



IPERTENSIONE ARTERIOSA

Linee guida ESC/ESH 2018
per la diagnosi e il trattamento
dell'ipertensione arteriosa





INDICE

- 6** Introduzione
- 8** Definizione, classificazione e trattamento dell'ipertensione arteriosa
- 10** Quando iniziare la terapia antipertensiva
- 17** Obiettivi del trattamento antipertensivo
- 23** Terapia farmacologica dell'ipertensione arteriosa
- 26** Algoritmi per il trattamento farmacologico dell'ipertensione
- 33** Bibliografia



INTRODUZIONE

Negli ultimi anni sono stati compiuti notevoli progressi nella comprensione dell'epidemiologia, della fisiopatologia e del rischio associato all'ipertensione e sono stati pubblicati numerosi trial che hanno dimostrato come le strategie di trattamento farmacologico per abbassare la pressione sanguigna e gli interventi sullo stile di vita possano sostanzialmente ridurre la morbilità e la mortalità precoce.

Ciononostante, i tassi di controllo della pressione rimangono scarsi in tutto il mondo e sono tutt'altro che soddisfacenti in Europa. Di conseguenza, l'ipertensione rimane la principale causa prevenibile di malattia cardiovascolare (CVD) e morte per qualsiasi causa a livello globale.

Le linee guida ESC/ESH (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension) del 2018, pertanto, si propongono di produrre raccomandazioni pragmatiche per ottimizzare il rilevamento e il trattamento dell'ipertensione e per migliorare i tassi di controllo della pressione arteriosa, promuovendo strategie di trattamento semplici ed effi-

• **Tabella 1** Classi delle raccomandazioni

Classe della raccomandazione	Definizione	Espressione consigliata
Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace	È raccomandato/indicato
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento	Deve essere preso in considerazione
Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia	Può essere preso in considerazione
Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione	
Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso	Non è raccomandato

• **Tabella 2** Livelli di evidenza

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi e registri

caci. Rispetto alla versione precedente, pubblicata nel 2013, lo scopo di queste raccomandazioni è quello di valutare e includere i risultati di trial clinici pubblicati negli ultimi anni.

È stata, infatti, effettuata una revisione completa delle evidenze pubblicate ed è stata eseguita una disamina critica delle procedure diagnostiche e terapeutiche, compresa la valutazione del rapporto rischio-beneficio. I livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni relativamente a specifiche opzioni diagnostico-terapeutiche sono stati valutati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato nelle tabelle 1 e 2.

DEFINIZIONE, CLASSIFICAZIONE E TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

L'ipertensione arteriosa è una patologia caratterizzata **dall'aumento stabile dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica** rispettivamente **al di sopra di 140 mmHg e 90 mmHg**.

Secondo le linee guida ESC/ESH è possibile classificare la pressione arteriosa in: **pressione arteriosa ottimale, normale, normale-alta, ipertensione di I grado, ipertensione di II grado, ipertensione di III grado e ipertensione sistolica isolata**.

• **Tabella 3** Classificazione della pressione arteriosa secondo le linee guida ESC/ESH

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Pressione ottimale	<120	<80
Pressione normale	120-129	89-84
Pressione normale-alta	130-139	85-89
Ipertensione di I grado	140-159	90-99
Ipertensione di II grado	160-179	100-109
Ipertensione di III grado	≥180	≥110
Ipertensione sistolica isolata	≥140	<90

Fonte: adattato da Williams B *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 36:1953-2041.

Effetti della terapia antipertensiva

Esistono due strategie consolidate per ridurre la pressione arteriosa:

- ◆ interventi sullo stile di vita;
- ◆ trattamento farmacologico.

Gli interventi sullo stile di vita possono senza dubbio ridurre i valori della pressione e in alcuni casi anche il rischio cardiovascolare, ma la maggior parte dei pazienti richiede necessariamente anche il tratta-

mento farmacologico che è il prodotto di evidenze solide, derivanti dai risultati di numerosi studi clinici randomizzati e controllati (RCT).

Le diverse centinaia di migliaia di pazienti analizzati nelle meta-analisi degli RCT hanno dimostrato che **a una riduzione di 10 mmHg della pressione sistolica o di 5 mmHg di quella diastolica è associata una riduzione del 20% di tutti i principali eventi cardiovascolari, del 10-15% della mortalità per tutte le cause, del 35% di ictus, del 20% degli eventi coronarici e del 40% dello scompenso cardiaco.**

QUANDO INIZIARE LA TERAPIA ANTIPERTENSIVA

Raccomandazioni nelle linee guida precedenti

Tutte le linee guida concordano sul fatto che **i pazienti con ipertensione di II o III grado dovrebbero ricevere un farmaco antipertensivo, oltre a modificare lo stile di vita.** Le linee guida sono anche coerenti nel raccomandare che **i pazienti con ipertensione di I grado e alto rischio cardiovascolare o danno d'organo devono essere trattati con farmaci antipertensivi.**

Vi è invece una minore convinzione riguardo all'utilizzo dei farmaci antipertensivi nei pazienti con ipertensione di I grado e rischio cardiovascolare basso-moderato o ipertensione di I grado nei pazienti più anziani (>60 anni). Si registra anche una certa perplessità sulla necessità di ridurre la terapia farmacologica nei pazienti con livelli pressori alti-normali.

Queste incertezze sono dovute al fatto che i pazienti a basso rischio con livelli pressori alti o normali o ipertensione di I grado sono stati raramente inclusi negli RCT, mentre nel caso dei soggetti più anziani, gli RCT hanno invariabilmente reclutato pazienti con ipertensione di almeno II grado.

Inizio della terapia in pazienti con ipertensione di I grado e rischio cardiovascolare basso-moderato

Diverse recenti metanalisi hanno dimostrato una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari e della mortalità indotta dalla terapia nei pazienti con ipertensione di I grado. Sulla base di questi nuovi dati, **oggi si raccomanda che il cambiamento dello stile di vita sia accompagnato anche dal trattamento farmacologico nei pazienti con ipertensione di I grado e rischio cardiovascolare basso-moderato.**

Inizio della terapia in soggetti anziani con ipertensione di I grado

Le controversie sulla terapia antipertensiva negli anziani sono principalmente dovute alle varie definizioni di “anziano” o “vecchio” utilizzate negli studi randomizzati.

L'età cronologica è spesso un surrogato inadeguato dell'età biologica, in quanto non tiene conto di fattori quali la fragilità e l'autonomia che possono impattare sulla tollerabilità dei farmaci antipertensivi. Per tale motivo in queste linee guida gli “anziani” sono definiti come individui con un'età ≥ 65 anni e i “molto anziani” come soggetti con età ≥ 80 anni. I risultati di recenti studi clinici **supportano la raccomandazione di trattare i pazienti anziani (>65 anni, compresi pazienti di età superiore a 80 anni) se la pressione sistolica è ≥ 160 mmHg.**

Vi è però anche un razionale a supporto dell'ulteriore **raccomandazione di trattare i pazienti anziani (di età compresa tra >65 ma non >80 anni) con ipertensione di I grado (pressione sistolica = 140-159 mmHg). I farmaci antipertensivi, infatti, non devono essere sospesi sulla base della sola età del paziente**, in quanto l'interruzione del trattamento porta a un marcato aumento del rischio cardiovascolare. Questo dato è emerso da una sottoanalisi dello studio HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) che ha dimostrato che nei pazienti di età ≥ 80 anni la riduzione del rischio cardiovascolare era massima in coloro che avevano continuato il trattamento e non in quelli che avevano sospeso la terapia antipertensiva.

Come già sottolineato, queste raccomandazioni sono valide per i pazienti di età avanzata, relativamente in buona salute e autosufficienti, poiché i soggetti mentalmente e fisicamente fragili o istituzionalizzati sono stati esclusi dalla maggior parte degli RCT condotti in pazienti ipertesi.

Inizio della terapia in pazienti con pressione normale-alta

Le precedenti linee guida pubblicate nel 2013 non raccomandavano di iniziare un trattamento antipertensivo nelle persone con pressione normale-alta e rischio cardiovascolare basso-moderato. Questa raccomandazione è oggi ulteriormente supportata da dati recenti.

Si raccomanda quindi che **i pazienti con pressione normale-alta e rischio cardiovascolare basso-moderato non siano trattati con farma-**

ci antipertensivi, ma siano indirizzati a un corretto stile di vita perché questo riduce il rischio di progredire verso un'ipertensione accertata e può ulteriormente ridurre il rischio cardiovascolare.

Tuttavia, dai risultati dello studio HOPE-3 emerge che **il trattamento farmacologico può essere considerato in quei pazienti la cui pressione arteriosa è vicina alla soglia diagnostica di ipertensione (140/90 mmHg), dopo un tentativo prolungato di controllo della pressione con i soli cambiamenti nello stile di vita.** Nei pazienti con pressione normale-elevata e patologie cardiovascolari note, in particolare la cardiopatia coronarica, può essere sufficiente la sola monoterapia.

La terapia deve essere iniziata sulla base dei valori pressori o del rischio cardiovascolare totale?

Due recenti metanalisi di RCT hanno dimostrato che quando i dati della riduzione dei valori della pressione arteriosa vengono stratificati in base al rischio cardiovascolare la riduzione del rischio relativo non differisce tra le varie classi di rischio e hanno confermato che la riduzione del rischio assoluto è tanto più elevata quanto più elevato è il rischio CV in condizioni basali.

Questi dati sono stati presi a supporto dell'ipotesi che **il trattamento antipertensivo debba basarsi sul rischio cardiovascolare ed essere rivolto ai soggetti a più elevato rischio, indipendentemente dai loro valori pressori basali**, per portare i pazienti a valori target del rischio. Tuttavia, è stato recentemente dimostrato che i pazienti a rischio cardiovascolare alto o molto alto mostrano una maggiore riduzione del rischio assoluto degli esiti cardiovascolari con il trattamento antipertensivo, ma hanno anche un rischio residuo elevato, il che significa che il trattamento non è in grado di esercitare una completa protezione.

Questi dati, quindi, supportano il **trattamento tempestivo nei pazienti con valori pressori superiori a 140/90 mmHg – quando il rischio cardiovascolare è ancora moderato-basso – per prevenire il danno d'organo e un'alta incidenza del fallimento della terapia (rischio residuo)**, che invece si verificherebbero se il trattamento venisse ritardato da un approccio puramente basato sul rischio cardiovascolare.

Al centro della strategia di trattamento raccomandata da queste linee guida vi è la **tempestività del trattamento** per prevenire lo sviluppo

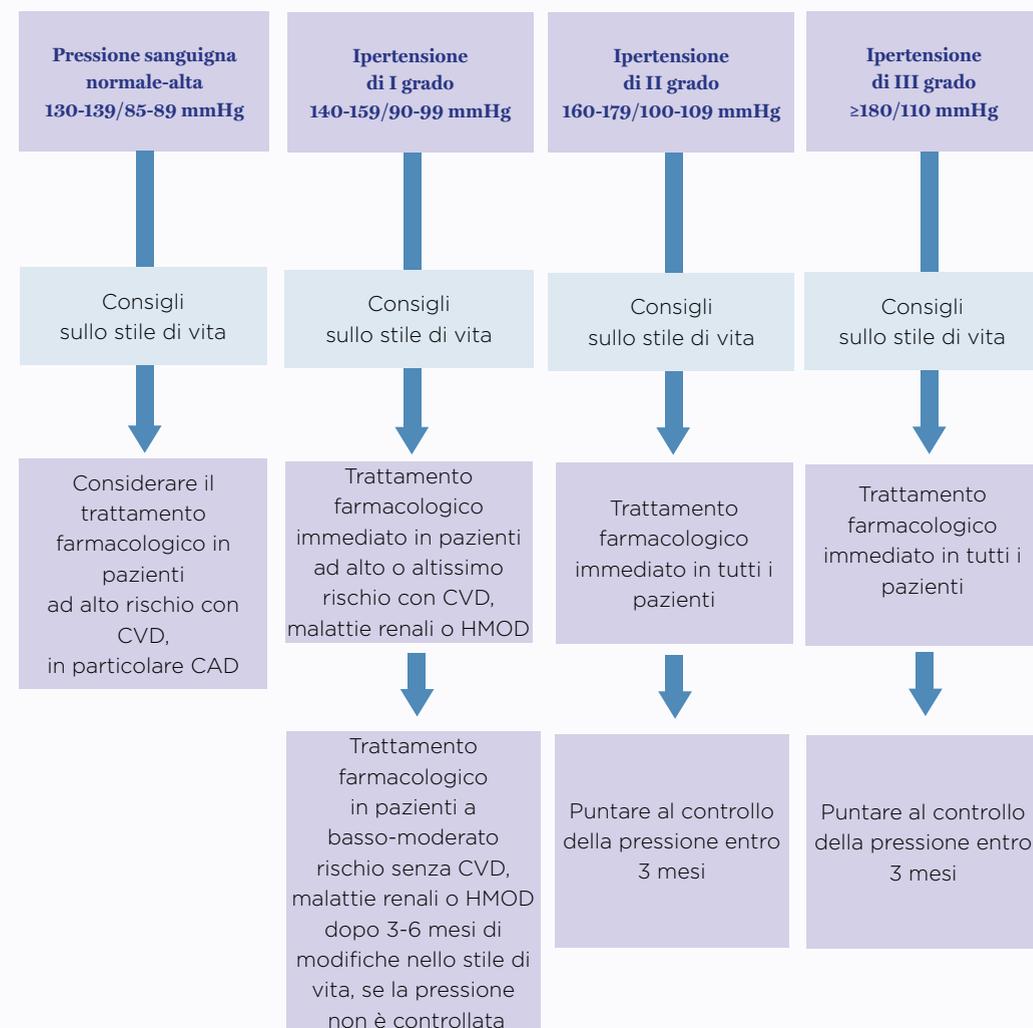
di situazioni ad alto rischio cardiovascolare, la **valutazione del rischio cardiovascolare**, a causa della frequente coesistenza di più fattori di rischio nei pazienti ipertesi, e **l'uso di farmaci concomitanti** (ad esempio, statine, terapie antiplastriniche ecc.) per ridurre il rischio cardiovascolare.

In generale **la decisione su quando iniziare a utilizzare farmaci antipertensivi non dovrebbe essere basata unicamente sul livello di rischio cardiovascolare**, perché anche nei pazienti a più alto rischio (con patologie cardiovascolari), quando la pressione basale è inferiore a 140/90 mmHg, i benefici della terapia sono, nella migliore delle ipotesi, marginali e più evidenti nei pazienti con cardiopatia coronarica e con valori pressori al limite superiore del range normale-alto.

I valori pressori soglia ai fini dell'inizio del trattamento farmacologico antipertensivo sono indicati nella tabella 4.

In sintesi...

•**Figura 1** Inizio del trattamento antipertensivo (modifiche dello stile di vita e terapia farmacologica) in base ai differenti valori di partenza di pressione arteriosa clinica



CAD, cardiopatia coronarica; CVD, malattia cardiovascolare; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione.

Fonte: adattato da Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 36:1953-2041.

•Figura 2 Opzioni generali di trattamento antipertensivo



•Tabella 4 Valori pressori soglia ai fini dell'inizio del trattamento

Fascia d'età	Valore soglia di PAS clinica (mmHg)					Valore soglia di PAD clinica (mmHg)
	Ipertensione	+ Diabete	+ CKD	+ CAD	+ Ictus/TIA	
18-65 anni	≥140	≥140	≥140	≥140 ^a	≥140 ^a	≥90
65-79 anni	≥140	≥140	≥140	≥140 ^a	≥140 ^a	≥90
≥80 anni	≥140	≥160	≥160	≥160	≥160	≥90
Valore soglia di PAD clinica (mmHg)	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	

CAD, cardiopatia coronarica; CKD, nefropatia cronica; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; TIA, attacco ischemico transitorio.

^a Il trattamento può essere preso in considerazione in questi pazienti a rischio molto alto con PAS nel range normale-alto (130-140 mmHg).

Fonte: adattato da Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 36:1953-2041.

•Tabella 5 Quando iniziare il trattamento antipertensivo sulla base dei valori di PA clinica

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con ipertensione di II e III grado e con qualsiasi livello di rischio CV si raccomanda di iniziare tempestivamente il trattamento farmacologico antipertensivo contestualmente agli interventi sullo stile di vita	I	A
Nei pazienti con ipertensione di I grado: ◆ Gli interventi sullo stile di vita sono raccomandati ai fini del controllo pressorio ◆ Nei pazienti con ipertensione di I grado a rischio moderato-basso e senza evidenza di HMOD è raccomandato il trattamento farmacologico antipertensivo in caso di persistente ipertensione nonostante le modifiche dello stile di vita ^c . ◆ Nei pazienti con ipertensione di I grado ad alto rischio o con evidenza di HMOD si raccomanda di iniziare tempestivamente il trattamento farmacologico antipertensivo contestualmente agli interventi sullo stile di vita.	II I I	B A A
Nei pazienti anziani ipertesi in buona salute (anche di età >80 anni) si raccomandano il trattamento farmacologico antipertensivo e gli interventi sullo stile di vita quando presentano valori della PAS ≥160 mmHg.	I	A
Nei pazienti anziani ipertesi in buona salute (di età compresa tra >65 e <80 anni) si raccomandano il trattamento farmacologico antipertensivo e gli interventi sullo stile di vita quando presentano valori della PAS nel range dell'ipertensione di I grado (140-159 mmHg), a condizione che il trattamento sia ben tollerato.	I	A
Il trattamento antipertensivo può essere preso in considerazione anche nei pazienti fragili a condizione che sia tollerato.	IIb	B
Non è raccomandata la sospensione del trattamento farmacologico antipertensivo sulla base dell'età, anche nei pazienti ultraottantenni, a condizione che il trattamento sia ben tollerato.	III	A
Nei pazienti con PA normale-alta (130-139/85-89 mmHg): ◆ Sono raccomandati gli interventi sullo stile di vita. ◆ Può essere preso in considerazione il trattamento farmacologico quando presentano un rischio CV molto alto a causa di MCV accertata, in particolare CAD.	I IIb	A A

CAD, cardiopatia coronarica; CV, cardiovascolare; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; PAS, pressione arteriosa sistolica.

^a Classe della raccomandazione. ^b Livello di evidenza. ^c Nei pazienti con ipertensione di I grado a rischio moderato-basso, il trattamento farmacologico può essere preceduto dall'attuazione prolungata di modifiche dello stile di vita per verificare se queste siano sufficienti a normalizzare i valori pressori. La durata degli interventi sullo stile di vita dipenderà dal livello nel quale si collocano i valori della PA all'interno del range pressorio che caratterizza l'ipertensione di I grado, quindi dalla probabilità di conseguire il controllo pressorio mediante le sole modifiche dello stile di vita e dalla possibilità di ciascun paziente di poter attuare sostanziali modifiche dello stile di vita.

Fonte: adattato da Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 36:1953-2041.

OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO ANTIPERTENSIVO

Nuove evidenze sui target pressori dopo terapia

Le linee guida del 2013 raccomandavano, come valori pressori target dopo trattamento, <140/90 mmHg, indipendentemente dal numero di comorbidità e dal livello di rischio cardiovascolare, sostenendo che i risultati dei trial randomizzati e controllati, delle metanalisi e delle analisi *post-hoc* dei trial randomizzati e controllati non avevano mostrato benefici evidenti nell'abbassare la pressione valori <130/80 mmHg.

Dal 2013 però sono emerse nuove informazioni dalle analisi *post-hoc* dei risultati di grandi studi clinici randomizzati e controllati per i pazienti ad alto rischio cardiovascolare, dai registri dei pazienti con coronaropatia e, soprattutto, da tutti i nuovi studi randomizzati e dalle meta-analisi disponibili. Infatti, è stato messo in evidenza che valori pressori <130 mmHg rispetto a un valore target compreso tra 130 e 139 mmHg, non sono risultati associati ad alcun beneficio aggiuntivo in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori, fatta eccezione forse per una minore incidenza di ictus. Una riduzione della pressione sistolica al di sotto di 120 mmHg è invece risultata associata a un aumento dell'incidenza di eventi cardiovascolari e della mortalità.

Nuove informazioni sui target pressori da conseguire con la terapia farmacologica derivano da due recenti metanalisi di studi clinici randomizzati e controllati, nella prima delle quali i valori conseguiti sono stati stratificati sulla base di tre range target: 149-140 mmHg, 139-130 mmHg e <130 mmHg.

Una riduzione della pressione sistolica al di sotto di 140 mmHg è risultata associata a una riduzione del rischio relativo di tutti gli eventi cardiovascolari maggiori (inclusa la mortalità); benefici analoghi sono stati riscontrati con il raggiungimento di valori <130 mmHg, anche quando i valori raggiunti nel gruppo di confronto erano compresi tra 130 e 139 mmHg.

Sempre sulla base dei risultati suddetti, anche la stratificazione dei valori di pressione diastolica nei due range 89-80 mmHg o <80 mmHg

ha evidenziato per entrambi una riduzione di qualsiasi outcome cardiovascolare rispetto a valori più elevati.

Nella seconda metanalisi è emerso che per ogni riduzione di 10 mmHg della pressione sistolica si osserva una minore incidenza di eventi cardiovascolari maggiori e una minore mortalità, sia nei pazienti con pressione basale >160 mmHg sia in quelli con pressione basale compresa tra 130 e 139 mmHg, deponendo quindi per un beneficio derivante dal conseguimento di valori di pressione <130 mmHg.

Per ogni riduzione di 10 mmHg, un analogo beneficio è stato anche riscontrato nei pazienti con pressione basale <130 mmHg, che hanno pertanto conseguito valori <120 mmHg.

Altro aspetto rilevante di questa metanalisi è che **il beneficio derivante da un trattamento antipertensivo intensivo è stato riscontrato consistentemente in tutti i pazienti a prescindere dal loro livello di rischio**, inclusi quelli con o senza rischio cardiovascolare maggiore, ictus, diabete e nefropatia cronica.

Infine, nella prima metanalisi, il beneficio incrementale della riduzione pressoria sugli eventi è andato progressivamente diminuendo con il ridursi del target pressorio, e in un'altra metanalisi i tassi di interruzione definitiva del trattamento a causa di effetti collaterali sono risultati più elevati nei soggetti randomizzati a target pressori più bassi.

Nel prendere in considerazione i target pressori, si deve tenere presente che un obiettivo di pressione sistolica <140 mmHg viene conseguito in meno del 50% dei pazienti ipertesi

in trattamento, il che costituisce uno dei maggiori problemi nel prevenire lo sviluppo di malattie cardiovascolari in milioni di persone nel mondo.

Quando si deve instaurare una terapia con farmaci antipertensivi, **si raccomanda di perseguire inizialmente in tutti i pazienti un target pressorio <140/90 mmHg; qualora il trattamento sia ben tollerato si può ridurre ulteriormente a R130/80 mmHg**, anche se per alcune categorie di pazienti le evidenze a supporto sono meno vincolanti.

Nei pazienti anziani (>65 anni) devono essere perseguiti valori pressori sistolici compresi tra 130 e 140 mmHg e valori diastolici <80 mmHg, con un target sistolico mai al di sotto di 120 mmHg.

Target pressori in determinate categorie di pazienti ipertesi

◆ Pazienti diabetici

Nei pazienti diabetici in terapia con farmaci antipertensivi **si raccomanda di raggiungere valori target di pressione sistolica di 130 mmHg o inferiori** se i farmaci vengono ben tollerati.

Nei pazienti anziani (≥65 anni), il target deve essere compreso tra 130 e 140 mmHg quando tollerato. Non devono essere perseguiti target <120 mmHg per la pressione sistolica, mentre **la pressione diastolica deve essere portata a valori <80 mmHg**.

Particolare attenzione deve essere posta al costante mantenimento del controllo pressorio, in quanto l'irregolarità delle visite è associata a un aumento delle patologie cardiovascolari e renali. Inoltre, è stato anche osservato un maggiore effetto cardioprotettivo quando il controllo pressorio si accompagna a una limitata variabilità da visita a visita.

•Tabella 6 Target della pressione arteriosa nei pazienti ipertesi

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In tutti i pazienti ipertesi si raccomanda inizialmente di conseguire un target pressorio <140/90 mmHg e, se il trattamento è ben tollerato, nella maggior parte dei casi si deve mirare a un target pressorio ≤130/80 mmHg o inferiore.	I	A
Nella maggior parte dei pazienti di età <65 anni in trattamento farmacologico antipertensivo si raccomanda di conseguire un target di PAS nel range di 120-129 mmHg ^c .	I	A
Nei pazienti anziani (età ≥65 anni) in trattamento farmacologico antipertensivo:		
◆ si raccomanda di conseguire un target di PAS nel range di 130-139 mmHg;	I	A
◆ si raccomanda uno stretto monitoraggio degli effetti avversi;	I	C
◆ si raccomandano questi target pressori a prescindere dal livello di rischio CV e dalla presenza o meno di MCV accertata.	I	A
In tutti i pazienti ipertesi deve essere preso in considerazione un target di PAD <80 mmHg, indipendentemente dal livello di rischio e dalla presenza di comorbidità.	Ila	B

CV, cardiovascolare; MCV, malattia cardiovascolare; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica.

^a Classe di raccomandazione. ^b Livello di evidenza. ^c Esistono evidenze più limitate per questo target pressorio nei pazienti a rischio moderato-basso.

Fonte: adattato da Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 36:1953-2041.

◆ Pazienti anziani (≥65 anni)

Nel paziente anziano i benefici previsti rispetto agli effetti potenzialmente nocivi del trattamento antipertensivo sono condizionati dalla capacità di tollerare la terapia e dallo stato funzionale e di salute.

Rispetto alle precedenti linee guida del 2013, dove il valore target di pressione sistolica era 140-150 mmHg, evidenze più recenti avallano il conseguimento di valori target più bassi.

Sulla base di questi nuovi risultati, nei pazienti anziani sottoposti a trattamento antipertensivo **si raccomanda di conseguire una riduzione della PA a valori <140/80 mmHg, ma non inferiori a 130 mmHg**, monitorando attentamente l'impatto della terapia antipertensiva sullo stato di salute generale poiché l'aumento del rischio di eventi avversi (come, ad esempio, i danni da caduta) che si associa a valori pressori più bassi può essere più marcato in un contesto "real life" rispetto alle situazioni di stretto monitoraggio degli RCT.

Modifiche dello stile di vita

Uno stile di vita salutare è in grado di prevenire o ritardare l'insorgenza dell'ipertensione, oltre a ridurre il rischio cardiovascolare. Modificazioni efficaci dello stile di vita possono anche essere sufficienti a ritardare o prevenire la terapia farmacologica nei pazienti con ipertensione di I grado, così come possono potenziare gli effetti della terapia antipertensiva nei pazienti in trattamento, ma non devono mai ritardare l'inizio della terapia farmacologica nei pazienti con danno d'organo o ad alto rischio cardiovascolare.

Gli interventi raccomandati sullo stile di vita sono: **la restrizione sodica; un ridotto consumo di alcol; un elevato consumo di frutta e verdura; la riduzione e il mantenimento del peso corporeo; la pratica regolare dell'attività fisica e la cessazione del fumo.**

In particolare, si raccomanda:

- ◆ di limitare l'introito di sodio a ~2,0 g/die (pari a ~5,0 g/die di sale) nella popolazione generale e di provare a conseguire lo stesso obiettivo in tutti i pazienti ipertesi;
- ◆ ai pazienti ipertesi di sesso maschile di ridurre il consumo di alcol a 14 unità alla settimana mentre a quelli di sesso femminile a 8 unità alla settimana (1 unità è pari a 125 ml di vino o 250 ml di birra), così come

• **Tabella 7** Interventi sullo stile di vita nei pazienti ipertesi o con valori di pressione arteriosa nel range normale-alto

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Si raccomanda di limitare il consumo di sale a <5 g/die.	I	A
Si raccomanda di limitare il consumo di alcol a: ◆ <14 unità alla settimana negli uomini; ◆ <8 unità alla settimana nelle donne.	I	A
Si raccomanda di evitare il “binge drinking”	III	C
Si raccomanda di aumentare il consumo di verdura, frutta fresca, pesce, noci e acidi grassi insaturi (olio d'oliva) e di ridurre il consumo di carne rossa. Si raccomanda anche il consumo di latticini magri.		
È indicato il controllo del peso corporeo per prevenire l'obesità (BMI >30 kg/m ² o circonferenza vita >102 cm negli uomini e >88 cm nelle donne), mirando a valori ideali di BMI (circa 20-25 kg/m ²) e circonferenza vita (<94 cm negli uomini e <80 cm nelle donne) al fine di ridurre la PA e il rischio CV.	I	A
Si raccomanda di praticare regolarmente attività fisica aerobica (ad esempio, almeno 30 minuti di esercizio dinamico di intensità moderata per 5-7 giorni alla settimana).	I	A
Si raccomanda la cessazione del fumo, la terapia di supporto e la partecipazione a programmi di cessazione del fumo.	I	B

BMI, indice di massa corporea; CV, cardiovascolare; PA, pressione arteriosa.

^a Classe di raccomandazione. ^b Livello di evidenza prevalentemente in base agli effetti sulla PA e/o sul profilo di rischio CV.

Fonte: adattato da Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 36:1953-2041.

deve essere incoraggiata l'astensione dall'alcol per alcuni giorni della settimana, evitando il “binge drinking”, ovvero l'assunzione smodata di alcol, finalizzata a un rapido raggiungimento dell'ubriachezza, praticata generalmente in occasione di feste o durante il fine settimana;

- ◆ di adottare un'alimentazione salutare e bilanciata ricca di verdure, legumi, frutta fresca, prodotti a basso contenuto di grassi, cereali integrali, pesce e acidi grassi insaturi (in particolare, olio d'oliva), e di ridurre il consumo di carne rossa e di acidi grassi saturi;
- ◆ di mantenere un peso corporeo (BMI ~20-25 kg/m² nei soggetti di età <60 anni; più elevato nei soggetti anziani) e una circonferenza vita (<94 cm negli uomini e <80 cm nelle donne) ideali nei soggetti normotesi per prevenire l'insorgenza di ipertensione e nei soggetti ipertesi per ridurre i valori pressori. Il calo ponderale può inoltre migliorare l'efficacia del trattamento antipertensivo e il profilo di rischio cardiovascolare;

- ◆ l'attività fisica, praticando almeno 30 minuti di esercizio aerobico dinamico di moderata intensità (camminata, jogging, ciclismo o nuoto) per 5-7 giorni alla settimana. Può anche essere consigliato di praticare un'attività fisica di resistenza per 2-3 giorni alla settimana;
- ◆ la cessazione del fumo. Ai fumatori ipertesi deve essere offerto un counseling per smettere di fumare.

TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

Nella maggior parte dei pazienti, oltre agli interventi sullo stile di vita, si rende necessaria una terapia farmacologica per conseguire un controllo ottimale della pressione arteriosa.

Nelle linee guida del 2013 sono state raccomandate 5 classi di farmaci principali per il trattamento dell'ipertensione: **ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB, sartani), β -bloccanti, calcio-antagonisti e diuretici** (tiazidici e similtiazidici come il clortalidone e l'indapamide), sulla base della loro comprovata capacità di ridurre i valori pressori, delle evidenze derivate da studi controllati *vs.* placebo dove è stata documentata una riduzione degli eventi cardiovascolari, di evidenze che attestano effetti pressoché equivalenti sulla morbilità e mortalità cardiovascolare, essendo i benefici prevalentemente determinati da una riduzione della pressione.

Queste stesse conclusioni sono state successivamente confermate da metanalisi recenti che hanno evidenziato delle differenze sull'outcome per cause specifiche tra alcune classi di farmaci (ad esempio minore efficacia dei β -bloccanti nel prevenire l'ictus e minore efficacia dei calcio-antagonisti nel prevenire lo scompenso cardiaco), ma nel complesso gli outcome cardiovascolari e la mortalità sono risultati simili quando il trattamento iniziale è stato instaurato con una delle 5 classi di farmaci. Pertanto, **le linee guida del 2018 raccomandano di utilizzare queste stesse 5 classi di farmaci quale fondamento della terapia antipertensiva.**

Per ciascuna classe sono state riportate delle controindicazioni assolute o relative, riassunte nella tabella 8.

Le linee guida ESC/ESH hanno prodotto una serie di diverse strategie per iniziare e intensificare il trattamento farmacologico antipertensivo al fine di migliorare i tassi di controllo pressorio. In particolare, è stata affrontata una delle questioni più importanti, ovvero come **migliorare il controllo pressorio nei pazienti ipertesi già in trattamento.**

• **Tabella 8** Controindicazioni assolute e relative all'uso di determinati farmaci antipertensivi

Farmaco	Controindicazioni	
	Assolute	Relative
Diuretici (tiazidici, similtiazidici, ad esempio clortalidone e indapamine)	Gotta	Sindrome metabolica Intolleranza glucidica Gravidanza Ipercalcemia Ipokaliemia
β -bloccanti	Asma Blocco senoatriale o atrioventricolare di grado elevato Bradycardia (frequenza cardiaca <60 b/min)	Sindrome metabolica Intolleranza glucidica Atleti e pazienti fisicamente attivi
Calcio-antagonisti (dihidropiridinici)		Tachiaritmia Scompenso cardiaco (HFrEF, classe III o IV) Edema severo degli arti inferiori preesistente
Calcio-antagonisti (verapamil, diltiazem)	Blocco senoatriale o atrioventricolare di grado elevato Disfunzione VS severa Bradycardia (frequenza cardiaca <60 b/min)	Costipazione
ACE-inibitori	Gravidanza Angioedema pregresso Iperkaliemia (potassio >5,5 mmol/l) Stenosi bilaterale delle arterie renali	Donne in età fertile che non fanno uso di una contraccezione affidabile
ARB	Gravidanza Iperkaliemia (potassio >5,5 mmol/l) Stenosi bilaterale delle arterie renali	Donne in età fertile che non fanno uso di una contraccezione affidabile

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; VS, ventricolare sinistra.

Fonte: adattato da Williams B *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 36:1953-2041.

La strategia di trattamento "evidence-based" più efficace per migliorare il controllo pressorio è quella che:

- ◆ **incentiva l'impiego della terapia di associazione** per la maggior parte dei pazienti, soprattutto quando devono essere raggiunti target pressori più bassi;

- ◆ permette l'utilizzo della **terapie di combinazione in compressa singola** (single-pill combination, SPC) al fine di incrementare l'aderenza al trattamento;
- ◆ segue un **algoritmo di trattamento semplice**, facile da applicare e pratico, che prevede inizialmente l'uso della SPC per la maggior parte dei pazienti, fatta eccezione per quelli con pressione arteriosa nel range normale-alto o nei pazienti anziani fragili.

ALGORITMI PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'IPERTENSIONE

Sulla base delle più recenti evidenze, le nuove linee guida del 2018 presentano alcuni algoritmi per il trattamento farmacologico dell'ipertensione al fine di fornire delle raccomandazioni semplici e pratiche che possano guidare i medici nella gestione dei pazienti ipertesi non complicati e/o con comorbidità che possono aumentare il rischio cardiovascolare e influenzare la risposta al trattamento.

Le principali raccomandazioni sono:

1. Iniziare, fin dal principio, un trattamento antipertensivo con un'associazione di due farmaci per migliorare l'efficacia e la velocità di risposta al trattamento, riducendo gli effetti collaterali e aumentando la compliance del paziente (ove possibile monosomministrazione di una singola compressa). Si abbandona così, nella maggior parte dei pazienti, il precedente approccio "step by step" secondo il quale la terapia di associazione seguiva la monoterapia solo nel caso di un eventuale fallimento nel controllo pressorio.
2. Nella maggior parte dei casi le combinazioni di farmaci da preferirsi sono **un bloccante del sistema renina-angiotensina RAS (ACE-inibitore o sartano) in associazione con un calcio-antagonista o un diuretico**. L'uso di un β -bloccante in associazione a un diuretico o a un farmaco appartenente a una delle altre principali classi di antipertensivi è un'alternativa nel caso in cui ci sia una specifica indicazione all'uso dei β -bloccanti (ad esempio, angina, pregresso infarto miocardico o insufficienza cardiaca).
3. La monoterapia rimane attualmente ancora indicata nelle seguenti categorie di pazienti:
 - ◆ con ipertensione di I grado a basso rischio (con pressione arteriosa sistolica < 150 mmHg);
 - ◆ con pressione arteriosa normale/alta anche se ad alto rischio;
 - ◆ anziani, fragili.

• **Tabella 9** Strategia di trattamento farmacologico antipertensivo

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Fra tutti i farmaci antipertensivi, gli ACE-inibitori, gli ARB, i β-bloccanti, i calcio-antagonisti e i diuretici (tiazidici e similtiazidici come il clortalidone e l'indapamide) si sono dimostrati efficaci nel ridurre i valori pressori e l'incidenza di eventi CV negli RCT e, pertanto, sono indicati quale strategia primaria di trattamento antipertensivo.	I	A
Per la maggior parte dei pazienti ipertesi si raccomanda inizialmente di instaurare una terapia di associazione, prediligendo la combinazione di un bloccante del RAS (ACE-inibitore o ARB) con un calcio-antagonista o un diuretico, ma possono essere utilizzate altre combinazioni delle cinque principali classi di farmaci.	I	A
Si raccomanda di associare i β-bloccanti con una delle altre principali classi di farmaci in caso di indicazioni specifiche al loro utilizzo, ad esempio in presenza di angina, nei pazienti post-infartuati o con scompenso cardiaco, o per il controllo della frequenza cardiaca.	I	A
Si raccomanda di iniziare il trattamento antipertensivo con un'associazione di due farmaci, preferibilmente con SPC, fatta eccezione per i pazienti anziani e fragili e per quelli a basso rischio con ipertensione di I grado (specie in presenza di PAS <150 mmHg).	I	B
Qualora la triplice combinazione sia inefficace nel conseguire il controllo pressorio ^c , si raccomanda di intensificare il trattamento aggiungendo lo spironolattone o, in caso di intolleranza, un altro diuretico come l'amiloride o un altro diuretico ad alte dosi, un β-bloccante o un α-bloccante.	I	B
Non è raccomandata l'associazione di due bloccanti del RAS.	III	A

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; CV, cardiovascolare; PAS, pressione arteriosa sistolica; RCT, studio randomizzato controllato; SPC, terapia di combinazione in compressa singola; RAS, sistema renina-angiotensina.

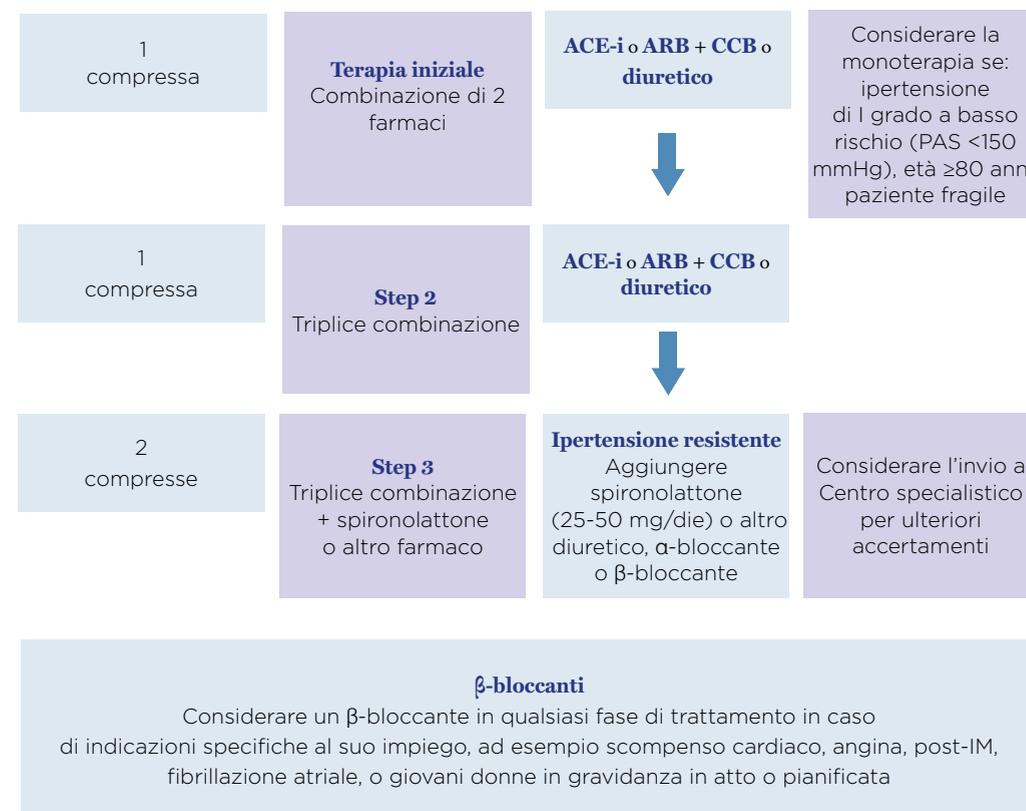
^a Classe della raccomandazione. ^b Livello di evidenza. ^c Dopo aver verificato l'aderenza al trattamento.

Fonte: adattato da Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 36:1953-2041.

- Utilizzare la triplice terapia (bloccante RAS + calcio-antagonista + diuretico) in SPC nel caso di mancato controllo pressorio con una duplice terapia.
- Aggiunta di spironolattone nell'ipertensione resistente e in assenza di controindicazioni.
- Uso di altre classi di antipertensivi nei rari casi in cui la pressione non sia controllata dai precedenti schemi terapeutici.
- Le informazioni sulla disponibilità e sui dosaggi raccomandati di ciascun farmaco, così come sulle SPC e sulle associazioni libere, possono essere reperite nei formulari nazionali.

Il **trattamento dei pazienti ipertesi dovrebbe essere basato sui seguenti algoritmi, a meno che non ci siano specifiche controindica-**

• **Figura 3** Terapia dell'ipertensione non complicata



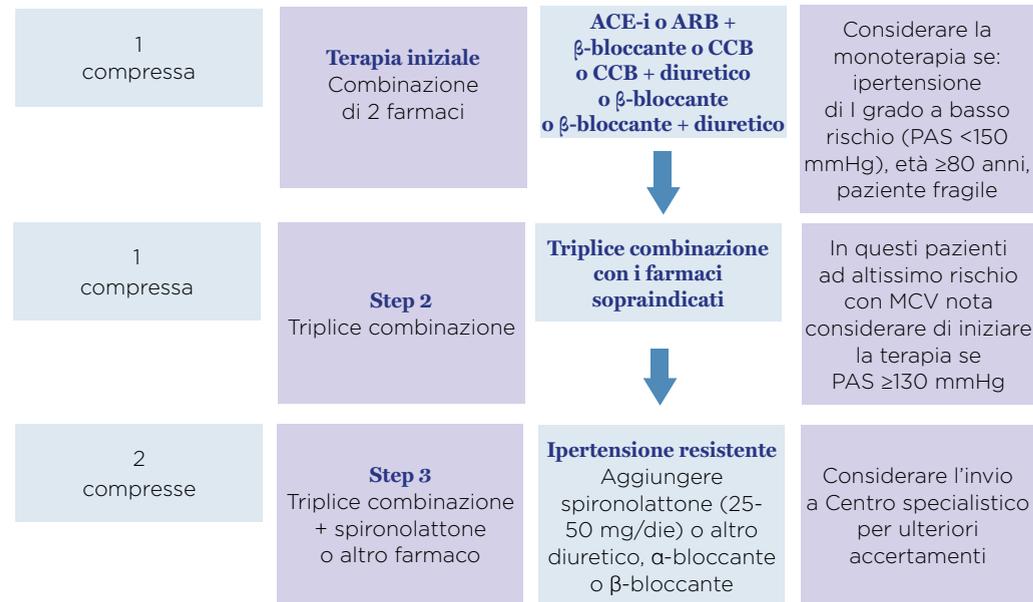
L'algoritmo centrale è applicabile anche alla maggior parte dei pazienti con danno d'organo mediato dall'ipertensione, malattia cerebrovascolare, diabete o arteriopatia periferica. ACE-i, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti dell'angiotensina II; CCB, calcio-antagonista; IM, infarto miocardico; PA, pressione arteriosa.

Fonte: adattato da Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 36:1953-2041.

zioni ai farmaci o comorbidità che richiedano particolari modificazioni farmacologiche.

Il target pressorio da raggiungere nei pazienti ipertesi varia a seconda dell'età e delle comorbidità. In ogni caso, **nei pazienti giovani e adulti (18-65 anni) la pressione arteriosa sistolica non deve essere inferiore ai 120 mmHg** per garantire sempre un'adeguata perfusione. Il limite di sicurezza della pressione sistolica sotto al quale non scendere si alza ad almeno **130 mmHg nei pazienti anziani (>65 anni e nei pazienti**

•Figura 4 Terapia dell'ipertensione in presenza di patologia coronarica



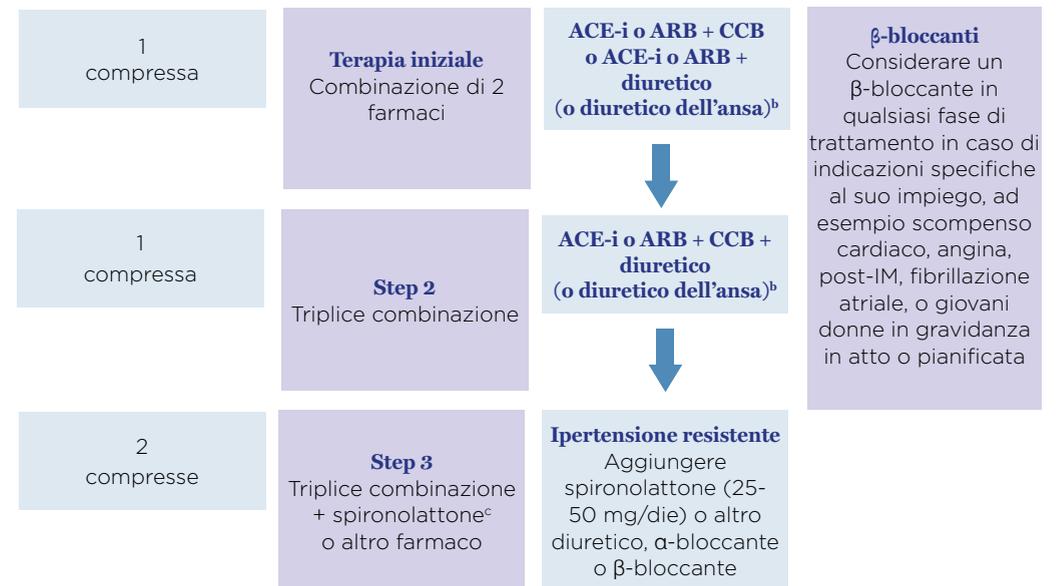
ACE-i, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; CCB, calcio-antagonista; MCV, malattia cardiovascolare; PA, pressione arteriosa.

Fonte: adattato da Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 36:1953-2041.

<65 anni ma con nefropatia cronica).

La pressione arteriosa diastolica desiderabile nei pazienti ipertesi in terapia è compresa tra 70-79 mmHg, in tutti i casi.

•Figura 5 Terapia dell'ipertensione in presenza di nefropatia cronica



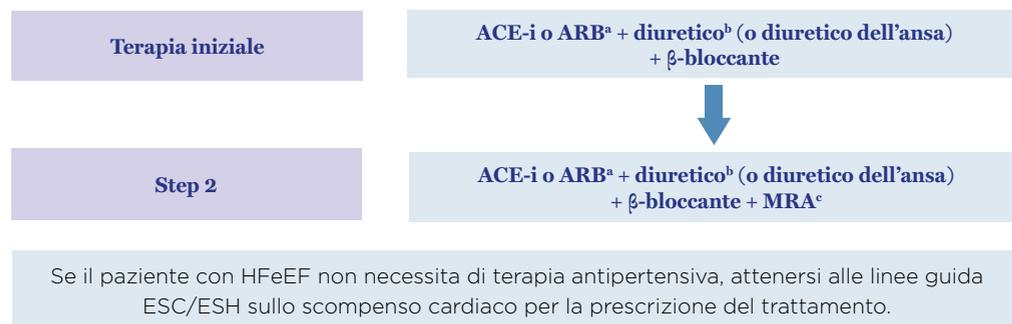
Nel paziente con CKD^a in trattamento antipertensivo è prevedibile una riduzione dell'eGFR e un aumento della creatinina sierica, in particolare se assume ACE-i o ARB, ma un innalzamento dei valori di creatinina sierica >30% deve indurre a sospettare la presenza di malattia renovascolare.

ACE-i, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; CCB, calcio-antagonista; CKD, nefropatia cronica; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare; IM, infarto miocardico.

^a La presenza di CKD è definita da valori di eGFR <60 ml/min/1,72 m² associati o meno a proteinuria. ^b Utilizzare i diuretici dell'ansa se si riscontrano valori di eGFR <30 ml/min/1,72 m² in quanto i diuretici tiazidici o similtiazidici sono molto meno efficaci o più inefficaci in presenza di valori così ridotti di eGFR. ^c Attenzione al rischio di iperkaliemia quando viene somministrato lo spironolattone, in particolare in presenza di valori di eGFR <45 ml/min/1,72 m² o di potassiemia basale ≥4,5 mmol/l.

Fonte: adattato da Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 36:1953-2041.

• **Figura 6** Terapia dell'ipertensione in presenza di insufficienza cardiaca con ridotta frazione di eiezione

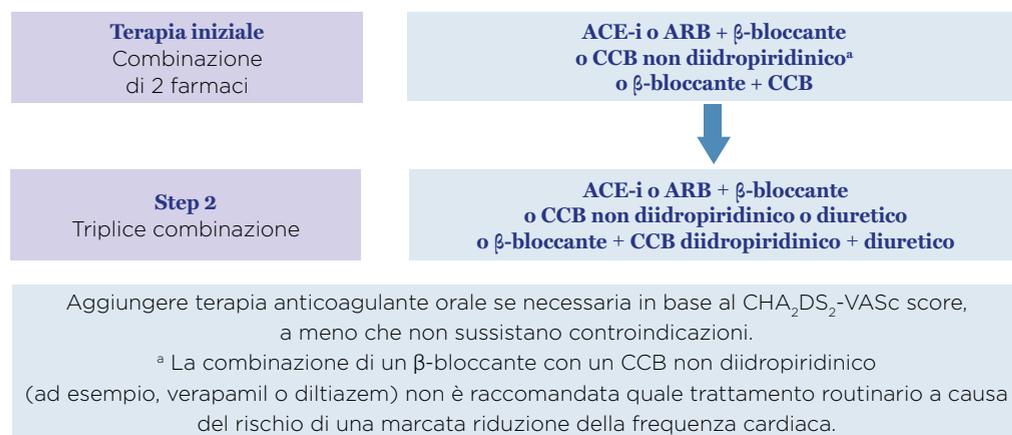


ACE-i, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; HFrEF, scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione; MRA, antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi.

^a Considerare un inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilina in sostituzione dell'ACE-i/ARB secondo quanto indicato nelle linee guida ESC sullo scompenso cardiaco. ^b Da intendersi diuretico tiazidico o similtiazidico. I diuretici dell'ansa possono essere presi in considerazione quale alternativa nei pazienti con edema. ^cMRA: spironolattone o eplerenone.

Fonte: adattato da Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 36:1953-2041.

• **Figura 7** Terapia dell'ipertensione in presenza di fibrillazione atriale



ACE-i, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; CCB, calcio-antagonista; CHA₂DS₂-VASc, scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa, età ≥75 anni (2 punti), diabete, ictus (2 punti) – malattia vascolare, età 65-74 anni e sesso femminile.

^a CCB non diidropiridinici: verapamil o diltiazem.

Fonte: adattato da Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 36:1953-2041.

• **Tabella 10** Range pressorio target del trattamento

Fascia d'età	Range target di PAS clinica (mmHg)					Range target di PAD clinica (mmHg)
	Ipertensione	+ Diabete	+ CKD	+ CAD	+ Ictus ^a /TIA	
18-65 anni	≤130 se tollerato ma non <120	≤130 se tollerato ma non <120	Tra <140 e 130 se tollerato	≤130 se tollerato ma non <120	≤130 se tollerato ma non <120	70-79
65-79 anni ^b	130-139 se tollerato	130-139 se tollerato	130-139 se tollerato	130-139 se tollerato	130-139 se tollerato	70-79
≥80 anni ^b	130-139 se tollerato	130-139 se tollerato	130-139 se tollerato	130-139 se tollerato	130-139 se tollerato	70-79
Range target di PAD clinica (mmHg)	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

CAD, cardiopatia coronarica; CKD, nefropatia cronica (inclusa la nefropatia diabetica e non diabetica); PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; TIA, attacco ischemico transitorio.

^a È riferito ai pazienti con ictus pregresso e non al target pressorio immediatamente successivo all'evento acuto. ^b Nel paziente anziano fragile ma autosufficiente può essere necessario modificare il trattamento e il target pressorio.

Fonte: adattato da Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 36:1953-2041.

BIBLIOGRAFIA

Bulpitt C *et al.* *Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): protocol for the main trial.* *Drugs Aging.* 2001;18(3):151-64.

Dagenais GR *et al.* *Effects of Lipid-Lowering and Antihypertensive Treatments in Addition to Healthy Lifestyles in Primary Prevention: An Analysis of the HOPE-3 Trial.* *J Am Heart Assoc.* 2018 Jul 22;7(15).

Williams B *et al.* *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.* *J Hypertens* 36:1953-2041.