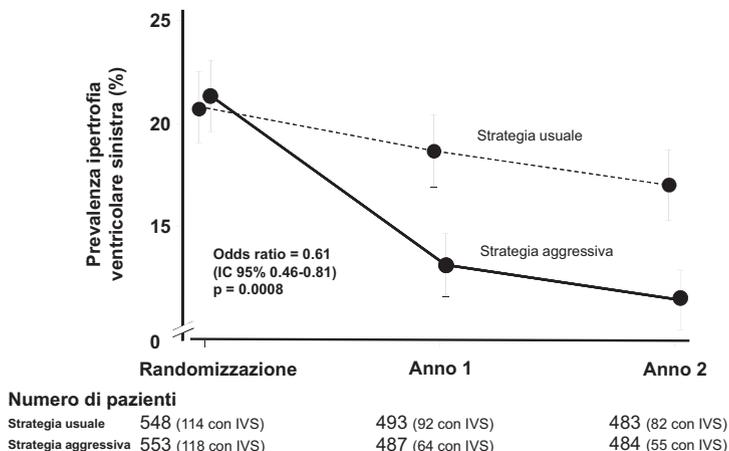


Figura 3. Studio Cardio-Sis: endpoint primario dello studio. IC = intervallo di confidenza; IVS = ipertrofia ventricolare sinistra.

## Bibliografia

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
2. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ; Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347-60.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
4. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-15.
5. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
7. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58.
8. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; 27: 923-34.
9. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, 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: 1105-87.
10. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31: 2115-27.
11. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, 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). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-536.
12. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61: 1086-97.
13. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010, in press.
14. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al; Cardio-Sis Investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 374: 525-33.
15. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144: 884-93.
16. Verdecchia P, Gentile G, Angeli F, Mazzotta G, Mancia G, Reboldi G. Influence of blood pressure reduction on composite cardiovascular endpoints in clinical trials. *J Hypertens* 2010, in press.
17. Volpe M, Tocci G, Trimarco B, et al. Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1491-8.