UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di laurea in Medicina e Chirurgia

TESI DI LAUREA

"IL PAZIENTE IPERTESO NELLO STUDIO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE: RESOCONTO DI UNO STUDIO OSSERVAZIONALE SUL RAGGIUNGIMENTO DEGLI OBIETTIVI TERAPEUTICI, SUL CARICO DI LAVORO INDOTTO, SULLA GESTIONE E COSTI DELLA PATOLOGIA"

Allieva: Dallegri Agnese
Relatore: Dottor Stimamiglio Andrea
Correlatore: Dott.sa Ferretti VirginiaValeria

Genova, 31 luglio 2009
Anno Accademico 2008-2009

PREFAZIONE ***6***
PARTE INTRODUTTIVA ***8***
Capitolo 1 ..... ***8***
1 IPERTENSIONE 8
Capitolo 2 ..... ***12***
2.1 IPERTENSIONE ESSENZIALE 12
2.1.1 Fattori ambientali 14
2.1.2 Fattori di rischio che modificano il decorso dell'ipertensione essenziale 18
2.1.3 E gli altri fattori di rischio. 22
2.1.3.a. La sindrome plurimetabolica 23
Approfondimento 1-Indice di massa corporea (BMI) 24
2.1.3.b. Il diabete mellito 24
2.1.3.c. Iperomocisteinemia 26
2.1.3.d. Alterazioni della coagulazione 28
2.1.3.e. Lipoproteina(a) 30
2.1.3.f. Infiammazione 31
Approfondimento 2 - La proteina C reattiva (PCR) 32
2.1.3.g. Sodiosensibilità 33
Approofondimento 3 - Come identificare un paziente sodiosensibile? 34
Capitolo 3 ..... ***35***
3.1 DANNO D'ORGANO ***35***
3.1.1 Ipertrofia ventricolare sinistra 36
3.1.1.1 Fisiopatologia 37
3.1.1.2 Diagnosi di IVS 38
3.1.1.3 Significato prognostico dell'IVS 40
3.1.2 Il danno cerebrovascolare 41
3.1.3 La disfunzione endoteliale 44
3.1.4 Il danno renale: la microalbuminuria 46
Approfondimento 4 - Come si misura la microalbuminuria? 46
3.1.4.1 Patogenesi della microalbuminuria 47
3.1.4.2 Prevalenza di microalbuminuria nell'ipertensione arteriosa essenziale 48
3.2.4.3 Microalbuminuria e fattori di rischio cardiovascolare 49
3.1.4.4 Microalbuminuria e danno d'organo 50
3.1.4.5 La microalbuminuria è un marker integrato di rischio cardiovascolare 52
Capitolo 4 ..... ***53***
4.1 APPROCCIO AL PAZIENTE IPERTESO ***53***
4.1.1 Anamnesi 56
4.1.2 Segni e sintomi 58
4.1.3 Esame obbiettivo 59
4.1.3.1 La misurazione della pressione 61
4.1.3.2 Il monitoraggio ambulatoriale 63
4.1.3.3 Monitoraggio ambulatoriale e danno d'organo 65
4.1.4 Esami di laboratorio e strumentali 66

Capitolo 5 68
5.1 TERAPIA: indicazioni al trattamento 68
5.2 OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO IPOTENSIVO 70
5.2.1 Terapia non farmacologica 70
5.2.2 Terapia farmacologica 75
5.2.2.1 DIURETICI 76
5.2.2.2 ACE -inibitori 77
5.2.2.3 ANTAGONISTI RECETTORIALI DELL'ANGIOTENSINA ... 78
5.2.2.4 CALCIO-ANTAGONISTI 78
5.2.2.5 FARMACI ANTIADRENERGICI 80
5.2.2.5 a β-bloccanti 80
5.2.2.5.b α-BLOCCANTI 81
5.2.2.6 VASODILATATORI 81
5.2.2.7 ANTAGONISTI RECETTORIALI DEI MINERALCORTICOIDI 82
5.3 OLTRE IL CONTROLLI PRESSORIO: LA PROTEZIONE D'ORGANO 82
5.3.1 Regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra e protezione cardiovascolare 83
5.3.2 Protezione renale 84
5.4 TRATTAMENTO DEI FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI 86
5.4.1 Terapia ipolipemizzante 86
5.4.2 Terapia antiaggregante 87
5.4.2.1 Raccomandazioni per la terapia antiaggregante nel paziente ad alto rischio 89
5.4.3 Controllo glicemico 90
5.5 APPROCCIO ALLA TERAPIA FARMACOLOGICA 90
5.5.1 Quali valori di pressione? 91
5.5.2 Mono - polifarmaco terapia? 93
PARTE SPERIMENTALE 97
Capitolo 8 97
1 METODI E MATERIALE 97
Capitolo 9 100
9 RISULTATI 100
9.1 NUMERO DI VISITE: CASI versus CONTROLLI 106
9.2 ANALISI DEI VALORI PRESSORI NEI CASI E NEI CONTROLLI 109
9.2.1.a Qual è l'andamento della Pa sistolica e diastolica nei 12 mesi del 2008? 111
..... 111
9.2.1.b Studio dei valori pressori medi rilevati nell'anno 2008 per ogni paziente. 112
9.3 E OLTRE L'IPERTENSIONE?.....ALTRI PROBLEMI! 117
9.3.1 SOVRAPPESO-OBESITA' e DEPRESSIONE: RISULTATI INASPETTATI 120
9.3.2 IPERURICEMIA: NUOVO FATTORE DI RISCHIO CV 122
9.3.3 COMPLICANZE, CASI vs CONTROLLI 122
9.3.4 QUANTI PROBLEMI HA PRESENTATO OGNI SINGOLO PAZIENTE? (casi vs controlli) 124
9.4 ESAMI E ACCERTAMENTI 128
9.4.1 QUANTI E QUALI ACCERTAMENTI. 128

9.5 LA TERAPIA 131
9.5.1 QUANTI E QUALI FARMACI PRESCRITTI nei casi e nei controlli? 131
9.5.2 SPESA PER ATC: casi vs controlli 135
9.6 IPERTESI E FARMACI ANTIIPERTENSIVI 139
9.7 QUANTI SONO, QUINDI, SOTTO I 140-90 mm Hg IN TRATTAMENTO? 147
E NEI PAZIENTI IPERTESI E DIABETICI? 147
10 E IN LETTERATURA? 149
10.1 QUAL' E' IL REALE CONTROLLO PRESSORIO (<140/90 mm Hg) IN EUROPA E NEL MONDO? 149
10.2 TELEMONITORAGGIO DELLA Pa: possibile soluzione per migliorarne il controllo 152
Appendice 156
APPROFONDIMENTO n. 1 (pag. 98): MILLEWIN e la cartella clinica informatizzata 157
APPROFONDIMENTO n. 2 (pag. 113): Test $\chi 2$ del chi quadrato e Test t Student 160
Test del chi quadrato 161
Test del t di Student per dati indipendenti 163
APPROFONDIMENTO n. 3 (pag. 123): Il sistema di classificazione ATC/DDD 163
BIBLIOGRAFIA 164
Ringraziamenti 165

PREFAZIONE

L'obbiettivo di questa tesi è sostanzialmente quello di effettuare uno studio sulla patologia “IPERTENSIONE”, considerando pazienti appartenenti, non ad una popolazione “selezionata, con la quale, di solito hanno a che fare i clinici **ospedalieri**, ma alla cosiddetta “popolazione GENERALE”. Nello specifico, utilizzando un gruppo di controllo, costituito da 315 pazienti NON IPERTESI, si è andati a valutare il livello di controllo della PRESSIONE ARTERIOSA di 315 pazienti ipertesi (casi) nell'anno 2008 (dal 1/01/2008 al 31/12/2008). Facendo riferimento alle linee guida ESH-ESC del 2007 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, si è valutato quanti dei casi siano o meno riusciti, nell'arco di un anno, a raggiungere una Pa < 140-90 mmHg, quanti e quali farmaci siano stati ad essi prescritti, sino a che punto la terapia assunta sia stata capace di mantenere sotto controllo i valori pressori ed infine la spesa per farmaci e accertamenti indotta dall’ipertensione da sola o con altre comorbidità (delle quali si è considerata la frequenza con la quale si presentano in associazione alla patologia di base). L'intera analisi è stata svolta presso lo studio di un MMG genovese.

PARTE INTRODUTTIVA

Capitolo 1

1 IPERTENSIONE

L'ipertensione arteriosa rappresenta probabilmente il più importante problema di sanità pubblica nei paesi industrializzati: è frequente, non determina sintomi, è di facile diagnosi, viene di solito controllata con semplici interventi terapeutici, ma provoca spesso complicanze mortali se viene trascurata. L'esteso programma sanitario che ha coinvolto tra la fine degli anni '60 e negli anni '70 strutture pubbliche e private, ha avuto come risultato, alla fine degli anni '80, la riduzione, pari a circa il 25%, del numero dei pazienti ipertesi non identificati e/o non sottoposti a terapia, con conseguente calo della mortalità cardiovascolare. Purtroppo, a partire dalla metà degli anni '90, tale tendenza positiva ha subito un **rallentamento**.

E' aumentata di conseguenza a circa il 33% il numero dei pazienti con ipertensione non diagnosticata, si è attenuata la riduzione della mortalità cardiovascolare ed è aumentato il numero dei pazienti con malattie croniche affetti da ipertensione non trattata o trattata in modo insufficiente.

Per esempio la prevalenza di nefropatia in stadio terminale per ogni milione di pazienti è aumentata da un valore inferiore a 100 nel 1982 ad un valore superiore a 250 nel 1995 e la prevalenza di insufficienza cardiaca congestizia in soggetti di età compresa tra 55 e 75 anni risulta più che raddoppiata tra gli anni '76-'80 e '88-'91. Anche se sono stati compiuti progressi nelle conoscenze della fisiopatologia dell'ipertensione, nel 90-95% dei casi l'eziologia è ancora

sconosciuta e si rileva, ancora, un tasso relativamente alto (60-70%)di mancata aderenza (compliance) dei pazienti alla terapia.

PREVALENZA

La prevalenza della malattia dipende dalla composizione razziale della popolazione studiata e dai criteri impiegati per definirla. Nel **Framingham** study, che aveva come oggetto di studio la popolazione di una cittadina del Massachussets di medie proporzioni, un quinto dei soggetti presentava una pressione superiore a 160/95 mmHg, mentre quasi la metà aveva pressioni superiori a 140/90 mmHg; nella popolazione non bianca è stata documentata una prevalenza di ipertensione anche maggiore. Nelle donne la prevalenza è correlata strettamente all'età e se ne osserva un innalzamento significativo dopo i 50 anni, attribuibile verosimilmente alle variazioni ormonali caratteristiche della menopausa, anche se il meccanismo non è stato chiarito. Quindi il rapporto tra la frequenza dell'ipertensione nelle donne rispetto agli uomini è aumentato dallo 0.6-0.7 a 30 anni all'1.1-1.2 a 65 anni.

Peso globale dell'ipertensione

Nel complesso, il 26,9% (95% CI 26,0–26,8%) della popolazione adulta del 2000 era ipertesa (26,6% degli uomini [26·0–27·2%] e 26,1% delle donne [25·5–26·6%]). Si calcola che il numero totale di adulti ipertesi nel 2000 fosse pari a 972 (957–987) milioni, di cui 333 (329–336) milioni nei Paesi industrializzati e 639 (625–654) milioni in quelli in via di sviluppo. Il numero di adulti ipertesi nel 2025 dovrebbe incrementarsi di circa il 60%, raggiungendo un totale di 1,56 (1,54–1,58) miliardi.

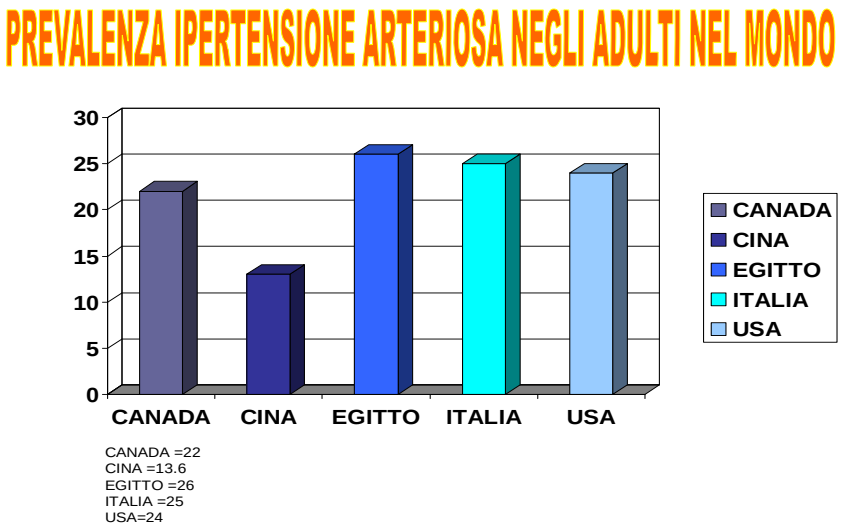


Illustrazione 1: prevalenza ipertensione arteriosa negli adulti nel mondo

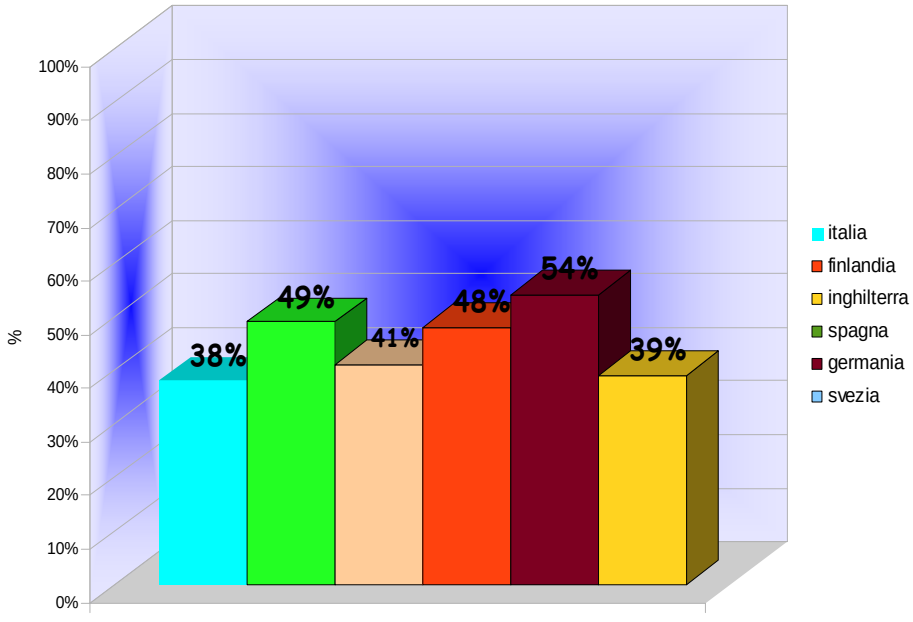


Illustrazione 2 :prevalenza ipertensione nei paesi d'Europa

Illustrazione 2: prevalenza dell'ipertensione in Italia

La prevalenza delle varie forme di ipertensione secondaria dipende dalla natura della popolazione oggetto di studio e dal grado di approfondimento diagnostico. Non esistono dati epidemiologici che definiscono la frequenza di ipertensione secondaria, anche se nei maschi di media età è stato riportato un dato del 6%. Nei centri specialisti dove i pazienti vengono sottoposti a indagini diagnostiche è riportata una percentuale attorno al 35%.

Tabella 1: diagnosi delle varie forme di ipertensione nella popolazione generale e negli studi clinici specialistici

DIAGNOSI	POPOLAZIONE GENERALE	STUDI CLINICI SPECIALISTICI
Ipertensione essenziale	92-94	65-85
Ipertensione renale		
parenchimale	2-3	4-5
nefrovascolare	1-2	4-16
Ipertensione endocrina		
iperaldosteronismo primitivo	0.3	0.5-12
sindrome di Cusching	< 0.1	0.2
feocromocitoma	< 0.1	0.2
da contraccettivi orali	0.5-1	1-2
Varie		

Capitolo 2

2.1 IPERTENSIONE ESSENZIALE

Nei pazienti che presentano ipertensione arteriosa di eziologia non definita, si parla di

ipertensione
primitiva,
essenziale
o idiopatica

In questi pazienti è estremamente difficile individuare il meccanismo o i meccanismi responsabili dell'ipertensione, a causa della complessità dei sistemi coinvolti nella sua regolazione (sistema nervoso centrale e periferico, reni, ormoni, apparato vascolare). Inoltre questi sistemi sono collegati strettamente tra loro e regolati da molteplici geni. Nei pazienti con ipertensione essenziale sono state descritte numerose anomalie che spesso vengono indicate come responsabili della malattia. Non è ancora certo se queste anomalie primitive o secondarie, né se siano espressione di un singolo processo patologico o viceversa riflettano patologie distinte: i dati che si vanno accumulando depongono a favore di quest'ultima ipotesi. Analogamente al caso di una polmonite, che può essere provocata da diversi agenti infettivi determinando un quadro clinico finale simile, anche l'ipertensione essenziale può rappresentare il risultato finale di cause eziologiche distinte. Quindi la distinzione tra ipertensione primitiva e secondaria è diventata più sfumata e l'approccio diagnostico e terapeutico al paziente affetto da ipertensione si è modificato.

Per comprendere tale patologia è necessario conoscere quella che è la normalità cioè vanno conosciuti tutti i meccanismi che stanno alla base della regolazione della pressione arteriosa presente nel nostro organismo. I determinanti della pressione arteriosa sono tre ovvero la PRESSIONE (P), il FLUSSO (Q -gittata

cardiaca, volume ematico) e le RESISTENZE (R- resistenze periferiche), correlati tra loro dalla seguente formula:

$$\mathbf{P = Q >< R}$$

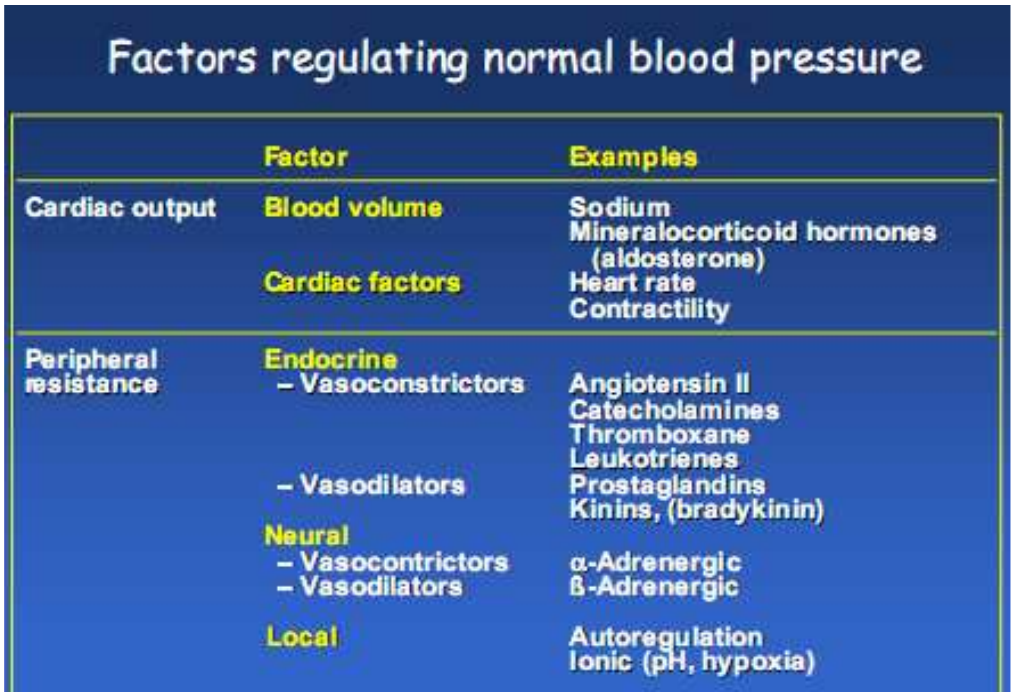


Illustrazione 3: fattori che regolano la normale pressione del sangue

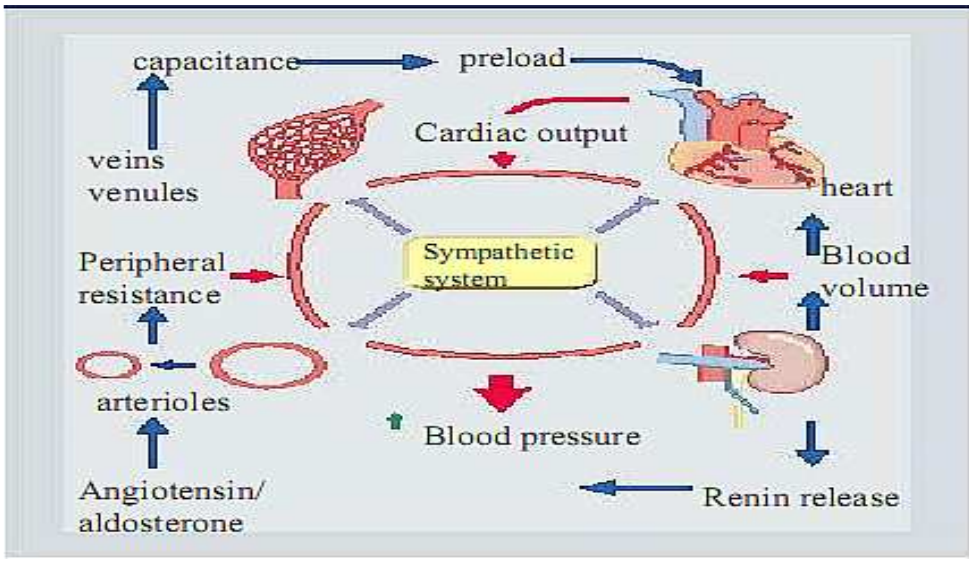


Illustrazione 4: fisiologia della regolazione della pressione arteriosa

MECCANISMI DI REGOLAZIONE DELLA Pa

- ●RAPIDI (agiscono entro secondi o minuti)
  - Riflessi attivati dai barocettori
  - Riflessi attivati dai chemocettori
  - Riflessi attivati dall'ischemia del SNC
- ●INTERMEDI (agiscono entro minuti oppure ore)
  - Sistema renina-angiotensina
  - Vasopressina
  - Stress relaxation mechanism
  - Redistribuzione dei liquidi tra compartimento plasmatico ed interstiziale
- ●A LUNGO TERMINE (agiscono entro giorni)
  - Regolazione renale dell'escrezione di sodio e di acqua e suoi sistemi di regolazione

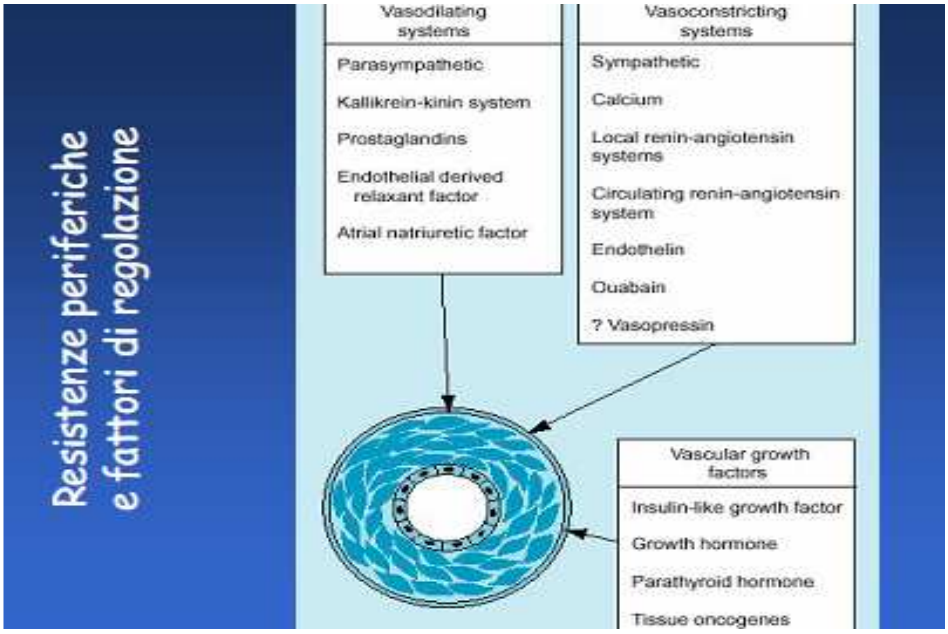


Illustrazione 5: resistenze periferiche e fattori di regolazione della Pa

2.1.1 Fattori ambientali

Nell'eziologia dell'ipertensione arteriosa sono stati individuati alcuni fattori ambientali come l'assunzione di sodio, l'obesità, il tipo di lavoro, le dimensioni della famiglia e la densità di popolazione. Tutti questi fattori sono importanti nel determinare l'incremento della pressione che si osserva parallelamente nelle società più ricche, a differenza della riduzione di pressione arteriosa media che si osserva nelle società più povere. I fattori ambientali che favoriscono lo sviluppo dell'ipertensione e che risultano essere anche fattori di rischio cardiovascolare sono i seguenti:

1. OBESITA'
2. INSULINO RESISTENZA
3. ECCESSIVA ASSUNZIONE DI ALCOOL
4. ECCESSIVA ASSUNZIONE DI SODIO
5. INVECCHIAMENTO
6. VITA SEDENTARIA
7. BASSO APPORTO DI POTASSIO
8. BASSO APPORTO DI CALCIO

4. ECCESSIVA ASSUNZIONE DI SODIO (SALE DA CUCINA)

Il fattore ambientale che è stato studiato di più è l'assunzione di sale da cucina con la dieta; anche questo fattore dimostra l'eterogeneità della popolazione degli ipertesi, perché la pressione arteriosa si modifica in risposta alle modificazioni dietetiche di sodio soltanto nel 60% di casi. Le basi eziologiche di questa particolare reattività al sale variano in funzione della presenza di alcune alterazioni che interessano circa la metà di questi pazienti, come l'iperaldosteronismo primitivo, una stenosi bilaterale dell'arteria renale, una nefropatia parenchimale o un'ipertensione arteriosa essenziale a bassa renina; negli altri non vi è alcuna spiegazione fisiopatologia convincente, anche se recenti teorie ipotizzano il contributo di fattori come

1.il ruolo degli ioni sodio, cloro e calcio

2.il ruolo dei difetti della membrana cellulare

3.il ruolo della resistenza all'insulina

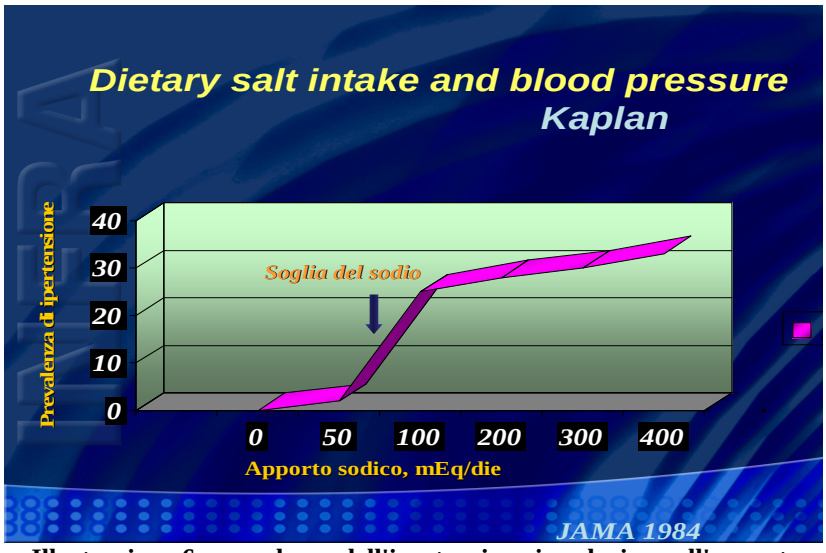


Illustrazione 6: prevalenze dell'ipertensione in relazione all'apporto sodico, mEq/die

1.Ruolo degli ioni sodio, cloro e calcio

La maggior parte degli studi sul ruolo del sale nell'eziopatogenesi dell'ipertensione sottolinea l'importanza dello ione sodio; alcuni ricercatori hanno viceversa messo in rilievo l'importanza dello ione cloro: questa osservazione è basata sul fatto che la somministrazione di sali di sodio privi di cloro a popolazioni di animali ipertesi e sensibili al sale non provoca un incremento della pressione arteriosa. Anche il Calcio è stato chiamato in causa nella patogenesi di alcune forme di ipertensione essenziale. Infine, i calcio antagonisti si sono dimostrati farmaci antipertensivi efficaci. E' stato ipotizzato che un sovraccarico di sale, associato ad un'incapacità da parte del rene di eliminarlo, può determinare in incremento secondario di fattori natriuretici circolanti.

2.Ruolo dei difetti della membrana cellulare

Una seconda ipotesi patogenetica dell'ipertensione sensibile al sale è quella di un difetto di membrana generalizzato: quest'ipotesi deriva da studi su elementi figurati del circolo ematico, in particolare le emazie, nelle quali è stata rilevata un'anomalia nel trasporto transmembrana di sodio. Sono stati dimostrati aumenti e riduzioni nell'attività di diversi sistemi di trasporto, quindi è verosimile che alcuni di essi siano primitivi e altri invece secondari. E' stato ipotizzato che queste anomalie riflettano un difetto della membrana cellulare e che questo difetto interessi la maggior parte se non tutte le cellule dell'organismo, in particolare quelle della muscolatura liscia vascolare. A causa di questo difetto, si determina un accumulo anomalo di calcio nel contesto delle cellule muscolari lisce vascolari, con il risultato di un'aumentata risposta vascolare a sostanze vasocostrittrici. Si è osservato che questo difetto può essere presente nel 35-50% dei pazienti che presentano ipertensione essenziale. Altri studi suggeriscono che l'anomalia del trasporto di sodio nelle emazie non rappresenti un'alterazione costante, ma un difetto che può essere modificato da fattori ambientali.

Tutte queste ipotesi presentano un punto d'arrivo comune, rappresentato dall'incremento del calcio citoplasmatico, che determina a sua volta un'aumentata reattività vascolare. Tuttavia, come già detto, diversi meccanismi possono essere responsabili di questo accumulo di calcio.

3.Resistenza all'insulina

La resistenza all'insulina e/o l'iperinsulinemia sono state indicate come responsabili dell'aumento pressorio in alcuni pazienti affetti da ipertensione. Questo parametro è attualmente riconosciuto come parte della sindrome X o sindrome metabolica assieme all'obesità centrale, la dislipidemia (soprattutto l'ipertrigliceridemia) e gli elevati valori spessori. Mentre appare evidente che una consistente percentuale di ipertesi presenta resistenza all'insulina e iperinsulinemia, è meno certo che non si tratti di un'associazione casuale. La resistenza all'insulina è comune nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 od obesità. Queste due condizioni compaiono più frequentemente negli individui ipertesi che non nei soggetti normotesi. Tuttavia parecchi studi hanno dimostrato che iperinsulinemia e resistenza all'insulina sono presenti anche in pazienti magri ipertesi non affetti da diabete mellito, il che suggerisce che questa relazione sia più che una coincidenza.

L'iperinsulinemia può causare aumento pressorio attraverso uno o più dei quattro meccanismi descritti di seguito, che presuppongono che alcuni, ma non tutti, i tessuti bersaglio dell'insulina siano resistenti al suo effetto. In particolare, i tessuti coinvolti nell'omeostasi del glucosio sono=resistenti (e quindi danno luogo a iperinsulinemia), mentre i tessuti coinvolti nel processo ipertensivo non lo sono. Innanzitutto, l'iperinsulinemia determina ritenzione renale di sodio (almeno in fase acuta) e aumento dell'attività simpatica; questi meccanismi, singolarmente o in associazione, sono in grado di causare un aumento della pressione arteriosa.
Un altro possibile meccanismo è rappresentato dall'ipertrofia delle cellule muscolari lisce vasali, secondaria alla stimolazione dell'attività mitogena determinata dall'insulina. Terzo, l'insulina può anche alterare i meccanismi di trasporto degli ioni attraverso la membrana cellulare, condizionando un possibile aumento dei livelli citoplasmatici di calcio nei tessuti vascolari e renali; attraverso quest'effetto, la pressione arteriosa potrebbe subire un aumento per ragioni analoghe a quelle descritte per l'ipotesi del difetto di membrana.
Infine la resistenza all'insulina può fungere da marker per un altro processo patologico, per esempio l'assenza di modulazione, che potrebbe rappresentare il meccanismo principale dell'aumento della pressione arteriosa. E' importante

sottolineare, tuttavia che il ruolo dell'insulina nel controllo della pressione arteriosa è stato compreso soltanto parzialmente; le sue potenzialità come fattore eziopatogenetico nell'ipertensione, quindi restano da chiarire.

2.1.2 Fattori di rischio che modificano il decorso dell'ipertensione essenziale

La prognosi di questa malattia può essere modificata

1.dall'età, dal sesso,

Più giovane è il paziente al momento del riscontro di ipertensione, maggiore è la riduzione della sua aspettativa di vita in caso di mancato trattamento. Negli Stati Uniti i neri delle zone urbane presentano una prevalenza di ipertensione arteriosa doppia rispetto ai bianchi e una frequenza quattro volte superiore della morbilità associata all'ipertensione. Per ogni gruppo di età, indipendentemente dalla razza, le donne ipertese presentano una prognosi migliore rispetto agli uomini fino ai 65 anni di età e la prevalenza dell'ipertensione nelle donne in pre -menopausa è notevolmente inferiore rispetto agli uomini della stessa età o alle donne in post-menopausa. Tuttavia le donne ipertese (in rapporto alle normotese) corrono lo stesso rischio relativo di un evento cardiovascolare dei maschi ipertesi rispetto a quelli normotesi.

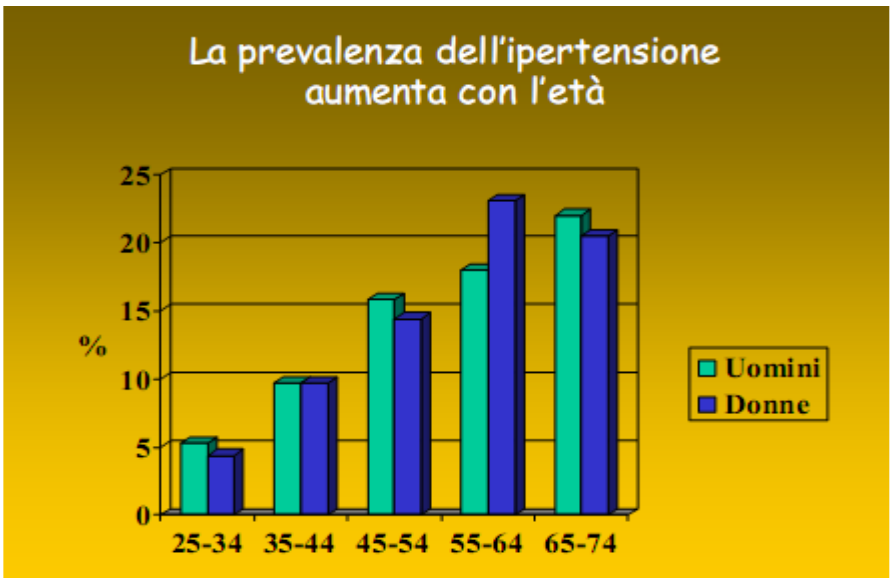


Illustrazione 7: aumento della prevalenza dell'ipertensione in relazione all'aumento dell'età della popolazione divisa in base al sesso

2. dall'assunzione di alcool

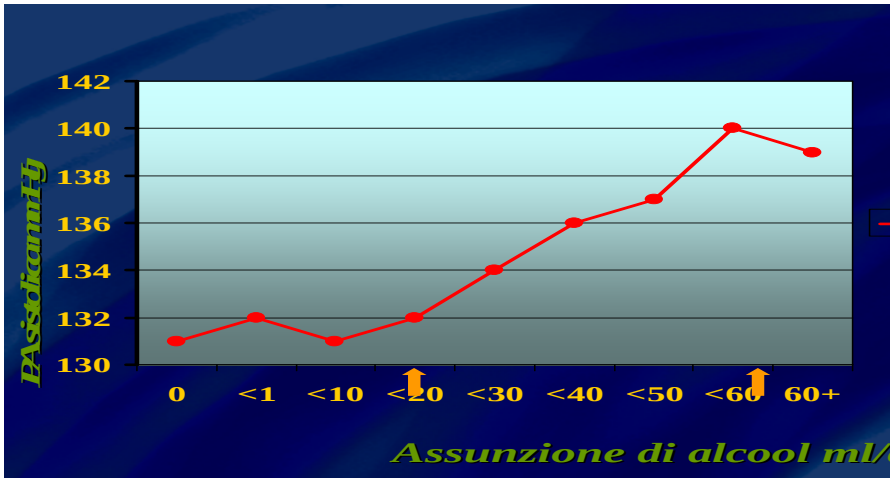


Illustrazione 8: aumento della pressione sistolica (mmHg) in relazione all'assunzione di alcool (ml/die)

3. dal fumo

4. dalla colesterolemia

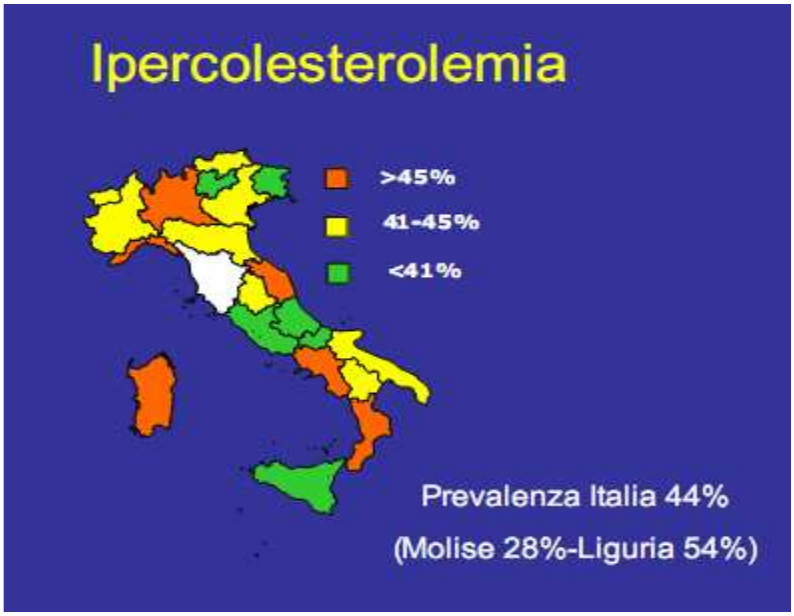


Illustrazione 9: prevalenza dell'ipercolesterolemia in Italia

4. dall’intolleranza al glucosio
5. dal peso:

Non vi è alcun dubbio circa l’esistenza di una correlazione positiva tra obesità e pressione arteriosa. Nei soggetti normotesi l’aumento del peso è associato ad un’aumentata frequenza di ipertensione, mentre nei soggetti obesi ipertesi la perdita di peso riduce la pressione arteriosa o, nel caso siano sottoposti a trattamento, rende necessario un intervento terapeutico meno aggressivo per mantenere valori di pressione normali.

Illustrazione 10: % di soggetti in normo-sovrappeso e obesi nell'intera popolazione

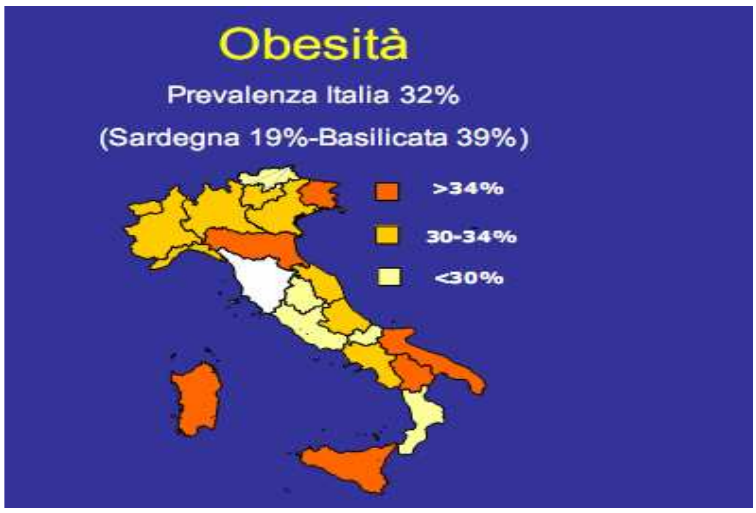


Illustrazione 11: prevalenza dell'obesità in Italia e nelle sue regioni

L'aterosclerosi accelerata è invariabilmente associata all'ipertensione. Non sorprende che fattori di rischio associati in modo indipendente allo sviluppo di aterosclerosi, come un'elevata colesterolemia, un'intolleranza al glucosio e/o il fumo di sigaretta, aumentino in modo significativo l'effetto dell'ipertensione sulla mortalità, indipendentemente dall'età, dal sesso o dalla razza. Va ricordata anche l'importanza della presenza alla diagnosi di una o più patologie ovvero

7. le COMORBIDITA'

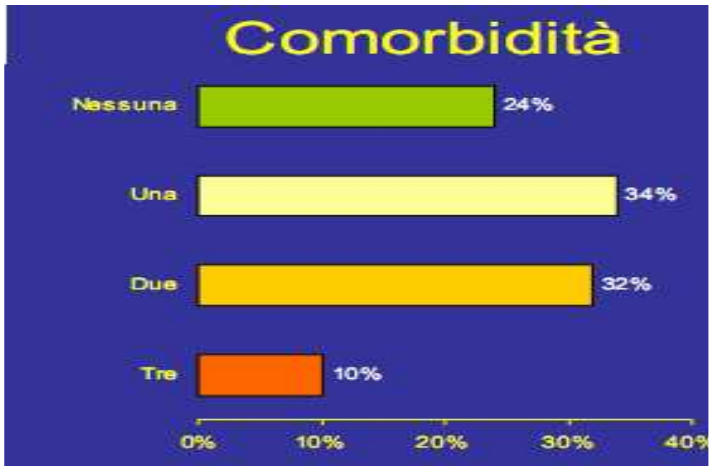


Illustrazione 12: comorbidità presentate dai pazienti ipertesi

2.1.3 E gli altri fattori di rischio.

La correzione dei fattori di rischio cardiovascolare è parte integrante del trattamento del paziente iperteso e assume un'importanza cruciale nel paziente ad

alto rischio. Oltre ai classici fattori di rischio come età, sesso, diabete, fumo, dislipidemia e obesità, sono state identificate almeno un centinaio d'altre condizioni che comportano un'aumentata probabilità di andare incontro ad eventi cardiovascolari. Il clinico dovrebbe essere consapevole dell'esistenza di questi fattori e dell'opportunità di modificarli, pur con interventi dotati di un rapporto costo-beneficio è diverso nei singoli pazienti. Di fatto circa il 25% dei pazienti che vanno incontro ad eventi cardiovascolari in età giovanile non presenta fattori di rischio tradizionali. Inoltre, nel prossimo futuro a causa della sempre maggiore efficacia dei trattamenti ipolipemizzanti e ipoglicemizzanti, è verosimile che il ruolo dei nuovi fattori di rischio si accresca.

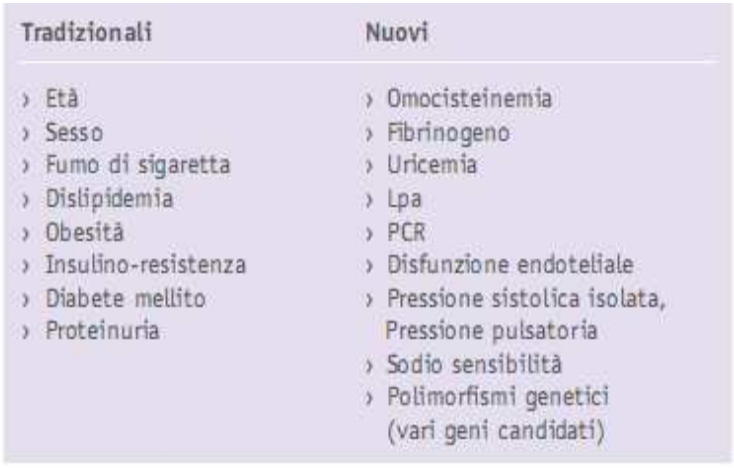


Illustrazione 13: fattori di rischio Cv tradizionali e nuovi

Infine, esistono delle associazioni significative tra i fattori di rischio classici e quelli di più recente individuazione e una maggiore conoscenza di questi ultimi potrebbe contribuire a precisare i meccanismi patogenetici dei primi. La conoscenza dello "stato di rischio" globale di ogni singolo paziente è indispensabile per decidere la strategia terapeutica più adeguata.
Di seguito verranno analizzati in maggiore dettaglio alcuni tra i più importanti fattori di rischio cardiovascolare.

2.1.3.a. La sindrome plurimetabolica

Il termine "sindrome metabolica" descrive un insieme di alterazioni associate, spesso in combinazioni variabili, con l'eccesso di massa grassa. Le tipiche

anomalie includono la ridotta tolleranza ai carboidrati, la dislipidemia, l'insulino-resistenza, l'ipertensione, l'obesità troncale, la diatesi trombofilica e l'iperuricemia. Per definizione, la sindrome metabolica richiede la presenza di almeno due dei fattori di comorbidità sopra citati oltre all'eccesso di massa grassa. Recentemente Must et al. hanno osservato una forte associazione tra eccesso di grasso e diabete tipo II o ipertensione.

Wilson et Al. hanno analizzato l'associazione di vari fattori di rischio metabolici e non con l'incidenza di coronaropatia. La presenza di 3 o più fattori di rischio era associata con rischio di coronaropatia 2.4 volte più alto negli uomini e 6 volte più alto nelle donne. Nello stesso studio è stato riscontrato che un aumento di 2.5 kg di peso corporeo durante un follow up di 16 anni comportava un notevole aumento nel profilo di rischio sia negli uomini, sia nelle donne.

Non solo gli eventi cardiovascolari, ma anche la mortalità è aumentata negli individui con la sindrome metabolica (12 vs 2.2%, $P<0.001$) (approfondimento 1).Tra i pazienti con la sindrome metabolica, il più importante marcatore singolo indipendente di rischio è risultato essere la microalbuminuria (RR=2.8, P=0.002). Nell'ipertensione essenziale, la condizione d'insulino-resistenza è stata osservata in circa il 60–80% dei pazienti non diabetici, non obesi. È ad oggi dibattuto se l'insulino-resistenza periferica sia la causa o la conseguenza dell'ipertensione. Sembra riscuotere maggiori consensi l'ipotesi secondo la quale l'iperinsulinemia sarebbe un fenomeno secondario, dovuto alle anomalie emodinamiche sottostanti. La riduzione del flusso ematico a livello delle cellule del muscolo scheletrico, dovuta a vasocostrizione periferica, potrebbe, infatti, essere alla base dell'insulino-resistenza e della conseguente iperinsulinemia riscontrata in corso di ipertensione .L'insulino-resistenza promuove l'insorgenza di diabete e sodioritenzione, con conseguente aumento della pressione. Essa inoltre è causa di disfunzione endoteliale e ipercoagulabilità, contribuendo allo sviluppo di complicanze macrovascolari. In uno studio condotto su pazienti anziani con ipertensione arteriosa, l'iperinsulinemia era associata a infarti lacunari silenti ricercati con la risonanza magnetica. Dopo 23 anni di follow-up nel Paris Prospective Study l'insulinemia era correlata a tutte le cause di mortalità secondo una curva a U: i valori più bassi e quelli più alti erano associati ad un maggior numero di eventi, in modo indipendente da altri fattori di rischio.

Approfondimento 1-Indice di massa corporea (BMI)

L'indice di massa corporea (BMI; kg/m2) espresso come rapporto tra il peso corporeo (in kg) e l'altezza (in metri elevata al quadrato) è uno strumento molto pratico per la valutazione della massa grassa. In base alle attuali linee guida sull'obesità (24) si definisce normale il peso corrispondente a un BMI compreso tra 18.5 e 24.9 e sovrappeso un BMI compreso tra 25 e 29.9 kg/m2. Valori di BMI $\geq$ 30 kg/m2 contraddistinguono la presenza di obesità. Vi sono poi tecniche assai più sensibili, ma più indaginose, per misurare in modo più diretto la massa grassa, come la dual-energy x-ray absorptiometry e la bioimpedenzometria. Esse non sono tuttavia impiegate routinariamente nello screening di pazienti ipertesi. Nella pratica clinica la misura del rapporto polso/fianchi e della circonferenza alla vita possono essere usate per stimare il contenuto addominale di grasso. La distribuzione della massa grassa di tipo centrale è risultata associarsi ad un aumentato rischio cardiovascolare in numerosi studi epidemiologici.

2.1.3.b. Il diabete mellito

Nei paesi occidentali, anche per la elevata diffusione dell'obesità, l'incidenza del diabete mellito di tipo 2 è in rapida crescita. Si stima che questa patologia interesserà presto più di 300 milioni di persone nel mondo, più di 20 milioni nei soli Stati Uniti. L'ipertensione è una condizione morbosa associata molto frequentemente al diabete: essa colpisce dal 20 al 60% dei pazienti diabetici secondo l'età, della razza e del sesso. Inoltre la prevalenza di ipertensione nella popolazione diabetica è 1.5–3 volte maggiore che nella popolazione non diabetica di eguale età. Il momento d'insorgenza dell'ipertensione è diverso nel diabete di tipo 1 e in quello di tipo 2. Nel primo l'ipertensione si presenta dopo diversi anni di malattia e spesso è espressione di nefropatia diabetica conclamata. Nel diabete tipo 2, l'ipertensione può essere presente già al momento della diagnosi o anche preesistere allo sviluppo di iperglicemia e numerosi fattori confondenti rendono difficile l'analisi del problema. Infatti, nei pazienti diabetici tipo 2 l'ipertensione è spesso presente insieme con l'obesità centrale e la dislipidemia, come elemento della sindrome metabolica da insulino-resistenza. Circa il 70% delle morti nei pazienti diabetici tipo 2 sono da attribuire a cause cardiovascolari. Parte di questo fenomeno è dovuto alla frequente coesistenza di vari fattori di rischio

cardiovascolare (ipertensione, dislipidemia, anomalie della coagulazione ecc.) che facilitano lo sviluppo di aterosclerosi. La patogenesi del danno vascolare in corso di diabete mellito è complessa e coinvolge alterazioni a livello delle cellule endoteliali muscolari lisce e delle piastrine. Anche la produzione di vasocostrittori, quali i prostanoidi e l'endotelina 1 è aumentata. L'iperinsulinemia e l'angiotensina II inoltre contribuiscono al riassorbimento di acqua e sale a livello del rene e favoriscono l'ipertrofia delle cellule muscolari lisce.Oltre a facilitare il processo aterogenico, il diabete promuove l'instabilità della placca e le sequele cliniche ad essa correlate. Le cellule endoteliali dell'organismo diabetico elaborano citochine che riducono la sintesi "de novo" di collagene; questo inoltre viene degradato più rapidamente ad opera delle metallo-proteinasi della matrice prodotte in eccesso. L'aumentato catabolismo e la ridotta sintesi di collagene facilitano la rottura delle placche aterosclerotiche e quindi la formazione di trombi. L'attivazione piastrinica e la diatesi trombofilica aumentano il rischio che la rottura o l'erosione di placca portino all'occlusione trombotica di un vaso arterioso.

Il diabete comporta un rischio doppio di eventi coronarici nell'uomo e quattro volte maggiore nelle donne. In uno studio condotto sulla popolazione generale l'incidenza a sette anni di morte o infarto miocardico era 20% tra i diabetici e 3.5% tra i non diabetici. I pazienti con diabete ma senza precedenti infarti avevano lo stesso rischio coronarico dei pazienti non diabetici con precedenti ischemici. I pazienti diabetici mostrano inoltre una prognosi peggiore nel post-infarto.

Numerosi studi epidemiologici evidenziano una correlazione tra diabete e prevalenza di arteriopatie periferiche. La durata e la gravità del diabete correla con l'incidenza e la gravità delle arteriopatie periferiche. Il rischio relativo di amputazione agli arti inferiori, è risultato 12% nei pazienti diabetici confrontati con i non diabetici e raggiunge il 23% nei diabetici con età tra i 65 e i 74 anni Inoltre la frequenza di malattia diabetica tra i pazienti che sviluppano un ictus è tre volte maggiore rispetto ai controlli e diviene dieci volte maggiore nella popolazione sotto i 55 anni. Il rischio di eventi cerebrali

aumenta dal 150 al 400% nei diabetici, in particolare in presenza di scarso controllo glicometabolico. Il diabete, infine, aumenta il rischio di demenza post-

ischemica di 3 volte, raddoppia il rischio di recidiva e aumenta la mortalità correlata all'ictus.

Le donne sono tradizionalmente meno esposte all'insorgenza di eventi cardiovascolari rispetto agli uomini, ma la presenza di diabete annulla questa differenza. Esso, infatti, aumenta il rischio d'infarto, claudicatio e stroke più nelle donne che negli uomini a parità d'età. Nello studio NHANES I e nel suo follow-up condotto dieci anni dopo, la mortalità per eventi cardiovascolari, corretta per età, è diminuita nei non diabetici, un po' meno nei diabetici maschi, mentre è aumentato del 23% nelle donne diabetiche.Il rischio assoluto annuale di eventi cardiovascolari fatali e non nei pazienti con diabete tipo 2 è circa del 4–5%. I diabetici ipertesi sono anche maggiormente a rischio di sviluppare complicanze microvascolari come la retinopatia e la nefropatia. Lo studio ARIC ha dimostrato come nei pazienti ipertesi la prevalenza di diabete sia maggiore rispetto ai normotesi, quasi a sottolineare che l'insulino-resistenza possa essere il meccanismo patogenetico comune alle due patologie. Nello studio UKPDS, in pazienti diabetici ipertesi in trattamento antipertensivo, ogni riduzione della pressione sistolica di 10 mmHg era associata ad una riduzione del 12% di sviluppare complicanze diabetiche, del 15% di morire per cause correlate al diabete, dell'11% di andare incontro a IMA e del 13% di presentare complicanze microvascolari.

2.1.3.c. Iperomocisteinemia

Livelli anche modicamente elevati di omocisteina sono relativamente frequenti nella popolazione generale e risultano associati a un rischio aumentato di eventi cardiovascolari, indipendentemente dai fattori di rischio classici. L'associazione dell'iperomocisteinemia con le malattie vascolari venne messa in evidenza per la prima volta nei pazienti con omocistinuria, una rara malattia autosomica recessiva legata a un difetto dell'enzima cistationina-β-sintetasi, in cui eventi vascolari in età giovanile sono associati a difetti scheletrici, ritardo mentale, ectopia lentis e aumentata eliminazione urinaria di omocisteina. Più recentemente, l'iperomocisteinemia lieve o moderata è stata messa in relazione all'insorgenza di coronaropatia, infarto del miocardio, malattia vascolare periferica, danno cerebrovascolare acuto e cronico. Gli studi osservazionali hanno confermato che

livelli elevati di omocisteinemia costituiscono un fattore di rischio indipendente di malattia cardiovascolare. Gli studi prospettici non hanno ancora fornito risultati univoci sull'associazione tra omocisteina e aterosclerosi; la maggior parte di essi tuttavia (ben 8 su 14), effettuati in diverse aree geografiche e con durata di follow up fino a 5 anni, sembrano confermare il ruolo dell'iperomocisteinemia come fattore di rischio cardiovascolare.

I livelli circolanti di omocisteina possono, almeno in parte, essere influenzati dall'alimentazione. La metionina, un aminoacido essenziale normalmente introdotto con la dieta, viene convertita in omocisteina a livello epatico. In stati di carenza di metionina l'aminoacido può essere recuperato dall'omocisteina per azione di due vie metaboliche di rimetilazione: una utilizza la metionina-sintetasi, l'altra la betaina-metionina-metiltransferasi, che funziona indipendentemente dalla presenza di folati o vitamina B12. Quando i depositi di metionina sono adeguati, l'omocisteina entra nella via di transulfurazione. L'aumento dell'omocisteina può dipendere da una riduzione su base genetica o acquisita dell'attività di alcuni enzimi o dalla ridotta disponibilità dei cofattori vitaminici (acido folico, vitamina B12 e vitamina B6). Numerosi studi, sia osservazionali, sia prospettici hanno mostrato un'associazione inversa tra i livelli ematici di folati e vitamine B6 e B12 e il rischio cardiovascolare. Sebbene anche in quest'ambito i dati non siano sempre concordi, tale associazione non può che rafforzare la teoria che attribuisce all'omocisteina un ruolo nella patogenesi dell'aterosclerosi. Studi eseguiti nell'animale indicano che la predisposizione all'aterosclerosi associata con l'iperomocisteinemia è da attribuirsi ad un danno endoteliale diretto dell'omocisteina cui conseguono attivazione piastrinica e formazione di trombi. Un polimorfismo del gene dell'enzima metilene-tetraidrofolato-reduttasi (MTHFR C677T) sembrerebbe essere associato a livelli elevati di omocisteina e malattie cardiovascolari. Tale mutazione, infatti, comporta un'aumentata termolabilità e una ridotta attività specifica dell'enzima MTHFR e, conseguentemente, una ridotta produzione di 5-metiltetraidrofolato, un cofattore della metilazione dell'omocisteina a metionina, favorendo lo sviluppo di lieve iperomocisteinemia. Anche in questo caso tuttavia vi sono studi che non confermano la stessa correlazione. L'importanza dell'iperomocisteina deriva dal fatto che esistono dei trattamenti semplici, sicuri e poco dispendiosi in grado di

ridurre i livelli di omocisteina plasmatica. La maggior parte dei pazienti risponde al trattamento multivitaminico entro 2–6 settimane, indipendentemente dai livelli di partenza. Fino ad oggi, tuttavia, nessuno studio randomizzato ha analizzato su larga scala gli effetti di una riduzione farmacologica dei livelli di omocisteina sull'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori. Sono peraltro numerosi gli studi in corso che, nei prossimi anni, colmeranno verosimilmente questa lacuna.

2.1.3.d. Alterazioni della coagulazione

Negli ultimi anni vi è stato un interesse crescente allo studio delle alterazioni della coagulazione in senso trombofilico e, in particolare, al contributo del fibrinogeno plasmatico nella patogenesi della malattia ischemica del cuore, dell'encefalo, degli arti inferiori. Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che il livello plasmatico di fibrinogeno è un fattore predittivo sia di eventi primari, sia secondari. Sulla base di questa associazione è stato proposto che il fibrinogeno possa essere uno dei meccanismi attraverso i quali altri fattori di rischio (ad esempio il fumo) inducono danno cardiovascolare. Livelli elevati di fibrinogeno sono determinati in parte da fattori genetici e in parte da fattori ambientali. In realtà queste due componenti sono interdipendenti, dato che la variabilità di risposta degli individui agli stimoli ambientali dipende, almeno in parte, dal loro genotipo. I meccanismi tramite cui il fibrinogeno può esercitare il proprio effetto proaterogeno sono complessi e chiariti solo in parte. Il fibrinogeno è il più importante determinante della viscosità plasmatica e, di conseguenza, le proprietà reologiche del sangue sono influenzate negativamente dalla sua concentrazione. Il fibrinogeno favorisce l'aggregazione piastrinica

interagendo con i recettori del complesso della glicoproteina IIb-IIIa. Livelli elevati di fibrinogeno possono anche determinare una maggiore formazione di fibrina nel plasma o il formarsi di coaguli meno facilmente lisabili dal sistema fibrinolitico. Negli ultimi anni, peraltro, l'attenzione si è concentrata sul ruolo del fibrinogeno e della fibrina nella formazione delle placche ateromasiche. Infatti, il fibrinogeno, come altre proteine plasmatiche, attraversa l'intima vasale in concentrazioni proporzionali a quelle circolanti, evento che può innescare la formazione e la progressione delle placche. È stato inoltre dimostrato che la

fibrina si lega ad alcune lipoproteine nell'intima dei vasi, incrementando l'accumulo di lipidi extracellulari nelle placche fibrose.

Il fibrinogeno è un fattore di rischio indipendente per malattia coronarica, malattia cerebrovascolare e arteriopatia periferica. Tra soggetti di sesso maschile non fumatori, i livelli di fibrinogeno mostrano un'associazione molto stretta con tutte le cause di mortalità cardiovascolare. In una metanalisi di sei studi prospettici effettuati prevalentemente su popolazioni maschili, il rischio relativo di malattia coronarica nei soggetti appartenenti al terzile superiore di valori di fibrinogeno era 2.3 volte superiore a quello registrato nel terzile inferiore. Nei pazienti con cardiopatia ischemica i livelli di fibrinogeno correlano con la gravità della malattia coronarica, con la ricorrenza di eventi ischemici e con il rischio di restenosi dopo angioplastica. La relazione del fibrinogeno con la cardiopatia ischemica è indipendente da altri fattori di rischio e, in particolare, dai livelli di lipoproteine. Stando ai dati del Northwick Park Heart Study, che è uno degli studi con il follow up più lungo (16 anni), per ogni aumento di fibrinogeno pari ad una deviazione standard (circa 0.6 g/L) l'incidenza di eventi coronarici aumenta del 40%, un effetto pari a quello di un analogo aumento di colesterolo totale. Per quanto riguarda la vasculopatia cerebrale, due studi prospettici, il Gothenburg Study e una metanalisi del Framingham Study, hanno dimostrato un'associazione dei livelli di fibrinogeno con lo stroke ischemico. Nell'Edinburgh Artery Study è emersa un'associazione significativa dei livelli di fibrinogeno con l'arteriopatia in fase asintomatica e con lo sviluppo di claudicatio agli arti inferiori. Queste relazioni sono più evidenti nei soggetti di sesso maschile e sono indipendenti dal ruolo del fumo. Infine i livelli di fibrinogeno correlano con la presenza e la gravità del danno d'organo nei pazienti con ipertensione arteriosa.

Alcuni farmaci sono in grado di ridurre i livelli di fibrinogeno. I fibrati sembrano assai efficaci in quanto possono determinare una riduzione fino al 40% rispetto al valore di partenza. Tra gli antiaggreganti piastrinici la ticlopidina, ma non l'aspirina, ha dimostrato efficacia. Anche la terapia sostitutiva ormonale riduce i livelli di fibrinogeno nelle donne in menopausa.

Le misure igienico-dietetiche (astensione dal fumo, mantenimento del peso corporeo ideale, esercizio fisico regolare e moderato consumo di alcool) rimangono comunque la scelta terapeutica iniziale più appropriata

2.1.3.e. Lipoproteina(a)

Anche la presenza di dislipidemia riveste un ruolo fondamentale nel processo aterosclerotico e amplifica l'impatto che l'ipertensione può avere sulla morbilità e mortalità cardiovascolare. In uno studio trasversale effettuato su 277 pazienti ipertesi non trattati, l'analisi univariata dimostrava un'associazione altamente significativa tra concentrazione di lipoproteina(a) e la presenza e gravità di danno d'organo. In un altro studio, condotto in un gruppo di circa 400 ipertesi essenziali, i livelli di lipoproteina(a) risultavano essere significativamente e indipendentemente correlati con i livelli sia di fibrinogeno, sia di D-dimero. La lipoproteina(a) sembra, infatti, avere un ruolo causale nell'insorgenza e nella progressione dei danni conseguenti all'ipertensione, sia mediante un'azione diretta, sia mediante le sue interazioni con il sistema emocoagulativo. Al di là del ruolo diretto come fattore pro aterogeno e pro trombotico, vi sono evidenze di interrelazioni complesse tra essa e altri fattori di rischio non tradizionali. La lipoproteina(a), infatti, ha un legame con la fibrina che è regolato dall'omocisteina, regola l'espressione dell'inibitore tessutale del plasminogeno (PAI-1) nelle cellule endoteliali e facilita la deposizione di fibrinogeno nelle placche aterosclerotiche.

I livelli plasmatici di lipoproteina(a) risentono in modo molto marginale dei fattori ambientali. Studi clinici condotti su un campione ridotto di pazienti dimostrerebbero, tuttavia, un effetto di riduzione dei livelli plasmatici di lipoproteina(a) da parte dell'acido nicotinico, degli anabolizzanti, della N-acetilcisteina e di alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angio-tensina. Il trattamento sostitutivo con estrogeni in donne in menopausa riduce di circa il 15% i livelli di lipoproteina(a). Analogamente, in soggetti di sesso maschile affetti da neoplasia della prostata, il trattamento con estrogeni ad alte dosi riduce i livelli di lipoproteina(a) di circa il 50%.

Dal momento che i livelli di lipoproteina(a) sono determinati geneticamente, essi potrebbero costituire un utile marcatore prognostico per lo sviluppo di patologia cardiovascolare nell'iperteso e livelli elevati dovrebbero guidare il medico verso procedure diagnostiche più aggressive e approfondite per rilevare e seguire nel tempo lo sviluppo di danno d'organo. Tuttavia, affinché l'importanza di quest'alterazione come fattore di rischio cardiovascolare si accresca

ulteriormente, sarà determinante lo sviluppo di strategie terapeutiche efficaci nel ridurne i livelli circolanti.

2.1.3.f. Infiammazione

È sempre più rilevante l'ipotesi che l'aterosclerosi sia strettamente connessa con la presenza di infiammazione. I meccanismi fisiopatologici alla base di quest'associazione non sono completamente conosciuti, ma stimoli di origine sia non infettiva (aumento colesterolo LDL, ipertensione arteriosa) sia infettiva potrebbero avere un ruolo. Alcuni agenti infettivi potrebbero, infatti, innescare una serie di reazioni cellulari e umorali che portano a infiammazione, aterogenesi e trombosi vascolare. Tra essi la Chlamydia pneumoniae, il Cytomegalovirus e l'Helicobacter pylori sono stati più spesso riscontrati in associazione con malattie cardiovascolari. Sebbene non sia mai stata dimostrata una relazione di causalità tra infezione e malattia cardiovascolare è stato ipotizzato che la Chlamydia potrebbe agire provocando l'attivazione di macrofagi e il rilascio in circolo di citochine, le quali a loro volta potrebbero fungere da stimolo per la proliferazione delle cellule muscolari lisce della parete vascolare, per il reclutamento di altre cellule infiammatorie e per la crescita della placca. Da quando si è consolidata l'evidenza che alla base del processo aterosclerotico vi sia un processo flogistico, la proteina C reattiva (PCR) è stata utilizzata come fattore prognostico nella stratificazione del rischio cardiovascolare (approfondimento 2). Nel Physician Health Study (PHS) è stato osservato che soggetti sani con elevati livelli di PCR hanno un rischio più elevato di malattia cardiovascolare. In questo studio 2200 soggetti sani di sesso maschile, di età compresa tra 40 e 84 anni, senza storia di malattia cardiovascolare, sono stati randomizzati ad un trattamento con aspirina o placebo. I soggetti che andavano incontro ad infarto del miocardio presentavano valori di PCR significativamente più elevati di quelli dei soggetti che non sviluppano alcun evento cardiovascolare ($P<0.001$). Il rischio di infarto aumentava in relazione ai valori di PCR e tale relazione non si modificava dopo correzione per altri fattori di rischio: massa corporea, diabete mellito, ipertensione arteriosa, colesterolo totale, colesterolo HDL, fumo, trigliceridi, lipoproteina(a), fibrinogeno, omocisteina. La stessa relazione con i livelli di PCR si osservava quando veniva valutata l'incidenza di ictus. I soggetti trattati con aspirina

presentavano, per ogni valore di PCR, una ridotta incidenza di infarto rispetto al gruppo che assumeva placebo. Considerato l'effetto antinfiammatorio e antiaggregante piastrinico dell'aspirina, questi risultati sono compatibili con l'ipotesi che un processo infiammatorio abbia quantomeno un ruolo di cofattore nella genesi dall'aterosclerosi. Nei soggetti sani la PCR rappresenta un marcatore di rischio cardiovascolare indipendente, con un potere predittivo particolarmente rilevante per patologie coronariche. Un altro studio su larga scala che ha dimostrato un importante associazione tra i livelli di PCR e mortalità.

Approfondimento 2 - La proteina C reattiva (PCR)

La PCR è una proteina polimerica non glicosilata costituita da cinque subunità identiche, legate in modo non covalente tra loro, con peso molecolare di circa 125000 Daltons. Viene sintetizzata a livello epatico con finalità di difesa contro l'aggressione da parte di agenti esterni, sfruttando la proprietà di legarsi ai polisaccaridi e ad alcuni fosfolipidi delle membrane cellulari. Una volta legatasi a queste molecole, la PCR esercita la propria azione attivando la cascata del complemento mediante la via classica e la fagocitosi da parte di monociti macrofagi. La concentrazione di PCR tende ad aumentare con l'età, è influenzata dal fumo di sigaretta, è strettamente correlata con l'obesità e può aumentare nelle donne in menopausa in trattamento ormonale sostitutivo; può invece ridursi con l'uso di aspirina, pravastatina e glucocorticoidi. In soggetti sani il valore è generalmente inferiore a 1 mg/dL. Valori tra 1 e 10 sono considerati moderatamente elevati. Entro 4–8 ore da un evento acuto i livelli sierici di PCR aumentano anche fino a 100 volte la norma raggiungendo, in genere, il picco di concentrazione entro 2–3 giorni dallo stimolo acuto. L'entità dell'incremento nei livelli di PCR riflette la gravità del processo infiammatorio e/o del danno tissutale sistemico. Nell'infarto miocardico i livelli di PCR aumentano esponenzialmente, raddoppiano in 8 ore e decadono in circa 19 ore, raggiungendo, al picco, valori superiori a 100 mg/dL.per malattia coronarica in 17 anni di follow-up è il MRFIT, effettuato su soggetti asintomatici con multipli fattori di rischio. La PCR è considerata non solo un marcatore di rischio per infarto, ma anche un marcatore prognostico in pazienti già colpiti da infarto. Valori più alti di PCR stanno ad indicare un infarto più esteso e con prognosi peggiore. Studi effettuati allo scopo

di valutare il ruolo della PCR dopo infarto miocardico acuto hanno mostrato che un aumento dei suoi livelli costituisce un fattore prognostico sfavorevole, persino dopo correzione per gli altri fattori di rischio.
Esiste una terapia che possa ridurre i livelli della PCR?Che possibilità vi sono che un tale intervento riduca il rischio cardiovascolare? I trial randomizzati con aspirina o statine suggeriscono che la riduzione del rischio cardiovascolare ottenuta con l'uso di questi farmaci è maggiore in presenza di livelli elevati di PCR indipendentemente dagli effetti sul colesterolo LDL. Pertanto la misurazione della PCR potrebbe costituire un metodo efficace per selezionare i pazienti che otterranno i maggiori benefici dall'uso dell'aspirina o delle statine. Il dosaggio della PCR rappresenta quindi un test sensibile e di facile esecuzione in grado di fornire un elemento aggiuntivo per la stratificazione del rischio cardiovascolare.

2.1.3.g. Sodiosensibilità

Nonostante la molteplicità delle tecniche e la variabilità dei criteri utilizzati per la definizione di sodio-sensibilità e di sodio-resistenza, gli studi condotti con maggiore rigore sono concordi nell'attribuire un rischio cardiovascolare più elevato al gruppo di pazienti sodiosensibili. La sodiosensibilità è infatti associata alla condizione di "non-dipping" (scarsa riduzione dei valori pressori nelle ore notturne) e ad un rischio aumentato di sviluppare ipertrofia ventricolare sinistra e proteinuria. In una popolazione giapponese di ipertesi nei pazienti sodiosensibili è stata registrata una frequenza di eventi cardiovascolari doppia rispetto ai sodioresistenti. In un recente studio condotto negli Stati Uniti questi dati sono stati confermati mettendo in evidenza una correlazione tra sodiosensibilità e mortalità. Il meccanismo fisiopatologico che lega la presenza di sodio-sensibilità all'aumento dell'incidenza di eventi cardiovascolari rimane da chiarire. Essa è indipendente da alcuni fattori di rischio, come la gravità dello stato ipertensivo e il fumo di sigaretta, ma sembra essere associata a iperinsulinemia, iperlipidemia e danno d'organo (ipertrofia ventricolare sinistra concentrica, retinopatia ipertensiva e microalbuminuria).Queste correlazioni potrebbero spiegare, almeno in parte, l'aumentato rischio dei pazienti sodiosensibili di sviluppare malattie cardiovascolari e renali. Circa il 50% dei pazienti ipertesi sono sodiosensibili. L'ipotesi che la sodiosensibilità sia geneticamente determinata sembra essere

suggerita dal fatto che i soggetti sodiosensibili, ipertesi e non, mostrano familiarità per ipertensione più frequentemente dei soggetti sodioresistenti. Inoltre, è stato dimostrato che la risposta dei valori pressori alla restrizione del sodio con la dieta ha una distribuzione familiare. La variazione dei valori pressori all'aumentato apporto di sale con la dieta costituisce un fenotipo molto importante per lo studio dei rapporti tra genetica e condizionamento ambientale in corso di ipertensione. Tra i molti fattori che influenzano la risposta pressoria al carico di sodio, il sistema renina-angiotensina ha dimostrato un ruolo centrale.Gli ipertesi a bassa renina mostrano una più spiccata risposta pressoria al carico salino e i soggetti sodiosensibili esibiscono una ridotta risposta del sistema renina-angiotensina-aldosterone, quando passano dalla dieta a basso a quella ad alto contenuto di sale. Un recente lavoro condotto su un ristretto numero di ipertesi essenziali ha evidenziato che fra otto polimorfismi di sei geni analizzati, solo il polimorfismo I/D del genotipo dell'ACE e il polimorfismo G534A dell'11beta-idrossisteroide-deidrogenasi erano significativamente correlati alla risposta pressoria al carico salino. L'eventuale ruolo di altri polimorfismi coinvolti nella fisiopatologia della sodiosensibilità (eicosanoidi e sistema adrenergico) necessita di ulteriori conferme. (Approfondimento 3)

Approofondimento 3 - Come identificare un paziente sodiosensibile?

La definizione di sodiosensibilità o di sodioresistenza si basa sull'analisi della risposta pressoria alle variazioni del bilancio del sodio e del liquido extracellulare. Si definisce sodiosensibilità la riduzione di pressione arteriosa media di circa il 10% rispetto ai valori basali, quando si sottoponga il paziente a dieta con basso contenuto di sodio. L'aderenza alla prescrizione dietetica dovrebbe comunque essere sempre verificata mediante la misurazione della sodiuria. Altri autori hanno proposto di valutare il comportamento della pressione dopo un carico acuto di sodio (associato a volume espansione) infondendo per via endovenosa soluzione salina. In questo caso vengono definiti sodiosensibili i pazienti che mostrano un aumento di almeno 10 mmHg di pressione arteriosa media dopo il carico salino e sodioresistenti i pazienti con aumento della pressione media inferiore ai 6 mmHg rispetto al valore basale.

Capitolo 3

3.1 DANNO D'ORGANO

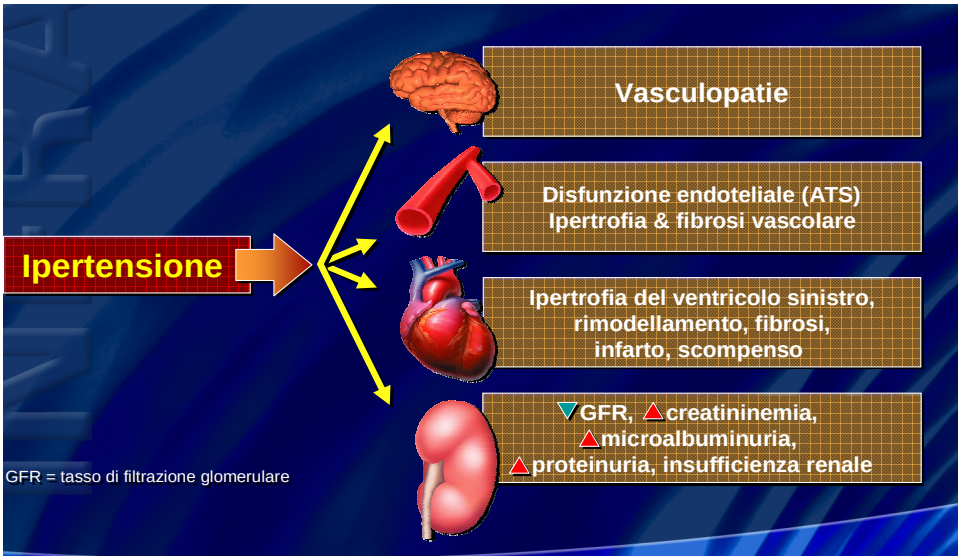


Illustrazione 14: danno d'organo ed eventi clinici nell'ipertensione

I fattori di rischio convenzionali, in particolar modo i valori di pressione arteriosa, il colesterolo, la glicemia e il fumo di sigaretta sono utili predittori dell'insorgenza di eventi nel paziente iperteso. Tuttavia, la possibilità di prevedere il rischio cardiovascolare e di ridurlo modificando i suddetti fattori di rischio è limitata. Ciò dipende dal fatto che la probabilità di un determinato paziente di sviluppare un evento in seguito a prolungata esposizione a fattori di rischio è molto variabile. Mentre in alcuni casi l'evento morboso insorge repentinamente e in modo imprevedibile, più spesso si verifica una fase intermedia, caratterizzata dal progressivo, graduale sviluppo di alterazioni funzionali e anatomiche a livello cardiovascolare e renale. Questa fase, cosiddetta del danno d'organo preclinico, è preliminare all'insorgenza della complicanza acuta e predispone a essa in presenza di circostanze o fattori scatenanti. È oggi possibile identificare in modo accurato e non invasivo alterazioni asintomatiche a carico degli organi bersaglio dell'ipertensione, come ad esempio l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'aterosclerosi carotidea e la disfunzione renale lieve. È pertanto utile studiare la patogenesi di questa fase asintomatica e subclinica così da sviluppare strategie di prevenzione e terapia concentrate sul sottogruppo di pazienti a più elevato rischio. L'identificazione del danno d'organo subclinico

consente una migliore stratificazione del profilo di rischio globale nel paziente iperteso e costituisce un importante elemento per razionalizzare la spesa sanitaria. È altresì possibile verificare l'appropriatezza dell'intervento terapeutico monitorando nel tempo la regressione del danno d'organo. Tra gli end point surrogati di potenziale rilevanza nell'ipertensione l'ipertrofia ventricolare sinistra è sicuramente il più studiato: la sua regressione si accompagna ad una parallela riduzione del rischio di eventi morbosi nel paziente iperteso.

3.1.1 Ipertrofia ventricolare sinistra

L'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) è la più comune alterazione cardiaca riscontrabile in corso di ipertensione arteriosa. Sotto un certo punto di vista la presenza di IVS nei pazienti ipertesi può apparire paradossale. Infatti, se da un lato l'IVS attenua l'effetto sfavorevole del sovraccarico pressorio sulla parete ventricolare e aumen-ta la funzione di pompa, dall'altro la sua presenza implica un sostanziale aumento del rischio cardiovascolare. La presenza di IVS precede e promuove lo sviluppo di disfunzione sistolica e/o diastolica e, a lungo termine, l'insorgenza di scompenso cardiaco congestizio. Inoltre l'IVS costituisce uno dei principali fattori di rischio indipendenti per morbilità e mortalità cardiovascolare nella popolazione generale e, ancor più, nel paziente iperteso, nel quale comporta un rischio da due a quattro volte maggiore di eventi di tipo aritmico o ischemico.
La presenza di IVS nella gestione del paziente iperteso è fondamentale. Essa, infatti, non soltanto consente di precisare il rischio globale del paziente e di individualizzare gli obiettivi terapeutici, ma può servire da end-point surrogato per verificare l'efficacia della terapia antipertensiva.

3.1.1.1 Fisiopatologia

I meccanismi fisiopatologici che conducono allo sviluppo di IVS sono stati oggetto di molti studi scientifici. L'ipertensione sistemica provoca un incremento dello stress telesistolico sul ventricolo sinistro e conseguentemente promuove una serie di processi biocellulari che esitano in una maggiore deposizione di sarcomeri all'interno del cardiomiocita. Il risultato finale è un aumento della

massa ventricolare che tende a controbilanciare e ridurre lo stress di parete. Al contempo si verifica però anche un aumento della deposizione di collagene e un rimodellamento del miocardio con un aumento della quota di tessuto fibroso. Ne consegue una riduzione della compliance del ventricolo sinistro, fenomeno che è alla base della disfunzione diastolica. Inoltre, la discrepanza tra l'aumento della massa cardiaca e il letto vascolare coronarico determina la riduzione della riserva coronarica, aumentando a sua volta il rischio di complicanze di tipo ischemico e aritmico. Tra i fattori emodinamici il ruolo principale è attribuito all'aumentato carico pressorio, ma anche il precarico e una ridotta compliance dei grossi vasi di resistenza potrebbero con-tribuire, se pur in misura minore, all'aumento di massa ventricolare sinistra (MVS) in corso di ipertensione.

La MVS è più strettamente correlata con i valori di pressione sistolica che diastolica. La relazione tra pressione arteriosa occasionale e MVS, poi, è in genere meno stretta rispetto a quella osservata con la misurazione dinamica nelle 24 ore. La patogenesi dell'IVS non è, tuttavia, soltanto imputabile all'aumento del carico emodinamico, ma riconosco numerosi altri cofattori, quali l'aumentata attivazione del sistema nervoso simpatico, l'apporto di sodio con la dieta, l'insulino-resistenza, la viscosità ematica e, infine, la predisposizione genetica. Di particolare rilevanza sembra essere il ruolo del sistema renina-angiotensina nel promuovere la crescita e il rimodellamento tissutale a livello del miocardio. L'angiotensina II è, infatti, in grado di innescare una cascata di ulteriori fattori di crescita tissutale (non ultimo l'aldosterone), che favoriscono una ristrutturazione del miocardio in senso fibrotico. Molti dei fattori implicati nello sviluppo di IVS sono al contempo coinvolti nella progressione delle lesioni aterosclerotiche e la massa ventricolare sinistra può assumere a pieno titolo il ruolo di marcatore integrato del rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari in corso di ipertensione. È noto, inoltre, che la MVS tende ad aumentare con l'età; inoltre essa mostra una correlazione diretta con la massa corporea. Ne consegue l'utilità, nella pratica clinica, di procedere a un'indicizzazione dei valori di MVS (di solito per la superficie corporea o, più correttamente, per l'altezza del soggetto).

3.1.1.2 Diagnosi di IVS

La prevalenza di IVS varia a seconda della gravità dello stato ipertensivo e della tecnica impiegata per rilevarla. L'ECG standard, per la sua praticità e per il suo basso costo, costituisce da sempre il metodo di riferimento per identificare l'IVS nel paziente iperteso. Esso garantisce una buona specificità (> del 90%, ma è relativamente poco sensibile (20–40%). Impiegando i criteri elettrocardiografici più diffusi (ad es. il Cornell voltage-duration product e il Sokolow-Lyon) la presenza di IVS è rilevabile nel 5–15% dei pazienti con ipertensione lieve-moderata. Più recentemente è stato proposto un nuovo criterio elettrocardiografico (Perugia score) che, essendo dotato di una maggiore sensibilità e mantenendo un'accettabile specificità, mostra un elevato potere predittivo.

L'ecocardiogramma consente la misura accurata del setto interventricolare, della parete posteriore e del diametro telediastolico del ventricolo sinistro; applicando a questi dati adeguate formule matematiche e alcune assunzioni geometriche è possibile ottenere una stima della MVS. L'impiego dell'ecocardiogramma nella valutazione della massa miocardica e nell'identificazione dell'IVS è ormai consolidato e ampiamente diffuso nella pratica clinica. L'accuratezza di questa metodica è stata validata con i risultati di serie autoptiche. L'ecocardiogramma è caratterizzato da elevata sensibilità e specificità (entrambe superiori all'80%). La prevalenza di IVS all'ecocardiogramma varia in genere dal 10 al 50% ma può superare il 75% in pazienti con ipertensione severa. Vale inoltre la pena di ricordare che l'esecuzione dell'ecocardiogramma nel paziente iperteso consente di acquisire ulteriori importanti informazioni sulla morfologia e il funzionamento delle strutture cardiache. In particolare sulla base dei valori di MVS e di spessore relativo di parete si possono identificare quattro diversi pattern di geometria del ventricolo sinistro, che comportano altrettante differenze nella prognosi cardiovascolare. La geometria normale è caratterizzata da valori di massa normali e da un normale rapporto tra cavità ventricolare e spessore di parete. Per rimodellamento concentrico si intende la presenza di una massa normale in presenza di un aumento dello spessore relativo di parete ($\geq$0.45). Infine le due geometrie ventricolari più sfavorevoli dal punto di vista prognostico, "l'ipertrofia eccentrica" e ancor più la forma "concentrica" sono caratterizzate da un aumento

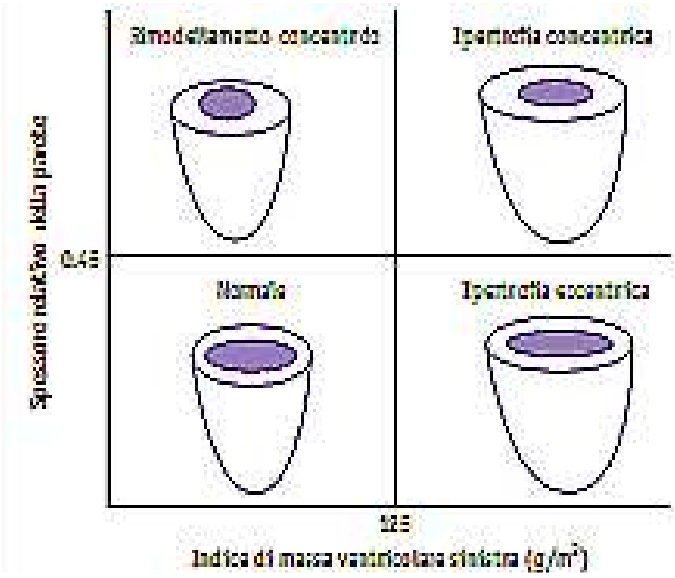
della massa cardiaca e, rispettivamente, da uno spessore relativo inferiore o superiore a 0.45.

Nuove tecniche per la determinazione tridimensionale della MVS sono state recentemente sviluppate. Sono la risonanza magnetica nucleare, la tomografia computerizzata ultra rapida e l'ecocardiografia tridimensionale. Benché ancora molto costose, esse offrono una precisione superiore all'ecocardiografia convenzionale e potrebbero in un prossimo futuro essere impiegate nella pratica clinica.

Qual è il metodo migliore per misurare la massa ventricolare sinistra?

La prevalenza di IVS nei pazienti ipertesi è nettamente inferiore a quella rilevata nei principali modelli animali di ipertensione. Ciò dipende in parte da problemi metodologici che comportano una sottostima della reale prevalenza di IVS nei pazienti ipertesi. L'ecocardiografia, infatti, si è rivelata una buona tecnica per confrontare i valori medi di massa ventricolare sinistra tra gruppi di pazienti ipertesi, ma è assai meno accurata nel determinare i valori del singolo paziente. I criteri attualmente impiegati per la determinazione della MVS si basano sulla rilevazione, eseguita con tecnica M-mode, di alcuni parametri (lo spessore del setto, della parete posteriore e del diametro ventricolare sinistro in telediastole) e sull'uso di appositi algoritmi (la cosiddetta formula del cubo di Devereux e Reichek) e assunzioni geometriche. Ciò al fine di consentire l'utilizzo di misure monodimensionali per calcolare una struttura tridimensionale quale è il ventricolo sinistro. Questi calcoli, tuttavia, comportano una amplificazione del margine di errore già insito nella rilevazione delle singole misure. Il problema potrebbe essere minimizzato con l'utilizzo delle cosiddette misure a basso coefficiente di variabilità (lo spessore di parete e il rapporto raggio/spessore del ventricolo sinistro). Tutte queste limitazioni non sussistono invece con l'impiego della risonanza magnetica nucleare (RMN). Questa tecnica è in grado di fornire informazioni sulla morfologia e le dimensioni dell'intero ventricolo sinistro senza ricorrere a particolari assunzioni geometriche. La RMN presenta indubbiamente alcuni vantaggi rispetto all'ecocardiografia, ma comporta, per il momento, costi relativamente elevati, che ne precludono l'impiego nella pratica clinica. Sia

l’ecografia sia la RMN dispongono ancora di ampi margini tecnici di miglioramento nella loro applicazione allo studio dell’IVS.



3.1.1.3 Significato prognostico dell’IVS

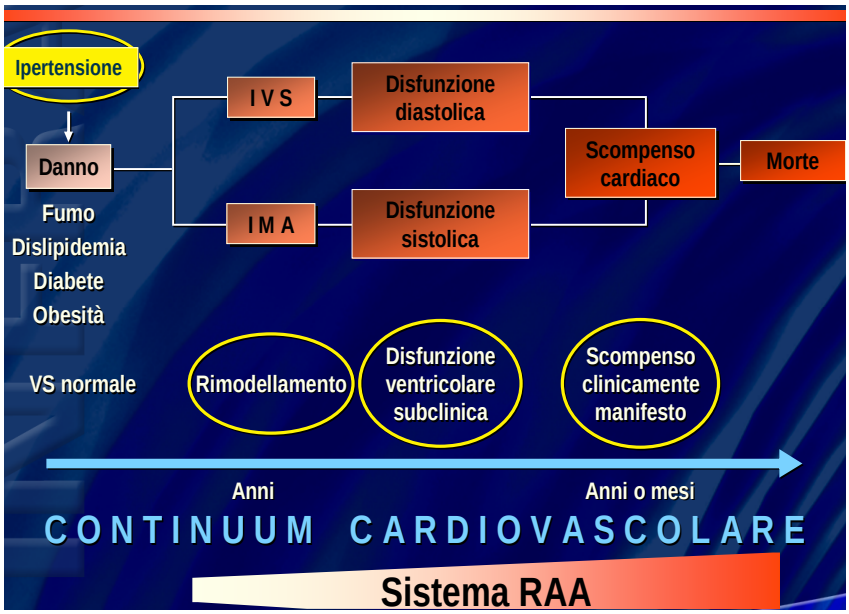
L’analisi dei dati dello Studio di Framingham ha dimostrato in modo inequivocabile il valore prognostico dell’IVS diagnosticata ecocardiograficamente nei pazienti con ipertensione, nei quali essa comporta un aumento del rischio CV da due a quattro volte la norma.

La presenza di IVS identifica un sottogruppo di pazienti ad alto rischio di morbilità e mortalità CV anche indipendentemente dalla presenza di altri classici fattori di rischio, quali l’età, i valori di pressione (anche differenziale), il trattamento antipertensivo, il fumo di sigaretta, il diabete, i valori di colesterolo. L’aumento della massa ventricolare sinistra si associa anche ad un aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa, in misura maggiore negli uomini che nelle donne.

Più recentemente è stato dimostrato che una regressione della MVS nel tempo a seguito di terapia antipertensiva si accompagna ad una riduzione del rischio di eventi CV.

A volte compare angina pectoris, provocata dall’accelerazione della progressione della coronaropatia e dall’aumento delle richieste miocardiche di ossigeno, conseguenti all’aumento di massa miocardica. L’esame obbiettivo dimostra

cardiomegalia con un evidente impulso ventricolare sinistro; la componente aortica del secondo tono è accentuata e a volte si ode un soffio di insufficienza aortica. Sono comuni i segni di ipertrofia ventricolare sinistra, ma l'ellettrocardiogramma spesso sottostima notevolmente la frequenza dell'ipertensione cardiaca rispetto a quanto viene evidenziato all'ecocardiografia. Nelle fasi più avanzate della malattia si osservano segni di ischemia o di infarto. La maggior parte delle morti causate da cardiopatia ipertensiva è dovuta ad infarto miocardio o ad insufficienza cardiaca.



3.1.2 Il danno cerebrovascolare

L'ictus rappresenta la terza causa di morte nel mondo dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie. Nel 1998 i decessi conseguenti a ictus cerebrale sono stati circa 5 milioni e altri 15 milioni di soggetti sono stati colpiti da eventi cerebro vascolari non fatali con grave compromissione permanente delle capacità fisiche e cognitive in circa un terzo dei casi. Nei paesi industrializzati si è assistito negli ultimi anni ad una riduzione della mortalità (normalizzata per età) per questa patologia di quasi il 60%, ma tale tendenza è in parte contro- bilanciata dall'invecchiamento della popolazione generale, in quanto l'incidenza di ictus aumenta in modo esponenziale con l'età. La disabilità residua che spesso segue un episodio acuto rappresenta un grave problema sia per le ripercussioni sulla

qualità di vita del paziente e dei suoi familiari sia per i costi sanitari e sociali che comporta. Negli Stati Uniti, l'American Heart Association ha stimato i costi diretti e indiretti dell'ictus pari a 51 miliardi di dollari nel 1999. Sebbene negli ultimi anni si siano registrati notevoli progressi terapeutici (con l'introduzione della trombolisi) che organizzativi (attraverso la creazione di strutture specializzate che permettono una maggiore tempestività d'intervento) la prevenzione ha tuttora un ruolo fondamentale. L'ipertensione è certamente il principale fattore di rischio modificabile, in quanto il rischio di ictus di un paziente iperteso è 2–4 volte maggiore rispetto a un coetaneo normoteso. I risultati ottenuti dai 35 anni di follow-up dello studio Framingham hanno evidenziato come il 56% dell'incidenza di ictus negli uomini e il 66% nelle donne possa essere direttamente attribuito all'ipertensione, indipendentemente dall'effetto di altri fattori di rischio, quali età, colesterolemia, fumo, glicemia e ipertrofia ventricolare sinistra. L'ipertensione determina un'accelerazione nello sviluppo delle lesioni aterosclerotiche in tutti i distretti. Attualmente si ritiene che il processo aterogeno abbia inizio a livello endoteliale e che l'infiammazione e l'infezione svolgano un rilevante ruolo patogenetico. I meccanismi patogenetici coinvolti nell'aterosclerosi sono numerosi. Tra essi devono essere ricordati la disfunzione endoteliale, l'alterato metabolismo lipidico con conseguente infiltrazione, accumulo e perossidazione del colesterolo a livello intimale, la proliferazione e migrazione delle cellule muscolari lisce dalla media all'intima e la deposizione di collagene per effetto di fattori di crescita e di cellule infiammatorie. Il danno aterosclerotico pre-clinico può essere di natura funzionale, legato alla ridotta elasticità parietale e reattività delle arterie, o strutturale, come l'ispessimento diffuso o focale delle pareti arteriose. Lo stress emodinamico è una componente importante per l'insorgenza di alterazioni della funzione endoteliale e per il successivo sviluppo della placca aterosclerotica. La rigidità della parete vascolare che ne consegue promuove a sua volta un'alterazione dell'equilibrio fibrinolisi - coagulazione o la formazione del trombo.

L'ecotomografia ad alta risoluzione è oggi in grado di fornire immagini di elevata qualità dei vasi arteriosi superficiali e, in particolare, delle carotidi e consente di valutare in dettaglio le caratteristiche morfo-strutturali della parete del vaso. È

possibile identificare i diversi stadi evolutivi del processo aterosclerotico. Nei pazienti ipertesi l'ispessimento mio-intimale, ossia un diffuso aumento dello spessore della parete, viene considerato come un segno di iperplasia vascolare in risposta all'aumentato stress parietale e viene, quindi, interpretato come un precoce segno di aterosclerosi. Studi di popolazione come ilmCardiovascular Health Study, il Rotterdam Study, il Vobarno Study, hanno dimostrato che lo spessore miointimale aumenta al crescere dei valori pressori. L'insorgenza di vere e proprie placche aterosclerotiche può essere influenzata da vari fattori, quali la gravità dell'ipertensione, l'età, il profilo lipidico, l'abitudine al fumo, nonché dai criteri stessi di definizione della placca. Tra i pazienti ipertesi è dunque assai comune il riscontro di uno spessore miointimale (IMT) aumentato. Nello studio VHAS (116), ad esempio, su 498 ipertesi di media età il 40% presentava placca (definita come IMT >1.5 mm) e solo il 33% uno spessore carotideo normale (IMT≤1 mm). Nello studio ELSA (117), condotto su 2259 pazienti con ipertensione di grado lieve-moderato, addirittura l'82% soggetti presentava una o più placche carotidee (IMT > 1.3).

Ruolo prognostico dell'aterosclerosi extracardiaca

Lo spessore miointimale carotideo correla con i classici fattori di rischio cardiovascolari, con il coinvolgimento aterosclerotico di altri distretti e con la prevalenza di malattie cardiovascolari.

Studi prospettici condotti su ampie casistiche hanno anche messo in evidenza che lo spessore miointimale è un valido predittore di eventi sia cardio che cerebrovascolari.

L'associazione tra spessore carotideo e malattia coronarica non sorprende dal momento che entrambi riconoscono una patogenesi aterosclerotica. Il significato prognostico per ictus cerebrale è, invece, meno intuitivo e necessita di alcune riflessioni. L'aterosclerosi è tipica dei vasi carotidei extracranici e dei grossi vasi cerebrali, ma l'evento ischemico cerebrale spesso non è strettamente associato ad alterazioni dei grossi vasi. La maggior parte degli ictus ischemici è, infatti, causato dalla brusca interruzione del flusso ematico dei vasi cerebrali di minor

calibro, come ad esempio le arterie perforanti, e riconosce una patogenesi in parte diversa dall'aterosclerosi.

L'ispessimento miointimale evidentemente costituisce un marcatore per lo sviluppo di lesioni cerebrali che riconoscono una patogenesi complessa. L'ultrasonografia non solo consente di valorizzare il ruolo dell'aterosclerosi vascolare extracardiaca come marcatore di aumentato rischio cerebrovascolare, ma permette anche di monitorare nel tempo gli effetti della terapia. La riduzione dello spessore carotideo infatti può, analogamente a quanto avviene per l'ipertrofia ventricolare sinistra, essere considerata un obiettivo intermedio della terapia antipertensiva.

3.1.3 La disfunzione endoteliale

L'endotelio, posto tra il sangue circolante e la muscolatura liscia dei vasi, è un organo con funzioni autocrine, paracrine ed endocrine. Grazie alla sua posizione esso è in grado, attraverso un complesso sistema di recettori di membrana e di meccanismi di trasduzione del segnale, di rispondere a numerosi stimoli, sia interni che esterni, con la sintesi e il rilascio di sostanze biologicamente attive.

L'equilibrio dinamico tra le sostanze con azione vasodilatante, come il monossido di azoto (NO), la prostaciclina (PGI2) e fattori iperpolarizzanti di origine endoteliale (EDHF), e le sostanze con azione vasocostrittrice, quali l'endotelina (ET-1) e i fattori di contrazione di origine endoteliale (EDCF), è alla base del tono vascolare. L'endotelio inoltre regola il delicato bilancio tra fibrinolisi e trombosi. In condizioni normali esso favorisce la fibrinolisi, limita l'entrata nei tessuti delle cellule infiammatorie e inibisce la proliferazione delle cellule muscolari lisce. Vi è crescente evidenza, pertanto, che una funzione endoteliale alterata possa contribuire alla progressione dei processi trombotici e aterosclerotici. La disfunzione endoteliale è caratterizzata da ridotta bio-disponibilità di NO per lo più legata alla produzione di radicali liberi dell'ossigeno, come l'anione superossido, in grado di distruggere l'NO stesso. Ne consegue un aumento del tono vascolare e la promozione dell'adesione piastrinica, della risposta cellulare infiammatoria e della proliferazione delle cellule muscolari lisce. L'endotelio viene pertanto a perdere il suo ruolo protettivo

antiaterogeno sulla parete dei vasi e assume, di conseguenza, un ruolo fisiopatologico nello sviluppo e nella progressione dell'aterosclerosi e del conseguente danno d'organo. Numerosi studi hanno evidenziato una stretta associazione tra disfunzione endoteliale e i principali fattori di rischio cardiovascolare, quali ipertensione arteriosa, invecchiamento, ipercolesterolemia, diabete mellito, fumo, iperomocisteinemia ed età post-menopausale. La disfunzione endoteliale, inoltre, è risultata associata al danno vascolare di origine aterosclerotica.

Ancor più recentemente è stato evidenziato il ruolo predittivo di un'alterata funzione endoteliale per eventi cardiovascolari maggiori sia in pazienti coronaropatici che in ipertesi essenziali non complicati. La disfunzione endoteliale potrebbe, quindi, essere considerata il meccanismo patogenetico precoce, non specifico che in presenza di altri fattori di rischio contribuisce allo sviluppo e alla progressione del danno aterosclerotico e potrebbe rappresentare un marcatore predittivo di eventi cardiovascolari. Ne consegue che la valutazione della funzione endoteliale potrebbe essere un valido end-point surrogato per monitorare le modificazioni nel tempo del danno cardiovascolare aterosclerotico. La sua possibile normalizzazione con il ripristino della biodisponibilità di NO potrebbe costituire un nuovo obiettivo della terapia antipertensiva. Lo studio degli effetti delle varie classi di farmaci antipertensivi sulla funzione endoteliale ha fornito dati contrastanti. Tra i beta-bloccanti, potrebbe essere interessante l'uso del carvedilolo dotato di una forte azione antiossidante e del nebivololo, che attiva la via L-arginina-NO. Anche l'azione vasodilatante e antiossidante dei calcio-antagonisti, in particolare di quelli di-idropiridinici, sembra giovare alla funzione endoteliale. Interessanti sembrano essere anche gli effetti sull'endotelio dei farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina. Tra gli altri anche gli inibitori dell'endotelina, le statine, gli antiossidanti e la terapia ormonale sostitutiva hanno dimostrato effetti favorevoli sull'endotelio. Va detto, però, che non sono disponibili studi che evidenzino un miglioramento della prognosi cardiovascolare successivo al ripristino della funzione endoteliale.

3.1.4 Il danno renale: la microalbuminuria

Fu Parving a descrivere per primo, nel 1974 (143) un lieve ma significativo aumento nell'escrezione urinaria di albumina in soggetti con ipertensione arteriosa. Da allora molti studi hanno evidenziato un eccesso di morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti con microalbuminuria (definita come escrezione urinaria di albumina compresa tra 30 e 300 mg/die) dapprima nei pazienti con diabete mellito e, più recentemente, negli ipertesi normoglicemici. L'associazione con numerosi fattori di rischio cardiovascolare e renale e con la presenza di danno d'organo fanno della microalbuminuria un marcatore integrato di rischio nei pazienti con ipertensione essenziale, sebbene i meccanismi fisiopatologici di questa relazione non siano ancora completamente chiariti. È stato proposto che l'aumento della permeabilità glomerulare all'albumina rifletta un'alterazione endoteliale sistemica che prelude allo sviluppo dell'aterosclerosi conclamata. Indipendentemente dalla sua patogenesi, la microalbuminuria può essere considerata un valido end-point surrogato e un prezioso strumento per la stratificazione del rischio globale nei pazienti ipertesi.(approfondimento 4).

Approfondimento 4 - Come si misura la microalbuminuria?

Per convenzione si definisce microalbuminuria persistente una escrezione urinaria di albumina media tra 20 e 200 µg/min (30–300 mg/die) in assenza di infezioni delle vie urinarie. Tali valori sono al di sotto del potere di detenzione delle metodiche impiegate per il normale esame delle urine in genere intorno ai 300 mg/L. Da qui la necessità di richiedere specificamente, nella pratica clinica, l'esecuzione del test microalbuminuria. La tecnica di laboratorio impiegata per la misurazione dell'albuminuria può contribuire alla variabilità del risultato. Le diverse tecniche di laboratorio oggi in uso (RIA, ELISA, nefelometria, immunoturbidimetria, ecc.) sono tutte sufficientemente sensibili e accurate (la variabilità intra-assay non supera, in genere, il 3–5%), tuttavia alcuni sticks introdotti allo scopo di effettuare una valutazione semiquantitativa, tendono a sovrastimare la reale concentrazione di albuminuria (soprattutto quelli di I generazione) (145–148). Le modalità di raccolta delle urine e il numero dei campioni analizzati per ogni paziente sono cruciali per una corretta classificazione. L'escrezione urinaria di albumina è molto variabile da un giorno

all’altro, e anche nell’arco di una stessa giornata, in dipendenza di vari stimoli e/o situazioni quali l’attività fisica, l’apporto alimentare (in particolar modo proteico), l’eventuale presenza di stati infiammatori e/o infettivi, o situazioni cliniche occasionali quali l’ipopotassiemia. L’assunzione di alcuni farmaci (oltre a quelli antipertensivi) può influenzare l’albuminuria. Per minimizzare questi fattori, nel complesso responsabili di variazioni comprese tra il 30 e il 50%, si è stabilito di considerare per ogni paziente la media di tre diversi campioni urinari raccolti in tre diversi giorni non consecutivi nell’arco di sei mesi. La raccolta urinaria temporizzata delle 24 ore costituisce la metodica di riferimento, ma essa risulta indaginosa e sgradita ai pazienti, pertanto spesso gravata da errori e inaccuratezze. D’altra parte la misurazione dell’albuminuria su campioni di urine “spot” raccolte in modo casuale durante la giornata, anche se corretta per i valori di creatininuria (per compensare il diverso grado di idratazione e conseguentemente di concentrazione delle urine, nonché la diversa escrezione urinaria di creatinina tra maschi e femmine) non si è rivelata sufficientemente precisa. Pertanto soprattutto negli studi clinici più ampi, si è affermata la scelta di misurare il rapporto albumina/creatinina (ACR) su campioni urinari al risveglio mattutino. Questa procedura è risultata riproducibile e accurata e mostra un’ottima correlazione con la raccolta temporizzata (delle 24 ore), pur conservando i vantaggi e la praticità della raccolta “spot”. La sensibilità è favorita dal fatto che le urine del primo mattino sono le più concentrate della giornata, la riproducibilità dalla notevole stabilità delle condizioni emodinamiche notturne. Ciò spiega l’elevato potere predittivo dell’ACR nell’identificazione dei pazienti microalbuminurici.

3.1.4.1 Patogenesi della microalbuminuria

La relazione tra microalbuminuria e patologia cardiovascolare in corso di ipertensione essenziale in soggetti non diabetici rimane in larga parte da chiarire. È possibile che la microalbuminuria sia espressione del danno provocato dallo stato ipertensivo alla microcircolazione renale oppure che essa indichi la presenza di un’alterazione endoteliale generalizzata. La prima ipotesi sembra in accordo con il riscontro di un’associazione tra gravità dell’albuminuria, carico pressorio e

una maggiore compromissione degli organi bersaglio riportata da alcuni Autori. Anche l'attività del sistema renina angiotensina potrebbe svolgere un ruolo importante nello sviluppo di microalbuminuria agendo a livello glomerulare sia con meccanismi emodinamici (aumento della pressione intraglomerulare indotta dall'angiotensina II), sia inducendo un aumento della permeabilità capillare (riduzione della superficie filtrante, alterazione delle caratteristiche di permeabilità della membrana). Alternativamente, la microalbuminuria potrebbe essere l'espressione di un processo degenerativo della parete endoteliale a carattere sistemico. Ciò è supportato da studi ultrastrutturali che dimostrano come nell'ipertensione essenziale la parete dei vasi vada incontro non soltanto a iperplasia della componente elastica ma anche a processi di jalinosi e sclerosi e che l'aterosclerosi conclamata è preceduta dall'insorgenza di disfunzione endoteliale. Numerose evidenze sperimentali e cliniche indicano anche un ruolo dei vari componenti della risposta infiammatoria (radicali liberi, sistema del complemento, molecole di adesione, neutrofili e citochine pro infiammatorie) nel danno endoteliale e nello sviluppo di microalbuminuria. Va infatti ricordato che i glomeruli costituiscono la più estesa superficie di endotelio presente nell'organismo.

3.1.4.2 Prevalenza di microalbuminuria nell'ipertensione arteriosa essenziale

La prevalenza di microalbuminuria nei pazienti con ipertensione essenziale varia notevolmente, a seconda delle casistiche considerate, tra il 6 e il 30%. Tale discrepanza dipende in misura notevole dai criteri di selezione dei pazienti (razza, età, durata e gravità dello stato ipertensivo, presenza di altri fattori di comorbidità), dalla presenza o meno di trattamento antipertensivo (ed eventualmente dalla durata del periodo di wash-out farmacologico), dai valori di riferimento utilizzati, dalla accuratezza e riproducibilità dei metodi di laboratorio nonché dalle modalità di raccolta del campione urinario. In generale, valori più elevati sono stati riportati da Autori che hanno esaminato casistiche selezionate di ipertesi, con molteplici fattori di rischio cardiovascolare o con ipertensione di grado medio o severo. La microalbuminuria è più frequente in pazienti di razza nera rispetto alle popolazioni caucasiche. Essa appare inoltre correlata in modo diretto con l'età e frequentemente con la durata stimata di ipertensione. In

generale, una prevalenza nettamente più bassa si registra in pazienti in trattamento antipertensivo, ovvero quando la durata del wash-out farmacologico è inferiore a tre - quattro settimane. Nel complesso, dopo le prime segnalazioni di una prevalenza intorno al 30–40%, derivanti peraltro da casistiche di ampiezza limitata, numerosi studi di grandezza adeguata hanno ridimensionato questo valore indicando con una certa concordanza attorno al 10–15 la percentuale dei pazienti ipertesi che presentano una anormale escrezione di albumina.

3.2.4.3 Microalbuminuria e fattori di rischio cardiovascolare

La microalbuminuria si associa a una serie di fattori di rischio di tipo metabolico e non, quali un aumentato carico pressorio, insulino-resistenza, dislipidemia, aumentata attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, fumo di sigaretta. Queste associazioni rendono conto, di per sé, dell'aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare osservata nei pazienti microalbuminurici.

Aumentato carico pressorio

Molteplici studi hanno dimostrato che i pazienti microalbuminurici hanno valori pressori più elevati rispetto agli ipertesi normoalbuminurici. Una metanalisi dei principali lavori pubblicati fino al dicembre 2000 dimostra che la prevalenza di microalbuminuria è correlata positivamente con i valori di pressione della popolazione considerata. Altri studi hanno mostrato una correlazione ancor più significativa tra pressione ambulatoriale (ABPM) e albuminuria. I pazienti con microalbuminuria mostrano inoltre una spiccata variabilità pressoria e frequentemente l'assenza del normale ritmo circadiano della pressione (fenomeno del non-dipping). Più recentemente è stato riportato che la pressione differenziale è correlata in modo indipendente con la microalbuminuria. Questi dati suggeriscono che la microalbuminuria si associa a ridotta compliance vascolare. Rimane da chiarire se l'aumentato carico pressorio sia responsabile dell'aumentata escrezione di albumina ovvero se la maggiore pressione differenziale e la microalbuminuria siano entrambe espressione di ridotta distensibilità dell'albero vascolare arterioso. Sebbene siano necessari studi mirati di tipo longitudinale per chiarire questi quesiti, appare comunque certo che il riscontro di microalbuminuria consente di identificare i pazienti con ipertensione più grave.

Dislipidemia

I pazienti con microalbuminuria mostrano un profilo biochimico francamente aterogeno. La microalbuminuria, infatti, è spesso associata a dislipidemia e cioè elevati valori di LDL-colesterolo, trigliceridi, apolipoproteina B. Campese et al. hanno descritto un aumento dei livelli serici di Lp(a) in ipertesi con aumentata albuminuria. Nello studio MAGIC gli ipertesi microalbuminurici mostravano più bassi livelli di HDL e un aumentato rapporto LDL/HDL. Da un lato l'iperlipemia potrebbe essere secondaria all'aumentata perdita urinaria di albumina. Dall'altro la microalbuminuria potrebbe riflettere un danno vascolare di tipo aterosclerotico sistemico ed esteso anche al rene. A questo proposito recenti studi sembrano confermare, almeno nell'animale da esperimento, un ruolo delle LDL nel promuovere lo sviluppo del danno micro e macrovascolare renale e nel contribuire alla progressione delle nefropatie. Questa ipotesi, tra l'altro è in accordo con il significato prognostico sfavorevole della microalbuminuria, non solo a livello renale, ma anche cardiovascolare in generale. Da ultimo, merita di essere ricordato che elevati livelli serici di omocisteina, un importante fattore di rischio per lo sviluppo di complicanze aterosclerotiche, sembrano influenzare, in modo indipendente, la comparsa di microalbuminuria in pazienti non diabetici.

Fumo di sigaretta

I fumatori sono più spesso microalbuminurici.Questo conferma indirettamente che la microalbuminuria è espressione di danno endoteliale diffuso, poiché il fumo è un noto fattore di danno aterosclerotico.

3.1.4.4 Microalbuminuria e danno d'organo

Nei pazienti ipertesi non diabetici, il riscontro di microalbuminuria segnala la presenza di danno d'organo subclinico, in particolare ipertrofia ventricolare sinistra, ateromatosi vascolare extracardiaca, retinopatia ipertensiva.

L'associazione tra aumentata escrezione urinaria di albumina e ipertrofia ventricolare sinistra, è stata descritta in molti studi sebbene non in tutti, sia con l'impiego di ECG che di ecocardiogramma.

Quest'ultima tecnica ha permesso di precisare ulteriormente che i pazienti microalbuminurici mostrano con elevata frequenza ipertrofia di tipo concentrico,

la geometria ventricolare sinistra a prognosi più sfavorevole. È stato inoltre dimostrato che i pazienti con microalbuminuria, pur in assenza di segni clinici di scompenso cardiaco, mostrano già una riduzione suclinica della contrattilità ventricolare sinistra. In una serie di 308 pazienti, consecutivamente sottoposti a coronarografia, Tuttle et al. hanno descritto una significativa correlazione tra microalbuminuria, presenza ed entità di malattia coronarica.Tale correlazione è indipendente da altri noti fattori di rischio cardiovascolare e più significativa di quella esistente tra coronaropatia e ipertensione o dislipidemia. La conferma che un'aumentata escrezione urinaria di albumina è un potente predittore di danno cardiaco è confermata da uno studio su pazienti con infarto miocardico acuto eseguito da Palatini et al. Questi Autori riportano, infatti, che l'entità dell'escrezione urinaria di albumina, riscontrabile precocemente in pazienti con infarto miocardico acuto è un importante fattore predittivo di sopravvivenza a lungo termine. Indipendentemente dai meccanismi patogenetici che la sostengono, la presenza di microalbuminuria riveste un ruolo importante nell'identificazione del paziente iperteso con danno d'organo. La presenza di aterosclerosi vascolare extracardiaca, in particolar modo a livello carotideo e degli arti inferiori è un'ulteriore caratteristica dei pazienti microalbuminurici, anche se questa osservazione non è stata confermata in alcuni studi.
Poiché l'aumento dello spessore miointimale è considerato un end-point intermedio per ictus ischemico e si associa alla presenza di lesioni cerebrali ischemiche e aterosclerotiche, non sorprende che sia stata descritta un'associazione tra microalbuminuria ed eventi cere-brovascolari.

Le alterazioni vascolari riscontrabili all'esame del fundus oculare nei pazienti ipertesi, comunemente indicate con il termine di retinopatia ipertensiva, sono verosimilmente espressione di un danno multifattoriale, in parte dovuto all'ipertensione arteriosa e in parte all'aterosclerosi. Esse hanno significato prognostico per mortalità globale e cardiovascolare nella popolazione generale. In uno studio su pazienti ipertesi ad alto rischio, Biesembach ha riportato un'associazione tra retinopatia ipertensiva e microalbuminuria. Successivamente, questi risultati sono stati confermati in un campione più ampio di pazienti con

ipertensione essenziale partecipanti allo studio MAGIC: un'ulteriore evidenza dell'associazione tra microalbuminuria e precoce danno microvascolare.

3.1.4.5 La microalbuminuria è un marker integrato di rischio cardiovascolare

Nel complesso, l'associazione tra microalbuminuria, fattori di rischio cardiovascolare e danno d'organo subclinico in corso di ipertensione essenziale rende ragione, almeno in parte, dell'aumentata incidenza di eventi cerebro e cardiovascolari riscontrata in questo sottogruppo di pazienti. La microalbuminuria esprime un danno multidistrettuale e può essere considerata a buon diritto un marcatore integrato di danno d'organo. Essa costituisce uno strumento assai utile per il clinico, anche in considerazione del suo basso costo, atto a identificare i pazienti a elevato rischio. Lo sviluppo di eventi cerebro- e cardiovascolari o renali in seguito alla prolungata esposizione ai vari fattori di rischio (ipertensione, diabete, dislipidemia, fumo di sigaretta) è spesso preceduta da una fase intermedia, asintomatica e reversibile, in cui è evidenziabile, con tecniche non invasive, un danno a carico degli organi bersaglio: cuore, rene, distretto vascolare arterioso. L'applicazione di severe misure di prevenzione e di trattamento ai pazienti microalbuminurici potrà consentire di ridurre ulteriormente la mortalità cardiovascolare e l'incidenza del danno d'organo subclinico. Resta da chiarire se la microalbuminuria sia utile, oltrechè nello screening, anche nel follow-up dei pazienti ipertesi, e cioè se la sua riduzione in corso di terapia antipertensiva indichi semplicemente la riduzione del carico emodinamico ovvero rifletta la regressione del danno d'organo e conseguentemente una riduzione del rischio di eventi maggiori. La determinazione dell'albuminuria, purtroppo, è ancora poco utilizzata dal medico di medicina generale. È auspicabile un suo più ampio impiego soprattutto con la determinazione del rapporto albumina/creatinina su urine "spot". L'utilità di questi test per la diagnosi di danno d'organo subclinico è stata recentemente confermata.

Capitolo 4

4.1 APPROCCIO AL PAZIENTE IPERTESO

Poiché non vi è una netta linea di demarcazione tra pressione arteriosa normale ed elevata, sono stati stabiliti dei livelli arbitrari per definire i soggetti che presentano un rischio aumentato di sviluppare una patologia cardiovascolare e/o che possono beneficiare della terapia medica. Tali parametri dovrebbero essere basati non solo sui livelli di pressione diastolica, ma anche sulla pressione sistolica, l'età, il sesso, la razza e le patologie concomitanti.

Pertanto, non esiste alcun limite netto fra "normotesi" ed "ipertesi": la pressione arteriosa ha una distribuzione unimodale nella popolazione generale, con una transizione continua dai valori più bassi a quelli progressivamente più elevati

La pressione arteriosa è una variabile continua, che presenta innumerevoli variazioni nelle 24 ore, in relazione a stress fisici e/o mentali.

Per esempio nei pazienti con pressione diastolica superiore a 90 mmHg un adeguato trattamento farmacologico riduce significativamente morbilità e mortalità. Si tratta, quindi, di pazienti con ipertensione che dovrebbero essere sottoposti a terapia.

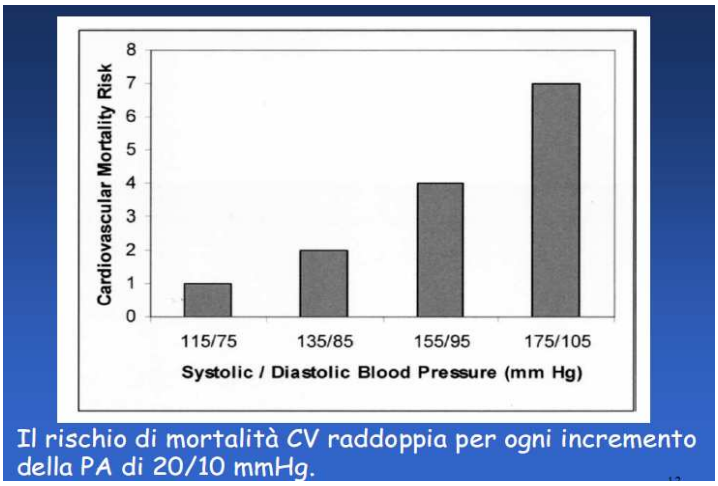


Illustrazione 17: aumento del rischio di mortalità CV in relazione all'incremento della Pa

Il livello di pressione sistolica è molto importante nella determinazione dell'influenza della pressione arteriosa sulla morbilità cardiovascolare. Numerose evidenze suggeriscono che tale parametro possa essere più importante della pressione diastolica, specialmente nei soggetti di età superiore a 50 anni. Per esempi, maschi con normale pressione diastolica (<82 mmHg) ma con elevata pressione sistolica (>158 mmHg) presentano un percentuale di mortalità cardiovascolare che è 2.5 volte maggiore di quella di individui con pressione diastolica analoga, ma con pressione sistolica normale (< 130 mmHg).

E' stato chiaramente dimostrato che l'adeguato trattamento di questi soggetti ipertesi, specialmente se anziani, conduce ad una significativa riduzione di morbilità e mortalità. Tali benefici sono principalmente attribuibili ad una riduzione degli episodi di ictus e si osservano maggiormente nelle donne. Altri importanti fattori demografici in grado di modificare l'influenza della pressione arteriosa sulla frequenza degli eventi cardiovascolari sono l'età, la razza e il sesso: i giovani maschi di razza nera risultano maggiormente interessati dall'ipertensione. Secondo le ultime linee guida la pressione arteriosa può essere suddivisa nel seguente modo:

L’ ipertensione da “camice bianco” è presente in una significativa percentuale di soggetti i cui valori di pressione arteriosa, misurati nell’ambulatorio medico, permangono costantemente elevati rispetto ai valori rilevati a domicilio. Le attuali stime indicano che il 10-20% dei pazienti dichiarati ipertesi nello studio medico risultano normotesi fuori dallo studio. Tale diagnosi risulta più comune tra gli anziani e le donne in gravidanza. Il più diffuso impiego del dispositivo di monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa consente di ottenere ulteriori informazioni utili nei soggetti di difficile classificazione. Questi apparecchi consentono di misurare la pressione arteriosa per un periodo di 12-24 ore, mentre il paziente svolge le normali attività quotidiane e durante il sonno. Tuttavia, i valori di normalità per questa procedura e la sua utilità in relazione agli obbiettivi terapeutici non sono stati ancora precisamente stabiliti.

	Pa Sistolica		**Pa Diastolica**
OTTIMALE	**< 120**	**e**	**< 80**
NORMALE	**120 - 129**	**e/o**	**80 - 84**
NORMALE ALTA	**130 - 139**	**e/o**	**85 - 89**
IPT 1	**140 - 159**	**e/o**	**90 - 99**
IPT 2	**160 - 179**	**e/o**	**100 - 109**
IPT 3	**> o =180**	**e/o**	
IPT sistolica isolata	**> 140**	**e**	**< 90**

Il Seventh US Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation and Treatment oh High Blood Pressure (JNC7) ha pubblicato nel 2003 una classificazione in cui i limiti di normalità della pressione arteriosa sono i 120 mmHg per la sistolica e 80 mmHg per la diastolica e ha aggiunto una nuova categoria di “pre ipertensione”, definita da valori di pressione arteriosa sistolica compresi tra 120 e 139 mmHg o di pressione arteriosa diastolica compresi tra 80 e 89 mmHg. Per questo gruppo di soggetti sono particolarmente indicate tutte le strategie preventive. Nella maggior parte delle persone la pressione arteriosa presenta delle fluttuazioni e pertanto i soggetti possono oscillare tra la normo tensione e l’ipertensione.

I pazienti classificati come affetti da *ipertensione labile* sono quelli che talvolta, ma non sempre, presentano valori di pressione arteriosa nel range ipertensivo. Questi pazienti sono spesso considerati nel gruppo dell'ipertensione borderline. L'ipertensione sostenuta può progredire velocemente o entrare nella fase maligna, sebbene sia inusuale che ciò accada nei pazienti in trattamento.

L' *ipertensione accelerata* è definita come un significativo e recente incremento dell'ipertensione associato ad un evidente danno vascolare retinico rilevabile esaminando il fondo dell'occhio, ma senza papilledema.

VALUTAZIONE DEL PAZIENTE

Nella valutazione dei pazienti ipertesi l'anamnesi, l'esame obbiettivo e gli esami di laboratorio e strumentali devono essere indirizzati a

- evidenziare forme di ipertensione secondaria
- stabilire la condizione basale prima di iniziare un trattamento
- valutare i fattori che possono influenzare il tipo di terapia o essere influenzati negativamente dalla terapia
- determinare l'eventuale presenza di danno d'organo
- determinare se sono presenti altri fattori di rischio per lo sviluppo di malattia cardiovascolare aterosclerotica.

4.1.1 Anamnesi

Importante è l'anamnesi *familiare e personale*. Occorre sapere da quanto tempo ci sono problemi alla pressione, vedere se c'è un'ipertensione SECONDARIA per una malattia renale, per terapie eventualmente assunte dal paziente, per feocromocitoma (che da sudorazione, cefalea, ipertensione), per iperaldosteronismo, oppure se c'è un'ipertensione PRIMITIVA. Bisogna cercare la presenza di fattori di rischio, di danno d'organo come arteriopatie periferiche, alterazioni renali ed oculari ect. Bisogna conoscere la terapia, l'ambiente in cui

vive il paziente, dato che può contribuire peggiorando o migliorando i valori pressori del paziente stesso.
Una familiarità significativa per ipertensione, in associazione con riscontri occasionali di elevati valori pressori in passato, suggerisce la diagnosi di ipertensione essenziale. L'ipertensione secondaria spesso si manifesta prima dei 35 o dopo i 55 anni di età.
Un'anamnesi di ripetute infezioni urinarie suggerisce una pielonefrite cronica, sebbene questa condizione possa anche svilupparsi senza sintomi.
Un' aumento ponderale è compatibile con la sindrome di Cusching, mentre il calo ponderale pone il sospetto di feocromocitoma.
Vari aspetti anamnestici aiutano a determinare se la vasculopatia sta progredendo verso uno stadio grave.

Tra questi vi sono

- l'angina pectoris
- i sintomi di insufficienza cerebrovascolare
  di insufficienza cardiaca congestizia
  di insufficienza vascolare periferica.

Altri fattori di rischio che dovrebbero essere indagati comprendono

- il fumo di sigaretta
- la presenza di diabete mellito
- le malattie renali
- l'alterazione del quadro lipidico
- l'ipertrofia ventricolare
- una storia familiare di morti improvvise per cause cardiovascolari.

Nonostante l'evidente rapporto fra pressione arteriosa e morbilità – mortalità, il rischio legato all'ipertensione dipende anche da (ed aumenta in modo esponenziale in presenza di) altri fattori:

Fumo	+ 20/10 mmHg
Diabete	Rischio di IMA X 5 - 30
Malattie renali	X 2
Sesso maschile	X 2
Dislipidemia	X 2
Ipertrofia Ventricolare Sinistra	X 2

Infine è necessario conoscere le abitudini di vita del paziente che potrebbero contribuire allo stato ipertensivo o interferire con il trattamento, come, per esempio,

- la dieta,
- l'attività fisica,
- le condizioni familiari,
- il lavoro e il grado d'istruzione.

Attività	PA sistolica (*)	PA diastolica (*)
vestirsi	+ 12	+ 10
mangiare	+ 9	+ 10
camminare	+ 12	+ 6
leggere	+ 2	+ 2
vedere la TV	+ 0,3	+ 1
andare a lavorare	+ 16	+ 13
svolgere un lavoro sedentario	+ 6	+ 5
parlare a telefono	+ 10	+ 7
tenere una conferenza	+ 20	+ 15

(*) variazione in mmHg, modificato da BMJ, 2001

Illustrazione 18: effetti di alcune attività comuni sulla PA

4.1.2 Segni e sintomi

La maggior parte dei pazienti con ipertensione non presenta sintomi specifici riferibili agli elevati valori di pressione arteriosa e viene identificata solo nel corso della visita medica. Quando i sintomi inducono il paziente a farsi visitare, è possibile classificarli in tre categorie:

1. correlati ai valori elevati di pressione
2. correlati alla vasculopatia ipertensiva
3. secondari alla malattia di base nel caso della forma secondaria

1. La **cefalea,** sebbene considerata da molti come un sintomo di elevata pressione arteriosa, è caratteristica solo dell'ipertensione grave; più comunemente le cefalee sono localizzate nella regione occipitale e sono presenti quando il paziente si sveglia al mattino, ma scompaiono dopo alcune ore. Altri sintomi che possono essere correlati agli elevati valori di pressione arteriosa sono:

1.le vertigini,

2.le palpitazioni,

3.il facile affaticamento

4.l'impotenza.

2.I disturbi riferibili ad una **vasculopatia** comprendono:

1.l'epistassi,

2.l'ematuria

3.l'offuscamento della vista a causa di alterazioni della retina

4.episodi di debolezza

5.episodi di vertigine per eventi ischemici cerebrali

6.angina pectoris e dispnea da insufficienza cardiaca.

3. Esempi di sintomi dipendenti dalla patologia sottostante in caso di **ipertensione secondaria** sono:

1.la poliuria

2.la polidipsia

3.la debolezza muscolare da ipokaliemia in pazienti con aldosteronismo primario

4.l'aumento ponderale e la labilità emotiva in pazienti con Morbo di Cusching

4.1.3 Esame obbiettivo

L'esame obbiettivo inizia con la valutazione dell'aspetto fisico generale del paziente, osservandolo, misurando la sua circonferenza addominale, il suo peso e altezza, calcolando anche il BMI proprio dello stesso paziente. La seconda fase è quella di eseguire in maniera corretta la misurazione della pressione arteriosa del

paziente, paragonando in un secondo momento le pressioni arteriose e i polsi a livello dei due arti superiori e nelle posizioni clino e ortostatica (per almeno due minuti).

Un aumento della pressione diastolica nel passaggio in ortostatismo è compatibile con un'ipertensione essenziale, mentre una riduzione, in assenza di terapia antipertensiva, suggerisce la presenza di una forma secondaria. L' aspetto del fondo oculare rappresenta uno dei migliori indici della durata dello stato ipertensivo e della prognosi. Un' utile guida è rappresentata dalla classificazione delle modificazioni del fundus di Keith-Wagener-Barker, in cui il passaggio dal quadro normale alla retinopatia di IV grado si basa sulla presenza del riflesso arteriolare alla luce, di alterazioni degli incroci artero – venosi, di emorragie ed essudati.

La palpazione e l'auscultazione delle carotidi consente di evidenziare la presenza di stenosi o di occlusioni. La valutazione del cuore e dei polmoni risulta importante al fine di evidenziare la presenza di un'ipertrofia ventricolare sinistra e di insufficienza cardiaca. Occorre pertanto focalizzare l'attenzione sullo spostamento della pulsatilità dell'apice cardiaco, sulla presenza di un terzo tono e di rantoli polmonari; il riscontro di un terzo tono e di rantoli polmonari è insolito nell'ipertensione non complicata e suggerisce una disfunzione ventricolare.

L'esame del torace deve inoltre valutare la presenza di rumori extracardiaci e di vasi collaterali palpabili che potrebbero indicare una coartazione dell'aorta.

La componente più importante dell'esame obiettivo addominale è l'auscultazione di soffi che originano da stenosi delle arterie renali. I soffi dovuti ad un restringimento dell'arteria renale quasi sempre hanno una componente diastolica (ma possono essere continui) e sono meglio udibili sopra l'ombelico appena a destra o a sinistra della linea mediana oppure al fianco. L'addome dovrebbe essere anche palpato al fine di evidenziare un aneurisma dell'aorta addominale o reni di dimensioni aumentate in caso di malattia renale policistica. Occorre palpare i polsi femorali e, se sono ridotti e/o presentano un ritardo rispetto al polsi radiale, è necessario misurare la pressione arteriosa anche alle estremità inferiori. Anche quando il polso femorale risulta normale alla palpazione, la pressione

arteriosa va misurata almeno una volta nei pazienti in cui l'ipertensione viene scoperta prima dei 30 anni di vita.

Dopo aver ribadito l'utilità di identificare il sottogruppo di pazienti ipertesi ad alto rischio, esaminiamo ora, in modo sistematico, le finalità pratiche della valutazione clinica del paziente iperteso. Tre scopi devono guidare l'esame clinico e l'iter diagnostico. In primo luogo deve essere verificata la natura (primitiva o secondaria) dello stato ipertensivo, avendo cura di escludere in modo particolare le cause di ipertensione potenzialmente correggibili. Secondariamente, è necessario valutare l'impatto dello stato ipertensivo sul danno d'organo. Infine, è utile ottenere una stima del profilo cardiovascolare globale del paziente ovvero del rischio futuro di sviluppare un evento morboso. Queste tre domande possono essere tutte soddisfatte con l'esecuzione di un attento esame clinico (storia ed esame obiettivo) e di alcuni semplici esami di laboratorio e strumentali. In generale, maggiore la gravità dell'ipertensione, tanto più accurata deve essere la ricerca di secondarietà. Nei pazienti di età medio - avanzata invece è consigliabile concentrarsi maggiormente sulla valutazione del profilo di rischio, poiché essi sono maggiormente esposti agli eventi acuti.

4.1.3.1 La misurazione della pressione

Le ampie variazioni pressorie, registrabili fisiologicamente anche negli individui sani, rendono necessaria l'esecuzione di molteplici misurazioni prima di poter porre una diagnosi certa di ipertensione arteriosa. Il momento della misurazione è cruciale e alcuni semplici accorgimenti possono evitare grossolani errori di valutazione. Bisogna registrare sia la pressione arteriosa sistolica (che corrisponde al primo tono di Korotkoff se si usa uno sfigmomanometro a mercurio) sia la diastolica (che corrisponde alla scomparsa o "all'attenuazione" del tono). È opportuno fare la media di due o più misurazioni effettuate a distanza di almeno due minuti.

Da sempre viene considerata come metodica di riferimento la misurazione della pressione arteriosa a livello dell'arto superiore utilizzando uno sfigmomanometro a mercurio, secondo la metodica di Riva Rocci-Korotkoff. In futuro, tuttavia, questa tecnica potrebbe essere soppiantata da altre che non richiedano l'impiego

di mercurio, una sostanza potenzialmente tossica. Tra gli sfigmomanometri manuali sono molto diffusi quelli di tipo aneroide, i quali necessitano tuttavia di periodici controlli e calibrazioni.

Negli ultimi anni, grazie alla loro semplicità d'uso, le apparecchiature elettroniche, per lo più basate su tecniche oscillometriche, hanno avuto una notevole diffusione. Questi apparecchi sono in grado di rilevare la pressione arteriosa all'arto superiore, al polso o al dito. Ciò ha favorito la pratica dell'automisurazione della pressione. Le linee guida internazionali hanno recentemente riconosciuto l'utilità di questa procedura.

Illustrazione 19: raccomandazioni per la misurazione della pressione arteriosa

Generalmente i valori pressori misurati a casa sono più bassi rispetto a quelli riscontrati in ambiente medico e non vi è accordo unanime su quali debbano essere considerati i limiti massimi dei valori normali misurati a domicilio, anche se generalmente si considerano patologici valori >135/85 mmHg. Alcuni studi trasversali hanno dimostrato che i valori ottenuti con l'automisurazione correlano più strettamente con il danno d'organo rispetto ai valori della pressione clinica. Nonostante vi siano ancora pochi dati in merito al significato prognostico dell'automisurazione, essa oggi può essere considerata uno strumento utile nella gestione dei soggetti ipertesi, in particolare nella valutazione dell'efficacia del trattamento. L'automisurazione fornisce valori riproducibili e privi dell'effetto "camice bianco", inoltre consente di effettuare diverse rilevazioni nell'arco della giornata in un ambiente che rispecchia maggiormente la vita quotidiana. Infine, essa può contribuire ad aumentare l'aderenza del paziente alle prescrizioni terapeutiche, aumentandone il coinvolgimento e riducendo i costi sanitari. È di fondamentale importanza istruire correttamente il paziente sulle modalità della

misurazione. È al momento sconsigliabile l'utilizzo di strumenti che rilevino la pressione distalmente alla piega del gomito, poiché non sono ancora dotati di sufficiente accuratezza. Infatti, i protocolli di validazione per tali strumenti hanno fornito risultati contrastanti e la misurazione stessa, al di là di un'apparente semplicità, presenta alcune difficoltà tecniche. Per effettuare un'accurata misurazione con gli apparecchi da polso sarebbe, infatti, necessario posizionare e mantenere il polso all'altezza del cuore. Un'ulteriore fonte di variabilità è poi dovuta alla possibile flessione e/o estensione del polso che contribuisce a modificare la pressione dell'arteria radiale. Ancora meno affidabili sembrano essere gli apparecchi da dito, oltre che per le problematiche sopracitate, anche per la maggiore interferenza di pertubazioni vasomotorie accidentali a livello delle estremità. La misurazione della pressione all'arto superiore (arteria omerale) rimane pertanto il metodo di riferimento sia nello studio medico che a domicilio. Con queste premesse è addirittura da guardare con preoccupazione la recente rapida diffusione degli apparecchi da polso (in Germania costituiscono il 50% degli apparecchi acquistati per l'automisurazione e in Giappone il 30%). È auspicabile che i progressi tecnologici rendano in un prossimo futuro più affidabile il loro impiego, del resto la loro maggiore praticità potrebbe essere vantaggiosa in determinate categorie di pazienti, come ad esempio gli anziani.

4.1.3.2 Il monitoraggio ambulatoriale

Il monitoraggio pressorio ambulatoriale non invasivo si è sviluppato negli ultimi 40 anni e la sua utilità clinica è oggi testimoniata da una vasta e solida letteratura. I recenti miglioramenti tecnologici hanno reso disponibile una grande varietà di apparecchi maneggevoli e accurati, come confermato dai due protocolli standard di validazione riconosciuti a livello internazione (AAMI, Association for the Advancement of Medical Instrumentation e BHS, British Hypertension Society).

La crescente diffusione e popolarità del monitoraggio ambulatoriale è sostenuta e promossa dalla sua superiorità diagnostica, e probabilmente anche prognostica, rispetto alle misurazioni eseguite in ambito clinico dal medico. Il rischio di eventi è, infatti, fortemente correlato al cosiddetto "carico pressorio", ossia ai valori pressori medi ai quali le strutture vascolari sono esposte nel tempo e, indubbiamente, il monitoraggio ambulatoriale è in grado di fornirne una stima più

accurata delle misurazioni occasionali. Il monitoraggio pressorio permette inoltre di valutare le variazioni di pressione legate al ritmo sonno-veglia e conseguentemente la distinzione tra i soggetti “dipper” (quando la riduzione dei valori pressori nella notte sia superiore al 10% rispetto ai valori diurni) e quelli “non dipper” (se non è registrabile il fisiologico calo notturno della pressione). Questi ultimi sono considerati a rischio più elevato e presentano con maggiore frequenza danno d’organo. Va precisato che l’importanza clinica di questa classificazione è dibattuta, soprattutto a causa della sua scarsa riproducibilità. In realtà la stima del carico pressorio nelle 24 ore sembra rappresentare un’informazione più importante rispetto alla distribuzione dei valori pressori nell’arco della giornata, eccezion fatta per l’identificazione dei cosiddetti “grandi dipper”, ossia coloro che presentano una riduzione della pressione notturna maggiore al 20% rispetto alle ore diurne, situazione che potrebbe esporre a danno d’organo da ipoperfusione.

La pressione arteriosa varia notevolmente nel corso delle 24 ore, soprattutto nei pazienti ipertesi, e ciò ha un particolare significato clinico, in quanto i picchi pressori aumentano lo stress parietale a cui sono sottoposti i vasi e le camere cardiache, promuovendo lo sviluppo e la progressione del danno d’organo. Alcuni studi hanno messo in evidenza come gli eventi ischemici cardiaci e cerebrali siano più frequenti al risveglio e nelle prime ore del mattino, quando tipicamente si verifica un rialzo dei valori pressori e come il danno d’organo sia correlato alla frequenza dei picchi pressori nelle 24 ore.

Il monitoraggio ambulatoriale consente di verificare la variabilità dei valori pressori in modo più accurato rispetto alle misurazioni occasionali, pur rimanendo una misurazione surrogata del monitoraggio continuo “battito a battito” eseguito per via intraarteriosa. Ne consegue che l’analisi della deviazione standard dei valori di pressione nelle 24 ore sistolici, diastolici e medi, fornendo indicazioni della dispersione dei dati, costituisce un valido indice della variabilità pressoria.Tale parametro è risultato un determinante del danno d’organo, anche se il suo ruolo indipendente da altri fattori rimane da precisare. Infine il monitoraggio pressorio ambulatoriale trova applicazione nella valutazione dell’efficacia della terapia antipertensiva. Esso consente, ad esempio, la determinazione del rapporto valle/picco e dello “smoothness index”. Il primo è

rappresentato dal rapporto tra la riduzione della pressione arteriosa alla 24a ora dall'assunzione del farmaco (valle) e la riduzione della pressione al momento massimo dell'effetto (picco) che si verifica nelle ore immediatamente successive alla somministrazione. Il farmaco ideale dovrebbe avere un rapporto pari a 1, ossia consentire di mantenere dopo 24 ore (valle) la stessa riduzione pressoria raggiunta al picco. Recentemente è stato proposto un nuovo parametro, lo smoothness index, ovvero il rapporto tra la media delle riduzioni orarie di pressione arteriosa (un numero di valori pari alle ore di registrazione) e la relativa deviazione standard. A differenza del rapporto valle/picco, lo smoothness index utilizza tutti i valori pressori delle 24 ore; i valori individuali sono distribuiti normalmente ed esso è maggiormente riproducibile. Inoltre esso è inversamente correlato con la variabilità pressoria, ossia è tanto più grande quanto più è bassa la variabilità durante il trattamento. L'uso di questi nuovi indici consente una raffinata valutazione dell'efficacia antipertensiva della terapia, anche se sono necessari studi prospettici su ampia scala per confermarne la reale utilità.

Quali valori normali sono definiti dalle LG ESH ESC 2007?

Uno dei motivi per cui più frequentemente si ricorre al monitoraggio pressorio è per decidere se un paziente debba essere sottoposto a terapia antipertensiva. Questa decisione implica la definizione di quali siano i valori considerati normali con questa tecnica, poiché è intuitivo che essi possano differire dalle misurazioni occasionali registrate in ambiente clinico o a domicilio. Al momento attuale non vi è ancora accordo su questo punto. Alcuni studi di popolazione tuttavia hanno cercato di identificare la normalità, per lo meno statistica, dei valori del monitoraggio dinamico della pressione arteriosa. Nella valutazione di questi studi va tuttavia considerato un problema metodologico che potrebbe inficiarne i risultati. I soggetti partecipanti a questi studi sono infatti previamente "identificati" come normotesi e pertanto potrebbero non rispecchiare la normalità riscontrabile nella popolazione generale. Più recentemente uno studio giapponese ha per la prima volta utilizzato un criterio prognostico per definire i valori di normalità per il monitoraggio ambulatoriale. Su una popolazione di 1542 soggetti seguita per una media di 6.2 anni, valori pressori >134/79 mmHg (media delle 24 ore) sono risultati associati ad un aumentato rischio di mortalità.

4.1.3.3 Monitoraggio ambulatoriale e danno d'organo

Lo sviluppo di danno d'organo subclinico è più strettamente correlato alla pressione sistolica e diastolica media registrata nelle 24 ore che ai valori occasionali. Ciò è valido per l'ipertrofia ventricolare sinistra, per la microalbuminuria, e per aterosclerosi extracardiaca, nonché per la presenza di encefalopatia lacunare. In realtà, questi risultati derivano per la maggior parte da studi di tipo trasversale, mentre mancano a oggi studi prospettici controllati di dimensioni adeguate che confermino il ruolo predittivo di morbilità e mortalità della pressione arteriosa media delle 24 ore. Recentemente, tuttavia, in un piccolo gruppo di pazienti ipertesi è stato con- fermato che la pressione media delle 24 ore è il più accurato predittore delle variazioni di massa ventricolare sinistra indotte dalla terapia nel corso del follow-up.

Poiché l'ipertrofia ventricolare sinistra è un noto marcatore di rischio cardiovascolare, si può correttamente affermare che la pressione arteriosa delle 24 ore ha un importante valore prognostico. Ancor più recentemente nello studio SYST-EUR (European Study on Isolated Systolic Hypertension in Elderly) il monitoraggio pressorio dinamico, e in particolare la pressione arteriosa sistolica notturna, si è dimostrato in grado di predire l'incidenza di eventi e di mortalità cardiovascolari in una popolazione anziana. Gli studi in corso (PHYLLIS, ELSA e INSI-GHT) potranno fornire ulteriori informazioni in merito al significato prognostico dei valori pressori ottenuti con il monitoraggio ambulatoriale non invasivo. Il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa rappresenta, pertanto, uno strumento valido e utile per migliorare sia la fase diagnostica, sia quella terapeutica; tuttavia esso comporta un costo che ne previene, almeno allo stato attuale, l'applicazione clinica routinaria. Bisogna pertanto distinguere il suo possibile ruolo nella ricerca e nella pratica clinica. Esso è uno strumento prezioso soprattutto negli studi di farmacologia clinica e nella valutazione dei meccanismi di sviluppo e di progressione del danno cardiovascolare. Nella pratica clinica ha un ruolo supplementare, ma non sostitutivo, alla rilevazione della pressione clinica.

4.1.4 Esami di laboratorio e strumentali

Gli esami *basilari,* che dovrebbero essere eseguiti in tutti i pazienti, sono descritti nella seguente tabella:

TEST BASILARI PER LA VALUTAZIONE INIZIALE
Indispensabili
Urine (proteine, sangue, glucosio)
Esame microscopico delle urine
Ematocrito
Potassiemia
Creatininemia e/o azotemia
Glicemia a digiuno
Colesterolo totale
Elettrocardiogramma
Facoltativi in base al costo e ad altri fattori
Ormone tireostimolante
Conta dei globuli bianchi
HDL, LDL e trigliceridi
Calcemia e fosftemia
Radiografia del torace; eventuale ecocardiogramma

La funzione renale è valutata mediante la ricerca di proteine, sangue e glucosio nelle urine e misurando la creatininemia e/o l'azotemia. Utile è anche l'esame microscopico delle urine. I livelli di potassio plasmatici dovrebbero essere misurati sia per lo screening dell'ipertensione indotta da mineralcorticoidi sia per ottenere un valore di riferimento prima di iniziare un trattamento diuretico.

La valutazione della glicemia è utile dia perché il diabete mellito può associarsi ad un'arteriosclerosi accelerata, a malattie vascolari renali e a nefropatia diabetica in pazienti con ipertensione, sia perché l'aldosteronismo primitivo, la sindrome di Cushing e il feocromocitoma si possono associare a elevati valori di glicemia. Tra gli elettroliti plasmatici risulta utile la valutazione della concentrazione di calcio. I

livelli sierici di colesterolo, lipoproteine ad alta densità (HDL) e trigliceridi consentono di identificare altri fattori in grado di predisporre allo sviluppo di arteriosclerosi.

Un elettrocardiogramma (ECG) dovrebbe essere eseguito in tutti i soggetti. L'ecocardiogramma è più sensibile sia dell'ECG che dell'esame fisico nell'individuare la presenza di un'ipertrofia cardiaca e può essere un utile complemento della valutazione basale del paziente iperteso, in particolare perché l'ipertrofia ventricolare sinistra rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare indipendente e la sua presenza indica la necessità di un incisivo trattamento antipertensivo. A causa del costo dell'ecocardiogramma e dell'incertezza rispetto al fatto che il risultato ottenuto possa indurre a modificare la terapia, rimane il dubbio che sia giustificato il suo impiego durante il follow-up. La radiografia del torace può, essere utile nell'identificare una dilatazione dell'aorta o un suo allungamento e l'incisura costale presente nella coartazione dell'aorta.

La maggior parte dei pazienti non necessita del monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa, ma tale valutazione è utile per diagnosticare l'ipertensione da camice bianco e valutare un'ipertensione refrattaria, le caratteristiche circadiane della pressione arteriosa con sintomi quali vertigini e alterazioni della vista. I valori ottenibili con il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa rappresentano buoni fattori predittivi di futuri eventi cardiovascolari. Infatti, valori di pressione sistolica media delle 24 ore superiore a 135 mmHg si associano ad un raddoppio del rischio cardiovascolare. L'assenza della normale riduzione notturna della pressione arteriosa (dipping) si correla ad un'aumentata prevalenza ed estensione del danno d'organo nei soggetti ipertesi.

Capitolo 5

5.1 TERAPIA: indicazioni al trattamento

Illustrazione 20: target pressorio raccomandato

Tutti i pazienti che presentano una pressione arteriosa diastolica ripetutamente superiore ai 90 mmHg e una pressione arteriosa sistolica superiore a 140 mmHg devono essere trattati a meno che esistano controindicazioni specifiche. I pazienti di età superiore a 65 anni con ipertensione *sistolica* isolata (superiore a 160 mmHg) e pressione diastolica inferiore a 89 mmHg dovrebbero essere sottoposti a terapia se superano i 65 anni di età. I pazienti affetti da ipertensione labile da ipertensione sistolica isolata che non vengono sottoposti a trattamento devono essere visitati regolarmente ogni 6 mesi, perché frequentemente sviluppa un'ipertensione arteriosa grave. Infine, in presenza di malattia aterosclerotica o diabete mellito, anche i pazienti con pressione arteriosa diastolica compresa tra 85 e 90 mmHg devono essere sottoposti a terapia antipertensiva.

E' ampiamente dibattuto l'impiego di una terapia appropriata per i pazienti con ipertensione da camice bianco, in quanto il rischio di eventi cardiovascolari in questi soggetti non è tuttora conosciuto. Alcuni sostengono che i soggetti la cui pressione arteriosa è sensibile allo stato di tensione e di ansia durante altri periodi di stress, mentre altri ritengono che l'ipertensione da camice bianco sia un fenomeno circoscritto. In ogni caso questi soggetti sembrano trarre beneficio da

modificazioni dello stile di vita che riducono la progressione verso un'ipertensione sostenuta. Attualmente non vi sono dati sufficienti che indichino la necessità di un trattamento con farmaci antipertensivi, a meno che non siano presenti altri fattori di rischio.

QUALI PAZIENTI, QUALI TRATTAMENTI, QUALI OBIETTIVI?
Gli studi clinici controllati indicano che, in un periodo di tempo relativamente limitato (3-5 anni), la riduzione DELLA PRESSIONE ARTERIOSA arteriosa è il principale determinante dell'efficacia della terapia farmacologica antipertensiva, soprattutto nei pazienti ad alto rischio.

Un ottimale controllo pressorio richiede strategie che

- •abbassino la pressione efficacemente
  e uniformemente per tutte le 24 ore del giorno
- •mantengano il fisiologico andamento circadiano della pressione
- •non aumentino la variabilità pressoria

5.2 OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO IPOTENSIVO

5.2.1 Terapia non farmacologica

L'obiettivo primario del trattamento del pz. iperteso è quello di ottenere la massima riduzione del **rischio cardiovascolare globale a lungo termine**.

E' perciò richiesto il trattamento di tutti i **fattori di rischio reversibili** identificati, una **gestione appropriata** delle condizioni cliniche associate, oltre al trattamento dell'ipertensione stessa.

In tutti i pazienti con ipertensione stabile e, probabilmente, nella maggior parte di quelli con ipertensione labile è indicato anche un intervento terapeutico non farmacologico.

Le misure di ordine generale consigliate prevedono:

1.il controllo dello stress
2.la dieta (iposodica)
3.l'incremento di apporto alimentare di frutta e verdura
4.riduzione dei grassi totali alimentari
5.l'esercizio fisico regolare
6.la riduzione del peso corporeo (se necessario)
7.l'abolizione del fumo
8.la riduzione del consumo di alcolici, se è eccessivo

Rischio cardiovascolare globale

Nei pazienti ipertesi è frequente il riscontro di fattori di rischio metabolici e di danno d'organo subclinico.

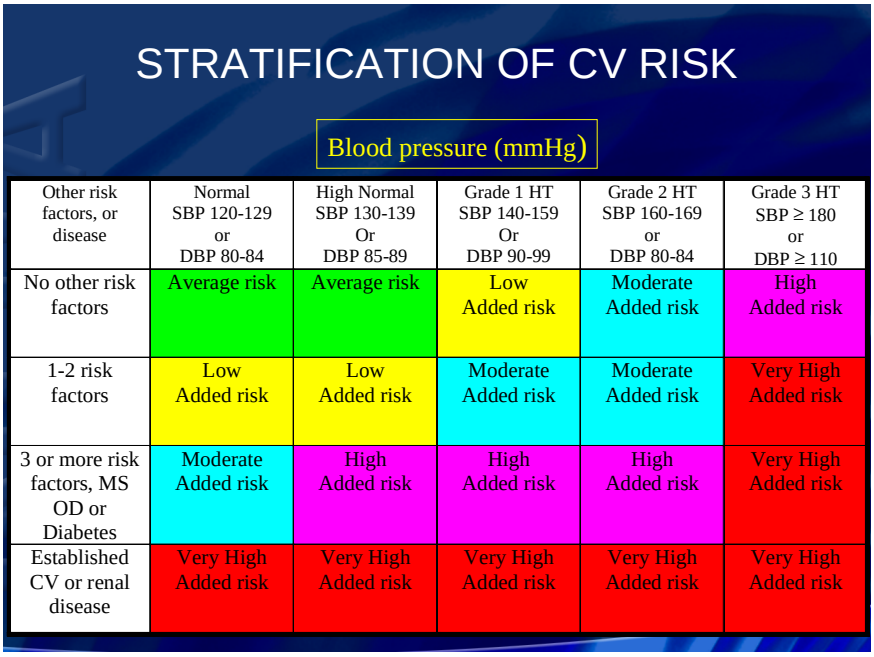
Tutti i pazienti ipertesi dovrebbero essere classificati non solo sulla base del grado di ipertensione arteriosa ma anche sulla base del profilo di rischio cardiovascolare globale, valutando la presenza dei fattori di rischio, di danno d'organo o di malattie concomitanti.

Le scelte terapeutiche (quando iniziare il trattamento farmacologico, quali livelli pressori raggiungere e quale obiettivo pressorio perseguire, impiego di terapie di associazione, necessità di ricorrere all'uso di statine o di altri farmaci non antipertensivi) dipendono dal profilo di rischio cardiovascolare iniziale.

Sono disponibili diverse classificazioni del rischio cardiovascolare globale, ciascuna caratterizzata da limiti e vantaggi. La categorizzazione del rischio aggiuntivo in basso, moderato, elevato e molto elevato ha il vantaggio di essere di semplice utilizzo e deve essere quindi raccomandata. Il termine "rischio aggiunto" si riferisce al rischio additivo rispetto alla media.

Per rischio globale ci si riferisce al rischio assoluto di complicanze cardio vascolari a 10 anni. Poiché il rischio è influenzato dall'età del paziente, nei giovani può non risultare aumentato anche in presenza di valori pressori elevati associati ad altri fattori di rischio. Tuttavia, la mancata impostazione di un

intervento terapeutico può condizionare negativamente le aspettative di vita. **E' quindi consigliabile, nei pazienti giovani, basare le decisioni terapeutiche sulla quantificazione del rischio relativo, cioè sull'incremento del rischio in relazione alla classe di età di appartenenza.**



STRATIFICATION OF CV RISK

Other risk factors, or disease	Blood pressure (mmHg) Normal SBP 120-129 or DBP 80-84	High Normal SBP 130-139 Or DBP 85-89	Grade 1 HT SBP 140-159 Or DBP 90-99	Grade 2 HT SBP 160-169 or DBP 80-84	Grade 3 HT SBP ≥ 180 or DBP ≥ 110
No other risk factors	Average risk	Average risk	Low Added risk	Moderate Added risk	High Added risk
1-2 risk factors	Low Added risk	Low Added risk	Moderate Added risk	Moderate Added risk	Very High Added risk
3 or more risk factors, MS OD or Diabetes	Moderate Added risk	High Added risk	High Added risk	High Added risk	Very High Added risk
Established CV or renal disease	Very High Added risk	Very High Added risk	Very High Added risk	Very High Added risk	Very High Added risk

Anche se di solito è impossibile eliminare tutti gli stress endogeni ed esogeni, necessario consigliare a questi soggetti di evitare qualsiasi tensione emotiva non strettamente necessaria. In rari casi è addirittura necessario raccomandare l'abbandono di determinate attività lavorative o di particolari abitudini di vita. E' stato recentemente osservato che alcune tecniche di rilassamento sono in grado di ridurre la pressione arteriosa: è ancora incerto, tuttavia, se con queste tecniche sia possibile ottenere una riduzione stabile della pressione.

L'*intervento terapeutico sulla dieta* è caratterizzato da tre aspetti:

1.Una volta ai pazienti veniva consigliato di ridurre drasticamente l'apporto di sodio con la dieta per la documentata efficacia di questo provvedimento nel ridurre la pressione arteriosa. Alcuni autori sostengono che ciò non è necessario per due motivi:

a)nella maggior parte dei pazienti la pressione arteriosa non è modificabile dalla quantità di sodio assunta con la dieta;

b) nei pazienti con pressione arteriosa sensibile alla concentrazione plasmatici di sodio, i diuretici rappresentano un mezzo alternativo per ridurre i depositi di sodio nell'organismo.

Tuttavia, le metanalisi di studi precedenti sull'intervento dietetico ha evidenziato che una diminuzione dell'apporto di sodio di circa 75 mEq/die determina una riduzione di 5 mmHg della pressione sistolica e di 2,6 mmHg della pressione diastolica. Inoltre, è stato riportato in diverse pubblicazioni che una modesta restrizione di sodio ha un'azione direttamente trascurabile sulla pressione arteriosa, ma potenzia in maniera significativa l'efficacia di quasi tutti gli agenti antipertensivi. Quindi, rendendo possibile il controllo della pressione arteriosa con bassi dosaggi di farmaci, la restrizione di sodio determina una riduzione degli effetti collaterali. Inoltre, è abbastanza chiaro che in alcuni pazienti ipertesi, come già detto, il livello di sodio influenza i valori di pressione arteriosa. Dal momento che la restrizione dell'apporto di sodio non determina rischi, l'approccio terapeutico più razionale sembra oggi quello di consigliare una lieve riduzione dell'apporto di sodio (fino a un massimo di 5 g di cloruro di sodio al giorno), obbiettivo che può essere raggiunto eliminando ogni aggiunta di sale a cibi che vengono cucinati normalmente.

Alcuni studi hanno dimostrato una riduzione della pressione arteriosa mediante l'*incremento* dell'assunzione di calcio e/o potassio. In una metanalisi, per esempio, l'integrazione della dieta con potassio (50-120 mEq/die) risultava ridurre la pressione arteriosa circa della stessa entità rispetto alla restrizione di sodio. E' tuttora oggetto di controversie l'utilità di questa modificazione della dieta; tuttavia, anche in considerazione del fatto che un aumento moderato del calcio (1,5 g/die) probabilmente riduce l'osteoporosi correlata all'invecchiamento, la supplementazione di calcio e potassio potrebbe rappresentare un utile approccio terapeutico.

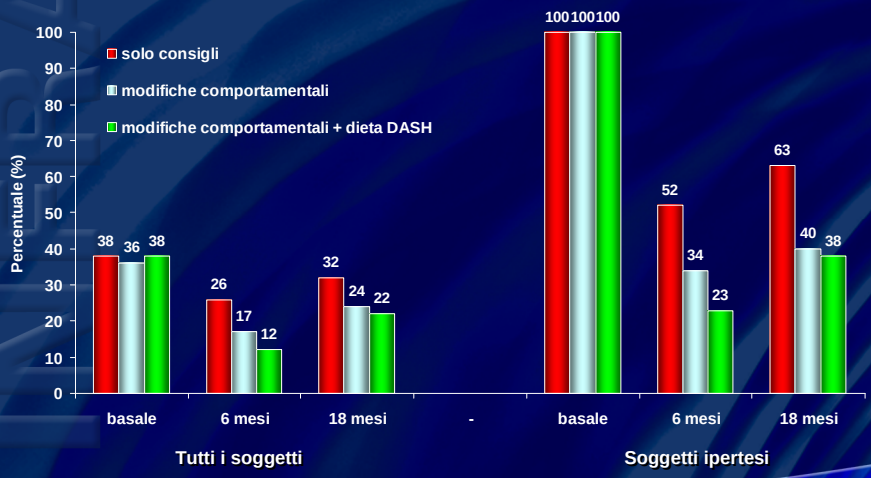
2.A tutti gli ipertesi sovrappeso deve essere consigliata una riduzione dell'apporto calorico. Alcuni pazienti obesi presentano una significativa riduzione della pressione arteriosa con la sola riduzione del peso. Nello studio

TAIM (Trial of Antihypertensive Interventions and Management), la riduzione di peso (una media di 4,4 kg in 6 mesi) ha determinato una diminuzione della pressione arteriosa di 2,5 mmHg.

3.E' consigliabile una dieta con ridotto apporto di colesterolo e di grassi saturi perché questa restrizione riduce la frequenza di complicanze di tipo arteriosclerotico. E' opportuno limitare l'assunzione di alcol a meno di 15 ml al giorno. E' inoltre consigliabile un esercizio fisico regolare: l'esercizio è utile non solo per controllare il peso, ma anche perché l'allenamento determina di per sé una riduzione della pressione arteriosa. Gli esercizi di tipo isotonico (corsa, nuoto) sono più indicati di quelli isometrici (sollevamento pesi), anche perché questi ultimi determinano un incremento della pressione arteriosa. L'elemento più importante, dal punto di vista preventivo, è quello di convincere i fumatori a smettere.

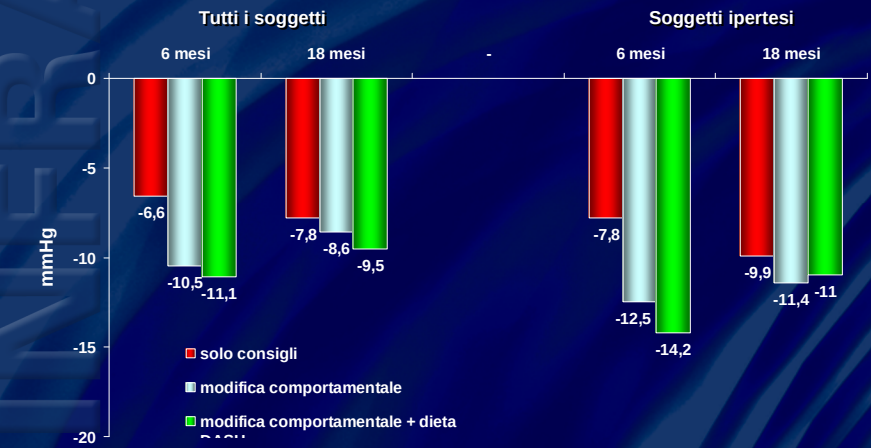
Le ***modifiche dello stile di vita*** non dovrebbero essere presentate frettolosamente al paziente. Esse dovrebbero essere dettagliate e accompagnate da un adeguato supporto comportamentale. E' utile rinforzare saltuariamente l'importanza dell'intervento non farmacologico. Spesso risulta difficile al paziente seguire nel tempo le misure non farmacologiche. I pazienti dovranno essere monitorati per non ritardare l'eventuale trattamento farmacologico

Effetto delle modificazioni delllo stile di vita sulla prevalenza di ipertensione in 810 soggetti con pre-ipertensione o ipertensione lieve



Elmer PJ et Al, Ann Intern Med 2006;144:485-495

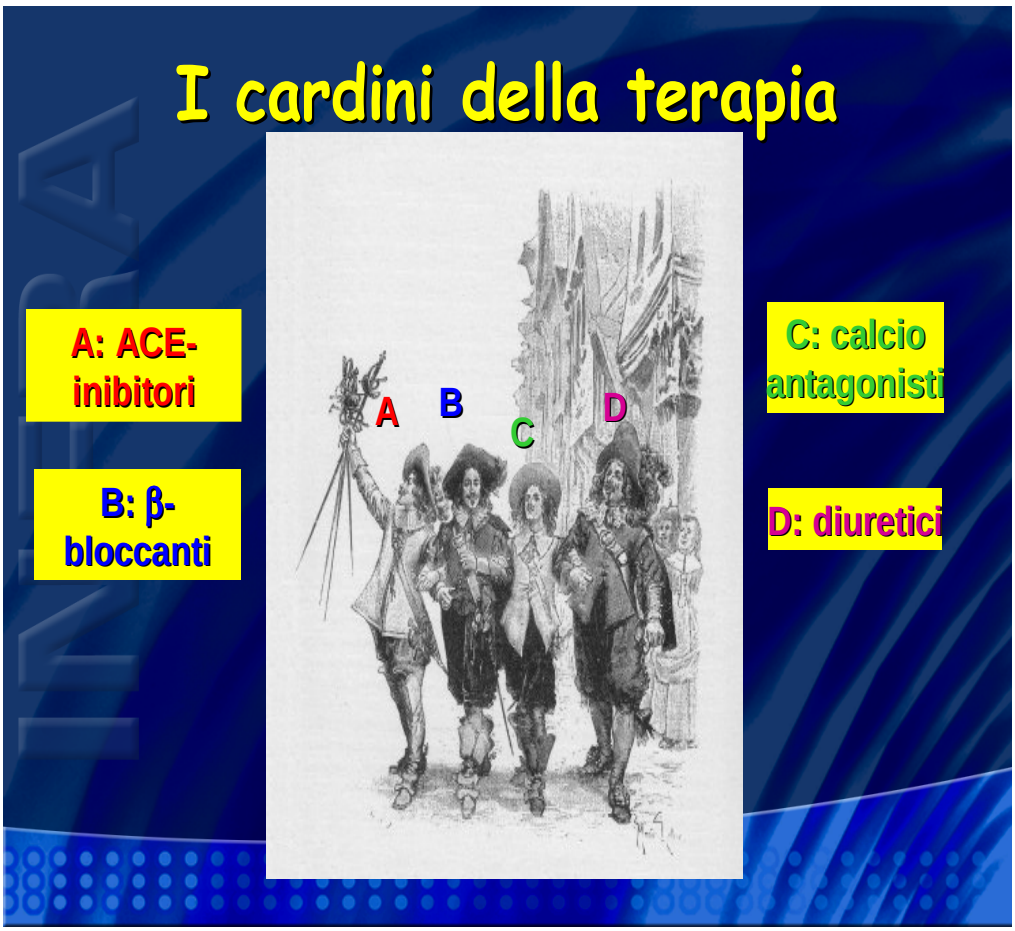
Effetto delle modificazioni dello stile di vita sulla PAS in 810 soggetti con pre-ipertensione o ipertensione lieve



Elmer PJ et Al, Ann Intern Med 2006;144:485-495

5.2.2 Terapia farmacologica

L'impiego corretto dei farmaci antipertensivi deve basarsi su una conoscenza approfondita dei loro meccanismi di azione. In genere si riconoscono sette classi di farmaci: diuretici, ACE-inibitori, calcio antagonisti, Beta-bloccanti, antagonisti recettoriali dell'angiotensina, vasodilatori e antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi



5.2.2.1 DIURETICI

I diuretici sono i farmaci più impiegati e meglio conosciuti: il loro effetto iniziale è correlato alla delezione di sodio e alla riduzione del volume, mentre quello a lungo termine si eserciterebbe attraverso una riduzione delle resistenze vascolari periferiche. I tiazidici costituiscono tradizionalmente la pietra miliare della

maggior parte dei programmi terapeutici dell'ipertensione arteriosa e in genere sono efficaci in 3-4 giorni. Inoltre, numerosi studi ne hanno dimostrato l'efficacia nel ridurre la mortalità e la morbilità a lungo termine. Il loro impiego di routine trova sempre maggiori resistenze a causa degli effetti metabolici indesiderati, quali l'ipokaliemia dovuta a perdite di potassio a livello renale, l'iperuricemia legata alla ritenzione di acido urico, l'intolleranza ai carboidrati e l'iperlipidemia. Questi effetti risultano ridotti al minimo se la dose viene mantenuta a un valore inferiore all'equivalente di 25 mg/die di idroclorotiziade. I diuretici dell'ansa più potenti come la furosemide sono ottimi antipertensivi, ma sono stati impiegati poco nei pazienti ipertesi a causa della loro breve durata d'azione. Il triamterene e l'amiloride ostacolano anch'essi il riassorbimento del sodio; il triamterene, però, ha un effetto antipertensivo intrinseco minore. Il loro effetto collaterale più importante è l'iperkaliemia, soprattutto nei pazienti con insufficienza renale. Ciascuno di questi diuretici risparmiatori di potassio può essere somministrato insieme ai diuretici tiazidici al fine di ridurre le perdite di potassio.

5.2.2.2 ACE -inibitori

Questi farmaci inibiscono l'enzima che converte l'angiontensina I in angiotensina II. Gli ace-inibitori si stanno sempre più affermando come terapia di scelta iniziale. Sono utili non solo perché inibiscono la produzione di un potente vasocostrittore (l'angiotensina II), ma perché ritardano la degradazione di un potente vasodilatatore (la bradichinina); alterano inoltre la biosintesi delle prostaglandine e possono modificare la reattività del sistema nervoso adrenergico. Essi sono particolarmente utili nel trattamento dell'ipertensione renale, di quella nefrovascolare e nei pazienti diabetici, nonché nei casi di ipertensione maligna o di ipertensione grave. In presenza di ipertensione lieve non complicata, questi farmaci possiedono la stessa efficacia dei B-bloccanti e dei diuretici tiazidici, probabilmente con minori effetti collaterali, soprattutto per quanto concerne la qualità di vita nel singolo paziente (affaticamento, impotenza e smemoratezza). Negli Stati Uniti vengono correntemente impiegati dieci ACE-inibitori. Questo gruppo di composti può causare tosse nel 5-10% dei casi, iperkaliemia in pazienti con insufficienza renale e angioedema idiosincrasico.

In genere si preferisce interrompere la somministrazione di diuretici in 2-3 giorni prima di dare inizio alla terapia con un ACE-inibitore; eventualmente i diuretici si potranno reintrodurre in un secondo tempo. Questi farmaci vanno utilizzati con prudenza se il sistema renina angiotensina risulta attivato, ossia nei soggetti con insufficienza cardiaca grave, oppure già in terapia con diuretici o sottoposti ad una dieta iposodica, al fine di evitare la comparsa di una grave ipotensione. Nei pazienti con stenosi bilaterale delle arterie renali si può verificare un rapido deterioramento della funzione emuntoria.

E' stato chiaramente stabilito che l'attivazione del sistema renina angiotensian è responsabile degli effetti negatici sul sistema cardiovascolare e renale e che il blocco con ACE-inibitori è efficace contro queste alterazioni degli organi bersaglio anche in pazienti non affetti da ipertensione.

5.2.2.3 ANTAGONISTI RECETTORIALI DELL'ANGIOTENSINA

Questi farmaci sono i bloccanti più selettivi del sistema renina-angiotensina attualmente disponibili. Essi possiedono effetti simili a quelli degli ACE-inibitori. rispetto a questi ultimi, invece di bloccare la produzione di angiotensina, inibiscono competitivamente il legame dell'angiotensina II al recettore AT1. Non è noto quali possano essere gli effetti a lungo termine dell'esposizione di questi recettori al cronico incremento delle concentrazioni circolanti dell'angiotensina II. L' utilità, l'efficacia e la tollerabilità degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina sono simili a quelli degli ACE-inibitori, ma essi sembrano provocare minori effetti collaterali. In particolare, non causano tosse eccessiva o angioedema. All'interno della classe sembra che vi siano variazioni per quanto riguarda l'efficacia antipertensiva. Non sono attualmente disponibili studi che consentano un paragone di efficacia tra ACE-inibitori e antagonisti recettoriali dell'angiotensina e il loro impiego in associazione, anche se applicato nella pratica clinica, necessita di ulteriori valutazioni. Numerosi studi prospettici su ampia scala sono in corso per valutare gli effetti degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina sulla mortalità e morbilità in pazienti con malattie cardiovascolari.

5.2.2.4 CALCIO-ANTAGONISTI

Ne esistono tre classi:

1.i derivati delle fenilalchilamine (verapamil)

2.le benzotiazepine (diltiazem)

3.le diidropiridine (amlopidina)

Finora le prime due classi sono rappresentate da un solo farmaco, mentre alla terza appartengono più agenti terapeutici. I farmaci di tutte e tre le sottoclassi modificano l'ingresso del calcio nelle cellule interagendo con specifici siti di legame presenti sulla subunità alfa1 dei canali voltaggio dipendenti di tipo L. Quindi, dal momento che esistono altri canali del calcio (tipi T e N), questi farmaci modificano solo parzialmente il trasporto totale del calcio nelle cellule. La specificità relativa di ciascun agente deriva dal fatto che esiste un solo sito di legame sulla subunità alfa 1 per ogni classe e che l'espressione di questi siti varia a seconda dei differenti tessuti. Di conseguenza, i calcio-antagonisti di tutte e tre le sottoclassi determinano vasodilatazione, ma solo le diidropiridine causano tachicardia riflessa. Il diltiazem e il verapamil rallentano la conduzione atrioventricolare, fenomeno che non si osserva con le diidropiridine. I calcio antagonisti sono anche utili nel trattamento dell'angina pectoris grazie al loro effetto isotropo negativo, mentre vanno somministrati con precauzione ai pazienti ipertesi con insufficienza cardiaca.

L'uso dei calcio-antagonisti nel trattamento dell'ipertensione è stato oggetto di molte controversie, in parte derivanti dall'inadeguatezza dei dati e dalla confusione relativa all'utilizzo di calcio-antagonisti con durata d'azione breve (per es. nefedipina) o lunga. Numerose osservazioni hanno tuttavia contribuito a fare chiarezza, almeno parzialmente. In primo luogo, l'universale riconoscimento che la nefedipina, caratterizzata da breve durata d'azione, raramente dovrebbe essere indicata nella terapia dell'ipertensione, nonostante il precedente impiego diffuso come farmaco antipertensivo, in quanto è stato dimostrato che questo farmaco aumenta l'incidenza di eventi coronarici acuti. In secondo luogo, i risultati dello studio SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe) hanno

evidenziato, in pazienti di età superiore a 60 anni con ipertensione sistolica isolata, che il trattamento con un calcio antagonista diidropiridinico a lunga durata d'azione è in grado di ridurre morbilità e mortalità cardiovascolare di una percentuale equivalente a quella precedentemente raggiunta con diuretici e B-bloccanti. L'effetto risultava maggiore nei soggetti con diabete. I calcio antagonisti a lunga durata d'azione sono spesso utilizzati come prima scelta nella terapia dell'ipertensione.

5.2.2.5 FARMACI ANTIADRENERGICI

5.2.2.5 a β-bloccanti

Sono disponibili numerosi farmaci β-bloccanti attivi a livello cardiaco e maggiormente efficaci nel ridurre la portata e la pressione arteriosa in caso di aumento del tono simpatico. Sono spesso usati come terapia di prima scelta. Essi determinano il blocco del rilascio di renina mediato dall'innervazione adrenergica a livello delle cellule renali iuxtaglomerulari e questa azione può essere molto importante per quanto riguarda la riduzione della pressione arteriosa. L'impiego dei b-bloccanti è molto utile, soprattutto quando questi agenti vengono utilizzati in associazione con farmaci vasodilatatori che tendono a provocare un aumento riflesso della frequenza cardiaca, così come in associazione con i diuretici, il cui impiego spesso determina un aumento riflesso dell'attività retinica plasmatici. I b-bloccanti sono efficaci anche nei casi in cui non sia evidente l'aumento del tono simpatico; inducono, infatti, una riduzione della pressione arteriosa. Inoltre, come i diuretici, i farmaci b-bloccanti si sono dimostrati efficaci nel ridurre la morbilità e la mortalità a lungo termine. Questi farmaci, tuttavia possono accelerare la comparsa di un'insufficienza cardiaca congestizia e di crisi asmatiche in pazienti predisposti e devono essere usati con cautela nei pazienti diabetici in terapia ipoglicemizzante perchè mascherano la consueta risposta simpatica all'ipoglicemia.

Sono stati sviluppati farmaci cardio selettivi (i cosiddetti bloccanti B1) come il metoprololo e l'atenolo, che nei pazienti con boncospasmo sono meglio tollerati dei b-bloccanti non selettivi come il propanolo e il timolo.

I composti ad azione centrale comprendono la clonidina e la metildopa. Questi farmaci e i loro metabolici stimolano i recettori a2 a livello del centro vasomotore del cervello, riducendo l'attività simpatica e la pressione arteriosa, oltre che la gittata cardiaca e la frequenza cardiaca. Poiché il riflesso barocettivo è intatto, i sintomi posturali sono assenti. Al momento della cessazione dell'assunzione di clonidina può raramente verificarsi un marcato incremento presso rio secondario a un aumentato rilascio di noradrenalina, che è inibito da questi composti a causa del loro effetto agonista sui recettori a presinaptici. Questi farmaci non vengono come prima scelta nella terapia antipertensiva.

5.2.2.5.b α-BLOCCANTI

Questi composti non vengono utilizzati come prima scelta terapeutica. La fentolamina e la fenossibenzamina bloccano l'azione della noradrenalina a livello dei recettori α-adrenergici. Essi bloccano i recettori sia pre-α2 che post α1 e la prima azione è responsabile dello sviluppo del fenomeno della tolleranza. La prazosina, la terazosina e la doxazosina sono più efficaci in quanto bloccano selettivamente i recettori a postsinptici (α1). Rimanendo attiva l'azione presinaptica, si ha soppressione della noradrenalina e solo di rado si instaura tolleranza. Questi tre farmaci possono determinare una marcata ipotensione da prima dose. Il loro impiego si è ridotto dopo la scoperta di una loro associazione con un incremento degli eventi cardio vascolari.

5.2.2.6 VASODILATATORI

Questi farmaci non sono solitamente utilizzati nella terapia iniziale. L'idralazina rappresenta il farmaco più versatile di questa classe; induce un rilasciamento diretto della muscolatura liscia vascolare e agisce principalmente sulle resistenze arteriose. Sfortunatamente, l'effetto dell'idralazina sulle resistenze periferiche è controbilanciato dall'aumento riflesso del tono simpatico che determina un incremento della frequenza cardiaca e della portata. Ciò limita l'impiego dell'idralazina soprattutto nei pazienti che presentano una coronaropatia grave.

Il diazossido è un vasodilatatore che deriva dai diuretici tizidici: il suo impiego è limitato a situazioni di emergenza clinica. Il nitroprussiato, somministrato per via

endovenosa, ha un immediato effetto vasodilatatore che viene altrettanto rapidamente interrotto con la sospensione della somministrazione. **La** nitroglicerina è un altro vasodilatatore che può essere utile per via endovenosa. Questi ultimi tre farmaci sono utili solo per il trattamento delle emergenze ipertensive.

5.2.2.7 ANTAGONISTI RECETTORIALI DEI MINERALCORTICOIDI

Oltre i classici effetti ormonali sul rene, con ritenzione sodica ed escrezione di potassio, l'aldosterone, come ormone paracrino, è in grado di agire localmente non solo sul rene ma anche a livello del cuore e dei vasi sanguigni, contribuendo alla fibrosi e all'ipertrofia. Gli antagonisti dell'aldosterone sono nuovi composti in grado di opporsi a questi effetti deleteri dell'aldosterone, compresi quelli non limitati all'ipertensione. Lo spironolattone causa perdita renale di sodio bloccando l'effetto dei mineralcorticoidi ed è stato inizialmente impiegato nei soggetti ipertesi che presentavano elevati livelli di mieralcorticoidi, come per esempio i pazienti con aldosteronismo primario e secondario. Sia gli ACE-inibitori che gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II possono aumentare significativamente i livelli sierici di potassio nei pazienti con insufficienza renale; è pertanto necessario, in questi pazienti, un attento monitoraggio della potassiemia nei pazienti con compromissione della funzione renale.

5.3 OLTRE IL CONTROLLI PRESSORIO: LA PROTEZIONE D'ORGANO

Il più importante fattore correlato al rischio è il livello di pressione arteriosa raggiunto, indipendentemente dal tipo di farmaco impiegato, almeno per quanto riguarda la prevenzione primaria.

In generale la scelta del farmaco da impiegare nel paziente iperteso si basa sul profilo di rischio globale e sulle condizioni morbose eventualmente presenti. In assenza di specifiche indicazioni (o controindicazioni) all'uso di un particolare farmaco, almeno nel paziente a rischio medio o basso, la terapia può essere intrapresa inizialmente con una delle sei classi di farmaci consigliate. Diverso potrebbe essere l'approccio al paziente con profilo di rischio cardiovascolare elevato o molto elevato, nel quale anche in assenza di specifiche indicazioni, sulla

scorta di recenti studi prospettici sembra preferibile l'impiego di farmaci che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Per quanto la scelta del primo farmaco antipertensivo possa apparire relativamente empirica, va ricordato che, nella maggior parte dei casi, un'accurata valutazione del profilo di rischio fornisce precise indicazioni (o controindicazioni) alla scelta del trattamento più appropriato.

5.3.1 Regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra e protezione cardiovascolare

La regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra si accompagna a una riduzione del rischio cardiovascolare ed è pertanto uno degli obiettivi terapeutici nel paziente iperteso. Le misure igienico - dietetiche si sono dimostrate in grado di ridurre la massa ventricolare sinistra, verosimilmente mediante la riduzione dei valori di pressione. Nello studio TOHMS, tuttavia, la riduzione dell'apporto sodico nella dieta è stata in grado di determinare, a lungo termine, una regressione della massa ventricolare sinistra di entità simile alla terapia farmacologica antipertensiva ma con un meccanismo almeno in parte indipendente dalle variazioni di pressione.

Anche la riduzione del peso corporeo, in uno studio condotto su pazienti ipertesi e obesi, ha ridotto la massa ventricolare sinistra in misura addirittura superiore alla terapia con beta-bloccanti.

Sono stati condotti centinaia di studi clinici per accertare eventuali differenze di efficacia tra le varie classi di farmaci antipertensivi relativamente alla capacità di ridurre la massa ventricolare sinistra. I risultati sono stati spesso contrastanti ma, nel complesso, si può affermare che ogni trattamento in grado di diminuire in modo significativo e duraturo la pressione si è anche dimostrato efficace nel ridurre l'ipertrofia ventricolare sinistra. Sono state pubblicate fino a oggi diverse meta-analisi su questo argomento. Una di queste, pubblicata agli inizi degli anni '90 e comprendente 104 studi, per un totale di oltre 2000 pazienti, ha concluso che le quattro maggiori classi di farmaci antipertensivi (diuretici, ACE-inibitori, calcio-antagonisti e beta-bloccanti) sono più efficaci del placebo nel ridurre la massa ventricolare confermando in modo indiretto l'importanza dell'effetto antipertensivo. Nello specifico gli ACE-inibitori (ACE-I) sembrano avere l'effetto

maggiore, seguiti dai calcio-antagonisti (non diidropiridinici), dai diuretici e, per ultimo, dai beta-bloccanti.

Questi ultimi sembrano addirittura meno efficaci dell'α-metildopa e degli α-bloccanti nell'indurre la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Un'altra metanalisi pubblicata all'incirca nella stesso periodo e comprendente i risultati di 109 studi per un totale di 3257 pazienti con un follow-up medio di circa dieci mesi ha confermato i suddetti risultati con gli ACE-I in grado di indurre cambiamenti di massa ventricolare di circa il 15% seguiti da diuretici (-11%), calcio-antagonisti (-8.5%) e β-bloccanti (-8%). Più recentemente la meta-analisi di Schmieder ha preso in considerazione solo studi randomizzati eseguiti in condizioni di doppio cieco per un totale di 1394 pazienti. La riduzione della pressione, il grado di ipertrofia pre-trattamento, la durata e il tipo di terapia si sono rivelati in grado di influenzare in modo significativo le variazioni di massa ventricolare. Nel confronto diretto, a parità di effetto antipertensivo, ancora una volta gli ACE-I si sono rivelati superiori a diuretici e β-bloccanti, e simili a calcio-antagonisti nel ridurre l'ipertrofia ventricolare sinistra. Da ultimo sono stati pubblicati i risultati dello studio LIFE, condotto su 9193 pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra elettrocardiograficamente determinata. A parità di effetto antipertensivo, losartan si è rivelato di gran lunga superiore al beta-bloccante atenololo nel ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari. Sulla base dei dati oggi disponibili sembra dunque di poter concludere che il controllo pressorio, ottenuto preferenzialmente con farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone è in grado di indurre la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra e che questo fenomeno si accompagna a un significativo miglioramento della prognosi cardiovascolare dei pazienti ipertesi.

5.3.2 Protezione renale

Il potere predittivo dei valori di pressione per lo sviluppo di insufficienza renale cronica avanzata è stato recentemente rivalutato. Il problema assume notevole rilevanza quando si pensi che gli ipertesi sono circa il 20–25% della popolazione nei paesi occidentali. Inoltre, a fronte di una tendenza alla diminuzione di ictus e infarto del miocardio, le complicanze croniche dell'ipertensione e, tra queste, in particolare l'insufficienza renale sono in costante aumento, anche in relazione al

crescere della vita media della popolazione. La patologia renale che tipicamente può conseguire all'ipertensione di lunga durata è la nefroangiosclerosi o nefrosclerosi benigna. Essa è caratterizzata dal punto di vista anatomopatologico da alterazioni vascolari, quali la fibroplasia intimale, l'ispessimento della media, ma soprattutto la degenerazione jalina delle arteriole preglomerulari, dall'ischemia glomerulare e dalla presenza, nelle fasi più avanzate, di fibrosi interstiziale e atrofia tubulare. Simili alterazioni, se pur in forma più lieve, sono tipiche anche del processo di invecchiamento dell'albero vascolare renale. La presentazione clinica della nefroangiosclerosi è spesso subdola e caratterizzata da modeste anomalie dell'esame delle urine, proteinuria di lieve entità e insufficienza renale progressiva. La patogenesi è ancora poco chiara: accanto al tradizionale ruolo dell'ischemia cronica dovuta a vasocostrizione intrarenale, è stata proposta un'ipotesi alternativa che valorizza la trasmissione al rene dell'abnorme carico emodinamico sistemico con conseguente iperafflusso e ipertensione glomerulare. A oggi non sono disponibili indicatori clinici che consentano di individuare nel vasto gruppo degli ipertesi essenziali, i pazienti a rischio di sviluppare insufficienza renale. Nelle fasi del danno renale incipiente sono evidenziabili numerose alterazioni subcliniche, peraltro assai aspecifiche: iperuricemia, iperfiltrazione glomerulare, ridotta riserva funzionale (ossia la capacità del rene di aumentare la velocità di filtrazione glomerulare in seguito a carico proteico o infusione di aminoacidi), aumento delle resistenze vascolari renali, aumentata escrezione urinaria di beta-microglobuline, ma soprattutto comparsa di microalbuminuria, che potrebbe rivelarsi un prezioso strumento di diagnosi precoce. Le attuali conoscenze sul ruolo della terapia antipertensiva nella prevenzione primaria del danno renale sono assai scarse e non è noto se alcune classi di farmaci abbiano uno specifico effetto renoprotettivo, indipendente da quello antipertensivo. A livello epidemiologico e di politica sanitaria peraltro, un maggiore impegno di risorse nella diagnosi e nel trattamento dell'ipertensione arteriosa è comunque auspicabile, poiché, soprattutto in considerazione del drammatico aumento della prevalenza di nefropatia diabetica, ciò potrebbe consentire un contenimento della spesa per il trattamento sostitutivo della funzione renale. A questo proposito si deve invece purtroppo registrare come negli ultimi anni, sia in Europa, sia negli USA, la percentuale di pazienti ipertesi

correttamente identificati ed efficacemente trattati sia addirittura in diminuzione. Il ruolo determinante dell'ipertensione nella progressione del danno renale è invece ampiamente documentato. Di seguito verranno esaminate le principali novità e gli aspetti ancora controversi sul ruolo della terapia antipertensiva nella prevenzione secondaria del danno renale; in particolare verranno discussi l'utilità di una più aggressiva riduzione dei valori pressori, il ruolo delle variazioni di proteinuria e i vantaggi dell'inibizione farmacologica del sistema renina angiotensina.

5.4 TRATTAMENTO DEI FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI

5.4.1 Terapia ipolipemizzante

Tutti i pazienti con malattia cardiovascolare e diabete di tipo 2 dovrebbero ricevere un trattamento con statine. I goal terapeutici sono: colesterolo totale <175 mg/dl e LDL<100 mg/dl.

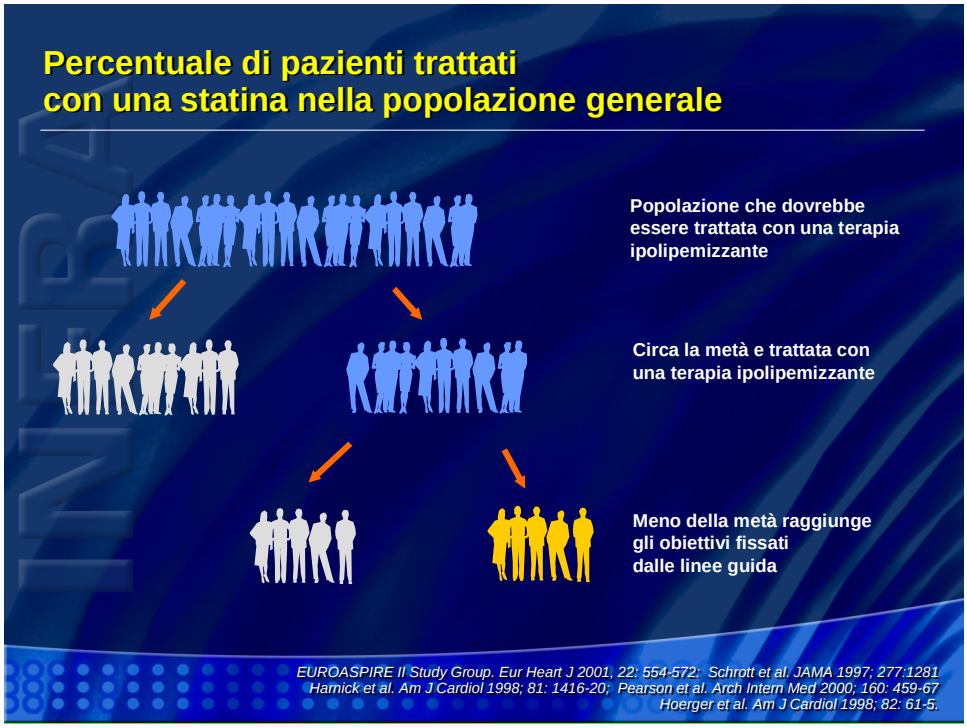
> Anche i pazienti senza storia di malattia cardiovascolare ma con un rischio cardiovascolare elevato (rischio di eventi a 10 anni >20%) dovrebbero essere trattati con statine anche se i livelli di colesterolemia totale e LDL non sono elevati.

Disponiamo oggi di molti farmaci per il trattamento ipolipemizzante. Essi sono per lo più ben tollerati e, soprattutto quelli di più recente introduzione (le statine), sono dotati di una notevole efficacia terapeutica.

L'obiettivo prioritario della terapia rimane la riduzione dei valori di LDL-colesterolo. I farmaci di scelta sono le statine. In alternativa possono essere impiegate le resine (colestiramina e colestipol). In caso di insufficiente risposta terapeutica le due classi di farmaci possono essere impiegate in associazione. Secondo in ordine di importanza terapeutica è l'aumento dei valori di HDL colesterolo. A questo fine sono indicati interventi sullo stile di vita (perdita di peso, aumento attività fisica, abolizione del fumo), un adeguato controllo glicemico ed eventualmente l'impiego di fibrati o di acido nicotinico (relativamente controindicato nei diabetici).

Ultima in ordine di importanza è la riduzione dei valori di trigliceridi. Per ottenerla è necessario ottimizzare il controllo glicemico mediante un'adeguata

pianificazione alimentare e con le opportune modificazioni dello stile di vita. Nei pazienti che presentino contemporaneamente anche elevati livelli di LDL colesterolo è indicato l'uso di statine ad alto dosaggio. L'ipertrigliceridemia isolata può , infine, essere trattata con i fibrati (fenofibrato, gemfibrozil, bezafibrato).



5.4.2 Terapia antiaggregante

Poiché la maggior parte degli eventi cardiovascolari per i quali l'ipertensione costituisce un fattore di rischio è di natura trombotica, è ipotizzabile un ruolo patogenetico delle piastrine. È d'altronde dimostrato che le piastrine nei pazienti ipertesi sono ipersensibili in vitro agli agenti pro-aggreganti attraverso un'aumentata produzione di trombossani. L'aspirina (ASA) blocca la sintesi di trombossano acetilando la ciclo-ossigenasi piastrinica. L'uso dell'acido aceltilsalicilico è stato ampiamente studiato nell'ambito della prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari maggiori. L'Antiplatelet Trialist' Collaboration ha provveduto a una prima metanalisi, pubblicata nel 1988, di tutti gli studi condotti con antiaggreganti piastrinici (ASA, sulfinpirazone, dipiridamolo) in pazienti con attacchi ischemici transitori (TIA), ictus, angina instabile o infarto del miocardio. Questa metanalisi ha mostrato una riduzione del 25% di eventi vascolari (ictus, infarto miocardio, morte da cause vascolari) e del

15% di morti per causa vascolare nei pazienti sottoposti a terapia antiaggregante, qualunque farmaco fosse considerato e qualunque delle quattro patologie citate fosse stata alla base dell'inclusione nello studio. Una seconda metanalisi dello stesso gruppo ha confermato tali risultati. Nella prevenzione primaria degli eventi cerebro- e cardiovascolari, soltanto due trial avevano in passato valutato l'efficacia della terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico in pazienti ipertesi, fornendo peraltro conclusioni contrastanti. Tra l'altro la presenza di ipertensione arteriosa è classicamente considerata una controindicazione all'uso di antiaggreganti piastrinici, poiché l'eventuale vantaggio in termini di protezione coronarica potrebbe essere contrastato da un aumento del rischio di ictus emorragico. Tuttavia i risultati dello studio HOT hanno chiarito che, in presenza di adeguato controllo pressorio, l'acido acetilsalicilico a basso dosaggio non solo è efficace nel ridurre l'incidenza di infarto miocardio acuto nei pazienti ipertesi ma non comporta un significativo aumento del rischio di eventi emorragici maggiori. Recentemente è stato pubblicato uno studio italiano che ha ulteriormente rafforzato il ruolo dell'aspirina nella prevenzione primaria. Questo studio ha valutato circa 4500 pazienti senza pregressi eventi cardio-vascolari avversi ma con uno o più fattori di rischio. I pazienti sono stati trattati con ASA gastroprotetta (100 mg/die) o non trattati. Dopo un periodo di follow-up medio di 3.6 anni, il gruppo in terapia con ASA ha presentato un rischio di morte cardiovascolare e di un end-point combinato di diversi eventi cardiovascolari fatali e non fatali significativamente più basso rispetto a quello dei pazienti non trattati. Si è inoltre osservata una maggiore percentuale di sanguinamento nei pazienti in terapia con ASA senza però un significativo aumento del rischio di ictus emorragico o di sanguinamento fatale.

Pertanto la terapia antiaggregante, se non controindicata, può essere considerata a tutti gli effetti strategia di prevenzione non solo secondaria ma anche primaria degli eventi cardiovascolari, e parte fondamentale del trattamento multifattoriale mirato a ridurre il rischio globale.

I vantaggi della ticlopidina nei confronti dell'ASA sono controversi. La ticlopidina ha, infatti, un'efficacia solo lievemente superiore a quella dell'ASA nella prevenzione secondaria dell'ictus ma è gravata da una maggior incidenza di effetti collaterali, dalla necessità di un controllo ematologico periodico e da un

costo più elevato. Invece non è accertata l'efficacia della ticlopidina nel prevenire l'infarto del miocardio. L'uso della ticlopidina deve quindi essere riservato solo a pazienti con intolleranza all'ASA o inefficacia dell'ASA nell'ambito delle misure di prevenzione secondaria. Sempre in ambito di prevenzione secondaria, un ampio trial randomizzato ha dimostrato la maggior efficacia del clopidogrel
(75 mg/die) rispetto all'ASA (325 mg/die) nel ridurre l'incidenza di ictus ischemico, infarto del miocardio e morte per cause vascolari in 9185 pazienti con recente evento vascolare seguiti per un periodo di tre anni. Infine, l'associazione di farmaci antiaggreganti a diverso meccanismo d'azione potrebbe potenziare l'efficacia preventiva e determinare un'ulteriore riduzione del rischio cardiovascolare. A oggi non è stata chiaramente dimostrata una maggior efficacia dell'associazione di dipiridamolo e ASA nella prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori sebbene un vasto trial abbia evidenziato una maggiore riduzione del rischio di ictus.
Risultati promettenti sono stati ottenuti da un ampio trial che ha valutato l'effetto dell'aggiunta di clopidogrel alla terapia con ASA in pazienti con angina instabile mentre un altro studio, attualmente in corso, è indirizzato a valutare gli effetti della stessa associazione in pazienti con infarto miocardio.

5.4.2.1 Raccomandazioni per la terapia antiaggregante nel paziente ad alto rischio

› L'aspirina è raccomandata come strategia di prevenzione secondaria negli ipertesi e nei diabetici (maschi e femmine) con evidenza di patologia cardiovascolare. (Storia di infarto miocardico, precedenti by-pass, ictus, TIA, vasculopatie periferiche, claudicato, angina.).
› L'aspirina deve essere considerata come mezzo di strategia primaria negli ipertesi e nei diabetici tipo 1 e 2 ad alto rischio di malattie cardiovascolari:
› storia familiare di malattia coronaria, fumo di sigarette, ipertensione, obesità, albuminuria (macro e micro)
› colesterolo totale > 200 mg %, colesterolo LDL > 130 mg %, colesterolo HDL < 40 mg %, TG> 250 mg %. (N. B. Non è stato studiato l'uso cronico dell'aspirina in soggetti d'età inferiore ai 30 anni).
› È indicato prescrivere aspirina gastroprotetta a dosi da 81 a 325 mg %.

› Soggetti con diatesi emorragica, allergia all'aspirina, contemporanea terapia anticoagulante, storia di recente sanguinamento gastrointestinale ed epatite attiva non sono candidati per la terapia con aspirina.
› Nei pazienti con pregressi eventi cerebrovascolari di natura ischemica, nei quali l'ASA sia non tollerata o inefficace, è indicato il trattamento con ticlopidina 500 mg/die, controllando l'emocromo due volte al mese nei primi 3 mesi di trattamento, o con clopidogrel 75 mg/die.

5.4.3 Controllo glicemico

•E' importante ottenere un buon controllo glicemico nei pazienti diabetici ipertesi.

•Gli obiettivi degli interventi terapeutici (farmacologici e non farmacologici) sono valori di glicemia post prandiale ≤ 108 mg/dl e di emoglobina glicata ≤ 6,5%.

5.5 APPROCCIO ALLA TERAPIA FARMACOLOGICA

L'obiettivo della terapia nei pazienti ipertesi è costituito dalla massima riduzione del rischio cardiovascolare ottenibile senza provocare effetti collaterali che interferiscano con la qualità della vita. Questo comporta la riduzione dei valori pressori, ma anche la correzione di tutti i fattori di rischio reversibili eventualmente presenti e lo specifico trattamento delle condizioni morbose concomitanti. Le misure non farmacologiche devono sempre essere raccomandate in tutti i pazienti. Esse sono alla base di ogni corretta strategia di riduzione del rischio nel paziente iperteso (Tabella 17). Una volta intrapresa la decisione di iniziare il trattamento farmacologico (Tabella 18), l'intensità del trattamento dovrà essere tanto maggiore quanto più elevato il rischio assoluto. Il trattamento farmacologico antipertensivo, come pure la terapia specifica dei fattori di rischio e delle patologie concomitanti, devono essere immediatamente istituiti nei pazienti a rischio elevato o molto elevato. D'altra

Tabella 18 • Terapia farmacologica: principi generali

- Iniziare con bassi dosaggi, per minimizzare gli effetti collaterali
- Usare combinazioni di farmaci, per massimizzare l'efficacia ipotensiva e minimizzare gli effetti collaterali
- Cambiare classe di farmaci in caso di scarsa risposta o scarsa tollerabilità
- Impiegare farmaci e formulazioni a lunga durata d'azione: migliore compliance, minore variabilità della pressione, maggiore protezione d'organo

Tabella 17 • Terapia non farmacologica

- Abolizione del fumo
- Perdita di peso
- Riduzione del consumo di sodio a 100 mEq/die
- Esercizio fisico
- Riduzione dell'alcool a 30 g/die (♂) e 20 g/die (♀)
- Riduzione del colesterolo nella dieta a 200 mg/die e dei grassi saturi

parte i pazienti potranno essere osservati per un periodo di tempo più o meno lungo, monitorando i valori pressori e gli altri fattori di rischio, prima di decidere se istituire una terapia farmacologica, nei casi a rischio medio o basso.

5.5.1 Quali valori di pressione?

Il trattamento antipertensivo dovrebbe consentire il raggiungimento di valori pressori normali o addirittura ottimali, poiché tutti gli studi epidemiologici hanno dimostrato che non vi è un valore di soglia minimo al di sotto del quale il rischio cardiovascolare non tende a ridursi ulteriormente. L'approccio terapeutico proposto dal WHO-ISH suggerisce di continuare a monitorare la pressione arteriosa nei pazienti ipertesi a basso rischio se i valori pressori non sono superiori a 150/95 mmHg.

Secondo le raccomandazioni del JNC VI, invece, è opportuno iniziare la terapia farmacologica anche in questo sottogruppo di pazienti se la pressione arteriosa è superiore a 140/90 mmHg dopo sei mesi di trattamento non farmacologico. Sulla base dei dati disponibili quest'ultimo approccio è senz'altro preferibile. Un

efficace trattamento antipertensivo consente di prevenire l'ictus, di preservare la funzionalità renale, e di prevenire o rallentare la progressione dello scompenso cardiaco. La correlazione tra valori di pressione arteriosa e rischio cardiovascolare è continua, graduale, indipendente e significativa. In effetti, i dati disponibili indicano una progressiva riduzione nell'incidenza di patologie sia cardiovascolari sia renali in coincidenza con la maggiore riduzione dei valori pressori. Tali risultati non sembrano supportare l'esistenza di un aumento del rischio di mortalità per valori pressori particolarmente bassi, come proposto dall'ipotesi della cosiddetta curva J. Questa ipotesi, avanzata per la prima volta negli anni '80, si riferisce all'osservazione di un aumento paradosso della mortalità cardiovascolare quando la pressione viene ridotta a valori estremi. La relazione tra incidenza di eventi morbosi e variazioni di pressione viene così ad assumere un aspetto a "J" (detto anche a "U"). Gli eventi si riducono linearmente al decrescere della pressione per aumentare poi bruscamente quando essa raggiunge i valori più bassi. Come detto, tuttavia, questa teoria non sembra sufficientemente supportata dalle ultime osservazioni epidemiologiche e la maggior parte delle società scientifiche raccomanda di incrementare la terapia fino a ottenere i valori di pressione più bassi possibile, purché ben tollerati dal paziente. A questo proposito, per alcune categorie di pazienti ad alto rischio sono stati individuati valori ottimali di pressione arteriosa, inferiori al target universale di 140/90 mmHg: 130/80 mmHg per i pazienti diabetici; 130/80 mmHg per i pazienti nefropatici con proteinuria inferiore a 1 g/die e 125/75 mmHg per i pazienti nefropatici con proteinuria superiore a 1 g/die.

Ipertensione resistente

Viene definita ipertensione resistente quella condizione in cui una terapia, che comprende sia modificazioni dello stile di vita sia associazioni di farmaci a dosaggio adeguato, fallisce nel ridurre la pressione arteriosa sotto i 140/90 mmHg in pazienti con ipertensione sistolica diastolica, o al di sotto dei 140 mmHg in pazienti con ipertensione arteriosa sistolica isolata (WHO/ISH 1999). La prevalenza di questo fenomeno riportata in letteratura varia dal 3 al 29% dei pazienti ipertesi, anche

se è difficile fornirne una stima accurata. Di fronte a un caso di sospetta ipertensione resistente è opportuno effettuare un'accurata valutazione dei valori pressori al fine di escludere la possibilità di ipertensione refrattaria apparente e ricercare segni e sintomi di ipertensione secondaria, che rappresenta circa il 10% delle cause di ipertensione resistente.

È importante individuare, eventualmente anche mediante l'utilizzo del monitoraggio pressorio ambulatoriale, i pazienti con ipertensione refrattaria, poiché essi generalmente sono caratterizzati da un elevato profilo di rischio. In questa categoria di pazienti, come ampiamente discusso in altre parti di questo volume, un trattamento efficace è caratterizzato da un elevato rapporto beneficio-costo.

5.5.2 Mono - polifarmaco terapia?

La terapia farmacologia mira alla normalizzazione della pressione arteriosa attraverso l'impiego degli agenti farmacologici sinora descritti, da soli o in associazione, riducendo al minimo gli effetti collaterali. In teoria si dovrebbe scegliere l'approccio terapeutico specificamente indicato per eliminare la patologia responsabile dell'incremento presso rio, per esempio la somministrazione di spironolattone ai pazienti con iperaldosteronismo primitivo. Con il progredire delle conoscenze in merito ai meccanismi d'azione responsabili dell'ipertensione nei singoli pazienti, saranno elaborate strategie terapeutiche più mirate, che permetteranno di ottenere la normalizzazione dei valori pressori senza effetti collaterali di rilievo. In assenza di questo tipo di informazioni, si ricorre a un approccio empirico che tiene in considerazione l'efficacia, la sicurezza, l'effetto sulla qualità della vita, la compliance, la semplicità di somministrazione e i costi. L'uso di più farmaci in associazione dipende dalla diversa sede d'azione. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di tre grandi studi sui farmaci antipertensivi. L'ampio studio ALLHAT non ha evidenziato differenze negli endpoint combinati di coronaropatia fatale o infarti del miocardio acuto non fatale impiegando ACE-inibitori, diuretici o calcio-antagonisti. In uno studio randomizzato australiano su più di 6000 ipertesi anziani si sono evidenziati, a fronte di riduzioni pressorie pressoché uguali, minori eventi cardiovascolari nei

soggetti trattati con ACE-inibitori rispetto a quelli trattati con diuretici. La scelta per l'inizio del trattamento antipertensivo deve essere basata su due criteri: il livello di pressione arteriosa sistolica e diastolica e il grado complessivo di rischio cardiovascolare.

Gli antipertensivi oggi disponibili sono numerosi, per cui sono anche numerosi gli approcci terapeutici individuati, benché non sia chiaro quale di essi sia quello ideale. Sono due i principali comitati che hanno redatto nel 2003 delle linee guida per il trattamento dell'ipertensione: il US Joint National Committee (JNC) e l'European Society of Hypertension (ESH)/European Society of Cardiology (ESC). In assenza di una terapia specifica gli approcci proposto sono molto simili per molti aspetti, in quanto si basano principalmente sui risultati clinici randomizzati, ma differiscono per quanto riguarda i farmaci da utilizzare nella terapia iniziale. Il JNC7 consiglia di iniziare con i diuretici in quanto studi sulla mortalità hanno dimostrato un effetto positivo dell'impiego di tali farmaci.
Le linee guida ESH/ESC consigliano invece di iniziare con una qualsiasi delle 7 classi di farmaci o con una terapia di combinazione

I differenti consigli riflettono in parte il fatto che i comitati europei hanno rivisto più recentemente i dati di mortalità degli studi clinici che, in un caso, hanno documentato una riduzione di morbilità e mortalità analoga con un calcio antagonista, un diuretico o un b-bloccante contro placebo, mentre in un altro caso gli ACE-inibitori hanno mostrato un'efficacia sovrapponibile a quella dei b-bloccanti e dei diuretici nel ridurre la mortalità. E' diventato pertanto meno importante il farmaco da utilizzare come "terapia iniziale", in quanto la maggior parte dei pazienti ipertesi necessita di più di un composto per ottenere una riduzione pressoria ottimale.

Entrambi gli approcci hanno in comune alcune importanti raccomandazioni:

1. iniziare con un farmaco che possa anche trattare e/o non aggravare una concomitante malattia
2. Iniziare con il farmaco più probabilmente tollerabile per il paziente; la compliance a lungo termine è correlata alla tollerabilità e all'efficacia del primo farmaco utilizzato

3.Nei pazienti a rischio medio-basso, iniziare con basse dosi di un farmaco e, se non si ottiene il controllo pressorio, aumentarle moderatamente.

4.Se non si ottiene il controllo pressorio con una dose moderata del primo farmaco, aggiungere un secondo agente di una classe differente, complementare

5.In quasi tutti i casi, quando si usano due farmaci, inserire un diuretico

6.Utilizzare un diuretico tiazidico solo a basso dosaggio, per esempio fino a un massimo di 25 mg/die di idroclorotiazide o equivalenti, a meno che non esistano particolari

7.Considerare con attenzione una terapia di associazione a basso dosaggio nei pazienti a rischio medio-basso;

a) un diuretico con un β-bloccante, un ACE-inibitore o un antagonista dell'angiotensina II

b) un calcio antagonista con un ACE-inibitore o un β-bloccante.

Se associando due farmaci a basso dosaggio non si ottengono i risultati voluti, è necessario aumentare il dosaggio del farmaco iniziale portandolo ai livelli massimi (per es. 20 mg di enalapril o 360 mg di diltiazem). Se l'ipertensione persiste, è necessario ricercare fattori eziologici secondari, che tuttavia raramente incidono nei pazienti diabetici e anziani; se anche tale ricerca risulta infruttuosa, molto spesso esiste un apporto eccessivo di sodio con la dieta, che occorre correggere in modo da non superare i 5 g/die. Qualora non si ottengano risultati di rilievo, è necessario aggiungere un terzo farmaco. Occorre particolare cautela nel far ricorso a un ACE-inibitore in un paziente già in terapia con diuretici, per il rischio di indurre un grave stato ipotensivo.

Una volta garantito il controllo dei valori pressori, il dosaggio dei farmaci utilizzati va ridotto progressivamente ed è possibile eliminarne alcuni, al fine di stabilire il regime terapeutico minimo in grado di mantenere la pressione arteriosa a livelli pari o inferiori a

140-90 mmHg (<130-80 mmHg se il pz è iperteso e diabetico).

Se l’ipertensione risulta sotto controllo, è necessario eliminare in maniera sequenziale i farmaci precedentemente somministrati allo scopo di individuare i farmaci e i dosaggi minimi sufficienti a mantenere i valori di pressione nell’ambito della norma.

Queste raccomandazioni sono valide per la maggior parte dei pazienti, ma è necessario un approccio flessibile in quanto singoli pazienti possono rispondere in modo differente ai vari farmaci e alle loro associazioni. Nei pazienti che richiedono l’associazione di molti farmaci, una volta che si è individuata la combinazione più efficace è necessario ricercare associazioni farmacologiche che possano semplificare il regime terapeutico e quindi migliorare la compliance del paziente. Deve essere compiuto ogni sforzo per ridurre il numero di somministrazioni quotidiane. E’ bene ricordare che il trattamento farmacologico dell’ipertensione essenziale dura tutta **la vita;** dal momento che la maggior parte dei pazienti è asintomatica, la compliance, soprattutto nel caso di associazioni terapeutiche complesse, può divenire un problema molto grave, in particolare se il regime terapeutico ha un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente. Infine resta da accertare quale sia il livello di pressione arteriosa che dovrebbe essere accettato come adeguato. E’ dimostrato che una riduzione della pressione diastolica al di sotto di 90 mmHg determina una diminuzione della morbilità e/o della mortalità.

PARTE SPERIMENTALE

Capitolo 8

1 METODI E MATERIALE

Attraverso l'utilizzo del software MILLEWIN, programma adottato dalla maggior parte dei MMG per la gestione dell'attività ambulatoriale impostata sui problemi(vedi APPENDICE - approfondimento n. 1), si è, estratto da un totale di 1048 pazienti in cura, presso un MMG genovese, nell' anno 2008, quelli affetti da IPERTENSIONE (CASI). Il gruppo dei CONTROLLI (cioè di soggetti del tutto simili al gruppo dei casi se non per l'assenza della patologia ipertensiva), necessario per poter attuare un confronto, è stato scelto mediante appaiamento per sesso ed età, in modo da ottenere due gruppi da porre a confronto equi-numerosi (*appaiamento 1:1*) e con distribuzione per sesso ed età sovrapponibile.

Pertanto per ogni CASO si è scelto un CONTROLLO dello stesso sesso e della stesso anno di nascita o di quello immediatamente successivo **disponibile**. Va pertanto tenuto presente, nel corso dell'intero studio che, per ragioni di appaiamento, la popolazione dei controlli sarà più "giovane" rispetto a quella degli ipertesi.

Metodi statistici

- I soggetti in studio sono stati suddivisi in base al loro anno di nascita (generando 12 classi, con un intervallo tra l'una e l'altra di 5 anni).
- Il carico di lavoro per il medico è stato valutato analizzando il numero medio di visite e di misurazioni pressorie effettuate. Queste ultime sono state utilizzate per conoscere la Pa sistolica e diastolica ed il suo andamento in ogni paziente
- L' "analisi dei valori pressori nei casi e nei controlli"è stata condotta in una prima fase (a),considerando la media delle pressioni (sistolica e diastolica) rilevate in ogni mese dell'anno 2008 e in secondo momento (b), studiando i valori medi di ogni paziente, relativi allo stesso intervallo temporale. I pazienti, una volta studiati i loro valori pressori, sono stati suddivisi utilizzando la classificazione dell'IPT proposta dalle ultime linee guida ESH-ESC del 2007

- Poiché l'ipertensione è un elemento fondamentale per calcolare il rischio cardiovascolare cui ogni singolo individuo è esposto, ma non è il solo (vedi capitolo 2.1.2 e 2.1.3), in quanto altri fattori hanno, in tale ambito, un'importanza rilevante, grazie al software Millewin, si è cercato di acquisire informazioni circa tutti i problemi, presentati nel precedente anno, da ipertesi e controlli e dal totale se ne sono considerati 25, correlati in maggior e minor misura al rischio cardiovascolare, valutandone poi la prevalenza.
- Grazie al software Millewin, si è potuto disporre dei dati circa il numero di accertamenti eseguiti, nel 2008, dal gruppo degli ipertesi e dei controlli, ordinati, poi, per tipologia ed in base alla frequenza con cui sono stati richiesti.
- L'obiettivo principale, quando si parla di ipertensione, è quello di abbassare la Pa, portandola al di sotto dei 140 – 90 mm Hg (compenso). Per questo motivo si è andati a vedere chi, dei pazienti in mono e poli farmacoterapia (trattati con 2-3-4-5 farmaci), sulla base dei valori pressori medi, ha raggiunto un compenso sia per la massima che per la minima, chi per una delle due e chi, invece,è rimasto in una condizione di scompenso pressorio completo.
- Le variabili di tipo quantitativo sono state descritte utilizzando indici di posizione (quali la media, la mediana, il valore minimo e massimo) e di variabilità quali la deviazione standard.
- Le variabili di tipo qualitativo sono state descritte mediante frequenze percentuali e istogrammi.
- I test statistici (vedi APPENDICE-approfondimento n.2) utilizzati per valutare l'esistenza di un'associazione statisticamente significativa tra i diversi parametri presi in esame sono:

  t di Student (per confrontare il valore medio di una variabile quantitativa entro due gruppi)

  χ^2 e Fisher (per valutare l'associazione tra due variabili di tipo qualitativo)
- Le analisi statistiche sono state compiute mediante l’utilizzo del software STATA9.0.

Capitolo 9

9 RISULTATI

Per fare questo tipo di studio si è ritenuto opportuno procedere, passo dopo passo, partendo da un inquadramento più generale del problema, per arrivare, stringendo l'obbiettivo, ad un livello più approfondito di analisi.

Sono stati arruolati per lo studio 315 pazienti ipertesi e altrettanti controlli, per un totale di 630 soggetti.

Utilizzando il metodo di appaiamento descritto nel Capitolo 8 si è ottenuto che, tanto per i soggetti ipertesi quanto per i controlli, nel campione fosse maggiormente rappresentato il sesso femminile rispetto a quello maschile (56% *vs* 44%) (Illustrazione 21).

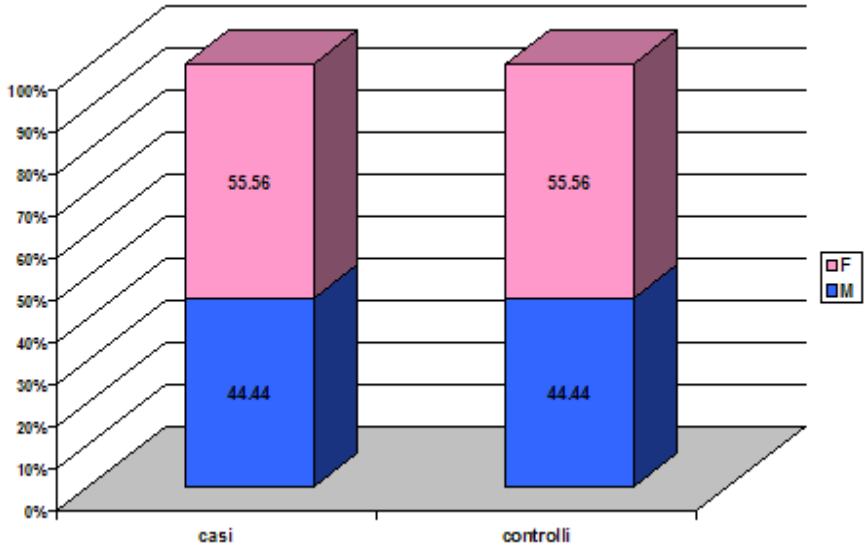


Illustrazione 21: suddivisione degli ipertesi e dei controlli in base al sesso

Confrontando la distribuzione dell'età dei soggetti ipertesi rispetto ai controlli, si nota come per i primi vi sia una maggior prevalenza di soggetti ultrasessantacinquenni (57% circa - età media 66,74 anni), mentre per i secondi la classe modale sia (45-65) anni (60% circa – età media 58,35 anni) (Illustrazione 22). Questo conferma quanto già affermato nei Metodi, e cioè che, per come è stato effettuato l'appaiamento, il gruppo dei controlli si trova ad essere più "giovane" del gruppo dei casi.

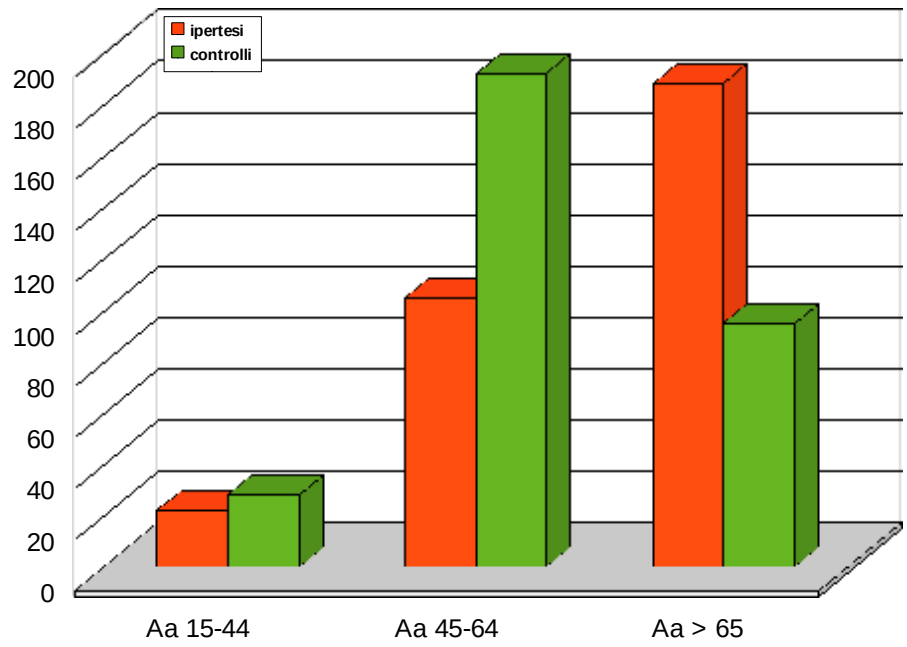


Illustrazione 22 : distribuzione dei casi e dei controlli in base all'età

9.1 NUMERO DI VISITE: CASI versus CONTROLLI

L'IPERTENSIONE fa parte di quelle patologie CRONICHE che, oggi, colpiscono più di frequente la popolazione generale e che rappresentano un continuum di alterazioni e problematiche che possono condurre a gravi complicanze, se non tenute sotto controllo. “Controllo”è la parola chiave, di fondamentale importanza, in quanto è esclusa la possibilità di una restitutio ad integrum e ciò

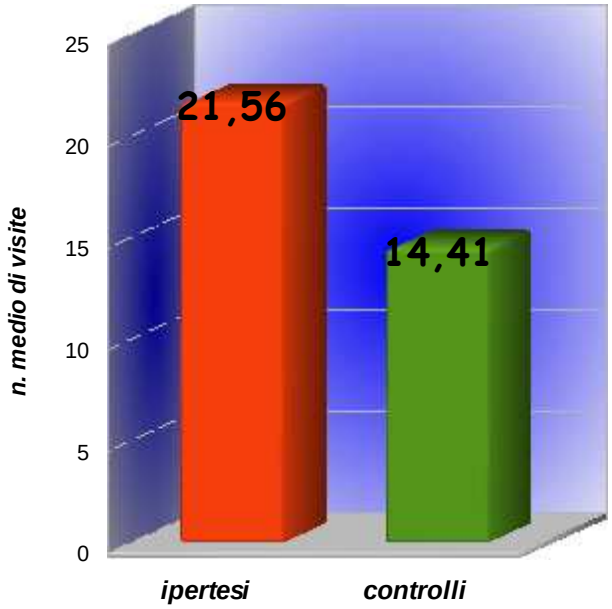


Illustrazione 23: n. medio di visite effettuate dal MMG, nell'anno 2008, su casi e controlli

che il medico può fare è monitorare il proprio paziente e nello specifico i suoi valori pressori, prescrivendo terapie adeguate ed opportune. Ovviamente tutto ciò non può risolversi nell'ambito di una sola visita, ma in un numero necessariamente superiore di incontri.

L'illustrazione n. 23 dimostra che gli affetti da ipertensione sono stati visitati, in media, 21.56 volte, rispetto alle 14.41 rilevate nei controlli.

Confrontando, poi, il numero di visite a cui sono stati sottoposti ipertesi e non, si è notato che sui primi il MMG ha effettuato un maggior numero di visite. Tale differenza è altresì risultata statisticamente significativa (Tabella 2), in quanto, eseguendo il Test *t* Student si è ottenuto un p-value <0.0001.

N° visite	media±dev.st.	range	mediana	Test	p-value
IPERTESI	21.8±14.5	(1 – 98)	19	-6.756	<0.0001
CONTROLLI	14.1±13.8	(1 – 78)	10		

Tabella 2: confronto del numero di visite effettuate dai casi e dai controlli. Nella colonna Test è riportato il valore della statistica Test t Student

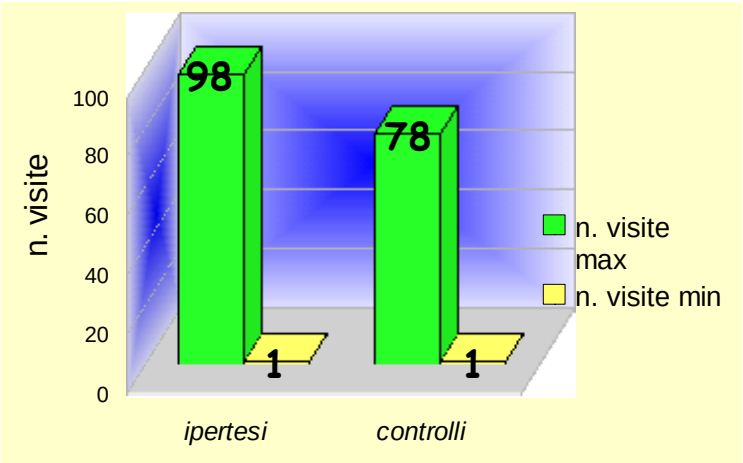


Illustrazione 24: n. massimo e minimo di visite effettuate sugli ipertesi e sui controlli

Ecco che è possibile dedurre che i soggetti affetti da patologia ipertensiva, isolata o associata ad altre comorbidità, comportano per il MMG un "carico di lavoro"maggiore.

Analizzando poi il numero medio di visite effettuate in ogni classe di età si comprende che i nati dal 1974 al 1979 in entrambi i gruppi, costituiscono per il medico il minor impegno, mentre i nati 1926-1931 richiedono maggiori cure ed attenzioni (Illustrazione 25).

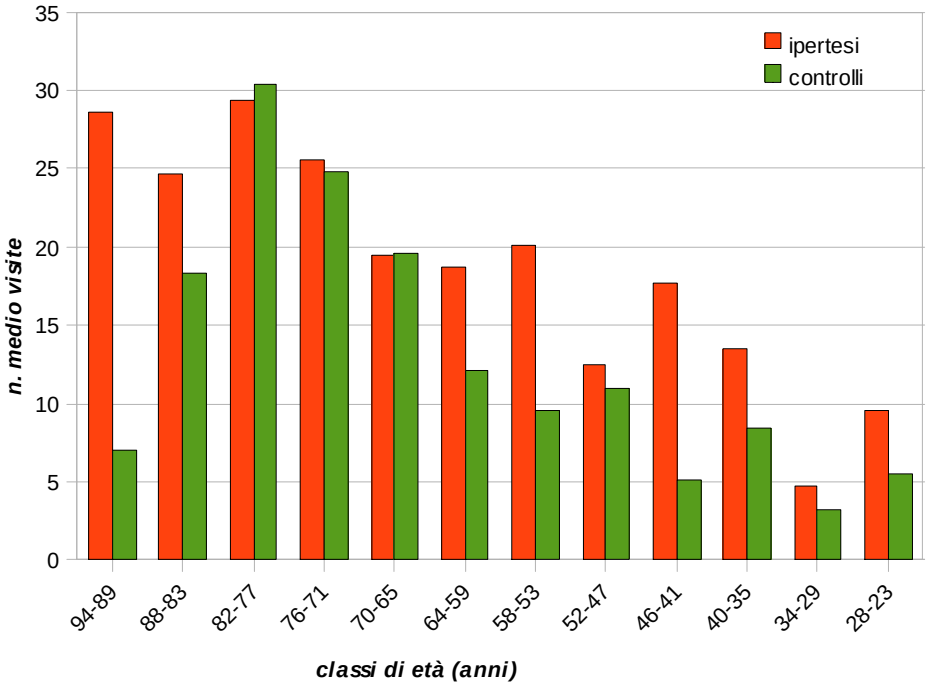


Illustrazione 25: n. medio di visite in base all'età:casi e controlli

Poiché il 57% degli ipertesi supera i 65 anni di età, è anche possibile rendersi conto che, oggi, rispetto allo scorso secolo, la popolazione è andata incontro gradualmente ad un allungamento della vita media e che quindi sta invecchiando. Ciò ha favorito, e lo favorirà sempre di più, il manifestarsi di patologie croniche, come l'ipertensione, che richiedono un controllo continuo e ripetuto nel tempo da parte del medico che **si trova, proprio** per questi motivi, a farsi carico di un impegno ed un carico di lavoro sempre maggiore.

9.2 ANALISI DEI VALORI PRESSORI NEI CASI E NEI CONTROLLI

Analizzando il numero medio di misurazioni nei casi e nei controlli, si nota che sui primi il MMG ne ha effettuato un numero superiore. Tale differenza risulta, peraltro, statisticamente significativa, in quanto eseguendo il test *t* Student si è ottenuto un p-value uguale a 0.005

N° misurazioni	media±dev.st.	range	mediana	Test	p-value
IPERTESI*	3.8±4.4	(1 – 28)	2	-2.827	**0.0050**
CONTROLLI	2.6±3.4	(1 – 26)	2		

Tabella 3: confronto del numero di misurazioni effettuate nei casi e nei controlli. Nella colonna del Test è riportato il valore della statistica Test *t* effettuato nel caso di varianze dei due non omogenee.

***Tra gli Ipertesi non si è tenuto conto di un pz con 91 misurazioni che di fatto costituiva un outlier.(impedendo cioè di ottenere risultati corretti dal test)**

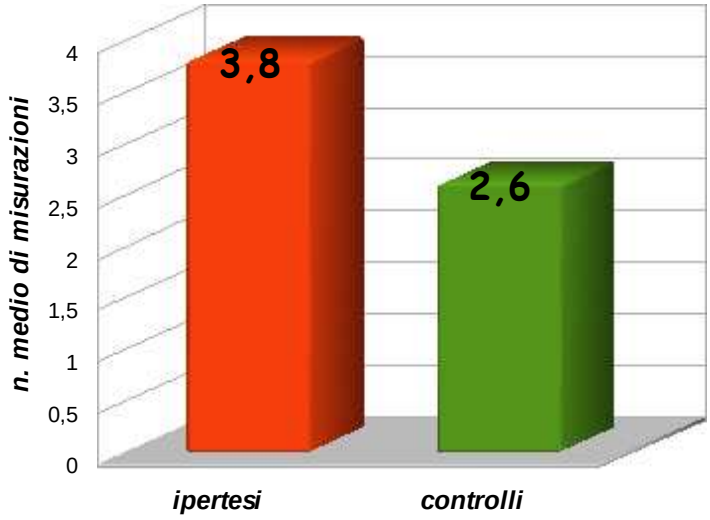


Illustrazione 26: n. medio di misurazioni pressorie effettuate su casi e controlli

La media di 3.8 rilevazioni pressorie, calcolata nei soggetti affetti da ipertensione, supera quella dei non ipertesi, che ammonta ad un valore pari a 2.6 (illustrazione n. 26) ed in particolare si è notato che il numero di misurazioni assume il suo valore minimo di 48 nei casi e di 16 nei controlli nel mese di agosto, mentre raggiunge un massimo di 108 a settembre negli ipertesi e 43 a maggio nei non affetti da ipertensione. Fino ad ora tutti i dati studiati sembrano dare conferma al fatto che, comunque, coloro che soffrono di questa patologia hanno bisogno di più cure e di attenzione da parte del loro medico e non, di certo, cosa ancora più importante, per un periodo limitato nel tempo. Questo è problema fondamentale che si andrà ad affrontare successivamente. L' “analisi dei valori pressori nei casi e nei controlli”, titolo del presente capitolo, è stata condotta in una prima fase(a), considerando la media delle pressioni (sistolica e diastolica)rilevate in ogni mese

dell'anno 2008 e in secondo momento(b), studiando i valori medi di ogni paziente, relativi allo stesso intervallo temporale.

9.2.1.a Qual è l'andamento della Pa sistolica e diastolica nei 12 mesi del 2008?

Prendendo in considerazione la MEDIA delle Pressioni (sistolica e diastolica) rilevate in ogni mese del 2008, in entrambe i gruppi risulta che:

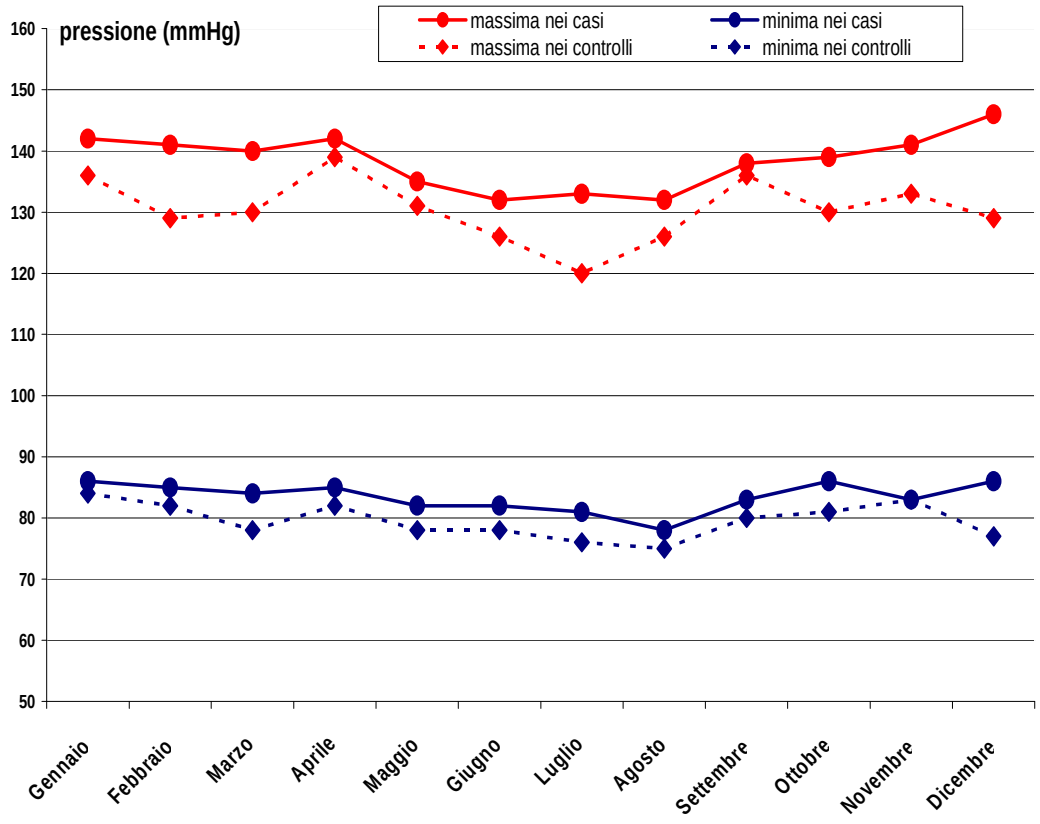


Illustrazione 27: confronto dell'andamento della pressione sistolica media massima (rosso) e minima (blu), tra i casi (linea continua) e i controlli (linea tratteggiata)

L'analisi dell'andamento pressorio temporale della Pa in ogni singolo mese del 2008 (illustrazione n. 27) mette in evidenza che, com'era facile immaginare, i valori pressori dei soggetti ipertesi sono sempre al di sopra di quelli dei controlli. Per entrambi i gruppi si nota che, dopo un iniziale decremento della Pa massima (molto più evidente per i controlli), un aumento nel mese di aprile seguito da un nuove decremento nei mesi successivi che porta i valori pressori medi al di sotto di 140 mmHg, tanto per i casi, quanto per i controlli. A partire da settembre, poi,

si nota un costante aumento della massima negli ipertesi, parallelamente ad un decremento dello Pa sistolica stessa nei controlli.

La minima, durante i 12 mesi esaminati, assume un andamento del tutto analogo, sebbene il divario tra casi e controlli sia decisamente più ridotto.

Va fatto altresì notare che la minima (Pa diastolica)in ogni mese dell'anno è al di sotto dei 90 mmHg in entrambi i gruppi. Inoltre è interessante sottolineare che nei mesi di aprile e settembre e, solo per la minima, a novembre (cambi di stagione?) si avvicinano molto a quelli dei controlli.

Il poco divario riscontrato tra i valori pressori dei soggetti ipertesi e dei controlli è quasi sicuramente dovuto al fatto che gli affetti dalla patologia ipertensiva sono sottoposti a trattamento con uno o più farmaci antipertensivi, per cui i livelli di Pa sono mantenuti in un range certamente più basso di quello che si sarebbe riscontrato, qualora nessuno dei casi avesse assunto terapia.

9.2.1.b Studio dei valori pressori medi rilevati nell'anno 2008 per ogni paziente.

Per cominciare va sottolineato che non di tutti i soggetti in esame e soprattutto dei controlli si è potuto conoscere i valori medi pressori registrati nell'anno 2008. In più va precisato che, in questi studio si è fatto riferimento alle ultime linee guida ESH-SC del 2007 circa il trattamento dell'ipertensione e la sua suddivisione in gradi.

	Pa Sistolica		**Pa Diastolica**
OTTIMALE	**< 120**	**e**	**< 80**
NORMALE	**120 - 129**	**e/o**	**80 - 84**
NORMALE ALTA	**130 - 139**	**e/o**	**85 - 89**
IPT 1	**140 - 159**	**e/o**	**90 - 99**
IPT 2	**160 - 179**	**e/o**	**100 - 109**
IPT 3	**> o =180**	**e/o**	
IPT sistolica isolata	**> 140**	**e**	**< 90**

Tabella 4: Suddivisione dell'IPT secondo le linee guida ESH-SC del 2007

Qual è il punto cruciale attorno al quale si è condotta questa analisi? Considerando quanto stabilito dalle ultime linee guida circa il trattamento dell'IPT, l'obbiettivo principale che ciascun medico deve porsi, nel momento in cui si trova di fronte ad un paziente iperteso, è quello di ridurre i valori di Pa rilevati in quel soggetto, cercando di portarli al di sotto di 140 – 90 mmHg, con o senza terapia farmacologica. Questo non significa azzerare automaticamente il RISCHIO CARDIOVASCOLARE, dato che diversi sono i fattori, al di là dell'ipertensione, che lo vanno a definire, ma ridurlo in maniera considerevole. Proprio per tale motivo si è andati a verificare (lo si farà più approfonditamente, in seguito, considerando anche il numero di comorbidità, presentate da ogni singolo individuo e le terapie eventualmente assunte) quanti dei pazienti sono rimasti, nel corso di un anno, al di sopra del CUT OFF e quanti hanno raggiunto un buon compenso sistolico e diastolico.

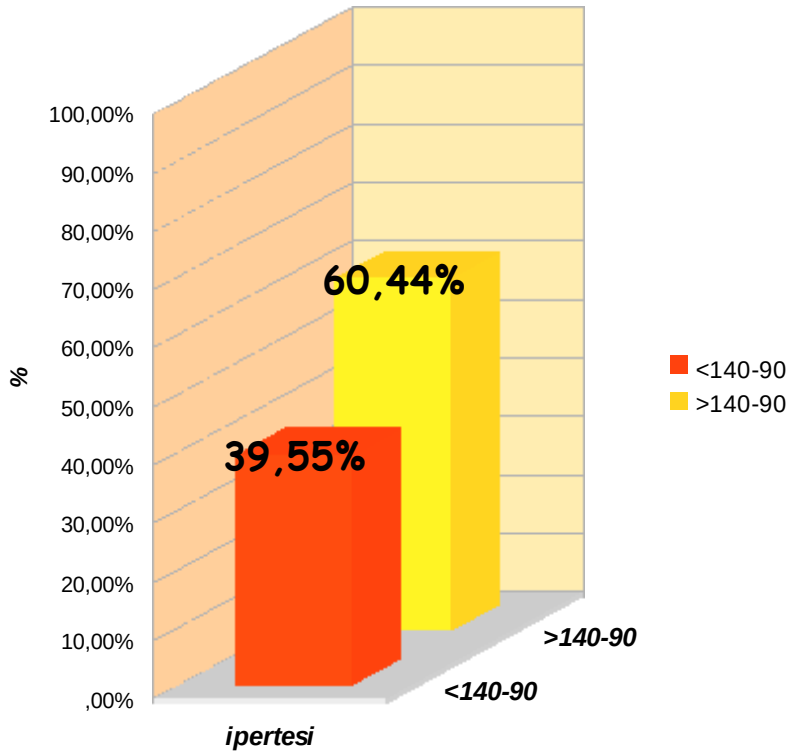


Illustrazione 28: % di pazienti ipertesi con Pa<140-90 mmHg

Risulta evidente che, fatto 100 il totale, il 60,44% dei pazienti, nonostante gli opportuni interventi farmacologici e non, messi in atto dal medico, è rimasto al di sopra dei 140-90 mmHg (illustrazione n. 28). Di questo 60,44%, il 26,66 % è affetto da IPT 1, il 9,7 % da un grado 2 e soltanto il 2,2 % da un grado 3, che corrisponde alla forma più grave, in grado di aumentare molto il rischio cardiovascolare, mentre nel 21,77 % dei casi soffre di IPT "sistolica isolata",definita così, in quanto la sistolica è > 140 e la diastolica < 90 mmHg. Suddividendo i casi in classi di età, si osserva che (illustrazione n. 29) i 4 gradi della patologia ipertensiva sono contemporaneamente rappresentati in quella del 1932-1937, dove l'IPT sistolica isolata raggiunge il suo picco e nei nati dal 1938-1943, in cui la maggior parte dei pazienti presenta un'IPT 1. Invece coloro che hanno un'età compresa tra i 59 e i 64 anni soffrono prevalentemente di IPT 2. Nei due estremi dell'istogramma, dove si collocano i più giovani e i più anziani della popolazione in esame, lo scompenso pressorio è meno frequente, anche perchè pochi sono i soggetti che vanno a comporre le rispettive classi di età.

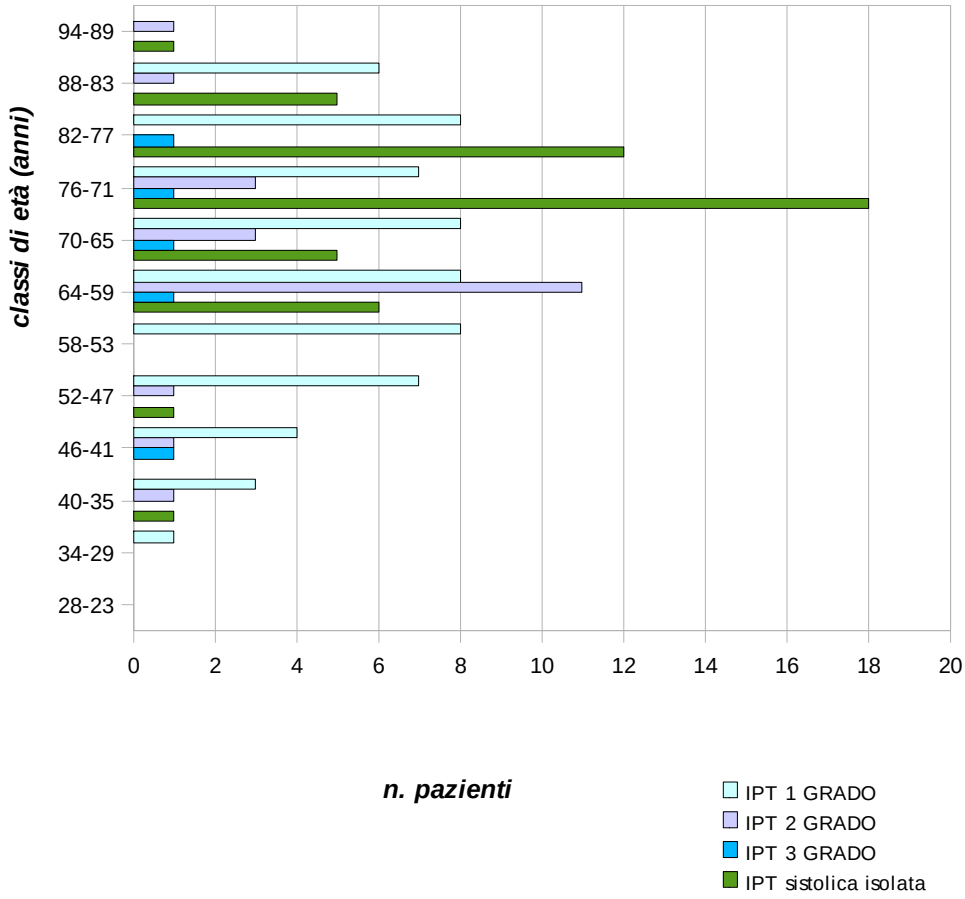


Illustrazione 29: distribuzione dei gradi dell'IPT nelle diverse classi di età

Di sicuro non è corretto pensare che un rialzo patologico della Pa sia un problema per lo più esclusivo dell'anziano, dato che si presenta anche in chi ha meno di 50 anni. Infatti è opportuno, proprio in questo tipo di soggetti, aumentare i livelli di controllo e monitoraggio, al fine di intervenire, il prima possibile, su una patologia che, essendo Cronica, non potrà far altro che peggiorare ed evolvere nel tempo. Va ricordato che l'intervento del medico non consiste soltanto nel prescrivere farmaci, ma anche nello spiegare al paziente l'influenza positiva che un adeguato stile di vita può avere sui valori pressori. Ciò permette di migliorare il controllo di tale parametro vitale, anche in coloro che si collocano al di sotto della soglia massima 140 – 90 mmHg.

Riportando il discorso alla figura n. 28, si evince che nell’anno 2008, è stato raggiunto l'END POINT, in meno della metà dei pazienti ipertesi (28.25%) tra i quali solo il 6 di età compresa tra i 71 e 82 anni hanno una pressione definibile

come OTTIMALE, 28, nati prima del 1950 sono caratterizzati da una P NORMALE, mentre la NORMALE ALTA è stata riscontrata in 60 pazienti per lo più di età compresa tra i 65 e 72 anni. Rappresentando graficamente quanto detto,

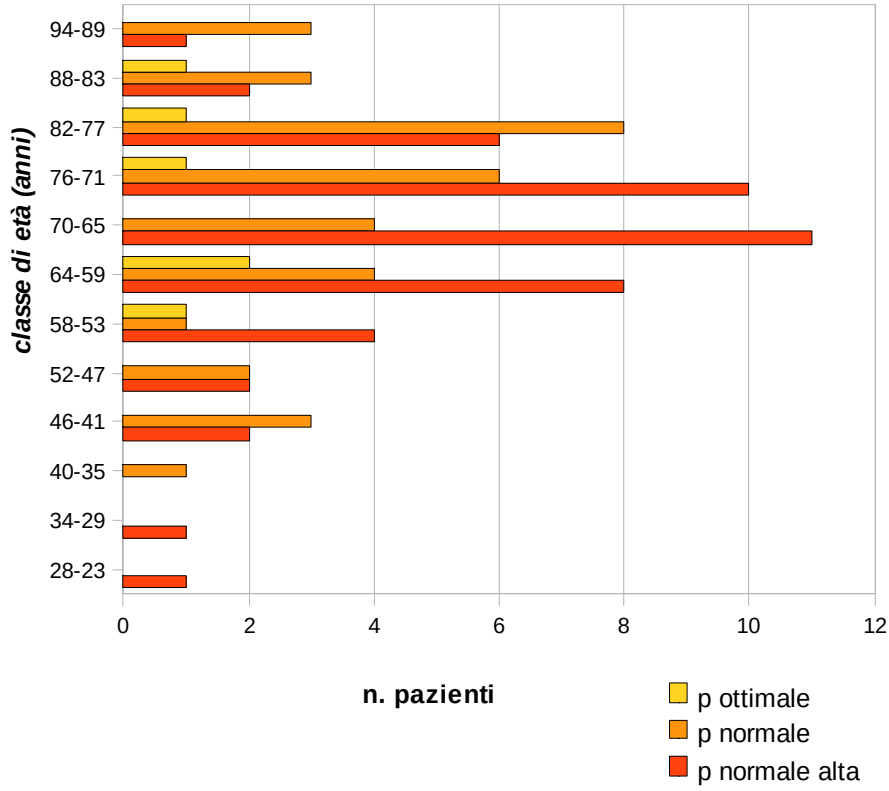


Illustrazione 30: distribuzione della pressione ottimale, normale e normale alta negli ipertesi, in base alla classe di età

è visibile in maniera netta che il miglior controllo è raggiunto nei più anziani(oltre i 50 anni). Pur non dimenticando che comunque il gruppo in studio comprende al suo interno un numero di nati oltre il 1962 decisamente inferiore rispetto a quelli di > età, va messo in evidenza che nemmeno nei più giovani (1977-1982), a differenza di quanto ci si potrebbe aspettare, si registra una Pa OTTIMALE (illustrazione n. 30).

E' chiaro, quindi, già alla fine di questo capitolo, che nel momento in cui si classifica, a seguito di una serie di valutazioni, quel paziente come iperteso, il numero di visite e di misurazioni della Pa che il medico dovrà effettuare sarà sicuramente superiore rispetto a quello relativo ad un soggetto dello stesso sesso ed età, ma non affetto da IPERTENSIONE.

Pertanto il CARICO DI LAVORO che un iperteso rispetto ad un controllo rappresenta per il medico è di certo maggiore, senza dimenticare che più il paziente è anziano, più è probabile che manifesti contemporaneamente altre patologie, definite come comorbidità, capaci di rendere più problematico e meticoloso il raggiungimento di un adeguato controllo pressorio.

9.3 E OLTRE L'IPERTENSIONE?.....ALTRI PROBLEMI!

L'ipertensione è un elemento fondamentale per calcolare il rischio cardiovascolare cui ogni singolo individuo è esposto, ma non è il solo (vedi capitolo 2.1.2 e 2.1.3), in quanto altri fattori hanno, in tale ambito, un'importanza rilevante. Per questo motivo, grazie al software Millewin, si è riusciti ad acquisire informazioni circa tutti i problemi, presentati, nel precedente anno, da ipertesi e controlli e dal totale se ne sono considerati 25, correlati in maggior e minor misura al rischio cardiovascolare, valutandone poi la prevalenza. Con l'aiuto della grafica (illustrazione n. 31) è più semplice comprendere che negli ipertesi come nei controlli ci sono COMORBIDITA' più frequenti di altre ovvero

1.infezioni delle vie respiratorie
2.ipercolesterolemia
3.depressione
4.alterata glicemia
5.microematuria
6.stenosi arterie
7.> VES
8.ATS
9.> CPK

10.sovrappeso

11.obesità

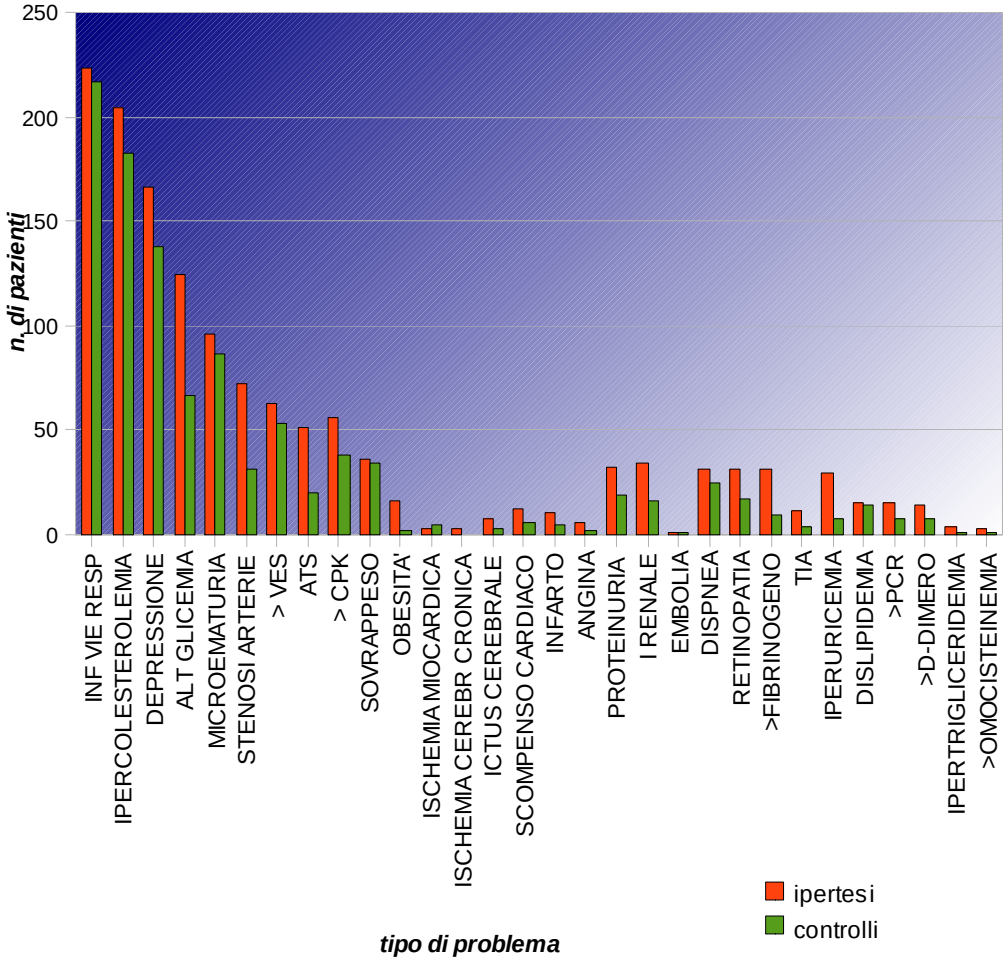


Illustrazione 31: prevalenza dei problemi:casi versus controlli

Alcune sono già state approfondite nella parte introduttiva (capitolo 2.1.2 -2.1.3).

A questo punto ci si è posti la seguente domanda:

c'è un'associazione statisticamente significativa

tra l'essere ipertesi o no

e

il problema presentato?

Per rispondere al quesito è stato necessario ricorrere all'uso di test statistici specifici ed in particolare al “test del chi quadrato”, ove applicabile e in alternativa il “test della probabilità esatta di Fisher”.(vedi APPENDICE - approfondimento n. 2).

PROBLEMI	IPERTESI N (%)	CONTROLLI N (%)	Test	p-value
INF VIE RESP	223 (70.79)	217 (68.89)	0.2713	0.602
IPERCOLESTEROLEMIA	204 (64.76)	182 (57.78)	3.2375	0.072
DEPRESSIONE	166 (52.70)	138 (43.81)	4.9839	0.026
ALTERATA GLICEMIA	124 (39.37)	66 (20.95)	25.3507	< 0.001
MICROEMATURIA	96 (30.48)	86 (27.30)	0.7727	0.379
STENOSI ARTERIE	72 (22.86)	31 (9.84)	19.5101	< 0.001
> VES	63 (20.00)	53 (16.83)	1.0566	0.304
ATS	51 (16.19)	20 (6.35)	15.2544	< 0.001
> CPK	56 (17.78)	38 (12.06)	4.0513	0.044
SOVRAPPESO	36 (11.43)	34 (10.79)	0.0643	0.800
OBESITA	16 (5.08)	2 (0.63)	11.2092	0.001
PROTEINURIA	32 (10.16)	19 (6.03)	3.6056	0.058
INSUFF. RENALE	34 (10.79)	16 (5.08)	7.0386	0.008
DISPNEA	31 (9.84)	25 (7.94)	0.7056	0.401
RETINOPATIA	31 (9.84)	17 (5.40)	4.4201	0.036
> FIBRINOGENO	31 (9.84)	9 (2.86)	12.9203	< 0.001
IPERURICEMIA	29 (9.21)	7 (2.22)	14.2593	< 0.001
DISLIPIDEMIA	15 (4.76)	14 (4.44)	0.0361	0.849
> PCR	15 (4.76)	7 (2.22)	3.0144	0.083
> D-DIMERO	14 (4.44)	7 (2.22)	2.4138	0.120
IPERTRIGLICERIDEMIA	4 (1.27)	1 (0.32)		0.373 *
> OMOCISTEINEMIA	3 (0.95)	1 (0.32)		0.624 *

Tabella 5: confronto tra problemi riportati dai soggetti ipertesi e dai controlli. Nella colonna test è riportato *est* è riportato il risultato del test chi^2 (ove applicabile) e nella colonna p-value è riportato il relativo valore di significatività statistica (ove non è stato possibile applicare il test del chi^2 è stato riportato il p-value del test esatto di Fisher)

Grazie alla tabella 5, qui sopra presentata, si possono fare osservazioni molto interessanti. Prima di tutto, ci si rende conto che, considerare semplicemente la differenza di prevalenza esistente tra i due gruppi per ciascuna comorbidità, sarebbe stato fuorviante. Basti pensare alla microematuria. Nonostante sembri che siano più soggetti, tra gli ipertesi, ad averla piuttosto che nei controlli (30,48% vs 27,30%), questa differenza non è statisticamente significativa e cioè che potrebbe essere solo un effetto del caso. Possiamo solo concludere che si nota una tendenza di questo tipo. Stesso ragionamento vale per l'aumento della velocità di eritrosedimentazione che è sì un marker di infiammazione, ma evidentemente molto ASPECIFICO e quindi non strettamente correlato all'avere la patologia IPERTENSIONE.

La situazione cambia per i casi in cui gli esami di laboratorio hanno evidenziato un aumento del fibrinogeno e della PCR (proteina C reattiva)(vedi capitolo 2.1.2-2.1.3). Anche questi parametri sono utilizzati come campanello d'allarme circa un possibile processo infiammatorio, in corso, nell'organismo di un soggetto, ma ad essi corrisponde un p-value rispettivamente < 0,001(per l'aumento del fibrinogeno)e ciò vuol dire che, in questo campione, gli ipertesi hanno, in maggior numero, un rialzo di tale marker rispetto ai controlli, e di 0.083 che definisce un'associazione borderline tra avere l'ipertensione ed un aumento della proteina C reattiva.

Un p-value rappresentativo di una significatività di associazione borderline è stato riscontrato anche per la proteinuria 80,058), il TIA (0,067) e l'ipercolesterolemia (0,072). Anche in quest'ultimo caso va notato che, anche se in apparenza il numero degli ipertesi con aumentati livelli di colesterolo sembri superiore a quello dei controlli (64,67 vs 57,78%), non è indicativo di un'associazione significativa.

I problemi associati, quindi, significativamente all'ipertensione sono (1) l'avere alterazioni della glicemia (39,37% nei casi Vs 20,95% nei controlli; p-value <0,001) e/o (2)stenosi in diversi distretti vascolari(agli arti, alle coronarie, a livello cerebrale) (22,86% Vs9,84%; p-value<0,001)e/o (3)la presenza di aterosclerosi(16,19% Vs 6,35%; p-value<0,001) e/o (4)l'aumento della Cpk(17,78% Vs 12,06%; p-value=0,044), e/o (5)l'I renale (10,79% Vs 5,08%; p-value=0,008)e/o (6)la retinopatia(9,84% Vs 5.40%; p-value=0,036) e quindi la differenza di % riscontrata tra ipertesi e controlli, per ognuno dei problemi, sopra elencati, non è solo effetto del caso. Si può dire, inoltre, che le comorbidità, qui studiate, sono fattori che, insieme ad un non adeguato controllo pressorio, vanno a definire il RISCHIO CV, cui è esposto il singolo individuo. Pertanto, fino a questo punto, si è trovata un'ulteriore conferma di quanto è già stato dimostrato in altri studi, presenti in letteratura.

9.3.1 SOVRAPPESO-OBESITA' e DEPRESSIONE: RISULTATI INASPETTATI

a) SOVRAPPESO e OBESITA'

Come è noto, il calcolo del BMI permette di fare un distinzione precisa tra sovrappeso e obesità. Se quest'ultimo, nel presente studio, ha un p-value di 0,001 ed è pertanto associato all'ipertensione in modo statisticamente significativo (cioè gli ipertesi sono più di frequente obesi dei controlli),non si può sostenere ciò per il sovrappeso.L'avere un BMI tra 25 e 29,9 Kg/m2 e l'IPT, in base ai dati a disposizione e in relazione all'intervallo di tempo considerato (pari ad un anno) potrebbe essere solo effetto del caso. In letteratura diversi studi sostengono che un incremento del peso corporeo, anche nei normotesi, è legato ad un aumento della frequenza dell'IPT. Considerando, in generale, il rischio cardiovascolare, nello studio condotto da Wilson et all è stato riscontrato che l' ↑

di 2,5 Kg di peso corporeo, durante un follw up di 16 anni, comportava un notevole peggioramento del profilo del rischio sia negli uomini che nelle donne, non solo in termini di eventi cardiovascolari, ma anche di mortalità.

Molto probabilmente la mancata significatività di associazione tra sovrappeso e valori pressori patologicamente alterati, nel nostro, è dovuta al fattore tempo. Un anno non è sufficiente, forse, per far sì che un BMI > 24.9 e < 29.9 possa esercitare un influenza negativa sulla Pa, favorendone un rialzo.

b) DEPRESSIONE

In primo luogo va osservato che, tra tutti i problemi analizzati, in termini di prevalenza, la depressione occupa il 3° posto sia negli ipertesi (52,70%) che nei controlli (43,81%), rispecchiando quanto sta succedendo nella realtà odierna. E' un disturbo sempre più diffuso nella popolazione generale e va sempre tenuto presente sia come possibile causa dei sintomi, di cui il paziente si lamenta e che lo portano ad andare dal proprio medico di fiducia, sia come una comorbidità che si presenta insieme ad altre patologie. Ancor più interessante è il fatto che, utilizzando il test del chi quadrato(di cui si è ampiamente discusso) si può concludere che l'associazione tra l'essere iperteso e depresso è statisticamente

significativa, nel senso che, nel campione in studio, sono più depressi gli ipertesi. Ha, quindi, tale patologia un ruolo nel favorire un rialzo pressorio, soprattutto i relazione al fatto che chi è depresso tende ad avere uno stile di vita, un'alimentazione, un'attività fisica non adeguata?

9.3.2 IPERURICEMIA: NUOVO FATTORE DI RISCHIO CV

La correzione dei fattori di rischio cardiovascolare è parte integrante del trattamento del paziente iperteso e assume un'importanza cruciale in quello ad alto rischio. Oltre ai fattori classici come età, sesso, diabete, fumo, dislipidemia e obesità, sono state identificate almeno un centinaio di altre condizioni che comportano un'aumentata probabilità di andare incontro a eventi cardiovascolari. Nel prossimo futuro, infatti, a causa della sempre maggiore efficacia dei trattamenti ipolipemizzanti e ipoglicemizzanti, è verosimile che il ruolo dei nuovi fattori di rischio (come iperuricemia)si accresca. Basandosi su quanto riportato in tabella n. 3, iperuricemia ha un p-value < 0,001. Cosa vuol dire?L'aumento dei livelli ematici di acido urico risulta associato significativamente, a livello statistico, con l'essere affetti da patologia ipertensiva. E' confermato quanto riportato in letteratura.

9.3.3 COMPLICANZE, CASI vs CONTROLLI

Essere un paziente ad alto rischio significa esporre il sistema cardiovascolare al verificarsi di eventi, legati ad un'alterazione del normale flusso sanguigno che, a causa di placche aterosclerotiche, stenotizzanti il vaso in cui si formano, non irrora a sufficienza un certo distretto corporeo, la cui funzione viene compromessa parzialmente o totalmente. C'è quindi una correlazione tra tutto ciò e l'essere ipertesi? Sicuramente l'ipertensione è responsabile del danno vascolare endoteliale ed innesca tutti i meccanismi che conducono alla formazione di placche, che riducono la pervietà del vaso e la quantità di emazie che giunge al di là della stenosi.

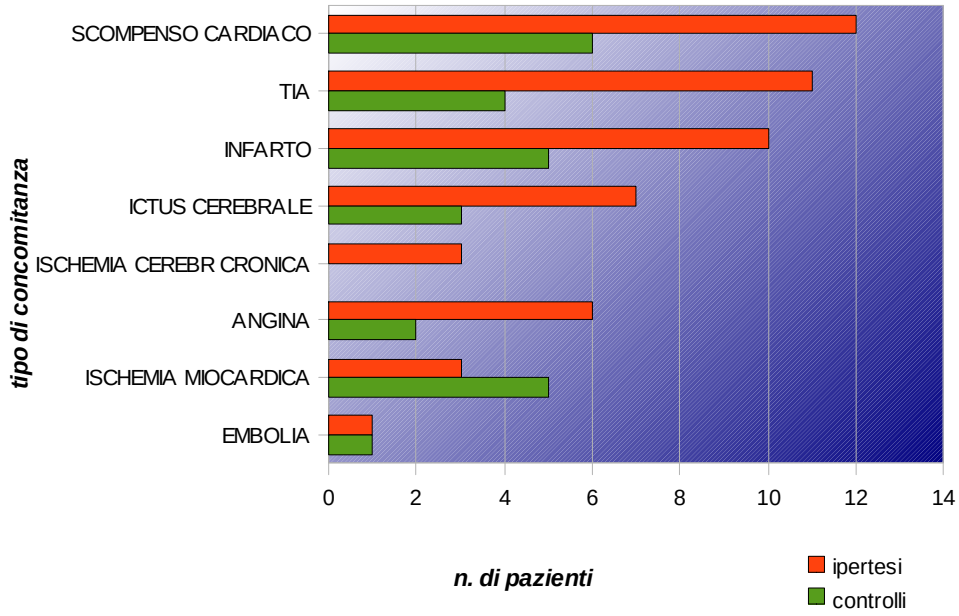


Illustrazione 32: complicanze: casi e controlli

ISCHEMIA MIOCARDICA	3 (0.95)	5 (1.59)		0.725 *
ISCHEMIA CEREBRALE CRONICA	3 (0.95)	0 (0.00)		0.249 *
ICTUS CEREBRALE	7 (2.22)	3 (0.95)		0.340 *
SCOMPENSO CARDIACO	12 (3.81)	6 (1.90)	2.0588	0.151
INFARTO	10 (3.17)	5 (1.59)	1.7073	0.191
ANGINA	6 (1.90)	2 (0.63)	2.0257	0.155
TIA	11 (3.49)	4 (1.27)	3.3463	0.067
EMBOLIA	1 (0.32)	1 (0.32)	0.0000	1.000

Tabella 6: confronto tra le complicanze riportate dai soggetti ipertesi e dai controlli. Nella colonna test è riportato il risultato del test chi quadrato(ove applicabile) e nella colonna p-value è riportato il relativo valore di significatività statistica (ove non è stato possibile applicare il test del chi quadrato, è stato riportato il p-value del test esatto di Fisher *)

Un p-value < 0,001 per ATS e STENOSI delle arterie conferma quanto detto, come anche lo 0,008 calcolato per l'insufficienza renale, una delle complicanze d'organo legate allo scompenso pressorio.

In più se per l'attacco ischemico transitorio (TIA) la significatività di associazione è border-line (p-value=0,067), manca del tutto per quanto riguardo l'ischemia miocardica, l'infarto, lo scompenso cardiaco, angina, embolia, ictus e ischemia cerebrale cronica (illustrazione n. 32 – tabella n. 6). E' strano e c'è un'incongruenza tra quanto qui rilevato e quanto si sostiene in letteratura. E' fondamentale ricordarsi che ciò che si è ottenuto non è la VERITA' ASSOLUTA, forse lo studio su un numero maggiore di pazienti avrebbe evidenziato altre associazioni significative o forse, semplicemente, il campione considerato non è troppo rappresentativo della popolazione generale.

9.3.4 QUANTI PROBLEMI HA PRESENTATO OGNI SINGOLO PAZIENTE? (casi vs controlli)

Durante la riorganizzazione dei dati, ricavati con il supporto del software millewin, relativi ai pazienti ipertesi, si è notato che rispetto al totale, soltanto 15(4,76%) pazienti, nel 2008, hanno presentato un solo problema, costituito in 14 casi dall'ipertensione e in quello rimanente da un'infezione alle vie respiratorie. Sulla base di questa osservazione si è andati a valutare quante patologie ha presentato ogni singolo paziente iperteso e non, calcolando poi il numero medio nei due gruppi in esame.

N° problemi	media±dev.st.	range	mediana	Test
IPERTESI*	6.4±2.3	(1 – 13)	6	-16.5
CONTROLLI	3.3±2.3	(0 – 16)	3	

Tabella 7: confronto del numero di problemi presentati nei casi e nei controlli. Nella colonna Test è riportato il valore della statistica Test t

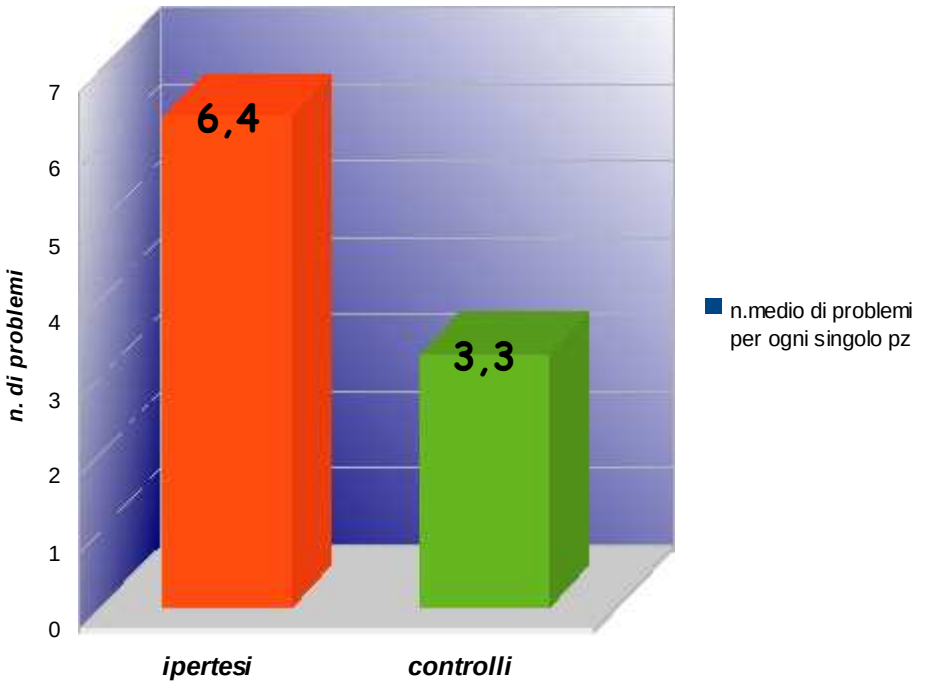
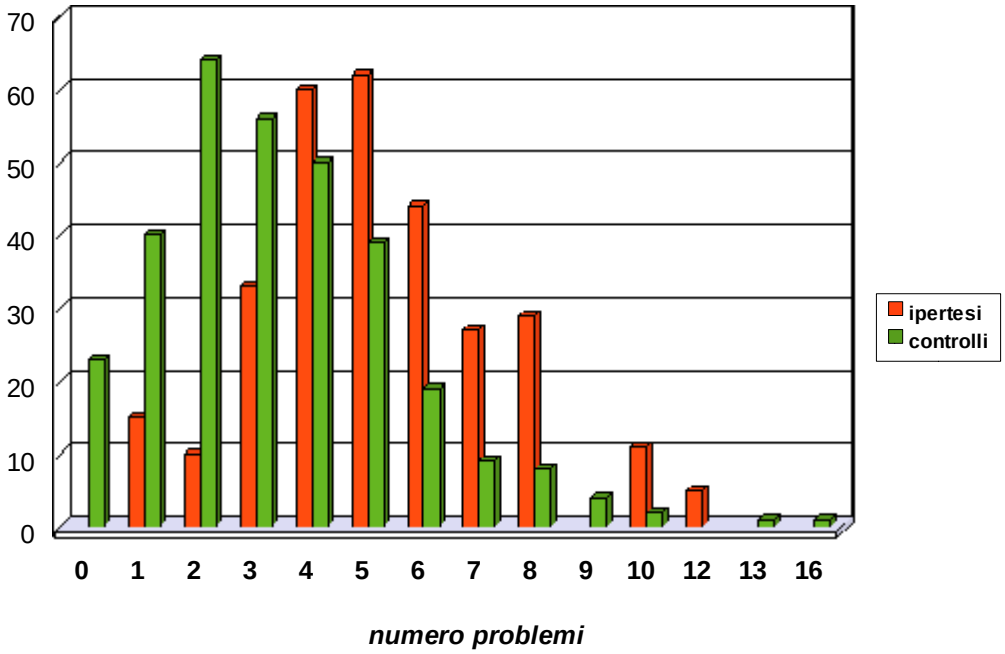


Illustrazione 33: n. medio di problemi presentato da ogni paziente



La media delle comorbidità nei controlli è pari a 3,31, influenzata dal fatto che il 38,1 % di essi (per un totale di 120) ha presentato 2 - 3 problemi, a differenza degli ipertesi, per i quali la media sale a 6,4, dato che nel 38,7% dei casi il MMG ha constatato la presenza di 4 e 5 problemi. Man mano che questi ultimi

aumentano di numero, l'insieme di coloro che li manifestano contemporaneamente diminuisce, ma i casi continuano, comunque, ad essere più numerosi dei controlli (illustrazioni n. 33-34).

9.4 ESAMI E ACCERTAMENTI

Poiché qualsiasi tipo di indagine, di routine e di tipo specialistico, ha un costo (sostenuto dal SSN in parte o totalmente a seconda che, in base a specifici requisiti relativi al reddito, al tipo d'invalidità o di patologia di quel paziente, venga riconosciuta un'esenzione parziale o totale nel sostenere la spesa sanitaria), si è deciso di proseguire il presente studio, calcolando la frequenza con cui sono stati effettuati, accertamenti, nell'anno 2008, e la spesa ad essi corrispondente.

9.4.1 QUANTI E QUALI ACCERTAMENTI.

Grazie al software Millewin, si è potuto disporre dei dati circa il numero di accertamenti eseguiti, nel 2008, dal gruppo degli ipertesi e dei controlli, ordinandoli, poi, per tipologia ed in base alla frequenza con cui sono stati richiesti. I risultati del lavoro sono rappresentati dal seguente grafico

Si nota che (illustrazione n. 35) gli ipertesi hanno eseguito, in un anno, 6934

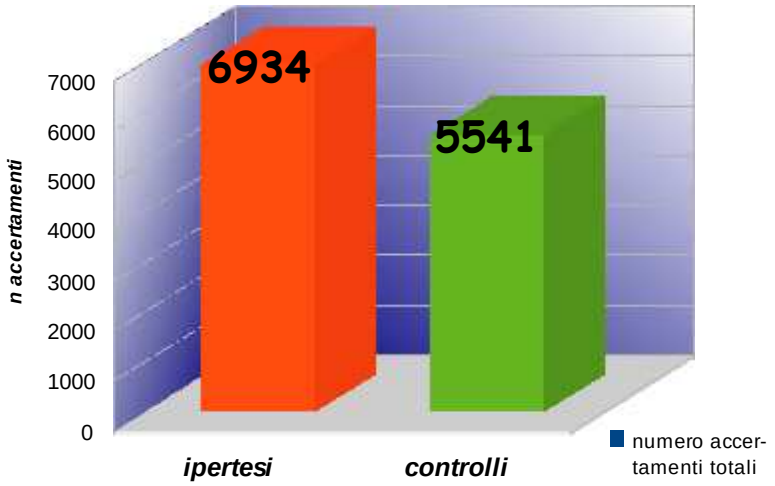


Illustrazione 35: totale accertamenti effettuati nel 2998: ipertesi vs controlli

indagini diagnostico strumentali vs le 5541 effettuate dai controlli

Andando ad analizzare la spesa totale (illustrazione n. 34) e per tipologia di esame(illustrazione n. 36)risulta nei casi uguale a 75.144 €, superando di 11.320 € quella dei non affetti da ipertensione

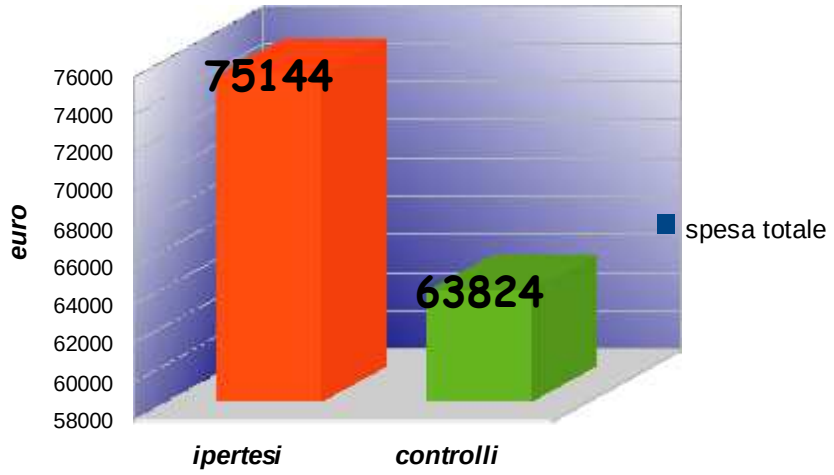
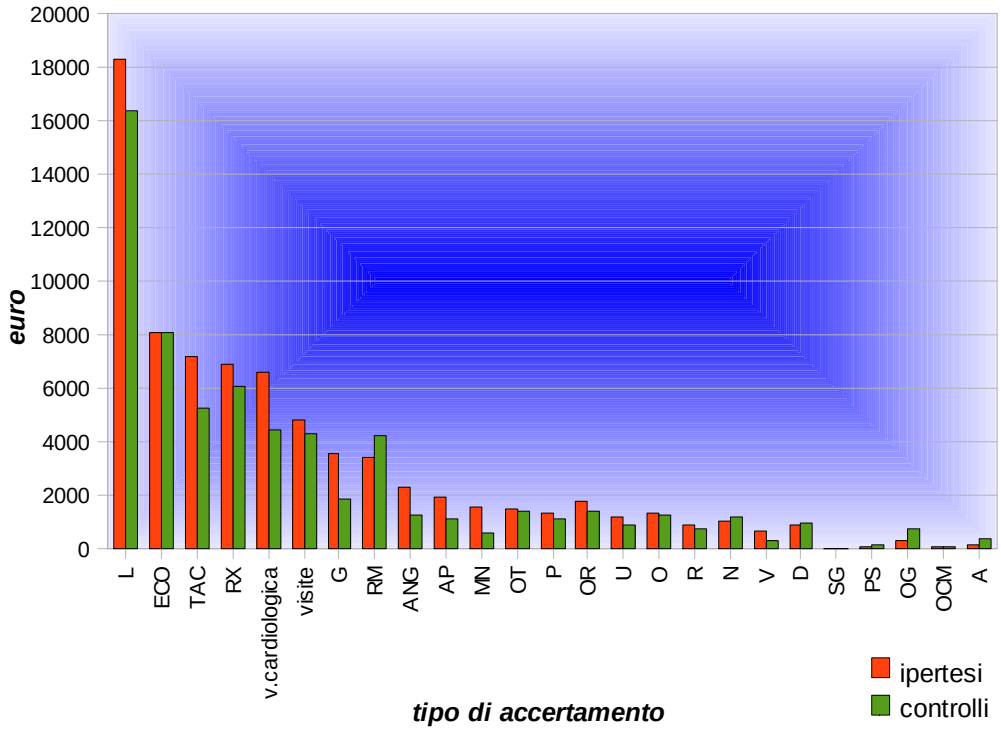


Illustrazione 36: spesa totale per accertamenti



I

llustrazione 37: spesa per tipo di accertamento

Andando a considerare gli accertamenti prevalenti nei due gruppi e la spesa si comprende che, a questo livello, la presenza dell'ipertensione esercita un'influenza non irrilevante. E' possibile vedere dall'illustrazione n. 37 che gli esami di laboratorio, TAC, RX, visite cardiologiche e gastroenterologiche, angiografie, indagini di medicina nucleare e di anatomia patologica etc sono state decisamente più richiesti negli ipertesi che nei controlli, eccezion fatta per RM ed ECO.
E' possibile comprendere, quindi, che nel momento in cui il medico è impegnato nella gestione di un soggetto iperteso, lo sottopone a quegli esami che consentono un preciso e attento monitoraggio, nel tempo, della patologia e delle complicanze ad essa correlate. Basta pensare all'ipertrofia ventricolare, indagata con l'ecocardiografia o alle placche di ATS a livello dei tronchi sovraortici, visualizzabili con l'eco-color-doppler (documentando la % di vaso ostruito dalla placca stessa).Ad eccezione di questi due esami, eseguiti, seppur in minor misura, anche nei controlli, TC-cranio-encefalo, ecocolordoppler agli arti superiori, test da sforzo, ECG Holter, TC addome completo con MdC, sono riconducibili, per lo meno in questo studio, solamente agli ipertesi e vanno ad aumentare una spesa che, esclusi ECO alle mammelle, RM spalla-braccio dx e mammografia bilaterale, tende a superare in maniera più o meno rilevante quella dei controlli.

9.5 LA TERAPIA

Rispetto al passato il numero e i tipi di farmaci che oggi si hanno a disposizione per trattare il proprio paziente, in base alla patologia diagnosticata, è aumentato in modo considerevole. Le molecole si fanno sempre più specifiche circa il loro meccanismo d'azione ed è ovvio che i costi aumentano, soprattutto per quelli di ultima generazione. Poiché la terapia farmacologica è una delle componenti principale della spesa che il SSN deve affrontare, si è approfondito questo aspetto. E' bene, prima di tutto, sapere che i farmaci vengono classificati in base al sistema ATC (vedi APPENDICE – approfondimento n. 3).

9.5.1 QUANTI E QUALI FARMACI PRESCRITTI nei casi e nei controlli?

Come era prevedibile, il numero di prescrizioni effettuate dal MMG nel 2008 negli ipertesi è stato nettamente superiore rispetto a quello riscontrato nei controlli e cioè 8548 vs 4250 (illustrazione n. 38) e la differenza, che intercorre tra i due gruppi a confronto, è

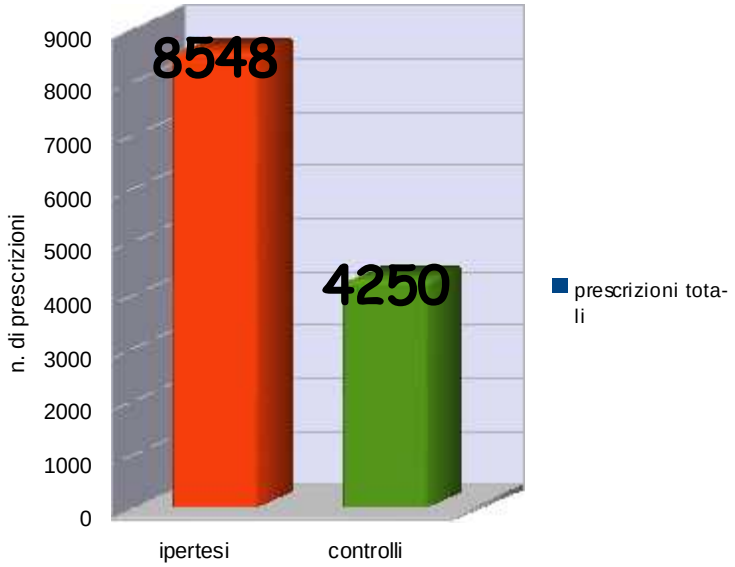


Illustrazione 38: n. medio prescrizioni effettuate dal MMG nel 2008:vasi Vs controlli

risultata ancora più rilevante analizzando la spesa totale che è stata di 86.107,5 euro per i controlli ed ha raggiunto ben 151.531 euro nei soggetti affetti da ipertensione(vedi capitolo 9.5.2). Da questi dati è già possibile rendersi conto che il paziente con rialzo pressorio patologico ha un costo nettamente superiore rispetto a chi ha una Pa sotto controllo, non solo, quindi, per accertamenti(come visto prima), ma anche e soprattutto per le terapie di cui necessita.

Andando, poi, a suddividere i farmaci prescritti in base al sistema - organo-apparato su cui agiscono si è visto che, com'era prevedibile, i farmaci identificati dal sistema ATC con la lettera “C -sistema cardiovascolare”, sono, senza alcun dubbio, quelli più prescritti negli ipertesi (nel 47,03% dei casi), seguiti poi da quelli che agiscono sull'apparato digerente (17,22%) e su sangue ed organi

emopoietici(87.74%). Ci sono, però, due aspetti che meritano un commento più approfondito.

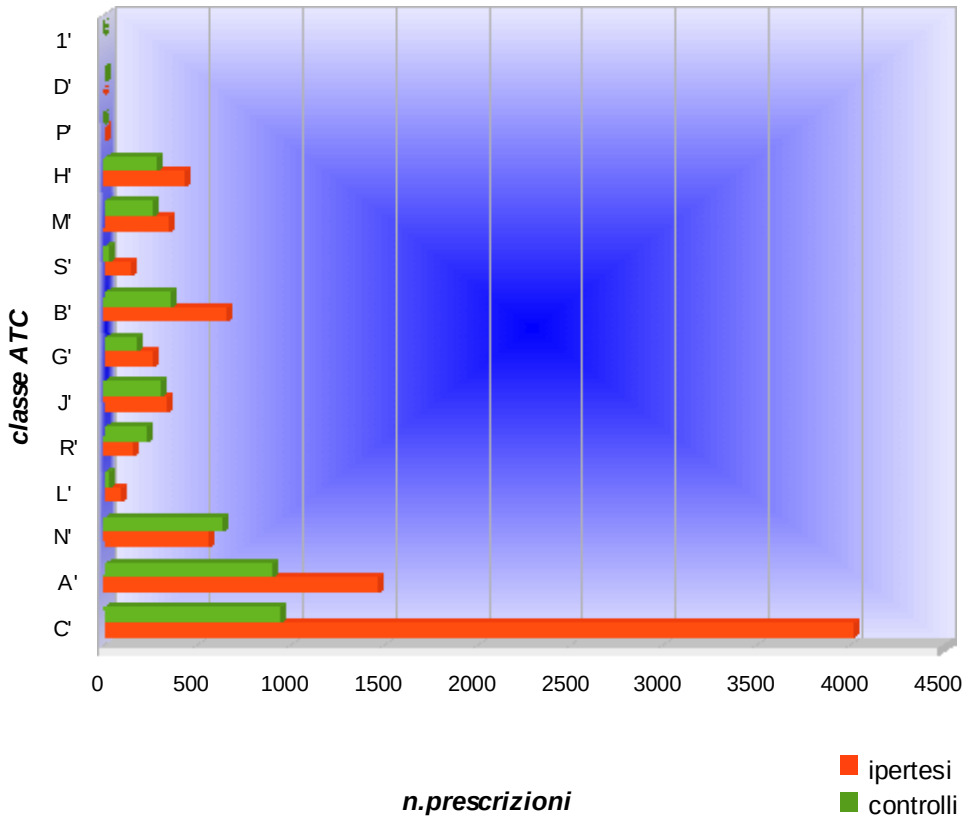


Illustrazione 39: n. di farmaci prescritti :casi vs controlli

Dall'osservazione del grafico(illustrazione n. 39), prima di tutto, le prescrizioni fatte dal MMG, nel corso dell'anno 2008, per ciascuna classe ATC, sono sempre numericamente superiori negli ipertesi rispetto ai controlli, con una differenza netta per la classe “C”(4.020 nei casi Vs 949 nei controlli), “A”(1.472 Vs 906), “B”(662 Vs 366) e meno considerevole negli altri casi. Il fatto che ci sia un'associazione significativa tra l'avere l'ipertensione e un'alterazione della glicemia spiega perchè la classe di farmaci identificata dalla lettera H, comprendente anche l'insulina, sia più prescritta negli ipertesi (437 Vs 295).

Inoltre dall'analisi dei dati è risultato che il numero complessivo degli antimicrobici dati agli ipertesi è di 348, superiore, quindi, a quello calcolato in chi non ha l'IPT(340). Supponendo che una delle possibili cause di tale differenza

fosse la presenza o meno di BPCO, si è calcolato, in entrambe i gruppi, la % di pazienti affetti da questa patologia ed è si è visto che è stata diagnosticata nel 19,7% degli ipertesi e nel 10,5% dei non ipertesi.

	N (%)	Test	p-value
IPERTESI	62 (19,7)	10,425	0,001
CONTROLLI	33 (10,5)		

Tabella 8: confronto tra soggetti ipertesi e i controlli affetti da BPCO. Nella colonna test è riportato il risultato del test del chi quadrato e nella colonna p-value è riportato il relativo valore di significatività statistica

Applicando il test del chi quadrato si è ottenuto un p-value=0,001 e ciò dimostra che, nel campione in studio, c'è un'associazione statisticamente significativa tra l'essere iperteso e avere la BPCO. Pertanto la maggiore somministrazione di antibiotici nei casi potrebbe essere dovuta al fatto che essi soffrono di più di broncopneumopatia cronica ostruttiva rispetto ai controlli.

In quest'ultimi sono due, invece, le classi di farmaci più prescritte e cioè quelli utilizzati per i disturbi dell'apparato respiratorio”R”(233 nei controlli vs 162 negli ipertesi) e del sistema nervoso “N”(233 vs 162)e proprio sugli ultimi è opportuno riflettere più a fondo. Bisogna ricordare che, nel capitolo relativo ai problemi presentati dai pazienti in studio, si è notato che in molti (sia casi che controlli) era stata riscontrata la patologia “depressione”, ma che, soprattutto, in base al test del chi quadrato, c'era un'associazione statisticamente significativa tra l'essere ipertesi e l'essere depressi.

Perchè, allora, i farmaci “N” (che agiscono sul SN) sono meno prescritti nei pazienti che soffrono di ipertensione e, di conseguenza, la spesa relativa ad essi di 11391,88 euro è inferiore a quella dei controlli che è uguale a 16904,72 euro (illustrazione n. 42)? Sembrerebbe una contraddizione , ma in realtà non lo è. E' già stata ribadita, più volte, la complessità che caratterizza il paziente iperteso che presenta spesso in contemporanea altri problemi e sviluppa complicanze correlate alla patologia di base. Far scendere la Pa sistolica e/o diastolica, al di sotto della

soglia 140-90 mmHg, diventa, quindi, molto più difficile e spesso, per raggiungere questo obbiettivo è necessario somministrare un certo numero di farmaci; e la compliance del paziente? Sicuramente viene messa a dura prova, in quanto una politerapia implica attenzione ai dosaggi, agli orari e alle modalità di assunzione (sono alcuni dei motivi che fanno sì che in molti casi si abbandoni la terapia).Somministrare, pertanto, un ulteriore farmaco, nello specifico capace di agire sul sistema nervoso, potrebbe mettere a rischio o compromettere l'aderenza al trattamento da parte del paziente stesso. Ciò, molto probabilmente, spiega il motivo per cui i farmaci "N" siano prescritti di meno in chi a l'IPT, mentre nei controlli si collocano al secondo posto sia per quanto riguarda il numero di prescrizioni sia per quanto riguarda la spesa (vedi APPENDICE: approfondimento n. 4).

9.5.2 SPESA PER ATC: casi vs controlli

Sommando semplicemente il denaro speso per terapie nel 2008, e calcolando la spesa pro capite si sono ottenuti i seguenti risultati

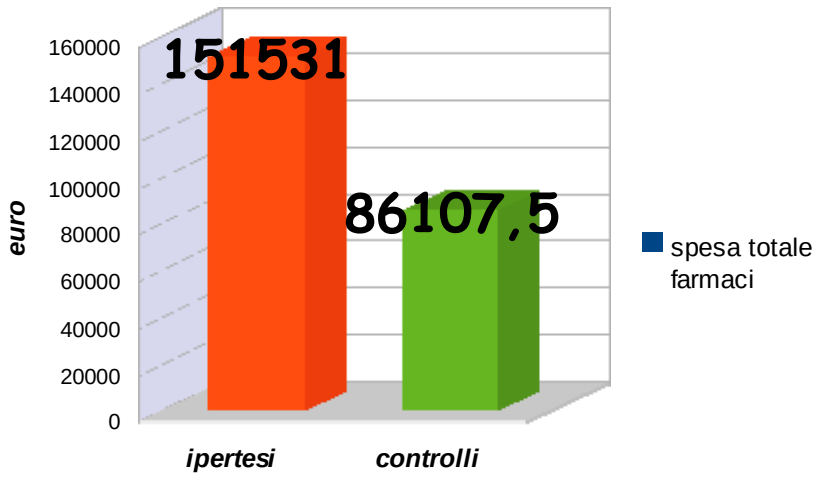


Illustrazione 40: spesa totale per farmaci nell'anno 2008: casi vs controlli

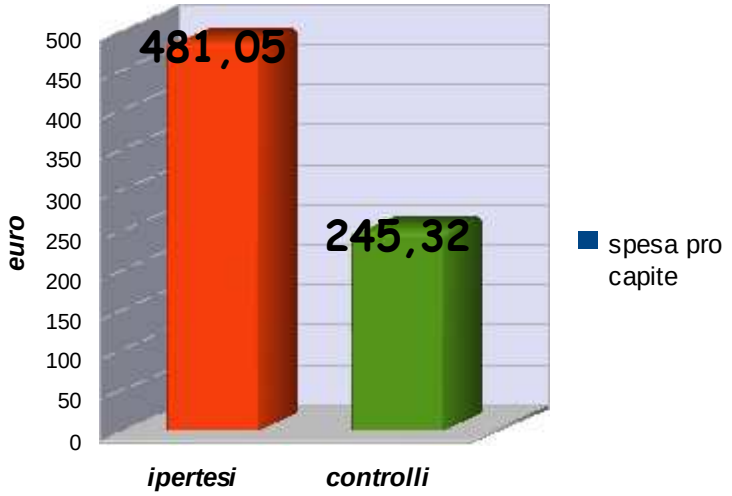


Illustrazione 41: spesa pro capite negli ipertesi e nei controlli

Dall' illustrazione n. 40, si può dedurre che gli affetti da ipertensione hanno speso ben 151.531 euro, valore di per sé elevato, ma che acquista un significato di rilevante importanza se confrontato con gli 86.107,5 euro, spesi nello stesso anno dai controlli. La differenza tra le due cifre è di ben 65.424 euro. La situazione non cambia calcolando la spesa pro-capite che risulta, nei soggetti con alterata Pa, uguale a 481,05 euro, superando di 235,73 euro, quella relativa ai non affetti dalla patologia ipertensiva (illustrazione n. 41). Sulla base di questi dati, non c'è dubbio che il paziente iperteso abbia un costo maggiore rispetto a chi non lo è, sia per gli accertamenti eseguiti che, soprattutto, per le terapie assunte.

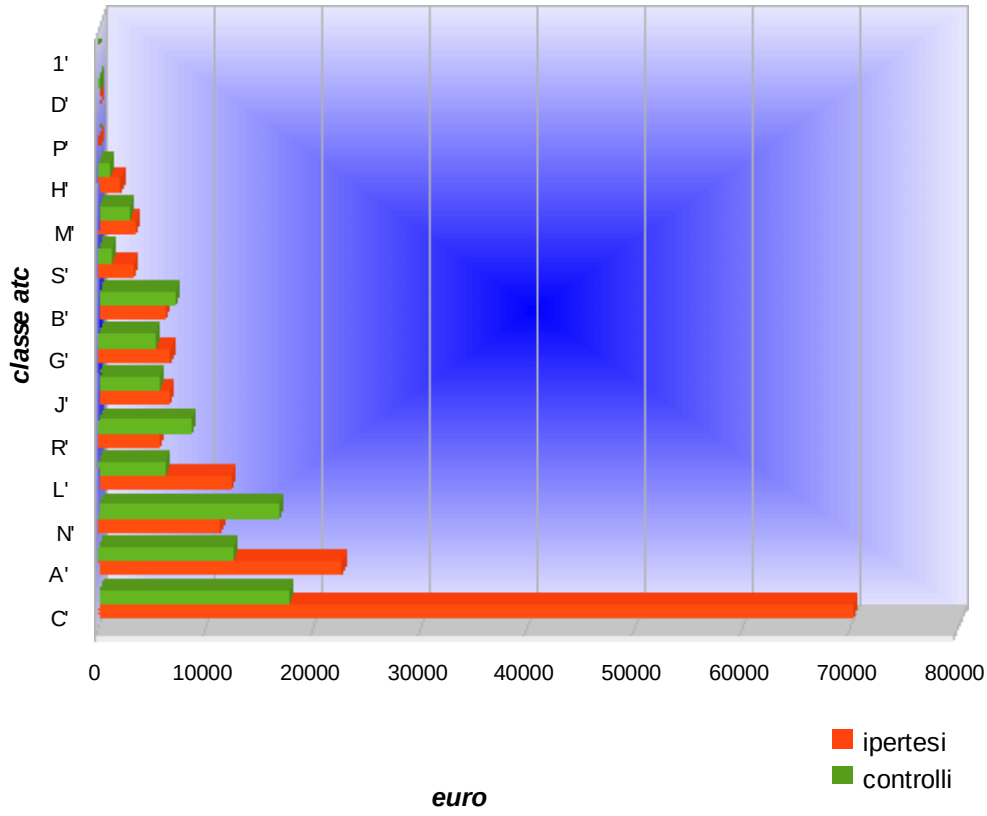


Illustrazione 42: spesa per classe ATC di farmaco negli ipertesi e nei non ipertesi

Si è deciso poi di suddividere la spesa totale, di cui si è prima discusso, in base alla classe di farmaco (secondo il sistema classificativo ATC) e, osservando il grafico (illustrazione n. 42), ci si rende conto che viene seguito di pari passo l'andamento descritto circa il numero di prescrizioni effettuate dal MMG nell'anno 2008. Fanno eccezione quelli che agiscono sul sangue ed organi emopoietici “B”, per i quali si spende di più nei controlli, nonostante siano prescritti in misura maggiore negli ipertesi. Poiché l'ipertensione è una delle patologie tipiche del sistema cardiovascolare, era prevedibile che le molecole, capaci di agire su di esso, rappresentassero negli ipertesi, la parte più cospicua della spesa sostenuta nel 2008. Infatti, rispetto al totale di 151.531 euro, 70.305 euro sono stati spesi per la classe “C”, scendendo a 22.716,48 euro per la classe “A” (apparato digerente), nonostante sia al secondo posto per numero di prescrizioni.

Si può concludere, sulla base dei dati analizzati, che il paziente iperteso, non solo, rappresenta, per il medico, un maggior carico di lavoro, ma ha anche un COSTO

nettamente superiore a chi non ha questa patologia, sì per le indagini diagnostico-strumentali cui viene sottoposto, ma soprattutto per la terapia prescritta, per raggiungere un miglior controllo pressorio.

9.6 IPERTESI E FARMACI ANTIIPERTENSIVI

E' ormai noto che, di fronte all'ipertensione, ben 7 sono i farmaci a cui può ricorrere il medico, per cercare di migliorare il controllo pressorio nei pazienti in cui è patologicamente alterato ovvero

1. Ca antagonisti
2. Diuretici
3. Ace-i
4. Sartani
5. β-bloccanti
6. Antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi
7. Vasodilatatori

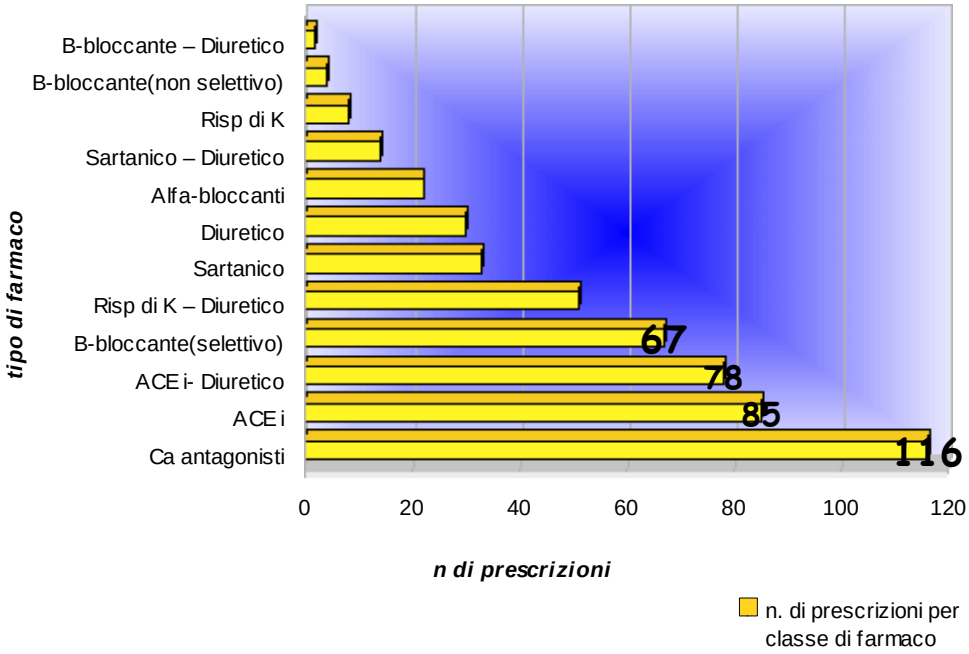


Illustrazione 43: n. di prescrizioni delle varie classi di farmaci antipertensivi effettuate nel 2008

Andando a calcolare il n. di prescrizioni effettuate nell'arco del 2008 si è ottenuto il seguente qui sopra graficamente riportato.

La classe dei Ca-antagonisti è quella più utilizzata dagli ipertesi, considerati in questo studio, con 116 prescrizioni, seguita poi da quella degli ACE-inibitori, ACE-inibitori+diuretico, β-bloccanti e risparmiatori di K+diuretico, 85, 78 e 67 volte (illustrazione n. 43).

Poiché secondo le linee guida del 2007, ancora oggi, non si possono fare delle considerazioni circa la maggiore o minore efficacia dei farmaci antipertensivi, in quanto molti sono i fattori che influenzano la loro azione, si è pensato che fosse più interessante vedere quanti dei 315 pazienti ipertesi sono stati trattati con una mono o poli farmacoterapia e raccogliendo i dati si è potuto osservare che nell'85.71% dei pazienti ipertesi si è cercato di ridurre la Pa con un trattamento di tipo farmacologico (Illustrazione n. 44).

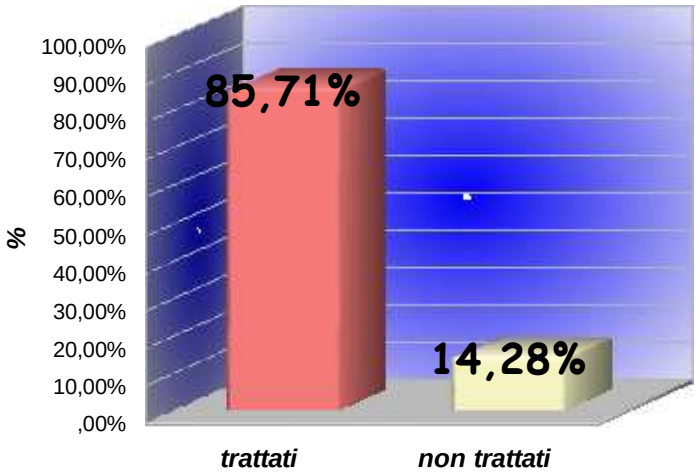


Illustrazione 44: % di pazienti ipertesi trattati e non

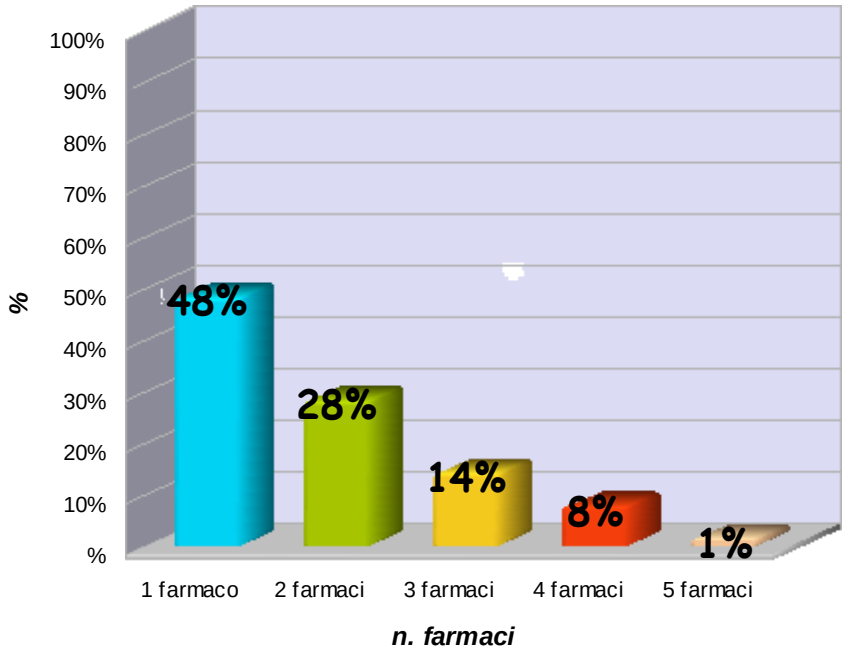


Illustrazione 45: % di pazienti trattati con uno o più farmaci

Di questi il 48,15% è stato trattato in monoterapia, il 28,15% con una duplice terapia, il 14,10% con 3 farmaci, il 7,78% e 1,48% rispettivamente con 4-5 farmaci (illustrazione n. 45).Si può presupporre, quindi, che durante lo scorso anno si è preferito usare, ovviamente nei casi dove è stato possibile, una terapia basata soprattutto su 1 – 2 farmaci, aggiungendone altri, nel momento in cui il controllo della Pa è stato più complesso. Sapere ciò non basta. In qualsiasi altra patologia cronica è basilare conoscere sì la terapia prescritta, precisandone i principi attivi utilizzati, le dosi, le modalità di somministrazione etc, ma soprattutto la sua efficacia, valutabile, ovviamente non nell'immediato, ma nel corso di un certo periodo di tempo.

Per quanto riguarda l'ipertensione qual è l'END-POINT che si dovrebbe raggiungere per ritenere un trattamento più efficace di un altro che, magari, è meno costoso?

La risposta è semplice, “ovvia”. L’obbiettivo è quello di abbassare la Pa, portandola al di sotto dei 140 – 90 mm Hg. Per questo motivo si è andati a vedere chi, dei pazienti in mono e poli farmacoterapia, sulla base dei valori pressori medi, ha raggiunto un compenso sia per la massima che per la minima, chi per una delle due e chi, invece, è rimasto in una condizione di scompenso pressorio completo e si è ottenuto quanto segue.

	Nessun compenso n (%)	Compenso diastolica n (%)	Compenso sistolica n (%)	Compenso entrambe n (%)	Tot.
Farmaci 1	19 (22.09)	25 (29.07)	5 (5.81)	37 (43.02)	86
Farmaci 2	15 (23.81)	24 (38.10)	4 (6.35)	20 (31.75)	63
Farmaci 3	6 (18.75)	8 (25.00)	3 (9.38)	15 (46.88)	32
Farmaci 4	7 (35.00)	6 (30.00)	1 (5.00)	6 (30.00)	20
Farmaci 5	1 (25.00)	2 (50.00)	0 (0.00)	1 (25.00)	4
Tot.	48 (23.41)	65 (31.71)	13 (6.34)	79 (38.54)	205

Fisher' exact test p-value: 0.871

Tabella 9: calcolo del numero e % dei pazienti relativo al controllo pressorio ottenuto con la terapia. Nella tabella n corrisponde ai valori assoluti, (%) alle % e Tot ai totali di riga e di colonna

Analizzando i valori assoluti presenti nella prima riga della tabella 9, si vede che ci sono 19 soggetti che hanno 1 farmaco e nessun compenso, 25 soggetti che hanno 1 farmaco e compenso diastolico, 5 hanno un farmaco e compenso sistolico ed infine 37 hanno un farmaco e compenso per entrambe.
Analizzando le % presenti nella prima riga della stessa tabella si vede che tra tutti gli 86 soggetti che hanno Farmaci 1, il 22.09% ha nessun compenso, il 29.07% ha compenso per la diastolica, solo il 5.81% ha compenso per la sistolica e il 43.02% ha compenso per entrambe. (ciò vale per il resto della tabella)
La riga Tot. invece indica che IN TUTTO (cioè su tutti i 205 soggetti trattati e di cui conosco i valori pressori) il 23,41% ha nessun compenso, il 31,71% ha compenso per la diastolica, solo il 6,34% ha compenso per la sistolica e il 38,54% ha compenso per entrambe.

Concentrandosi sui pazienti che hanno raggiunto l'end-point, si è creato il seguente grafico,

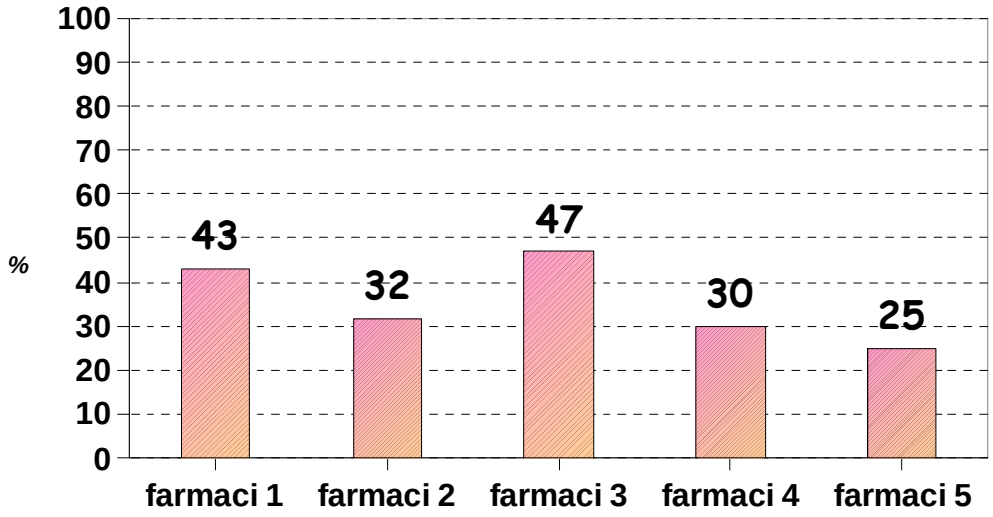


Illustrazione 46: % di pazienti con Pa <140-90 mmHg in base al numero di farmaci assunti

da cui si nota che il 47% dei pazienti trattati con 3 farmaci ha raggiunto un buon compenso pressorio, avendo, quindi, una Pa <140-90 mmHg e che ciò è avvenuto nel 43% degli ipertesi in monoterapia, nel 32% e 30% dei trattati rispettivamente con una duplice e triplice terapia ed infine nel 25% di coloro che hanno assunto 5 farmaci(illustrazione n. 46). Si sarebbe portati a dire che il trattamento basato su tre farmaci sia stato il più efficace, ma per verificare un'eventuale ed effettiva associazione tra il numero di farmaci assunti e il compenso pressorio raggiunto si è applicato il test statistico di Fisher.

Avendo ottenuto un p-value = 0.871, si può affermare che non vi è associazione statisticamente significativa tra n. farmaci e compenso. Non si può stabilire, quindi, quale sia il tipo di terapia più efficace nel controllo della Pa, né si può sostenere che per portare i valori pressori sotto i 140 – 90 mmhg sia meglio dare 3 farmaci piuttosto che uno.

A tal proposito va ricordato che, secondo le linee guida del 2007, ancora oggi, non si possono fare delle distinzioni di > o < efficacia dei farmaci antipertensivi, in quanto molti sono i fattori che influenzano la loro azione.

Per questo motivo, dato che i farmaci hanno un costo, si è pensato di confrontare mono e polifarmacoterapia (2-3-4-5 farmaci) sulla base della spesa totale e pro capite ad esse corrispondente.

Illustrazione 47: spesa totale in base al n. di farmaci assunti dal paziente

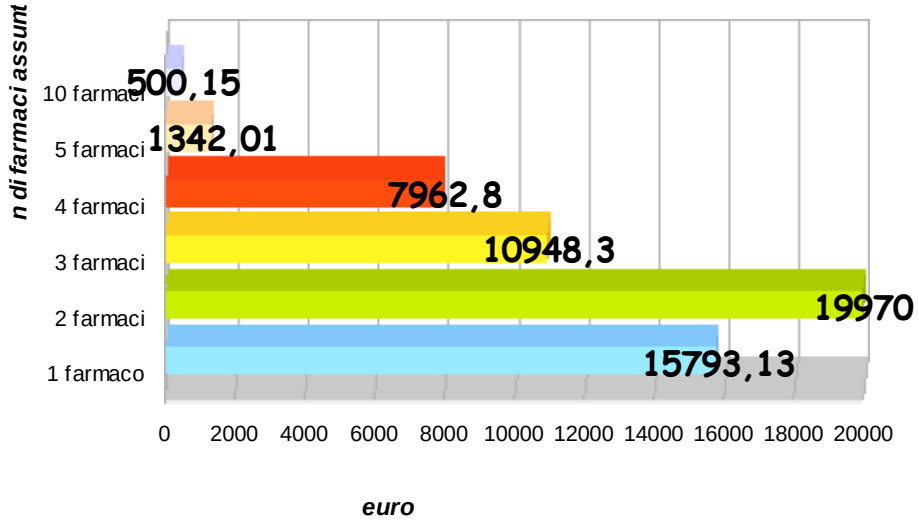
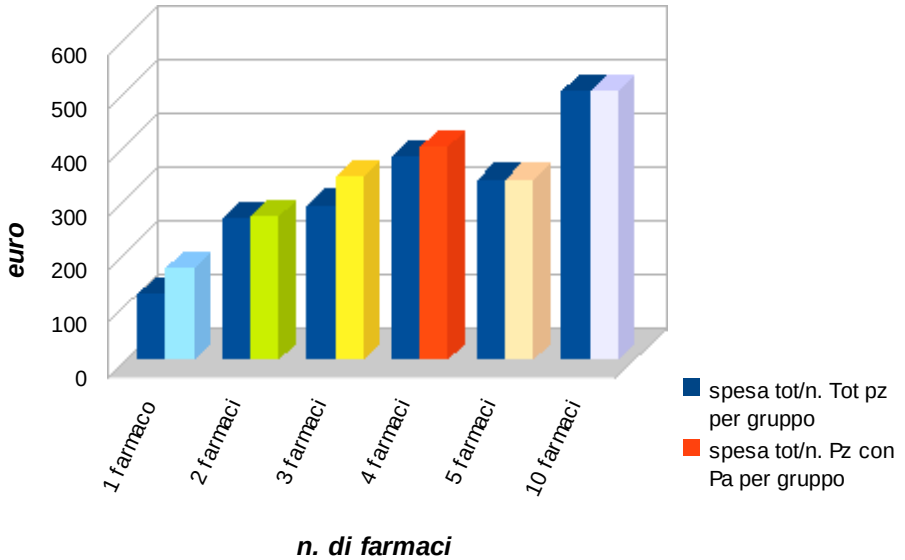


Illustrazione 48: spesa pro capite in base al numero di farmaci assunti dal paziente



Analizzando attentamente i due grafici(illustrazione n. 47 - 48), ci si rende conto che, qualora si fosse considerato solamente il n. 47, si sarebbero tratte delle conclusioni non veritiere e cioè che il trattamento con 3 farmaci sia il meno costoso rispetto a quello basato su due (nell'istogramma associato alla maggior spesa) e alla mono terapia. In realtà, la situazione si capovolge nel momento in cui si va a calcolare la spesa pro-capite, dividendo cioè il totale di euro relativa a ciascun gruppo per il numero di pazienti che lo compone. Somministrando 3 farmaci la spesa pro capite, relativa al 2008, è di 288,11-342,13 euro (a seconda che si divida per il totale dei soggetti che compone ognuno dei 5 gruppi o per il numero relativo a quelli di cui si conosce la Pa media massima e minima), e quindi supera di oltre due volte i 121,49 -169,82 euro spesi dagli ipertesi trattati con monoterapia.

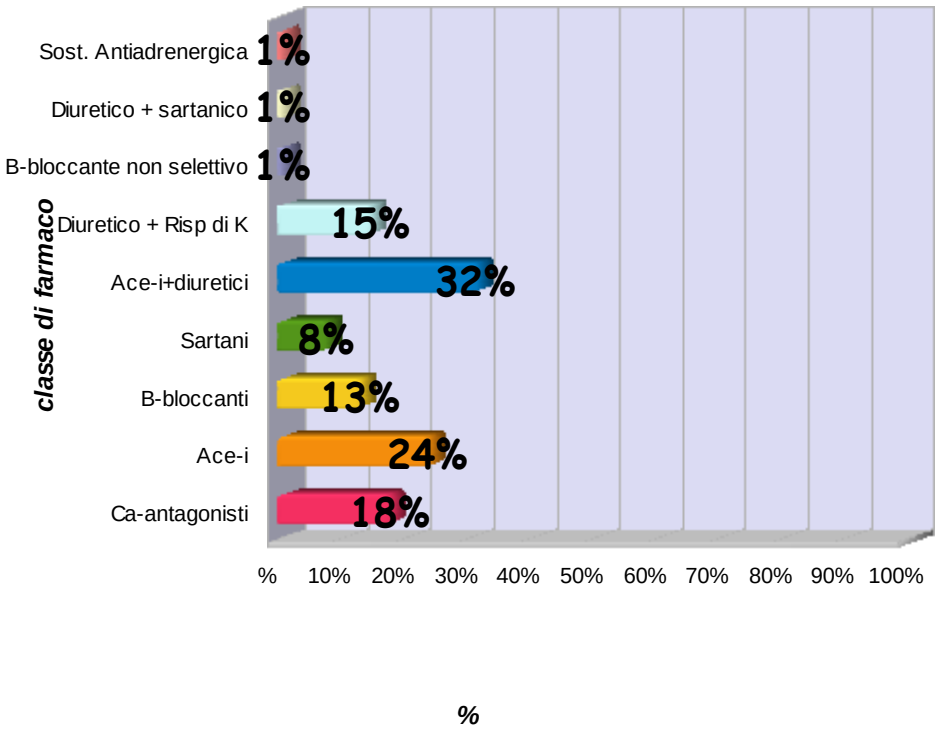


Illustrazione 49: % delle classi di farmaci antipertensivi usati nei pazienti trattati con una monoterapia

Quale classe di farmaci è stata più utilizzata in mono terapia?

Dallo studio dei dati risulta che il 18% e il 24% dei pazienti è stato trattato rispettivamente con Ca-antagonisti (che risultavano, invece, i più prescritti

considerando il totale dei soggetti in terapia) e Ace-i, mentre si raggiunge un massimo di 32% di casi in cui si è ricorso all'utilizzo di Ace-i+diuretici(illustrazione n. 49) Si presuppone, pertanto, che la presenza di 2 principi attivi ovvero Ace-i e diuretico in un solo farmaco, sia stata la soluzione ritenuta migliore, per combattere la patologia “ipertensione”, in quanto permette da una parte di diminuire i valori di Pa con due meccanismi d'azione diversi che agiscono in contemporanea e dall'altra di migliorare la compliance del paziente. Assumere, infatti, una sola “pastiglia” è sicuramente meno impegnativo che ingerirne 5, presumibilmente a dosaggi ed orari diversi.

9.7 QUANTI SONO, QUINDI, SOTTO I 140-90 mm Hg IN TRATTAMENTO?

Su 315 ipertesi 270 sono in trattamento e dei 205 di cui si conoscono i valori pressori, solo 38,53%, quindi molto meno della metà, nell'arco dell'anno 2008, ha ottenuto, grazie alla terapia, un buon compenso pressorio sia per la Pa sistolica che diastolica, il 61,46% (126) è comunque rimasto al di sopra della soglia consentita sia per la massima che per la minima o per una delle due (illustrazione n. 50). Avere il 38,53% dei pazienti in compenso pressorio è, effettivamente, rispetto al totale, ancora troppo POCO. Resta, pertanto, il fatto che una buona parte di coloro che soffrono di ipertensione non è tenuta sotto controllo ed è pertanto esposta ai danni e alle complicanze che l'ipertensione porta con sé.

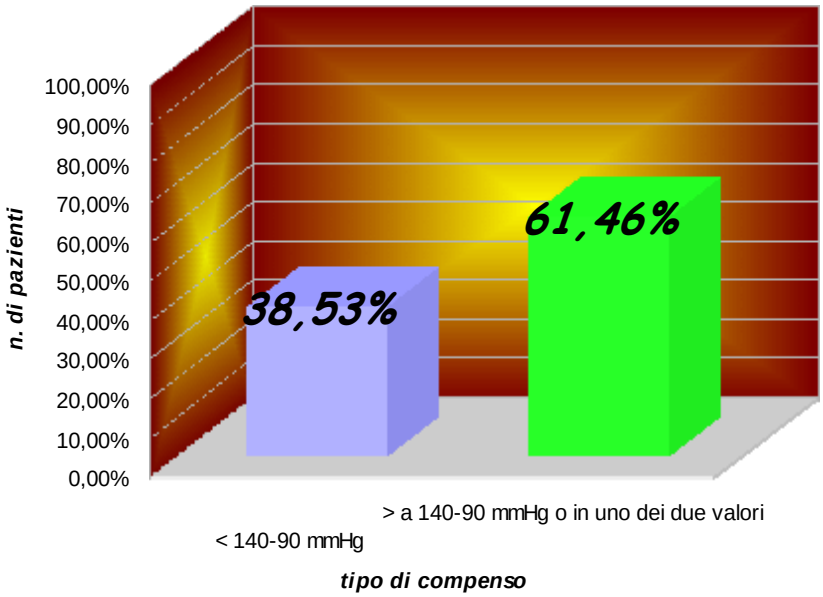


Illustrazione 50: % di pazienti trattati con P<140-90 mmHg

E NEI PAZIENTI IPERTESI E DIABETICI?

Come in letteratura si afferma che l'ipertensione si presenta associata al diabete nel 20 - 60% dei casi, anche in questo studio si è riscontrato che rispetto al totale il 39,36% dei pazienti non è soltanto iperteso, ma anche diabetico(illustrazione n.

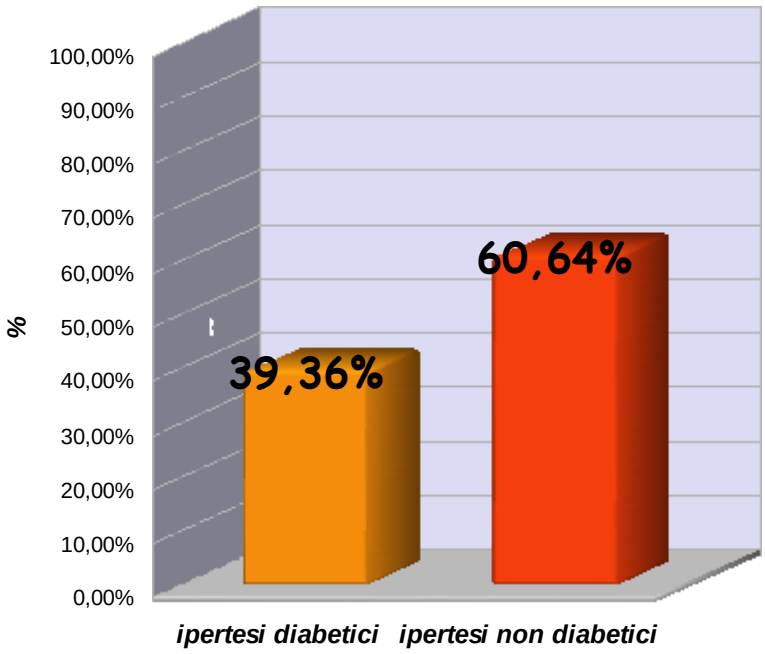


Illustrazione 51: % di pazienti ipertesi diabetici e ipertesi non diabetici

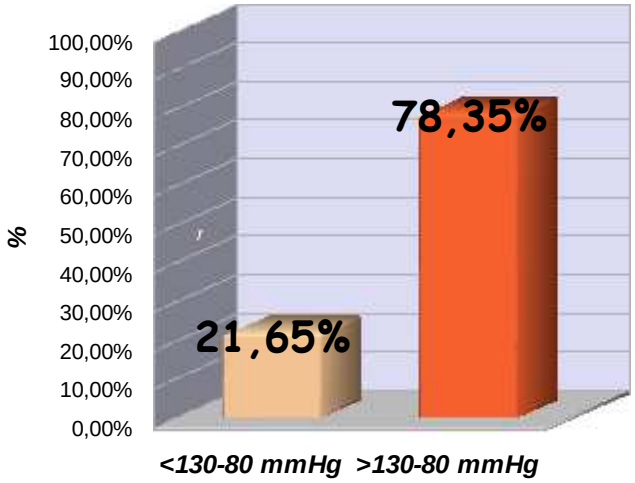


Illustrazione 52: % di pazienti ipertesi diabetici con Pa<130-80 mmHg

51). Poiché l'end-point da raggiungere in questo tipo di soggetti si abbassa ad una Pa <130-80 mmHg, si è andati a vedere quanti, nella sottopopolazione degli ipertesi e diabetici, hanno raggiunto un buon compenso pressorio. Dall'analisi dei dati si è rilevato che, fatto 100 il totale, solo il 21,65% dei casi è risultato sotto i 130-80 mmHg, mentre il 78,35% si è mantenuto al di sopra di questa soglia (illustrazione n. 52).

E' possibile quindi comprendere che sia ancor più difficile controllare la Pa, se il paziente è affetto contemporaneamente da IPT e diabete Non va dimenticato che chi ha quest'ultima patologia ha una probabilità di andare incontro ad un evento cardiovascolare uguale a quella che un soggetto già colpito da infarto ha di svilupparne un secondo.

10 E IN LETTERATURA?

10.1 QUAL' E' IL REALE CONTROLLO PRESSORIO (<140/90 mm Hg) IN EUROPA E NEL MONDO?

Nonostante i grandi passi avanti fatti a livello di conoscenze circa la terapia antipertensiva e la sua applicazione, ancora oggi la percentuale dei pazienti ipertesi che riescono a mantenere i propri livelli di pressione arteriosa al di sotto di quelli che sono considerati i valori limite è bassa.

L'Illustrazione n. 53 rappresenta i risultati di uno studio condotto in alcuni paesi nel 2003 con lo scopo di stimare la percentuale di pazienti ipertesi controllati. L'analisi ha permesso di stabilire che nel 2003 tutti i paesi presi in esame hanno

ottenuto un controllo pressorio al di sotto del 40%: i paesi con la più alta percentuale di pazienti controllati (cioè con Pa <140/90 mm Hg) sono risultati essere la Francia (32%), l'Ungheria (27.8%) e gli USA (27.4%). Per contro in Polonia, Cina e Zaire il controllo pressorio non ha raggiunto neanche il 5% (Illustrazione 53). In questo panorama, non di sicuro incoraggiante l'Italia riusciva ad avere rispetto al totale degli ipertesi solo il 21% di essi sotto adeguato controllo.

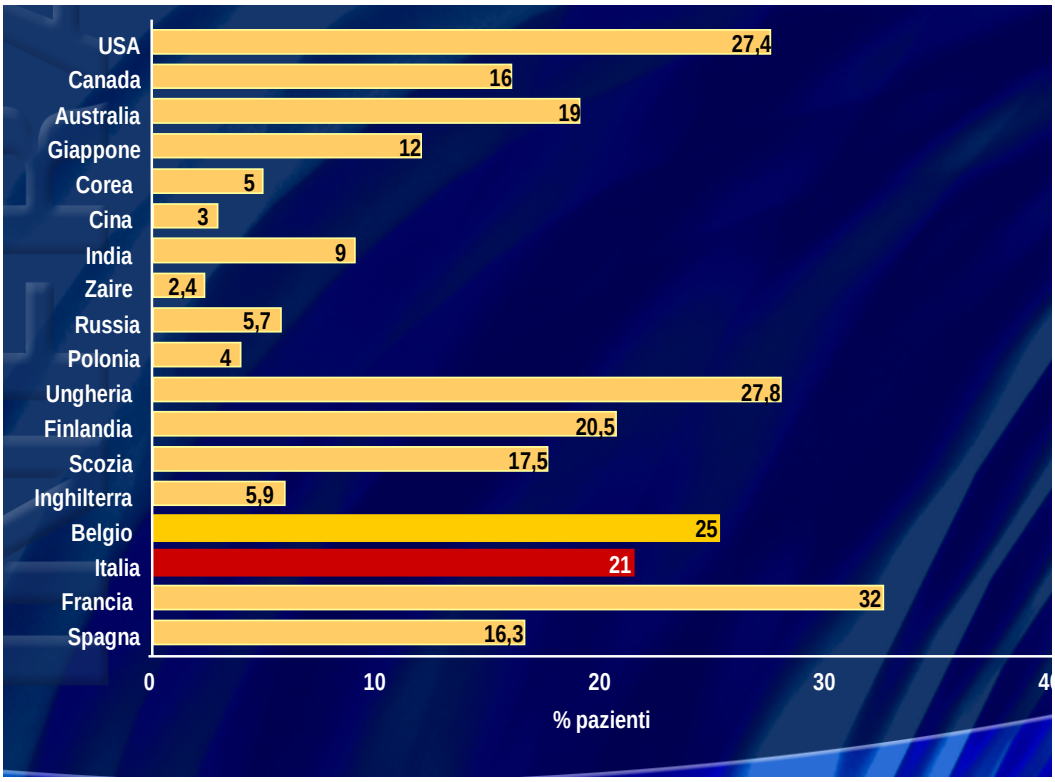


Illustrazione 53: controllo pressorio nel 2003, in diverse nazioni del mondo (Manda G,Grassi G,AN J Hypertens 2003)

Nel 2006, a distanza, quindi, di tre anni, uno studio condotto su 8 paesi ha evidenziato un miglioramento della situazione. In particolare, rispetto l'anno precedentemente considerato, negli USA il controllo pressorio è aumentato quasi del 100% passando da 27.4% a 54.5%. Un notevole aumento si è verificato anche in Canada, Inghilterra e Cina dove il controllo pressorio ha subito incrementi superiori al 100%. Seppur in misura inferiore, anche l'Italia ha registrato un miglioramento della situazione passando da un controllo pressorio del 21% ad uno del 28.1% con un aumento del 33.8% (Illustrazione n. 54).

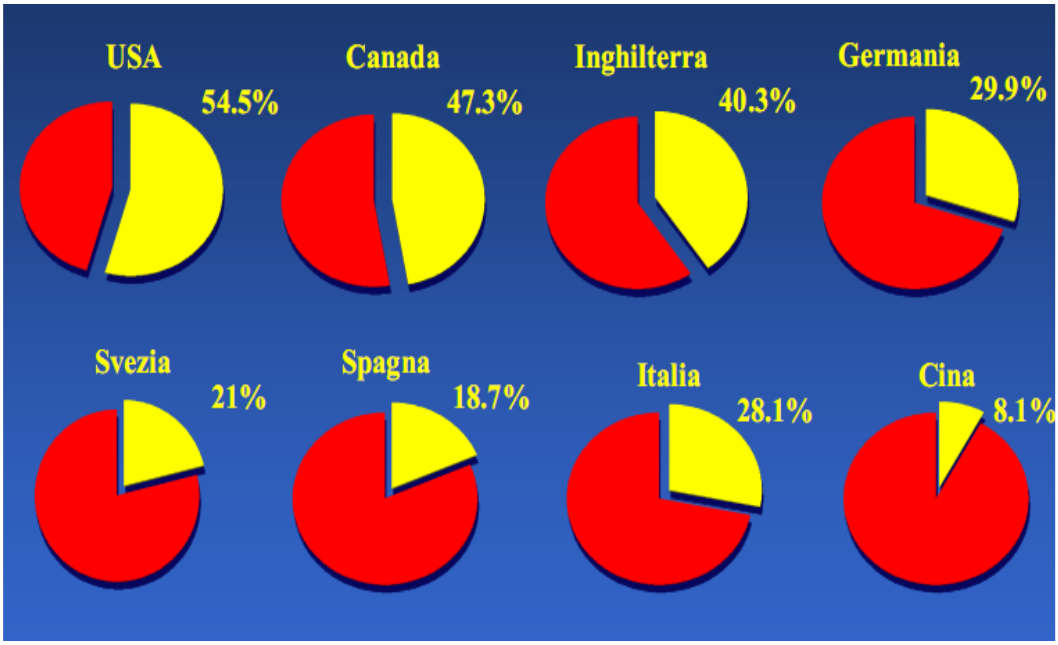


Illustrazione 54: % di controllo della Pressione arteriosa in 8 paesi del mondo nel 2006

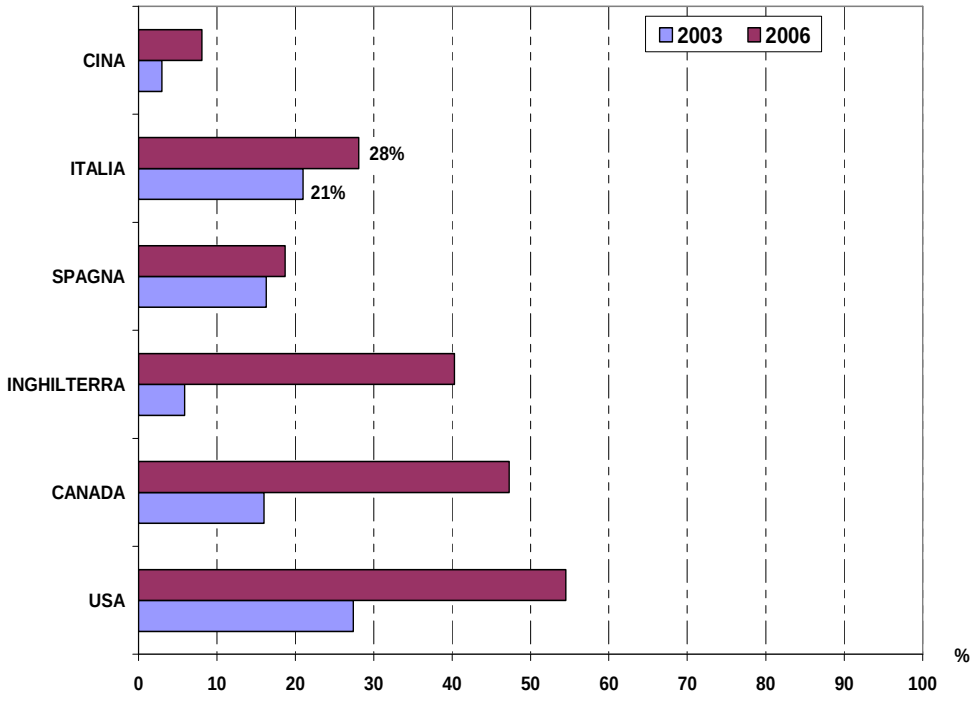


Illustrazione 55: confronto tra il controllo pressorio nel 2003 e nel 2006

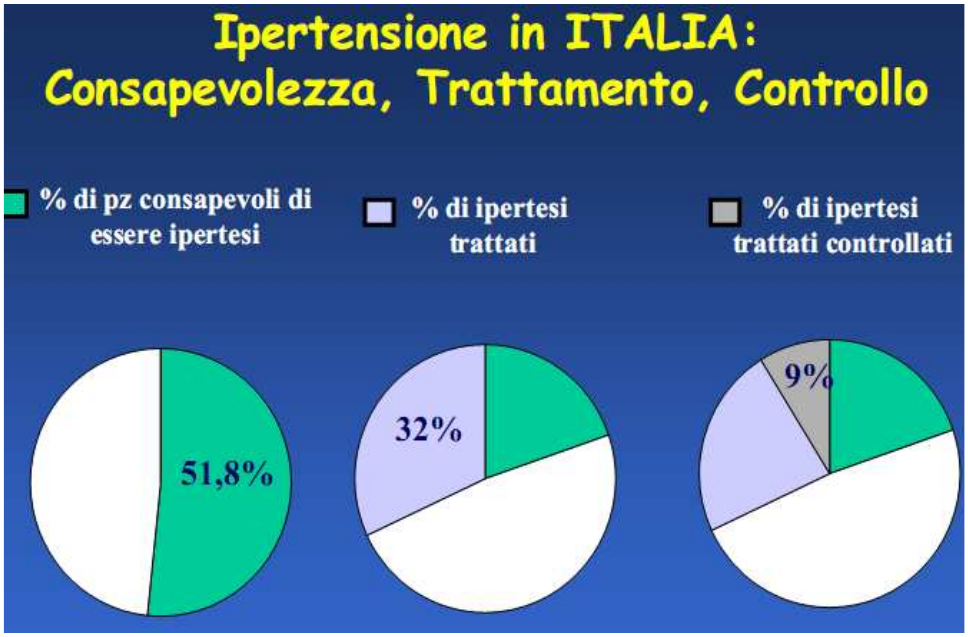


Illustrazione 56: consapevolezza,trattamento e controllo della patologia ipertensiva in Italia nel 2006

Focalizzando l'attenzione sulla situazione Italiana si può rilevare che pochi ancora oggi sono i soggetti consapevoli di essere ipertesi (51.8%) (Illustrazione 56). Di questi solo il 32% è sottoposto a trattamento medico, ma nonostante ciò di coloro che sono trattati solo il 9% riesce a mantenere i propri valori pressori al di sotto di quelli massimi consentiti. Sulla base di queste considerazioni, è opportuno capire il motivo per cui il controllo dell'ipertensione sia, ancora oggi, così scarso, nonostante i grandi passi avanti fatti sia in ambito farmacologico sia in quello diagnostico-terapeutico e strumentale.

10.2 TELEMONITORAGGIO DELLA Pa: possibile soluzione per migliorarne il controllo

Le linee guida sull'ipertensione e prevenzione cardiovascolare ha messo in evidenza che il rapido sviluppo dei metodi di trasmissione dati ha condotto alla realizzazione dei sistemi di telemonitoraggio della Pa. Questi sistemi, il cui valore clinico è ancora in fase di studio, offrono numerosi potenziali vantaggi, quali

1. memorizzazione, trasmissione ed analisi automatica dei valori della Pa misurati (attraverso internet o una linea telefonica)

2. feedback e rapido aggiornamento per il medico curante sullo stato di salute del paziente

3. analisi centralizzata, referti dettagliati e supporto attivo del paziente nella gestione della proprio malattia e aumentata compliance alla terapia

4. possibile riduzione del numero di visite mediche (eliminazione di visite mediche non necessarie quando la Pa è ben controllata e supporto a distanza per cambiamenti della terapia

5. riduzione dei costi della gestione del paziente.

Evidenze preliminari mostrano che, evitando alcuni svantaggi dell'uso attuale del monitoraggio domiciliare della Pa, in particolare ottimizzando la refertazione e l'interpretazione dei dati dell'automisurazione, questi sistemi possono rappresentare un potente strumento per aumentare il tasso di controllo dell'ipertensione. E' probabile che ciò si verifichi contribuendo ad un ruolo più attivo nell'aggiustamento della terapia da parte del medico, così come ad una migliore compliance da parte dei pazienti. Anche se i dati sono limitati, la letteratura indica che il telemonitoraggio domiciliare della Pa è particolarmente efficace tra quei pazienti che necessitano di uno stretto controllo della Pa.

Due recenti studi italiani, lo studio TeleBPcare, uno studio in aperto, randomizzato e controllato, e lo studio Morepress-College, uno studio osservazionale, hanno contribuito a rafforzare l'evidenza della validità clinica del telemonitoraggio domiciliare della Pa, particolarmente per quanto riguarda il suo uso nella medicina generale.

Nello studio TeleBPcare il telemonitoraggio della Pa è stato confrontato con i metodi convenzionali di misurazione della Pa, per verificare i vantaggi teorici di un approccio basato sulla telemedicina in termini di migliore controllo della Pa del paziente, con possibili riduzioni dei costi sanitari. Il sistema è basato sulla trasmissione telefonica dei dati ad un centro di Telemedicina che valuta le

registrazioni dei singoli pazienti e le comunica ai loro medici di medicina generale. In questo studio 12 MMG hanno arruolato 298 pazienti ipertesi e li hanno seguiti per 6 mesi, basando la gestione della patologia sul telemonitoraggio della Pa o sulle misurazioni convenzionali rilevate nel loro ambulatorio. I risultati mostrano che il tasso di pazienti con adeguato controllo pressorio (Pa media < 130 /80 mmHg), fosse significativamente più elevato nel gruppo randomizzato al monitoraggio ambulatoriale della Pa con telemonitoraggio rispetto al gruppo di controllo (62 Vs 50%, $p<0,05$).

In questo gruppo è stata osservata una tendenza alla riduzione dei costi, del numero delle visite mediche e delle modifiche nell'uso di farmaci antipertensivi, ed una migliore qualità della vita.

Lo studio Morepress-College ha stabilito la validità di un sistema di monitoraggio della Pa a domicilio basato sul web. Questo sistema era basato sull'automisurazione domiciliare della Pa e sulla trasmissione dei dati su un sito web, mediante un personal computer o un interfaccia GPRS senza fili (BluMed). IL sistema era caratterizzato da analisi e comunicazione automatiche dei dati al medico mediante e-mail e dalla contemporanea determinazione del livello del rischio cardiovascolare del paziente tramite calcolo di un punteggio di rischio individuale.(Heart Score). Nello studio Morepress-College, 259 MMG hanno reclutato 789 soggetti ipertesi trattati e non trattati farmacologicamente, che sono stati monitorati per un totale di 20.088 giorni. Il sistema ha contribuito ad individuare pazienti con ipertensione clinica isolata o ipertensione mascherata che ammontavano al 35% del campione totale. Lo studio ha dimostrato l'utilità del sistema di telemonitoraggio basato sul web non solo per valutare il controllo della Pa di individui ipertesi, ma anche il loro rischio cardiovascolare, che era più alto per pazienti che avevano una Pa domiciliare ed ambulatoriale al disopra dei limiti normali o affetti da ipertensione clinica isolata. Un sondaggio telefonico condotto tra medici, ha rivelato che il 95% di loro riteneva il telemonitoraggio della Pa utile per migliorare la gestione dei soggetti ipertesi. Sono comunque necessari ulteriori studi, particolarmente in popolazioni ad alto rischio, per dimostrare la validità del telemonitoraggio domiciliare della Pa, la cui applicabilità nella

medicina generale è attualmente ancora limitata dai costi elevati e da problemi di tipo tecnologico con la trasmissione dei dati.

Appendice

APPROFONDIMENTO n. 1 (pag. 98): MILLEWIN e la cartella clinica informatizzata

La Cartella Clinica Informatizzata è uno strumento fondamentale per offrire un servizio completo e puntuale sia per il paziente, che avrà modo di conoscere tutti gli aspetti inerenti al suo ricovero e patologia, sia per l'Azienda Ospedaliera, che potrà archiviare i dati relativi a tutti i ricoveri e recuperarli all'occorrenza, per fini statistici o gestionali oltre che condividerli con gli altri operatori coinvolti nel processo di diagnosi e cura.

Per raggiungere questo obiettivo è necessario un modello di software basato su un'architettura innovativa che consenta di:

1. Creare la Cartella Clinica sostituendo la tradizionale cartella cartacea, senza rinunciare alle caratteristiche di completezza e senza implicare maggiori disagi per gli operatori.
2. Garantire una standardizzazione dell'informazione, al fine di facilitare l'interazione tra gli operatori sanitari coinvolti e gestire l'impostazione dei programmi terapeutici.
3. Utilizzare le risorse umane interne agli Istituti Clinici per svolgere modifiche e implementazioni alla struttura della Cartella Clinica anche a Sistema già avviato.
4. Includere nella cartella i dati clinici di competenza di ciascun medico specialista secondo un modello strutturalmente e funzionalmente adeguato.
5 Beneficiare dell'esenzione di pagamento royalties per Data Base e Sistemi Operativi, tools applicativi e quant'altro.
6. Recuperare i dati per il Sistema Informativo Gestionale e per il Controllo Qualità (Rilevazione SDO, DRG, SISS).
7. Ottenere la Cartella accessibile da strumenti di tipo WEB (come previsto dal Sistema Informativo Socio Sanitario: SISS), pronta per essere consegnata anche su supporto magnetico, al paziente e al medico di base.

La cartella clinica elettronica: caratteristiche e vantaggi

La cartella clinica informatizzata è divenuta strumento indispensabile di lavoro per il medico di medicina generale per migliorare le sue possibilità assistenziali, in quanto consente di avere a disposizione i dati anamnestici e le terapie in corso,

di fornire con una certa rapidità certificati e ricette ripetibili e seguire nel tempo i problemi e partecipare a indagini epidemiologiche come previsto dagli accordi regionali.

La cartella clinica in medicina generale va differenziata da quella utilizzabile in ambito ospedaliero perché diverso è il tempo e il campo di utilizzo. Così mentre in ospedale può essere utile focalizzare l'attenzione sugli eventi prossimi che portano a un certo iter diagnostico verso una determinata patologia, in medicina generale deve essere utilizzata una cartella clinica per problemi, in cui la raccolta dei dati ruoti intorno al problema per cui è stata richiesta la visita, e sia possibile distinguere fra problemi attivi, per i quali deve ancora essere trovata una soluzione, e problemi inattivi, ovvero già risolti.

La cartella clinica in Italia non è considerata di proprietà della ASL, come in altri Paesi (per esempio la Gran Bretagna), ma del medico curante, che ha facoltà di trasmetterla a specialisti, sostituti, medici ospedalieri coinvolti nella cura del paziente. In genere non viene lasciata al paziente per evitare dimenticanze, smarrimenti, incongrue consultazioni mentre è buona norma lasciare al paziente gli originali degli esami e delle visite specialistiche affinché possano servire in caso di emergenza come fonte di dati per altri medici.

IL COMPUTER O LA VECCHIA CARTA?

Per ottenere un reale vantaggio dall'informatica applicata in sanità bisogna effettuare un'adeguata impostazione della ricerca e dei suoi obiettivi.

Oggi i medici che usufruiscono di un computer sono circa il 50 per cento contro il 3-10 per cento del 1986. Solo il 10 per cento utilizza però tale ausilio per la gestione della cartella clinica.

I programmi di gestione informatizzati disponibili sono in grado di fornire oltre all'archivio della cartella clinica, la gestione dei registri di età e sesso, la possibilità di effettuare celermente ricette e certificati, di disporre di diagnosi assistite (i cosiddetti percorsi diagnostici), di richiamare i controlli da eseguire su pazienti affetti da una determinata patologia, di collegarsi in rete con altri medici e specialisti, di avere in tempo reale, informazioni sulle interazioni fra farmaci,

effetti collaterali dei farmaci stessi, loro utilizzo in particolari situazioni.
Bisogna tener presente che non sempre i pazienti gradiscono l'utilizzo del computer durante la visita; bisognerebbe quindi cercare di provvedere all'inserimento dei dati di base e all'aggiornamento dei problemi clinici nonché alla revisione della cartella in momenti differenti dalla visita, nonostante questo richieda ulteriori tempi di lavoro. Durante la visita ci si potrà limitare alla compilazione del diario clinico e a illustrare i pregi del computer al paziente, stampando le ricette od ottenendo in poco tempo relazioni o certificati.
L'interesse del Servizio sanitario nazionale è soprattutto incentrato sulla possibilità di collegamento del medico con i CUP (centri unitari di prenotazione), di autocontrollo della spesa sanitaria e di collegamento per avviare indagini epidemiologiche.

E' importante ricordare che, a meno di non disporre di uno scanner in grado di inserire automaticamente nel computer dopo visione le varie refertazioni o relazioni, è utile disporre di un archivio cartaceo da affiancare al computer per poter appunto conservare fotocopie od originali di documenti importanti per il diario clinico del paziente.
Va inoltre ricordata l'importanza di utilizzare una terminologia universale ovvero una classificazione di termini importanti che attualmente si ritrova nei programmi più aggiornati, ai fini di una rielaborazione dei dati clinici. Le classificazioni più usate sono l'International Classification of Health Problems in Primary Care (ICHPPC) secondo la World Organization of National Colleges Academies (WONCA) del 1983, arrivata in Francia nel 1992 come CISP (Classification internationale des soins primaires) che stabilisce anche i criteri di inclusione nelle definizioni e l'International Classification of Primary Care (ICPC) che classifica sintomi, diagnosi e trattamenti e che nell'ultima versione del 1993 fornisce anche una traduzione dei termini in italiano.

APPROFONDIMENTO n. 2 (pag. 113): Test χ^2 del chi quadrato e Test t Student

Il confronto statistico tra campioni implica la verifica di un'ipotesi di base espressa come: “nessuna differenza statisticamente significativa esiste tra le medie dei gruppi e le eventuali differenze riscontrate sono giustificate dalla variabilità casuale”. Tale ipotesi si definisce ***ipotesi zero* o *ipotesi nulla***. L'ipotesi zero fa riferimento alla popolazione e non ai campioni, in quanto non siamo interessati ai campioni statistici di per sé, ma i risultati del confronto vengono utilizzati per esprimere “ipotesi inferenziali” circa l'appartenenza dei campioni ad una stessa popolazione: se è valida l'ipotesi zero i campioni non risultano differenziati e, sino a prova contraria, fanno parte di uno stesso insieme, per quanto riguarda il carattere esaminato.

IPOTESI ALTERNATIVA

Per quanto possa sembrare strano, il procedimento di verifica di un'ipotesi si sviluppa correttamente rifiutandola, quando si riscontrano i presupposti per non avvallarla, piuttosto che attuando il tentativo di dimostrazione diretta. Il rifiuto dell'ipotesi zero permette di prendere in considerazione un'ipotesi alternativa. In tal caso, si ha motivo di supporre che tra i gruppi confrontati esista una differenza non casuale, per quanto riguarda il carattere esaminato; se dal confronto tra la media del gruppo trattato con un farmaco e quella del gruppo di controllo con placebo si ha motivo di non accettare l'ipotesi zero, è giustificata l'ipotesi che il farmaco abbia influenzato la risposta. Naturalmente esiste sempre una probabilità, anche se piccola, che la differenza sia casuale: occorre considerare criticamente il rifiuto dell'ipotesi zero solo in base al fatto di aver accettato l'ipotesi alternativa.

LIVELLI DI SIGNIFICATIVITA'

In un test di ipotesi formali, è opportuno stabilire preventivamente il massimo livello tollerato di probabilità di commettere un errore nel rifiutare l'ipotesi zero. I valori soglia di rifiuto, o ***livelli di significatività***, scelti arbitrariamente, ma per consuetudine ormai accettati, sono il 5% (0,05) e l'1% (0,01): si considera ragionevole rifiutare l'ipotesi zero “se e solo se” la probabilità P di sbagliare non è

superiore ad 1 volta su 20 (P<0,05)o, meglio ancora, ad 1 volta su 100 (P<0,01). Una decisione circa il più opportuno livello di significatività da considerare è legata agli scopi della ricerca. Fermo restando quanto sopra, con la diffusione dei calcolatori si tende attualmente a presentare i risultati con l'effettivo di probabilità di errore (esempio P=0,02 etc.).

Pervenire, dopo un appropriato confronto statistico tra due medie, alla possibilità di scartare l'ipotesi zero, ad esempio con P<0,05, equivale a dire che una differenza più grande di quella osservata si può riscontrare con la probabilità espressa dal livello di significatività prescelto. La probabilità di errore va sempre considerata, in quanto la differenza osservata è solo una stima di una differenza che non conosciamo e mai conosceremo, anche se la possiamo stimare mediante l'intervallo di confidenza del 95%. La significatività statistica è quindi il supporto probabilistico che permette di affermare che il campione statistico non differisce casualmente.

Test del chi quadrato

La presentazione dei dati per molte ricerche mediche fa comunemente riferimento a frequenze, assolute o percentuali. Osservazioni cliniche conducono sovente a risultati tipo “il 60%degli individui trattati con un farmaco è migliorato rispetto al 47%del gruppo di soggetti di controllo”, implicando con ciò un confronto tra i risultati ottenuti per i due gruppi.
Risulta evidente che tali risultati non sono espressi da dati su scala quantitativa e quindi è possibile fare riferimento alla distribuzione gaussiana o a quelle del t di Student, ma occorre considerare metodiche specifiche che permettano, anche con tale tipo di dati, di verificare l'ipotesi zero di una differenza casuale tra le frequenze riscontrate.

Quando i dati dei gruppi da confrontare sono indipendenti e si presentano sotto forma di frequenze il test statistico di riferimento è il χ^2 (*chi quadrato).* Il test si basa sulle differenze tra le frequenze assolute osservate nell'esperimento (O) e le

frequenze attese (A) ricavate in base all'assunto che le caratteristiche dei due gruppi non siano diverse.

I dati vengono organizzati in una tabella di contigenza costituita da m righe che (ad esempio i gruppi di confronto) e n colonne (ad esempio le categorie di suddivisione dei gruppi)nelle cui caselle di incrocio vengono inserite le frequenze assolute osservate: occorre rammentare che questo test deve essere effettuato sulle frequenze assolute e non su quelle percentuali.

I valori attesi vengono calcolati partendo dall'ipotesi zero che i gruppi appartengano alla stessa popolazione e che, di conseguenza le suddivisioni in categorie dei gruppi debbano essere tecnicamente proporzionali all'insieme generale. La differenza tra frequenze osservate ed attese di ciascuna casella non richiede il segno, in quanto viene elevata al quadrato. Quanto più sono grandi le differenze tra valore osservato e valore atteso tanto più aumenta il valore del χ^2 e la probabilità di rifiutare l'ipotesi zero. Il χ^2 rappresenta una stima del chi quadrato campionario, la cui distribuzione è in effetti una famiglia di distribuzioni, in quanto dipende dal numero delle differenze indipendenti considerate, delle quali esistono tabelle calcolate. Occorre definire i gradi di libertà per verificare l'ipotesi zero. In una tabella di contingenza, mantenendo costanti i totali di riga e di colonna, il numero delle osservazioni indipendenti risulta il prodotto tra il numero di righe meno uno ed il numero di colonne meno uno: g.l.= (m-1)(n-1).Il per una tabella mxn si può usare soltanto quando meno del 20% delle frequenze attese hanno un valore inferiore a 5 e nessuna frequenza attesa è inferiore a 1; in caso contrario si devono combinare categorie adiacenti in modo da aumentare le frequenze osservate e, di conseguenza, le frequenze attese.

TEST DELLA PROBABILITA' ESATTA DI FISHER

Quando in una tabella 2x2 le osservazioni sono meno di 20, oppure anche una sola frequenza attesa è inferiore a 5 è preferibile applicare il test di Fisher al posto del test del chi quadrato. Si tratta di una procedura semplice, ma laboriosa senza calcolatori, in quanto comporta l'uso dei fattoriali.

Test del t di Student per dati indipendenti

Per due serie di dati indipendenti e quantitativi, viene logico operare un confronto facendo riferimento alle loro medie; se sono rispettati i requisiti per l'uso di una tecnica parametrica, si utilizza il test del t di Student.

APPROFONDIMENTO n. 3 (pag. 123): Il sistema di classificazione ATC/DDD

Il principale problema degli studi di farmaco utilizzazione è quindi l'adozione di una metodologia che consenta di produrre stime affidabili dell'esposizione della popolazione ai farmaci, di porre a confronto i consumi di farmaci o classi di farmaci diversi e, infine, di confrontare l'uso di farmaci in aree diverse (Province, Regioni, confronti internazionali). La metodologia adottata a livello internazionale è denominata ATC/DDD, dalle sigle che individuano i due strumenti di cui essa si serve: l'Anatomical Therapeutic Chemical classification system (classificazione Anatomica Terapeutica Chimica, ATC) e la Defined Daily Dose (Dose Definita Giornaliera, DDD).

La classificazione ATC

Nel sistema di classificazione ATC, i farmaci sono suddivisi in gruppi sulla base degli organi o apparati su cui agiscono e delle loro proprietà chimiche, farmacologiche e terapeutiche. La classificazione è articolata in cinque livelli gerarchici.

Al primo livello, i farmaci sono divisi in quattordici gruppi anatomici principali e, all'interno di questi, in gruppi terapeutici principali (II livello). I livelli III e IV sono sottogruppi chimici/farmacologici/terapeutici, mentre al V e ultimo livello sono classificati i singoli principi attivi. Per fare un esempio, le preparazioni a base di nifedipina vengono classificate con il codice C08CA05, dove:

C	Sistema cardiovascolare (I livello)
C08	Calcioantagonisti (II livello)
C08C	Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare (III livello)
C08CA	Derivati diidropiridinici (IV livello)
C08CA05	Nifedipina (V livello)

I prodotti farmaceutici sono classificati sulla base dell'uso terapeutico (indicazione) principale, seguendo il principio che tutti i prodotti con formulazione analoga, cioè paragonabili per ingredienti, dose unitaria e via di somministrazione, possono avere un solo codice ATC. Tuttavia, uno stesso principio attivo può ricevere più di un codice ATC nel caso siano presenti prodotti chiaramente diversi per indicazione terapeutica, dosaggio e via di somministrazione: per esempio, le preparazioni di etinilestradiolo a dosaggio più basso utilizzate nella terapia ormonale sostitutiva sono classificate nel gruppo G03 (apparato genito - urinario – ormoni sessuali), mentre le preparazioni a dosaggio più alto si trovano nel gruppo L02 (antineoplastici – terapia endocrina); vari farmaci, come antibiotici, antistaminici o corticosteroidi, sono classificati in gruppi diversi a seconda che le preparazioni siano per uso sistemico, dermatologico, oftalmico, ecc.

La dose definita giornaliera (DDD)

La DDD è definita come la dose media di un farmaco assunta giornalmente da un paziente adulto, con riferimento all'indicazione terapeutica principale del farmaco stesso. La DDD quindi rappresenta la dose di mantenimento della terapia e non la dose iniziale. È importante non attribuire alla DDD un significato improprio, né di dose raccomandata, né prescritta: essa va considerata unicamente come strumento tecnico per misurare le prescrizioni dei farmaci. Va infatti evidenziato che la dose giornaliera effettivamente usata nel trattamento di pazienti, sia ospedalieri che extraospedalieri, può essere diversa dalla DDD.

Uso del sistema ATC/DDD

Nelle statistiche sull'uso dei farmaci, la classificazione ATC e la DDD vengono utilizzate in modo combinato per ottenere prospetti sintetici degli andamenti della prescrizione. Normalmente i dati vengono espressi in numero di DDD per 1000 abitanti al giorno (DDD/1000abitanti/die): ciò consente di confrontare i volumi di prescrizioni relativi a popolazioni diverse (Regioni, paesi), ma anche di ottenere una stima approssimativa dell'esposizione ad un determinato farmaco o gruppo di farmaci in una popolazione. Infatti, se in una determinata popolazione sono state prescritte 50 DDD di un farmaco ogni mille abitanti al giorno, si può considerare che 50 persone su 1000, cioè il 5%, hanno ricevuto in media ogni giorno una DDD di quel farmaco. In realtà, questa lettura "epidemiologica" dei dati di prescrizione è credibile solo per i farmaci che vengono usati continuativamente e a lungo termine (p. es. contraccettivi orali, antipertensivi, insulina). Per i trattamenti relativamente brevi e occasionali (p. es. antibiotici), le DDD non hanno invece significato clinico e rappresentano unicamente un sistema razionale di confronto dei consumi. Attualmente, la metodologia ATC/DDD è ampiamente utilizzata sia in Italia che in vari paesi esteri, come Svezia e Norvegia, che producono da anni rapporti nazionali sull'uso dei farmaci. In Italia, Il Ministero della Salute produce ogni anno, tramite l'OsMed, il rapporto "L'uso dei farmaci in Italia" che presenta i dati d'insieme del consumo e della spesa per farmaci a livello nazionale, e il confronto della prescrizione dei principali gruppi di farmaci tra le Regioni italiane. La stessa metodologia di analisi dei dati di prescrizione viene utilizzata anche a livelli territoriali più ristretti, dalle Regioni alle singole ASL, dove possono essere prodotti report sulla prescrizione dei singoli medici o di gruppi di medici finalizzati, per esempio, a iniziative di aggiornamento o di autovalutazione. In ogni caso, la conoscenza degli andamenti della prescrizione farmaceutica è oggi uno strumento indispensabile per la programmazione e la gestione delle risorse sanitarie. L'analisi delle prescrizioni può essere un supporto alle decisioni sulla politica del farmaco degli organi regolatori nazionali (Commissione Unica del Farmaco) o delle autorità sanitarie regionali, mentre a livello delle ASL viene spesso usata nell'ambito di progetti per la qualificazione e il contenimento della spesa farmaceutica che coinvolgono i medici di medicina generale. A questo scopo, il sistema ATC/DDD descritto

rappresenta il metodo standard che consente di confrontare agevolmente i dati locali con quelli medi regionali o nazionali o, addirittura, di eseguire confronti internazionali laddove siano disponibili i dati di altri paesi.
La classificazione ATC e le DDD vengono assegnate e mantenute, a livello internazionale, dal Centro Collaborativo OMS per le Statistiche sui Farmaci di Oslo, che pubblica annualmente la lista ufficiale dei farmaci classificati secondo l'ATC con le DDD. In Italia, il centro di riferimento per il sistema ATC/DDD è il DURG-Italia, un'associazione scientifica affiliata all'EURO DURG (European Drug Utilization Research Group) che dal 1995 mantiene e distribuisce un archivio dei farmaci in commercio in Italia con ATC e DDD.

APPROFONDIMENTO n. 4 (articolo)(pag. 127)

MALATTIE CORONARICHE: *maggior rischio se associate a depressione*

*(Fonte : May HT et al. Depression after coronary artery disease is associated with heart failure. J Am Coll Cardiol **2009;** 53:1440-7.)*

I pazienti che sviluppano sintomatologie depressive in seguito a una diagnosi di coronaropatia hanno una maggior probabilità di andare incontro a scompenso cardiaco. Lo sostiene uno studio pubblicato sulla rivista *Journal of the American College of Cardiology*. Il ricorso a farmaci antidepressivi non sembra peraltro essere in grado di ribaltare il trend, nonostante conduca a un generale miglioramento della condizione psicologica dei pazienti, dichiara Heidi May dell'Intermountain Medical Center di Murray, nello Utah, primo autore della ricerca.

Lo studio ha preso in esame un campione di 13.708 pazienti con diagnosi di coronaropatia confermata mediante angiografia, analizzando il loro follow-up per un periodo medio di 5,6 anni. I risultati hanno dimostrato che, nel caso di malattie depressive diagnosticate in seguito alla coronaropatia, i pazienti vanno incontro al **50% per cento di probabilità in più di sviluppare uno scompenso cardiaco rispetto ai controlli**. I pazienti che soffrono di depressione in seguito a malattia

coronarica vanno inoltre incontro a un maggior rischio di ipertensione (63,5% vs 58%), diabete (27,5% vs 18,7%) e insufficienza renale (2,7% vs 0,9%). Disturbi che accrescono la probabilità di sviluppare uno scompenso cardiaco, sostengono gli autori della ricerca. **Nessuna relazione di causalità è stata evidenziata nello studio**, conclude la dottoressa May, che sottolinea come ulteriori ricerche siano necessarie a render più chiaro questo legame, anche attraverso un'analisi accurata del grado di gravità della sintomatologia depressiva.

CONCLUSIONI

Lo svolgimento di questa tesi ha permesso, considerando i pazienti in cura presso un MMG genovese, di realizzare uno studio osservazionale sul raggiungimento degli obbiettivi terapeutici, sul carico di lavoro indotto, sulla gestione e i costi della patologia IPERTENSIONE. Quest'ultima fa parte di quelle malattie CRONICHE che, oggi, colpiscono più di frequente la popolazione generale e che rappresentano un continuum di alterazioni e problematiche che possono condurre a gravi complicanze, se non tenute sotto controllo. “Controllo”è la parola chiave, di fondamentale importanza, in quanto è esclusa la possibilità di una restitutio ad integrum e ciò che il medico può fare è monitorare il proprio paziente e nello specifico i suoi valori pressori, prescrivendo terapie adeguate ed opportune. Ovviamente tutto ciò non può risolversi nell'ambito di una sola visita, ma in un numero necessariamente superiore di incontri. Dalle analisi effettuate è risultato che nel momento in cui si classifica, a seguito di una serie di valutazioni, quel paziente come iperteso, il numero di visite e di misurazioni della Pa che il medico dovrà effettuare sarà sicuramente superiore rispetto a quello relativo ad un soggetto dello stesso sesso ed età, ma con valori pressori non patologici.

Pertanto il **CARICO DI LAVORO** che un iperteso rispetto ad un controllo comporta per il medico è di certo maggiore. In generale e sulla base delle analisi eseguite, chi è affetto da ipertensione è sicuramente un paziente complesso, in quanto presenta un numero superiore di problemi che, per altro, complicano la gestione ed il controllo dei suoi valori pressori.

Considerare, quindi, questa patologia come a sé stante non è corretto in quanto, come si è riscontrato, tende a presentarsi insieme ad altre comorbidità, alcune delle quali ad essa associate in maniera statisticamente significativa o borderline. Scoprire, in questo studio, l'esistenza di un legame statisticamente significativo e quindi non dovuto all' effetto del caso, tra ipertensione e alterazioni della glicemia e/o stenosi in diversi distretti vascolari(agli arti, alle coronarie, a livello cerebrale)e/o la presenza di aterosclerosi e/o l'aumento della Cpk e/o l'insufficienza renale e/o la retinopatia ha permesso di confermare quanto sostenuto in letteratura. Riscontrare, invece, questo tipo di associazione tra la patologia di base (oggetto di questa tesi) e le depressione, dimostrando che, nel

campione studiato, sono più depressi gli ipertesi rispetto ai controlli, è una dato inatteso e molto interessante. A tal proposito, va ricordato che di tutti i problemi analizzati, in termini di prevalenza, la depressione occupa il 3° posto sia negli ipertesi (52,70%) che nei controlli (43,81%), rispecchiando quanto sta succedendo nella realtà odierna. La depressione è, pertanto, un disturbo sempre più diffuso nella popolazione generale e va sempre tenuto presente sia come possibile causa dei sintomi, di cui il paziente si lamenta e che lo portano ad andare dal proprio medico di fiducia, sia come una comorbidità che si presenta insieme ad altre.

In passato il medico, per diagnosticare una patologia di cui un paziente soffriva, non trovava conferma nei moderni esami diagnostico-strumentali, dato che non esistevano ancora, ma solamente in un'attenta analisi delle notizie anamnestiche, messe in relazione con quanto emergeva dall'esame obbiettivo. Sicuramente, ad oggi, la situazione è molto cambiata. Con il passare del tempo, infatti, sono state messe a punto indagini sempre più specifiche, sofisticate, ma anche più costose rispetto a quelle di routine come gli esami di laboratorio (e l'RX). Tutto ciò ha, da una parte, permesso al medico di migliorare le sue capacità diagnostiche e terapeutiche, ma dall'altra ha fatto sì che diventasse meno importante visitare il paziente. In realtà questa è una fase fondamentale, per sottoporre il soggetto solo a quegli accertamenti, ritenuti utili per confermare o escludere l'ipotesi diagnostica elaborata, potendo, anche, controllare meglio la spesa.

Proprio per questo motivo si è confrontato il gruppo degli ipertesi e quello dei controlli circa il numero di accertamenti da essi eseguiti nell'arco di un anno e si è verificato che avere l'ipertensione significa essere sottoposti a più esami e indagini strumentali, finalizzaste a diagnosticare l'esordio e a monitorare l'evoluzione delle complicanze, legate all'IPT(per es. esami di laboratorio, Ecocardiografie, eco-color-doppler, test da sforzo, ECG Holter, angiografie, TC, RX, visite cardiologiche e gastroenterologiche etc).

Ciò che si deduce è che, sicuramente, la patologia "ipertensione"occupa un ruolo di rilevante importanza nel soggetto che ne è affetto, soprattutto nel momento in cui si parla di rischio cardiovascolare. Se il medico la considerasse come "problema a sé stante", senza metterla in relazione alla tipologia di paziente che

ha di fronte e alle comorbidità di cui quest'ultimo potrebbe soffrire contemporaneamente, commetterebbe un errore. Dovrà, invece, ricercare la presenza di fattori di rischio, classici e nuovi, in quanto possibili responsabili non solo di un ulteriore incremento della Pa, ma anche del rischio CV, a cui il paziente stesso è esposto. Ovviamente prima ci si concentrerà sulle problematiche associate all'ipertensione in modo statisticamente significativo. Cosa vuol dire tutto questo? Pensare di trattare l'ipertensione solo ed esclusivamente con farmaci antipertensivi non è corretto; migliori, infatti, sono i risultati ottenibili attuando una strategia terapeutica più ampia, che preveda un controllo della glicemia, qualora la si registrasse alterata, del peso corporeo, dell'introito di sale ed in generale delle abitudini alimentari e di vita.

Il trattamento farmacologico è comunque di base per riuscire ad ottenere un buon controllo della Pa. Occorre ricordare che, rispetto al passato il numero e i tipi di farmaci che oggi si hanno a disposizione per trattare il proprio paziente, in base alla patologia diagnosticata, è aumentato in modo considerevole. Analizzando i dati raccolti si è visto che nell'anno 2008, come era prevedibile, i farmaci di classe"C"(secondo il sistema classificativo ATC) con azione sul sistema cardiovascolare, ma anche di classe "A", specifici per l'apparato digerente e "B" capaci di agire sul sangue ed organi emopoietici, sono stati quelli decisamente più prescritti dal MMG negli ipertesi, e per i quali si è speso di più, rispetto ai controlli.

In quest'ultimi si è notato, invece, rispetto ai casi, un numero maggiore di prescrizioni di farmaci usati per i disturbi dell'apparato respiratorio"R"e del sistema nervoso "N" e proprio sugli ultimi si è riflettuto più a fondo. Avendo notato, infatti, che in un'alta % di soggetti del campione in studio (sia casi che controlli) era stata riscontrata la patologia "depressione", associata in maniera statisticamente significativa all'ipertensione, si è cercato di capire, allora, il motivo per cui i farmaci "N" siano stati meno prescritti nei casi che nei controlli, con una spesa decisamente inferiore. Pur sembrando una contraddizione, in realtà non la è. Bisogna prima di tutto ricordare che il paziente affetto da ipertensione è complesso e che far scendere la Pa sistolica e/o diastolica, al di sotto della soglia 140-90 mmHG, diventa, quindi, molto più difficile. Spesso, per raggiungere questo obbiettivo è necessario somministrare un certo numero di farmaci; e la

compliance del paziente? Sicuramente viene messa a dura prova, in quanto una politerapia implica attenzione ai dosaggi, agli orari e alle modalità di assunzione (sono alcuni dei motivi che fanno sì che in molti casi si abbandoni la terapia).Somministrare, pertanto, un ulteriore farmaco, nello specifico capace di agire sul sistema nervoso, potrebbe mettere a rischio o compromettere l'aderenza al trattamento da parte del paziente stesso. Ciò, molto probabilmente, spiega il motivo per cui i farmaci "N" nei controlli si collochino al secondo posto sia per quanto riguarda il numero di prescrizioni sia per quanto riguarda la spesa(e non nei casi).

Sulla base di questo studio, quindi, si può concludere che, non solo per il numero ed il tipo di accertamenti e indagini diagnostico-strumentali cui viene sottoposto, ma anche, e soprattutto, per la terapia che deve assumere, il paziente iperteso ha un **COSTO** maggiore di quello relativo ad un soggetto normoteso di pari sesso ed età.

E per quanto riguarda la terapia antipertensiva?

Tra le 7 classi di farmaci utilizzabili al fine di ottenere un adeguato controllo pressorio con una Pa <140-90 mmHg (130-80 mmHg per l'iperteso diabetico), che è l'end point proposto dalle ultime linee guida del 2007, i Ca-antagonisti sono stati quelli più prescritti, seguiti dagli Ace-i, da soli o con diuretico, beta-bloccanti e risparmiatori di K. Raccogliendo i dati si è potuto, peraltro, osservare che nell'85.71% dei pazienti ipertesi si è cercato di ridurre la Pa con un trattamento di tipo farmacologico e che di questi il 48,15% è stato trattato in monoterapia, il 28,15% con una duplice terapia, il 14,10% con 3 farmaci, il 7,78% e 1,48% rispettivamente Si può presupporre, quindi, che durante lo scorso anno si è preferito usare, ovviamente nei casi dove è stato possibile, una terapia basata soprattutto su 1 – 2 farmaci, aggiungendone altri, nel momento in cui il controllo della Pa è stato più complesso. Sapere ciò non basta. In qualsiasi altra patologia cronica è basilare conoscere sì la terapia prescritta, precisandone i principi attivi utilizzati, le dosi, le modalità di somministrazione etc, ma soprattutto la sua efficacia, valutabile, ovviamente non nell'immediato, ma nel corso di un certo periodo di tempo. Non è stato possibile stabilire un'associazione statisticamente significativa tra il tipo di terapia utilizzata nell'anno 2008 ed il compenso pressorio ottenuto, mentre si è potuto constatare, come era prevedibile,

che la spesa procapite più bassa in assoluto è stata quella dei pazienti trattati in monoterapia.

Allora quanti degli ipertesi, considerati in questo studio, hanno raggiunto l'obbiettivo proposto dalle linee guida e cioè quanti sono riusciti ad avere una Pa <140-90 mmHg e <130-80 mmHg (se anche diabetici)?
Tenendo conto che non di tutti i pazienti si è potuto disporre dei loro valori pressori, fatto 100 il totale, è risultato che il 39,5% hanno ottenuto un buon compenso pressorio (89 pz), mentre il 60,4% (136) è rimasto sopra la soglia massima consentita. Considerando poi quelli sottoposti a terapia il 38,52% si è collocato sotto i 140-90 mmHg, mentre il 61,46% ne è rimasto al di sopra e, infine, studiando la sottopopolazione dei soggetti affetti sia da ipertensione che da diabete, per i quali l'end-point si abbassa a 130-80 mmHg si è calcolato che solo il 21% ha una Pa sotto controllo, mentre il 78,35% non risulta compensato.
Le % qui sopra riportate sono un po' più alte rispetto a quanto si trova in letteratura, ma è chiaro, ed è ancora più evidente per gli ipertesi diabetici, che il numero di pazienti in compenso è ancora troppo basso, nonostante, come si è visto, i numerosi accertamenti eseguiti e le terapie somministrare e l'elevata spesa ad essi relativa. Resta il fatto che, comunque, una buona parte di coloro che soffrono di ipertensione non è tenuta sotto controllo ed è pertanto esposta ai danni e alle complicanze che la patologia “ipertensione” porta con sé.
E' necessario quindi fare diagnosi precoce, monitorando la Pa con più attenzione e cercando di limitare i danni d'organo e le complicanze che col tempo l'IPT è capace di generare. Il problema è che tale patologia è caratterizzata da un fase preclinica, anche molto lunga, nella quale il paziente non avverte alcun sintomo, mentre in realtà le strutture “bersaglio” stanno subendo gradualmente quelle alterazioni, responsabili poi degli eventi cardiovascolari e delle complicanze a cui il paziente stesso potrebbe andare incontro. E' compito del medico spiegare al paziente la realtà dei fatti, cercando di fargli capire che nonostante si senta in buona salute, è in realtà malato e che è opportuno curarsi, non solo prendendo farmaci, ma modificando il proprio stile di vita. Su quest'ultimo punto è bene insistere, in quanto è molto più facile far assumere una “pastiglia”, piuttosto che

riuscire ad avere un paziente che presti attenzione alla dieta, che controlli il suo peso corporeo e che faccia attività fisica.

Infine: “Qual è la particolarità dello studio, qui presentato, rispetto ad altri?” La risposta è semplice. E' uno studio REALE e LOCALE, in quanto si sono considerati pazienti di un MMG GENOVESE e quindi appartenenti alla popolazione generale, con cui i clinici opedalieri vengono meno a contatto. Ha permesso di confermare in certi ambiti quanto riportato in letteratura, ma ha consentito di analizzare dati relativi alla spesa sanitaria, che è oggi uno dei problemi principali del nostro paese. Non è così facile trovare in letteratura studi osservazionali con queste caratteristiche.

BIBLIOGRAFIA

"Harrison's Principles of Internal Medicine", 16/e D.L. Kasper,E.Braunwald, A.S. Fauci, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson, McGraw-Hill, 2005

"Statistica medica e biomatematica", 13/e Lantieri, Rovida, Ravera, Risso, ECIG, 2003

May HT et al. Depression after coronary artery disease is associated with heart failure. J Am Coll Cardiol 2009; 53:1440-7

"Linee guida della società italiana dell'ipertensione arteriosa sulla misurazione convenzionale e automatica della pressione arteriosa nello studio medico, a domicilio e nelle 24 ore", G.Parati, S.Omboni, P.Palatini, D.Rizzoni, G.Bilo, M. Valentini, E.Agabiti-Rosei, G.Mancia.

- Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 5thedition. WHO Collaborating Centre for Drug StatisticsMethodology, Oslo, 2002.- Caffari B, Di Giovanbattista G, Cattaruzzi C, Mazzolani M,Vaccheri A. La lista italiana delle DDD. Giornale Italiano di Farmacia Clinica 1995; 9: 83-155.

Documenti elettronici disponibili in rete

http://www.ehealthlab.it

http://www.accmed.org

Ringraziamenti

Ringrazio di cuore il mio relatore ***Dottor Adrea Stimamiglio,*** per l'opportunità offertami nello svolgere questa tesi e per la disponibilità che ha sempre dimostrato nei miei confronti.

Un ringraziamento particolare e sentito al correlatore ***Dott.ssa Virginia Valeria*** Ferretti che, nel nome della profonda amicizia che ci lega, mi ha aiutato, con pazienza, a rendere il mio lavoro migliore e "statisticamente significativo".

Un grazie alla mia ***famiglia*** e a ***Davide*** per avermi supportato e sopportato in questi sei lunghi anni. Senza di loro sarebbe stato tutto più difficile.

Un grazie a ***Don Pasqualino Piccinini***, parroco del mio paese, perchè con la sua preghiera e con i suoi saggi consigli, mi ha aiutato ad affrontare più serenamente questo percorso.

Ringrazio di cuore le mie compagne di corso ed "amiche" ***Fiorenza***, ***Manuela***, ***Bruna***, ***Elisa***, ***Sara***, ***Nadia***, ***Elena*** perchè hanno condiviso con me questa lunga ed indimenticabile esperienza.