

LINEE GUIDA

LA GESTIONE DEL PAZIENTE IPERTESO NELLA PRATICA CLINICA ALLA LUCE DELLE PIÙ RECENTI LINEE GUIDA AMERICANE SUL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA IN CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA EUROPEE

**The management of the hypertensive patient
in clinical practice in the light of the most
recent American guidelines on the treatment
of high blood pressure in comparison
with European guidelines**

**ALLEGRA BATTISTONI, ALBERTO MICHIELON, GAETANO MARINO,
ARMANDO FERRERA, RAFFAELE FALCO, CARMINE SAVOIA**

*Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Facoltà di Medicina e Psicologia,
Sapienza Università di Roma*

SUMMARY

In 2017, the American Heart Association, in collaboration with the American College of Cardiology, published the new edition of the guidelines on the management of patients suffering from high blood pressure. Compared to previous editions, this document proposes updates on recommendations based on classes and levels of evidence and derived from the most recent evidence provided by important randomized trials and observational studies. Some of the propositions and recommendations provided by this edition differ profoundly from the most recent European guidelines of 2018.

Indirizzo per la corrispondenza

Carmine Savoia,
E-mail: carmine.savoia@uniroma1.it

In particular, the American guidelines define arterial pressure values as normal <120/80 mmHg, while the threshold for the diagnosis of arterial hypertension is now indicated for arterial pressure values $\geq 130 / 80$ mmHg. Furthermore, incorporating data from the Systolic Intervention Blood Pressure Trial, the guidelines recommend a new more “aggressive” pressure target (<130 / 80 mmHg) to be achieved with anti-hypertensive treatment in most patients, regardless of age. The European guidelines instead confirm the definition of hypertension for values $\geq 140/90$ mmHg, with differentiated targets in relation to the type and age of the patients, suggesting however to reach values not lower than 120/70 mmHg. This review aims to address the most innovative aspects of the guidelines proposed by the American Heart Association in collaboration with the American College of Cardiology, also in order to provide meaningful comparative data with those issued in 2018 by the European Hypertension Society in collaboration with the European Society of Cardiology.

Keywords: *Arterial hypertension, cardiovascular risk, blood pressure target, combination therapy.*

Introduzione

Nel 2010 l'ipertensione arteriosa è stata riconosciuta come la principale causa di morte e di disabilità in tutto il mondo (1). In particolare, fattori di rischio cardiovascolare (CV), l'ipertensione è responsabile del maggior numero di decessi per cause CV negli Stati Uniti, più di qualsiasi altro fattore di rischio CV modificabile ed è risultata seconda solo al fumo di sigaretta come fattore di rischio modificabile per mortalità per qualsiasi causa (2). Nella popolazione globale, è significativamente elevato il rischio attribuibile all'ipertensione arteriosa di incorrere in complicanze CV quali la cardiopatia ischemica, l'ictus cerebrale e l'insufficienza renale cronica. Dati dello studio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), condotto sulla popolazione generale, indicano che il 25% degli eventi CV (inclusi la cardiopatia ischemica, rivascolarizzazione coronarica, ictus o insufficienza cardiaca) è attribuibile all'ipertensione arteriosa. Pertanto, il Global Burden of Disease (GBD) ha recentemente ribadito che l'ipertensione arteriosa è verosimilmente il più importante fattore di rischio per morbilità e mortalità a livello globale (3). Le complicanze dell'ipertensione arteriosa incidono pertanto in maniera rilevan-

te sulla spesa sanitaria nei paesi occidentali (4). Infatti, il costo diretto e indiretto per il trattamento dell'ipertensione arteriosa e delle complicanze ad essa correlate è stato calcolato pari a circa 51,2 miliardi di dollari per il biennio 2012-2013 e si stima che il costo diretto totale possa aumentare a 200 miliardi di dollari entro il 2030. Nonostante le strategie di prevenzione e sensibilizzazione condotte a livello mondiale e i piani strategici nazionali, inclusi gli interventi mirati su specifici sottogruppi di individui ad alto rischio, la prevalenza di questa malattia a livello mondiale è ancora elevata, stimata superiore a 1,13 miliardi di persone affette (2), e il tasso di controllo della pressione arteriosa (PA), inteso come valori <140/90 mmHg, è generalmente non ottimale, pur tenendo conto della differenza per singoli Paesi (5). In Italia, grazie all'ambizioso impegno delle società scientifiche e degli esperti nel settore, i dati più recentemente disponibili attestano come il controllo pressorio dei pazienti con diagnosi di ipertensione sia aumentato dal 25% ad oltre il 60% in soli 4 anni (6).

Nonostante la dimensione del problema, la gestione clinica dei pazienti ipertesi può differire in relazione ai singoli Paesi. Pertanto, le società scientifiche internazionali aggiornano periodicamente le rac-

comandazioni sulla gestione dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa al fine di fornire indicazioni basate sulle evidenze scientifiche di trial clinici e/o consensus di esperti, quale strumento che ogni medico possa utilizzare nella pratica clinica quotidiana. Dopo più di 10 anni dalla pubblicazione delle precedenti linee guida, nel 2017 l'American Heart Association (AHA) in associazione con L'American College of Cardiology (ACC) hanno pubblicato l'ultima versione delle linee guida per la gestione dell'ipertensione arteriosa (2) che aggiornano le precedenti raccomandazioni e colmano anche alcune aree di incertezza delle precedenti raccomandazioni sulla gestione del paziente iperteso, inclusa l'ultima edizione del Joint National Committee (JNC 7) (7) del 2004 ed il controverso rapporto del panel JNC 8 del 2014 (8). Le raccomandazioni delle linee guida ACC/AHA 2017 si basano su un'ampia varietà di dati derivati da trial randomizzati, studi epidemiologici, meta-analisi e, in casi selezionati, dal parere di esperti. In particolare, le raccomandazioni delle linee guida americane hanno incorporato i risultati dei trial ACCORD (9) e SPRINT (10) soprattutto per quanto riguarda i suggerimenti sulla misurazione della PA e i nuovi *target* pressori. Questa edizione delle linee guida americane utilizza classi di raccomandazioni e livelli di evidenza in base alla tipologia e solidità delle fonti (studi clinici randomizzati e di dimensioni più o meno ampie o consensus di esperti), in maniera del tutto simile alle linee guida europee della Società Europea di Ipertensione (ESH) e della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2018 (11). Le principali innovazioni rispetto alle edizioni precedenti includono la ridefinizione della soglia dell'ipertensione arteriosa intesa come PA $\geq 130/80$ mmHg (precedentemente considerata $\geq 140/90$ mmHg), la riduzione del target pressorio

a PA $< 130/80$ mmHg per diverse tipologie di pazienti, incluso il paziente anziano con l'individuazione di target non meno ambiziosi per questa categoria di pazienti (2). Inoltre, le linee guida ACC/AHA 2017 pongono più enfasi su diverse tematiche tra cui: l'introduzione della stima del rischio CV al fine di decidere l'iter terapeutico, per cui è suggerito che soggetti a più alto rischio CV debbano ricevere un trattamento più aggressivo; gli interventi sullo stile di vita come strategia chiave per la gestione del paziente iperteso; l'implementazione di soluzioni a problemi pratici inerenti ai pazienti, medici e sistemi sanitari. Inoltre in questa edizione delle linee guida è stato posto l'accento sulla necessità di una corretta misurazione della PA nella pratica clinica e sull'impiego sempre più diffuso delle misurazioni della PA di tipo "out-of-office" incluse l'automisurazione domiciliare e il monitoraggio ambulatoriale della PA delle 24 ore.

La presente rassegna si focalizzerà sulle principali novità introdotte dalle ultime

Elenco degli argomenti trattati

- Definizione dei principali elementi di novità introdotti nelle nuove linee guida per la gestione dell'ipertensione arteriosa dell'ACC/AHA e confronto con le linee guida ESC/ESH.
- Definizione dei nuovi valori soglia per la diagnosi di ipertensione arteriosa delle linee-guida americane e confronto con quelle europee.
- Analisi dell'introduzione della stima del rischio cardiovascolare a 10 anni come parametro per la gestione terapeutica dei pazienti ipertesi.
- Descrizione delle soglie di trattamento e dei *target* pressori a confronto tra le linee-guida americane ed europee.
- Confronto degli interventi terapeutici per il controllo della pressione arteriosa nei diversi contesti clinici.
- Analisi del follow-up proposto dalle linee-guida americane per i pazienti ipertesi a confronto con quello proposto dalle linee guida europee.
- Definizione delle possibili applicazioni cliniche e limitazioni delle linee-guida americane.

linee guida americane in confronto con le più recenti linee guida europee. L'articolo pertanto non vuole essere esaustivo sui singoli aspetti della gestione del paziente affetto da ipertensione arteriosa, per i quali si rimanda alla lettura integrale delle linee guida.

Classificazione dell'ipertensione arteriosa

Definizione di ipertensione arteriosa

La maggiore novità introdotta dalle linee guida dell'ACC/AHA del 2017 riguarda la soglia per la definizione di ipertensione arteriosa. Questa è stata ridotta a valori pressori $\geq 130/80$ mmHg. Secondo questa nuova definizione di ipertensione, il numero di adulti che richiederebbero di essere valutati e forse posti in trattamento farmacologico aumenterebbe di molti milioni nei soli Stati Uniti. Inoltre, questo nuovo valore sembra profondamente diverso dal valore suggerito dalle linee guida ESC/ESH del 2018 (11), in cui la soglia per definire l'ipertensione arteriosa rimane confermata per

valori $\geq 140/90$ mmHg (*Tabella 1*) e con le classi diagnostiche indicate dalle linee guida canadesi. Peraltro, secondo le ultime linee guida americane, livelli di PA $< 120/80$ mmHg dovrebbero considerarsi normali mentre livelli di PA sistolica nel *range* 120-129 mmHg sarebbero elevati, in considerazione del fatto che la PA in quanto variabile continua si associa ad un aumento del rischio CV all'aumentare dei valori pressori. Pertanto, rimane controversa la questione relativa all'adozione di una soglia più alta o più bassa per la definizione di ipertensione arteriosa, anche perché vi sono elementi a supporto sia dell'una che dell'altra opzione. Le ragioni che favoriscono l'adozione di un valore soglia più elevato, come quello suggerito dalle linee-guida europee, includono le seguenti evidenze:

- 1) il beneficio del trattamento è maggiore per valori più alti di PA - se si considerano livelli di PA basale più bassi, l'evidenza del beneficio derivante dal trattamento si dimostra meno efficace;
- 2) nel trattamento di valori di PA più alti, eventuali effetti secondari della terapia

Tabella 1 - Classificazione dei valori pressori secondo le linee-guida ACC/AHA 2017 ed ESH/ESC 2018.

Classificazione	PA sistolica (mmHg)	PA diastolica (mmHg)
<i>ACC/AHA 2017</i>		
Normale	< 120	< 80
Elevata	120-129	≥ 80
- Ipertensione Stadio 1	130-139	80-89
- Ipertensione Stadio 2	≥ 140	≥ 90
<i>ESC/ESH 2018</i>		
Ottimale	< 120	< 80
Normale	120 -129	80-84
Normale-alta	130-139	85-89
- Ipertensione grado I	140-159	90-99
- Ipertensione grado II	160-179	100-109
- Ipertensione grado III	≥ 180	≥ 110
- ipertensione sistolica isolata	≥ 140	< 90

sarebbero facilmente compensati dai benefici.

D'altra parte, le ragioni che sembrano favorire l'adozione di un valore soglia inferiore per definire l'ipertensione arteriosa, come suggerito dalle linee guida americane includono le seguenti evidenze:

- 1) l'innalzamento dei valori di PA, anche per livelli considerati "normali", si associa ad un aumento del rischio di eventi avversi;
- 2) valori soglia più bassi aumentano la prevalenza della diagnosi di ipertensione, favorendo potenzialmente gli approcci non farmacologici, incluse le modifiche dello stile di vita;
- 3) l'evidenza proveniente da alcuni studi che una riduzione più ambiziosa della PA si traduca in maggiori benefici rispetto ad una riduzione moderata (13).

Misurazione della pressione arteriosa

Le linee-guida di ACC/AHA del 2017 sottolineano la necessità di ottenere letture della PA di qualità per evitare errori nella misurazione clinica, come ribadito anche dalle linee guida europee. In particolare, sottolineano l'importanza del riposo per il paziente prima della misurazione, l'uso di bracciali adeguati alla circonferenza del braccio e di apparecchi per la misurazione della PA validati e calibrati periodicamente e suggeriscono la ripetizione di almeno due determinazioni in separate occasioni (2). Le nuove linee guida americane forniscono anche raccomandazioni più esplicite per l'utilizzo della misurazione della PA "out-of-office". A differenza delle precedenti raccomandazioni e in maniera del tutto simile a quanto suggerito dalle linee guida europee, viene sottolineata la necessità di ricorrere al monitoraggio pressorio delle 24 ore o al diario pressorio domicilia-

re particolarmente per confermare la diagnosi di ipertensione arteriosa, per titolare la terapia anti-ipertensiva e per far diagnosi di ipertensione da camice bianco o di ipertensione mascherata (2).

Un aspetto controverso nella presente edizione delle linee guida ACC/AHA 2017 è quello relativo alle raccomandazioni in merito alla misurazione automatizzata della PA (MAPA). La MAPA è ottenuta con apparecchi automatici in assenza di osservatore ("unattended") nella stanza ed è stata adottata in alcuni studi come lo SPRINT, dove peraltro è stata utilizzata largamente, ma non in tutti i pazienti arruolati (10). Tuttavia in altre linee guida, come quelle canadesi più recenti, la MAPA è chiaramente raccomandata come tecnica preferenziale per la misurazione della PA clinica (12). Bisogna tuttavia precisare che nella pratica clinica quotidiana risulta spesso difficile applicare il metodo "unattended" principalmente per motivi logistici o organizzativi, pertanto rimane tuttora dibattuta la questione relativa a quale tipologia di misurazione della PA si debba adottare. Inoltre, va sottolineato che risulta anche difficile comparare i dati delle misurazioni ottenute negli studi clinici con questa tipologia di misurazione rispetto al metodo "attended" più diffusamente adottato nella pratica clinica, dal momento che i valori misurati con il primo metodo risultano mediamente più bassi rispetto a quelli comunemente utilizzati nella pratica clinica ambulatoriale.

Stima del rischio cardiovascolare globale

La recente edizione delle linee guida americane raccomanda la stima del rischio CV nell'inquadramento del paziente iperteso secondo il sistema delle equazioni ACC/AHA (<http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/>), che fornisce la stima del

rischio a 10 anni di malattia CV aterosclerotica (ASCVD), definito come rischio di mortalità per cardiopatia ischemica, infarto non fatale e ictus fatale o non fatale (14) ed inserisce il valore soglia di rischio del 10% per definire un rischio CV elevato (2). Analogamente a quanto suggerito anche dalle linee guida per la gestione di altre malattie e altri fattori di rischio CV, come le linee guida per il trattamento delle dislipidemie (15), la stima del rischio CV globale è di rilevante importanza nel processo decisionale per il percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti ipertesi.

La definizione di rischio CV elevato include, oltre alla malattia renale cronica e al diabete mellito, anche l'insufficienza cardiaca, la malattia coronarica e l'ischemica cerebrovascolare. Secondo dati recenti, quasi la metà di tutti i pazienti con ipertensione (circa il 46,5%) dovrebbe raggiungere un obiettivo terapeutico più ambizioso in quanto a rischio CV più elevato sulla base della presenza di fattori di rischio CV o di danno d'organo o malattie correlate all'ipertensione (2, 16).

La valutazione del rischio CV è stato confermato anche nelle linee guida europee tramite l'uso del calcolatore SCORE per la stima del rischio a 10 anni di eventi CV fatali in relazione all'età, sesso, abitudine tabagica, colesterolo totale e PA sistolica (11). Tuttavia, a differenza delle linee guida europee del 2018, le linee guida americane del 2017 attribuiscono poca attenzione alla ricerca del danno d'organo subclinico indotto dall'ipertensione arteriosa, come l'ipertrofia ventricolare sinistra o la microalbuminuria che, se presenti, possono ulteriormente modificare la stima del rischio e/o indirizzare verso un trattamento farmacologico specifico (2, 11).

La strategia delle linee guida ACC/AHA 2017, relativamente al trattamento individualizzato in pazienti caratterizzati non

solo dal profilo di PA ma anche dal livello di rischio CV globale, è un importante aspetto che accomuna queste linee guida alle linee guida europee. I dati epidemiologici dimostrano infatti come il controllo del rischio CV globale contribuisca al beneficio assoluto derivante dalla riduzione della PA.

Valori pressori soglia e target

Come già ricordato, secondo le nuove linee guida americane la PA normale è definita per valori pressori <120/80 mmHg e l'ipertensione arteriosa viene definita da valori di PA \geq 130/80 mmHg. La riduzione della soglia aumenta di fatto il numero di pazienti affetti da ipertensione, nei soli Stati Uniti da 72 milioni (considerando una soglia di PA \geq 140/90 mmHg) a 103 milioni ovvero il 46% degli adulti (considerando una soglia di PA \geq 130/80 mmHg) (16).

Le nuove linee guida americane raccomandano come obiettivo terapeutico generale valori pressori <130/80 mmHg, indipendentemente dall'età e dalla classe di rischio CV (2) (Tabella 2). Le raccomandazioni relativamente ai livelli *target* di PA nelle linee guida americane derivano principalmente dai risultati dello studio SPRINT, che ha dimostrato una riduzione del 27% nell'*endpoint* primario composito di malattia CV nel gruppo di pazienti sottoposto a trattamento intensivo (obiettivo di PA sistolica <120 mmHg) rispetto al trattamento standard (obiettivo di PA sistolica <140 mmHg) (10). I pazienti arruolati nello studio SPRINT erano ad alto rischio, presentavano malattia CV pre-esistente o un rischio Framingham a 10 anni superiore al 15%. Pertanto, i risultati dello studio SPRINT hanno verosimilmente influenzato gli autori delle linee guida americane nell'individuare i livelli *target* della PA particolarmente per i pazienti a più alto rischio CV. Tuttavia, le linee guida non raccomandano un o-

biiettivo di trattamento così intensivo come quello raggiunto nello studio SPRINT (PA <120/80 mmHg) probabilmente per le difficoltà a trasferire pienamente nella pratica clinica le evidenze dello studio (2). Infatti, le misurazioni della pressione arteriosa

nello studio SPRINT sono state ottenute con MAPA per la maggior parte dei pazienti e pertanto sono da ritenersi mediamente inferiori rispetto alle misurazioni comunemente ottenute nella pratica clinica ambulatoriale (10), quindi le linee guida racco-

Tabella 2

	Valori soglia (mmHg)	Target (mmHg)
<i>ACC/AHA 2017</i>		
PA sistolica elevata	≥120 [†]	
Definizione di Ipertensione arteriosa	≥130/80	
Se non malattia cardiovascolare o rischio cardiovascolare a 10 anni <10%	≥130/80 [†] ≥140/90 [‡]	<130/80
Se malattia cardiovascolare o rischio cardiovascolare a 10 anni ≥10%	≥130/80	<130/80
Anziani (≥65 anni)	≥130/80	<130/80
Se prevenzione secondaria dell'ictus cerebrale	≥140/90	<130/80
Se altre comorbidità*	≥130/80	<130/80
<i>2018 ESC/ESH</i>		
Pressione arteriosa normale-alta	130-139/85-89 ^{†#}	
Definizione di Ipertensione arteriosa	≥140/90	
18-65 anni (± diabete; ± cardiopatia ischemica; ± ictus/TIA)	≥140/90	130/70-79 o inferiori se tollerata (NON <120/70)
- con insufficienza renale cronica	≥140/90	<140/70-79 fino a 130 se tollerata
65-79 anni	≥140/90	<140/70-79 fino a 130 se tollerata
≥80 anni (fit)	≥160/90	<140/70-79 fino a 130 se tollerata
- con diabete	≥140/90	<140/70-79 fino a 130 se tollerata
- con insufficienza renale cronica	≥140/90	<140/70-79 fino a 130 se tollerata
- con cardiopatia ischemica	≥140/90	<140/70-79 fino a 130 se tollerata
- con ictus/TIA	≥140/90	<140/70-79 fino a 130 se tollerata

*includono: diabete, insufficienza renale cronica, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca, arteriopatia periferica, prevenzione secondaria di ictus lacunare.

[†]Soglia per iniziare terapia farmacologica.

[‡]Soglia per iniziare modificazione dello stile di vita.

[#]Soglia per iniziare modificazione dello stile di vita e terapia farmacologica se ad alto rischio cardiovascolare.

mandano ragionevolmente un obiettivo di pressione sistolica <130 mmHg e non <120 mmHg come nello studio SPRINT. Inoltre gli autori delle linee guida hanno esteso l'obiettivo di PA <130/80 mmHg a tutti gli adulti ad alto rischio CV, indipendentemente dalla presenza di diabete. Si ricordi che nello studio SPRINT erano inclusi pazienti ad alto rischio cardiovascolare, ma non diabetici. Bisogna sottolineare altresì che la selezione di una soglia di rischio ASCVD >10% proposta dalle linee guida non rispecchia appieno quella dello studio SPRINT, dove si è adottata una soglia di rischio Framingham superiore al 15% (10) e il rischio CV a 10 anni adottato dalle linee guida sembra in gran parte influenzato dall'età, essendo superiore alla soglia utilizzata per classificare il rischio elevato in altre linee guida come quelle sui lipidi (7,5%) (15). Pertanto le nuove linee guida americane raccomandano un trattamento farmacologico più "aggressivo" anche nelle classi di età più anziane (*Tabella 2*). Al contrario, le linee guida europee raccomandano che l'obiettivo del trattamento farmacologico, particolarmente nei pazienti di età >65 anni, debba prevedere la riduzione della PA a valori <130/80 mmHg se ben tollerati e comunque non inferiori a 120/70 mmHg (11), indipendentemente dalle comorbidità incluso diabete e malattia cardiovascolare e cerebrovascolare (*Tabella 2*). Particolare attenzione va riservata ai pazienti con malattia renale cronica e agli anziani con o senza comorbidità per i quali i target pressori suggeriti sono per la PA sistolica 130-139 mmHg e per la diastolica 70-79 mmHg (11) (*Tabella 2*).

Tuttavia, indipendentemente dalle differenze sulla definizione di ipertensione e i target terapeutici, entrambe le linee guida concordano che sia necessario un controllo pressorio più attento particolarmente per le classi di rischio più elevate (2, 11).

Interventi sullo stile di vita

L'edizione delle linee guida ACC/AHA 2017 sottolinea il valore terapeutico della correzione dello stile di vita come trattamento chiave non farmacologico da utilizzare in combinazione con le terapie farmacologiche in relazione ai livelli di PA e al rischio CV (*Figura 1*). Oltre all'attività fisica aerobica, alla riduzione dell'assunzione del sodio nella dieta e più in generale all'adozione di una dieta ispirata ai principi della dieta DASH (Approccio Dietetico per Fermare l'Iperensione: basso contenuto di sale, riduzione dei grassi saturi e prodotti derivati dal latte, ridurre carni rosse e preferire pesce, preferire frutta, vegetali e semi), all'assunzione minima di alcol e al raggiungimento del proprio peso ideale, le nuove linee guida aggiungono l'indicazione al miglioramento dell'assunzione di potassio nella dieta (2). Molti di questi obiettivi dovrebbero essere sostenuti da campagne di salute pubblica con investimenti dedicati. Particolarmente per i pazienti affetti da pressione normale-alta (PA nel range compreso tra 130/85 mmHg e 139/89 mmHg), le linee guida ESC/ESH 2018 raccomandano interventi conservativi con modifica dello stile di vita e dieta e suggeriscono in associazione la terapia farmacologica solo in caso di rischio CV elevato (presenza di più fattori di rischio CV) o presenza di danno d'organo e/o malattie CV (cardiopatía ischemica) o renale (*Figura 1*) (11).

Terapia farmacologica

Le linee guida europee del 2018 pongono grande enfasi sull'inizio della terapia farmacologica con schemi di associazione con farmaci a meccanismo di azione complementare, preferibilmente in combinazioni fisse, poiché garantirebbero una gestione più facile sia per il paziente sia

per il medico, rispettivamente aumentando l'aderenza e riducendo l'inerzia. Questo, esiterebbe in un miglior controllo dei valori pressori e in un minor numero di eventi CV a lungo termine. In altre parole, per le linee guida europee il trattamento della PA negli adulti ad alto rischio CV globale dovrebbe essere verosimilmente più incisivo, ove tollerato (11). Solo per i pazienti molto anziani (età superiore a 80 anni) o per soggetti con PA sistolica vicina a 140 mmHg si raccomanda di iniziare con monoterapia ed eventualmente aggiungere altri farmaci in caso di controllo non adeguato.

Le cinque classi principali di farmaci anti-ipertensivi (antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, ACE inibitori, beta-bloccanti, calcio antagonisti e diuretici) sono ugualmente raccomandati, sebbene l'utilizzo dei beta-bloccanti sia circoscritto a pazienti con specifiche comorbidità come la cardiopatia ischemica (11).

Nelle linee guida americane gli approcci terapeutici differiscono in relazione alle classi di rischio CV (*Figura 1*). L'inizio della terapia farmacologica nei pazienti a basso rischio CV a 10 anni è raccomandato solo in caso di valori di PA >140/90 mmHg (2). Nei pazienti ipertesi in stadio I (>130/80 mmHg) ma ad alto rischio viene raccomandato l'inizio con monoterapia (2). L'uso di combinazioni di farmaci è riservato ai casi di ipertensione arteriosa di grado 2 quando i livelli di PA sistolica o diastolica sono più elevati di almeno 20/10 mmHg rispetto all'obiettivo da raggiungere. In pratica, questa raccomandazione si traduce nell'inizio del trattamento combinato con due o più principi attivi per i pazienti con valori di PA >160/100 mmHg e con un target <130/80 mmHg. Tra le classi farmacologiche a disposizione, i beta bloccanti non vengono annoverati tra i farmaci di prima linea a meno che non coesistano

particolari comorbidità come la cardiopatia ischemica (2).

Trattamento dei pazienti anziani

A differenza delle linee guida americane del 2014, nella versione del 2017 non vi è alcuna indicazione a perseguire obiettivi meno intensivi nel trattamento anti-ipertensivo dei pazienti più anziani. Le linee guida ACC/AHA 2017 infatti raccomandano un target di PA <130/80 mmHg anche nei pazienti anziani (*Tabella 2*). Sebbene questo suggerimento derivi da alcune evidenze principalmente derivate dallo studio SPRINT, bisogna tuttavia sottolineare che un approccio non individualizzato in questa particolare popolazione può esporre a rischi legati ai potenziali danni derivanti da una riduzione eccessiva della PA. Al contrario, le linee guida dell'American College of Physicians e dell'American Academy of Family Physicians raccomandano di considerare attentamente i benefici e i danni potenzialmente derivanti dal trattamento anti-ipertensivo, poiché questi ultimi possono essere particolarmente rilevanti e frequenti negli anziani (17). Infatti, sebbene un trattamento più intensivo (target di PA sistolica <120 mmHg) nei trial clinici non abbia dimostrato di aumentare il rischio di declino cognitivo, fratture o cadute, potrebbe tuttavia aumentare l'ipotensione sintomatica e il rischio di sincope. Inoltre le linee guida americane non prendono in considerazione i casi di ipertensione sistolica isolata, che sono frequenti nei pazienti con età superiore ai 70 anni (2).

Le linee guida ESH/ESC 2018 suggeriscono di iniziare la terapia anti-ipertensiva negli anziani (età >80 anni) per valori di PA sistolica >160 mmHg indipendentemente dalla comorbidità associate, raccomandando un target di PA sistolica di 130-139 mmHg se tollerato. Per i pazienti con età

superiore a 65 anni, ma di età inferiore a 80 anni, il trattamento anti-ipertensivo può essere tuttavia preso in considerazione per valori di PA sistolica >140 mmHg, con l'obiettivo di raggiungere valori di PA sistolica <140 mmHg. L'obiettivo ideale di PA diastolica negli anziani non è ancora ben definito per la mancanza di chiare evidenze in merito, tuttavia viene raccomandato un target <80 mmHg ma mai <70 mmHg (Tabella 2). A differenza delle linee guida americane, che non adottano una sostanziale distinzione di obiettivi terapeutici per i pazienti con età superiore a 60 anni, nelle linee guida europee molta attenzione è rivolta alla valutazione del rapporto tra il beneficio del trattamento e i potenziali danni da questo derivati, in relazione allo stato complessivo di salute del paziente anziano, inclusa la sua capacità di autonomia funzionale (definita secondo score che suddividono i pazienti anziani in "fit" o "fragili") e in relazione alla capacità del paziente di tollerare la terapia. Pertanto, il trattamento anti-ipertensivo andrebbe considerato con target più incisivi negli anziani "fit". Al contrario, i pazienti anziani "fragili" dovrebbero essere trattati con cautela, considerando attentamente le comorbidità. Complessivamente, i pazienti anziani in terapia anti-ipertensiva devono essere sottoposti ad attento monitoraggio. In particolare, nei pazienti anziani "fragili" e in quelli di età superiore a 80 anni andrebbe proposto un regime terapeutico in monoterapia al fine di minimizzare i potenziali effetti avversi (11).

Follow up del paziente in terapia

In accordo con le linee guida ACC/AHA del 2017, i pazienti con PA elevata che hanno intrapreso le modifiche dello stile di vita dovrebbero sottoporsi nuovamente ad una valutazione in 3-6 mesi. Gli adulti

con ipertensione di stadio 1 che hanno un rischio ASCVD inferiore al 10% a 10 anni dovrebbero essere gestiti inizialmente con una terapia non farmacologica per poi ripetere la valutazione della PA entro 3-6 mesi. Al contrario, gli adulti con ipertensione di stadio 1 che hanno un rischio di ASCVD a 10 anni stimato del 10% o superiore devono essere gestiti fin dall'inizio con una combinazione di terapia anti-ipertensiva farmacologica e non farmacologica e sottoposti ad una valutazione dopo un 1 mese. Gli adulti con ipertensione di stadio 2 devono essere valutati da uno specialista entro 1 mese dalla diagnosi iniziale e ricevere una combinazione di terapia non farmacologica e farmacologica (con 2 agenti di classi diverse) per poi ripetere la valutazione della PA in 1 mese (Figura 1), differentemente dalle linee guida europee che raccomandano una rivalutazione dopo 3-6 mesi di trattamento farmacologico (Figura 2) (2, 11). Inoltre, anche una volta raggiunto il goal terapeutico, le linee-guida americane raccomandano visite di controllo ogni 3-6 mesi (2).

Da sottolineare inoltre che in caso di pazienti normotesi, le linee-guida ESC/ESH 2018 raccomandano lo screening ogni 5 anni, mentre le linee guida americane raccomandano la determinazione annuale della PA (2, 11).

Gestione del percorso diagnostico terapeutico

Le linee guida ACC/AHA 2017 (2) focalizzano l'attenzione su problematiche che sono frequenti ostacoli nella pratica clinica per coloro che si trovano a gestire i pazienti affetti da ipertensione arteriosa (18). Viene infatti ricordato che la migliore gestione clinica coinvolge un team di assistenza multidisciplinare, compresi educatori sanitari, nutrizionisti, infermieri, farmacisti, operatori sanitari della comunità,

che possono essere importanti in quanto risulta difficile affidare la gestione del paziente solo al controllo ambulatoriale. Inoltre, le linee guida americane raccomandano un migliore coinvolgimento dei pazienti nella definizione degli obiettivi terapeutici

e nell'autogestione della terapia che dovrebbe migliorare i tassi di aderenza, così come andrebbe incentivato l'utilizzo della misurazione "out-of-office" della PA seguita dalla trasmissione elettronica in remoto dei risultati al medico (2).

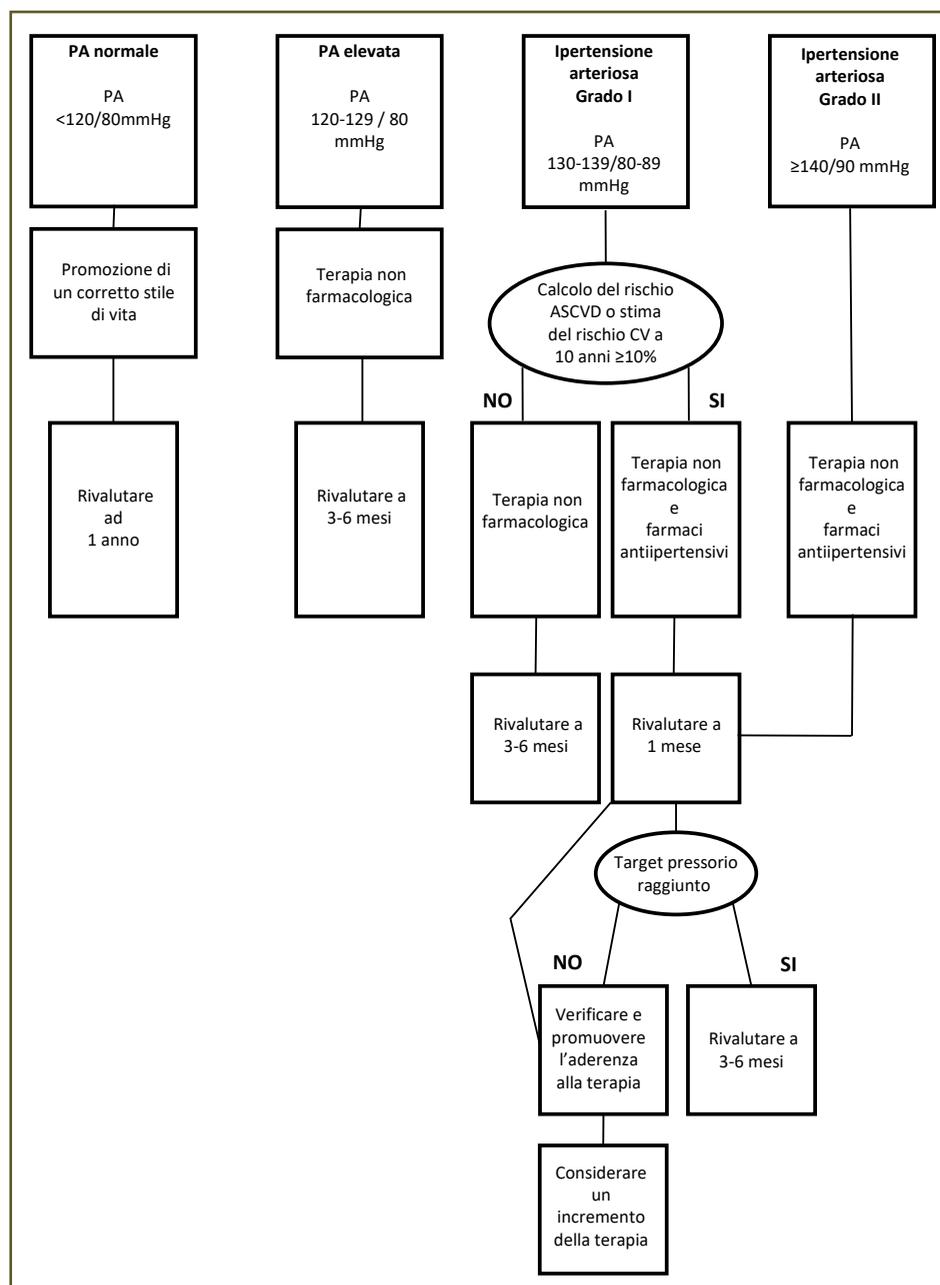


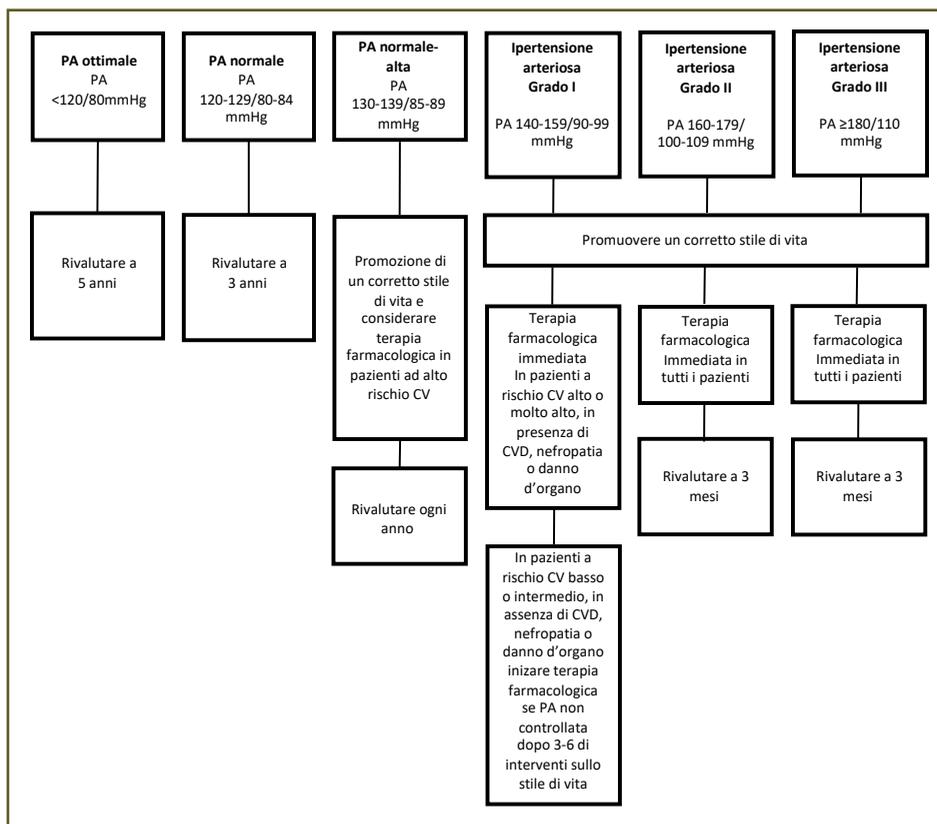
Figura 1 - Algoritmo per il follow-up del paziente iperteso secondo le linee guida ACC/AHA del 2017. PA: pressione arteriosa; CV: cardiovascolare; ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease.

Modificata dalla referenza 2

Figura 2 - Algoritmo per il follow-up del paziente iperteso secondo le linee guida ESH/ESC del 2018.

PA: pressione arteriosa; CV: cardiovascolare; CVD: malattia cardiovascolare; PA: pressione arteriosa.

Modificata dalla referenza 11



Applicazioni cliniche delle nuove linee-guida e gap nelle evidenze

Alla luce di quanto precedentemente trattato su alcuni degli aspetti suggeriti dalla linee guida americane, sono necessarie alcune ulteriori considerazioni. Nelle linee guida ACC/AHA del 2017 (2) la diagnosi di ipertensione è definita per livelli di PA ≥130/80 mmHg e l’obiettivo del trattamento è stato modificato a PA <130/80 mmHg. Nessuna modificazione di tali obiettivi è prevista per i pazienti >65 anni di età. Secondo questa nuova definizione di ipertensione, molti milioni di adulti richiedono di essere tenuti sotto controllo o di sottoporsi a misure terapeutiche. Le nuove linee guida rappresentano quindi una sfida significativa per i pazienti, i medici ed i sistemi sanitari

considerato che, anche i meno ambiziosi obiettivi di controllo della PA precedentemente raccomandanti sono spesso difficili da raggiungere nella pratica clinica (19, 20). Con obiettivi di trattamento più intensivi, il divario qualitativo tra la pratica clinica e le raccomandazioni teoriche potrebbe aumentare. Nella sua forma attuale, il sistema sanitario americano non sembra avere la capacità di implementare con successo gli obiettivi di trattamento più ambiziosi. Sussistono inoltre alcune preoccupazioni concernenti le possibili ricadute cliniche della nuova definizione di ipertensione secondo le linee guida americane. Appare infatti non trascurabile il pericolo che un livello soglia così basso per la diagnosi di ipertensione arteriosa possa far etichettare impropriamente un ampio numero di persone come “malate”,

inducendo ansia (21), oltre al rischio di un eccessivo trattamento anti-ipertensivo nei giovani a basso rischio (specialmente le donne) che finirebbero nel novero degli ipertesi secondo le nuove linee guida e per le quali non esisterebbero ancora chiare evidenze a supporto dei benefici al trattamento (22). Inoltre, altre perplessità sono generate dagli ambiziosi target pressori proposti dalle linee guida. Ricordiamo che i benefici di una particolare strategia terapeutica possono essere sovrastimati e i danni sottostimati quando i risultati di uno studio clinico, come lo studio SPRINT vengono applicati a diverse ed ampie popolazioni. Infatti, nei *trial* vengono arruolati pazienti ipertesi selezionati, già sottoposti a periodi di “run-in” al fine di non includere coloro che non tollerano o non sono aderenti o che presentano gli effetti collaterali delle terapie anti-ipertensive. Inoltre, l’ipotesi che i

risultati derivanti da studi condotti su pazienti affetti da ipertensione accertata si applichino a pazienti di nuova diagnosi è incerta. Infatti, un recente studio che ha coinvolto principalmente persone non trattate con PA *bordeline* non ha riscontrato alcuna riduzione degli eventi CV durante il trattamento (23). D’altra parte, le linee guida americane non tengono adeguatamente conto che il beneficio derivante dal raggiungimento di un target pressorio più basso potrebbe essere inferiore o assente in diversi sottogruppi di pazienti, compresi gli anziani e, al contrario, potrebbe tradursi in un marcato aumento degli effetti collaterali gravi, che sono una delle principali cause di interruzione del trattamento, con conseguente aumento del rischio CV.

Sarebbe quindi auspicabile un atteggiamento più conservativo almeno nei pazienti più anziani nei quali gli effetti colla-

Tabella 3 - Principali elementi di confronto tra le linee guida ACC/AHA 2017 ed ESH/ESC 2018 per la gestione dell’ipertensione arteriosa.

	ACC/AHA 2017	ESH/ESC 2018
Similitudini	<ul style="list-style-type: none"> - Importanza del monitoraggio pressorio “out of office” nel definire la diagnosi. - Attenzione alla corretta modalità della misurazione ambulatoriale della PA - Attenzione alla scarsa aderenza alla terapia - Terapia di combinazione per raggiungere l’obiettivo pressorio - Combinazione fissa (“Single-pill”) come terapia iniziale (ESH/ESC 2018) o in pazienti con PA >20/10 mmHg al di sopra del target (ACC/AHA 2017) - Specifiche indicazioni per l’uso dei beta-bloccanti 	
Differenze	<ul style="list-style-type: none"> - Valutazione del rischio CV secondo ASCVD, con un approccio terapeutico più intensivo per pazienti con rischio >10% a 10 anni - Nuova definizione di ipertensione arteriosa per PA >130/80mmHg; con target terapeutici uguali per tutte le categorie di pazienti indipendentemente dall’età. - Nessuna menzione della ipertensione sistolica isolata - Limitata attenzione al danno d’organo - Simili obiettivi pressori per tutti i pazienti indipendentemente dal rischio CV e dall’età 	<ul style="list-style-type: none"> - Valutazione del rischio CV secondo SCORE combinata con la valutazione del danno d’organo legato all’ipertensione. approccio terapeutico più intensivo per pazienti con rischio >10% a 10 anni. - Definizione di ipertensione arteriosa (come definito dalle precedenti Linee Guida) per PA >140/90 mmHg suggerimento a ridurre la PA a valori <130/80 mmHg (<140/90 mmHg per soggetti più anziani) - Limiti per la riduzione della PA NON <120/70 mmHg) - Discussione dettagliata sull’ipertensione sistolica isolata - Importanza del danno d’organo - Definizione individualizzata dell’obiettivo pressorio secondo età, comorbidità e rischio CV

ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Diseases; CV: cardiovascolare; PA: pressione arteriosa.

Glossario

AHA: American Heart Association
ACC: American College of Cardiology
ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities
CV: cardiovascolare
COR: classe di raccomandazione
LOE: livello di evidenza
ESC: European Society of Cardiology
ESH: European Society of Hypertension
GBD: Global Burden of Disease
HC: Hypertension Canada
JNC7: Joint National Committee
MAPA: misurazione automatizzata della PA
out-of-office: si intendono le determinazioni della PA rilevate tramite monitoraggio delle 24 ore o tramite raccolta del diario pressorio domiciliare
PA: pressione arteriosa
SPRINT: Systolic Blood Pressure Intervention Trial

terali associati alla terapia anti-ipertensiva sono più comuni. Per quanto riguarda il confronto con le linee guida europee,

nonostante la differenza nella definizione di ipertensione, le somiglianze nelle raccomandazioni dell'ACC/AHA 2017 e dell'ESC/ESH 2018 sembrano superare le differenze (24) (*Tabella 3*). Infatti, entrambe le linee guida raccomandano la stima del rischio CV in ogni paziente, l'utilità delle metodiche di misurazione "out of office" nella definizione del profilo pressorio, gli obiettivi pressori più ambiziosi nei pazienti ad alto rischio CV, l'adozione fondamentale di misure terapeutiche non farmacologiche, l'utilizzo di terapia di associazione al fine di ottenere un miglior controllo pressorio, con l'utilizzo dei farmaci beta-bloccanti solo in pazienti selezionati.

In conclusione per quanto analizzato, l'obiettivo della cura del paziente iperteso nella pratica clinica quotidiana non sembra essere stravolto dalle apparenti divergenze tra linee guida americane ed europee, che anzi concordano su un più efficace controllo pressorio al fine di ridurre il rischio cardiovascolare globale.

RIASSUNTO

Nel 2017 l'American Heart Association in collaborazione con l'American College of Cardiology ha divulgato la nuova edizione delle linee guida sulla gestione dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa. Rispetto alle precedenti edizioni, questo documento propone aggiornamenti sulle raccomandazioni basate su classi e livelli di evidenza e derivate dalle più recenti evidenze fornite da importanti *trial* randomizzati e studi osservazionali. Alcune delle proposizioni e raccomandazioni fornite da questa edizione differiscono profondamente dalle più recenti linee guida europee del 2018. In particolare, le linee guida americane definiscono normali i valori di pressione arteriosa <120/80 mmHg, mentre la soglia per la diagnosi di ipertensione arteriosa è ora indicata per valori di pressione arteriosa ≥130/80 mmHg. Inoltre, recependo i dati del Systolic Intervention Blood Pressure Trial, le linee guida raccomandano un nuovo target pressorio più "aggressivo" (<130/80 mmHg) da raggiungere con il trattamento anti-ipertensivo nella maggior parte dei pazienti, indipendentemente dall'età. Le linee guida europee confermano invece la definizione di ipertensione per valori ≥140/90 mmHg, con target differenziati in relazione alla tipologia e all'età dei pazienti, suggerendo comunque di raggiungere valori non inferiori a 120/70 mmHg.

La presente rassegna si propone di affrontare gli aspetti più innovativi delle linee guida proposte dall'American Heart Association in collaborazione con l'American College of Cardiology, anche al fine di fornire dati significativi di confronto con quelle emanate nel 2018 dalla Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa in collaborazione con la Società Europea di Cardiologia.

Parole chiave: *Ipertensione arteriosa, rischio cardiovascolare, target pressorio, terapia di combinazione.*

Bibliografia

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Chamberlain AM, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135: e146-e603.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Soc Hypertens*. 2018; 12: 579. e1-579.e73
3. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*. 2017; 390: 1345-1422.
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RiSC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017; 389: 37-55.
5. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013; 310: 959-968.
6. Tocci G, Nati G, Cricelli C, Parretti D, Lapi F, Ferrucci A, et al. Prevalence and control of hypertension in the general practice in Italy: updated analysis of a large database. *J Hum Hypertens*. 2017; 31: 258-262.
7. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2004.
8. Bangalore S, Gong Y, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ, Messerli FH. 2014 Eighth Joint National Committee panel recommendation for blood pressure targets revisited: results from the INVEST study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 784-793.
9. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1575-1585.
10. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. SPRINT Research Group. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2103-2116.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti-Rosei E, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018; 36: 1953-2041.
12. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, McBrien K, et al. Hypertension Canada. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. *Can J Cardiol*. 2017; 33: 557-576.
13. Travieso-Gonzalez A, Núñez-Gil IJ, Riha H, Donaire JAG, Ramakrishna H. Management of Arterial Hypertension: 2018 ACC/AHA Versus ESC Guidelines and Perioperative Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 [Epub ahead of print].
14. ACC/AHA Pooled Cohort Equations (<http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/>).
15. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, C. Noel Bairey Merz, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(25 pt B): 2889-2934.
16. Munter P, Carey RM, Gidding S, Jones DW, et al. Potential US population impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 109-118.
17. Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, Humphrey LL, Frost J, Forciea MA. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians and the Commission on Health of the Public and Science of the American Academy of Family Physicians. Pharmacologic Treatment of Hypertension in Adults Aged 60 Years or Older to Higher Versus Lower Blood Pressure Targets: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2017; 166: 430-437.
18. Khatib R, Schwalm JD, Yusuf S, McKee M, et al.

- Patient and healthcare provider barriers to hypertension awareness, treatment and follow up: a systematic review and meta-analysis of qualitative and quantitative studies. *PLoS One*. 2014; 9: e84238.
19. Shah SJ, Stafford RS. Current trends of hypertension treatment in the United States. *Am J Hypertens*. 2017; 30: 1008-1014.
 20. Shah SJ, Stafford RS. Patterns of systolic blood pressure control in the United States, 2016. *J Gen Intern Med*. In press. Online April 20, 2018.
 21. Hamer M, Batty GD, Stamatakis E, Kivimaki M. Hypertension awareness and psychological distress. *Hypertension*. 2010; 56: 547-550
 22. Tsioufis C, Thomopoulos C, Kreutz R. Treatment thresholds and targets in hypertension: different readings of the same evidence? *Hypertension*. 2018; 71: 966-968.
 23. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, et al. HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016; 374: 2009-2020.
 24. Bakris G, Ali W, Parati G. ACC/AHA Versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 3018-3026.