

LE LINEE GUIDA SULL'IPERTENSIONE: PERCHÉ L'EVIDENZA NON PORTA ALL'UNANIMITÀ?

A. Zuccalà

U.O. Nefrologia e Dialisi "Laerte Poletti", Ospedale "S. Maria della Scaletta", Imola (BO)

Guidelines for management of hypertension: why doesn't evidence lead to unanimity?

Guidelines are systematically developed statements to assist practitioner and patient decisions, and are being used to describe care based on scientific evidence. However, presence of multiple guidelines on the same subject does not help physicians make the best decision about healthcare. In this paper we examined the more recent guidelines (GL) for the management of arterial hypertension: World Health Organization-International Society of Hypertension (WHO-ISH) GL, European Society of Hypertension-European Society of Cardiology (ESH-ESC) GL, British Hypertension Society (BHS-IV) GL, and the report of Joint National Committee (JNC-7) from USA. Some differences emerged on the definition of hypertension, the blood pressure targets and the thresholds for treatment, the quantification of cardiovascular risk, the choice of initial drugs. These differences are likely to be based on divergent opinions about the relationship between hypertension and global cardiovascular risk (CVR). In the JNC-7 report, hypertension is thought to be the mainstay of CVR, hence BP treatment is to be started, taking into account the entity of blood pressure values and apart from other risk factors (with the exception of diabetes and renal insufficiency). The other GL, particularly BHS-IV GL, establish the thresholds for the start of treatment mainly taking into account the global CVR. Actually, BHS-IV GL do not recommend the start of pharmacological treatment in mild hypertension, provided that the global CVR was lower than 20% in ten years. Moreover, the difference in definition of hypertension, BP targets, choice of starting drug, is likely to spring from this different view on hypertension-global cardiovascular risk relationship. (G Ital Nefrol 2009; 26: 226-35)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Hypertension, Hypertension guidelines, Hypertension treatment, Hypertension management, Chronic disease management

PAROLE CHIAVE:

Ipertensione arteriosa, Linee Guida sull'ipertensione, Trattamento dell'ipertensione, Trattamento delle malattie croniche

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Alessandro Zuccalà
U.O. Nefrologia e Dialisi
Ospedale "S. Maria della Scaletta"
Via Montericco, 4
40026 Imola (BO)
e-mail: a.zuccala@ausl.imola.bo.it

INTRODUZIONE

Quando l'amico Attilio Losito, mi propose di fare un'analisi delle varie Linee Guida (LG) sull'ipertensione, per metterne in luce eventuali differenze, mi resi conto solo in parte, della difficoltà del compito. Effettuare una revisione critica di tutti gli aspetti in esse trattati, mi avrebbe portato infatti a dover fare quasi una Linea Guida delle Linee Guida e, ovviamente, nemmeno nel più sfrenato delirio di onnipotenza, l'idea mi sarebbe potuta apparire in qualche modo sensata.

L'unico compito alla mia portata era quello di mette-

re a fuoco alcuni aspetti: possibilmente quelli che più di altri facessero intravedere la "filosofia" che ad ogni LG è sottesa, ed esprimere su di essi un parere che, ovviamente, impegna solo me stesso. E questo ho cercato di fare.

Per quanto riguarda le LG da me scelte esse sono: le ultime LG della Società Europea di Ipertensione-Cardiologia (ESH-ESC *guidelines*) (1), quelle della Società Internazionale dell'Ipertensione-OMS (WHO-ISH *guidelines*) (2). Ad esse ho aggiunto il report del JNC-7 degli Stati Uniti (3) e le LG della Società Inglese di Ipertensione (BHS-IV *guidelines*) (4) che mi sono sembrate, per molti aspetti, stimolanti. Tutte queste citate,

sono state analizzate in maniera piuttosto sistematica. Ho inoltre tenuto conto per alcuni aspetti delle *NICE guidelines* (5), delle LG Canadesi (6-8), e, in piccola parte, di quelle Giapponesi (9).

I punti che ho preso particolarmente in esame sono quelli relativi alla diagnosi-definizione di ipertensione, all'inizio della terapia farmacologica, ai farmaci con cui iniziare il trattamento e alle strategie terapeutiche per normalizzare la pressione arteriosa (PA).

Ho preso in esame, infine, il modo in cui viene consigliato il trattamento dell'ipertensione nei soggetti con malattia renale.

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

La relazione continua tra i livelli pressori e gli eventi cardiovascolari (CV) e, quindi, la natura arbitraria della definizione di ipertensione, continua a provocare non poche difficoltà agli estensori delle LG. Vediamo come le risolvono.

JNC-7 report (3), manca una definizione formale. Tuttavia emerge dalla classificazione che la definizione di iperteso spetta a chi presenta valori di PA superiori o uguali a 140/90. Viene però, identificata una pressione arteriosa normale al di sotto di 120/80 ed una categoria, la pre-ipertensione, che convoglia i soggetti con valori tra 120/80 e 139/89. Vi è forse una certa contraddizione nel fissare i limiti della categoria pre-ipertensione. In effetti nelle LG stesse si afferma che il rischio CV (RCV) è continuo, almeno tra i 40 e i 70 anni, per valori che giungono ai 115/75 (perché non fissare qui il limite della normalità?) e che i soggetti con valori compresi tra 130 e 139 di pressione sistolica hanno 2 volte il rischio di sviluppare, in seguito, ipertensione rispetto a quelli compresi nel range 120-129 (perché metterli nella stessa categoria?).

Oltre alla PA normale ed alla pre-ipertensione sono descritti 2 stadi: stadio 1 che comprende valori di PA tra 140/90 e 159/99; e stadio 2 con valori superiori o uguali a 160/100. L'uso del termine "stadio" implica un passaggio, inevitabile, della malattia da uno stadio ad un altro, concetto non sufficientemente documentato e comunque non condiviso o esplicitamente criticato (4) da altre LG.

WHO-ISH 1999 guidelines (2) e WHO-ISH statement del 2003 (10).

Sia nelle LG del 1999 che nello "statement" del 2003 manca una definizione formale ma si sottolinea in un apposito riquadro (2) che:

- la definizione di ipertensione è arbitraria, per la presenza di un *continuum* tra livelli pressori e RCV;
- molti eventi legati ai valori pressori avvengono in soggetti considerati normotesi;
- vi sono solidi motivi per pensare che pazienti ad

alto RCV, ma senza ipertensione, potrebbero beneficiare di un abbassamento della pressione arteriosa.

Nonostante quanto su affermato, si parla di ipertensione quando i valori pressori superano i 140/90: nella classificazione infatti i soggetti vengono suddivisi in: portatori di pressione ottimale (<120/80), normale (<130/85), normale-alta (tra 130/85 e 139/89). Si definisce ipertensione di grado 1 (o lieve) quella tra 140/90 e 159/99, di grado 2 (o moderata) quella tra 160/100 e 179/109, di grado 3 (o severa) quella superiore a 180/110. La presenza di un sottogruppo con ipertensione *borderline*, presente nelle LG del 1999, scompare, opportunamente, nello *statement* del 2003.

Le BHS-IV *guidelines* e le ESH-ESC *guidelines* accettano sostanzialmente la definizione e la classificazione delle LG della WHO-ISH.

QUANDO INIZIARE LA TERAPIA FARMACOLOGIA E QUALE TARGET RAGGIUNGERE

BHS-IV guidelines. Si inizia la terapia farmacologica se vi è una ipertensione di grado 1 (lieve) associata a diabete, o a danno d'organo, o a complicanze CV, dopo una conferma diagnostica, da ottenersi entro 12 settimane. In assenza delle situazioni suddette, viene consigliato un cambiamento dello stile di vita e controlli mensili per un anno. Se i valori pressori restano elevati, viene consigliato di calcolare il RCV a 10 anni: se tale rischio supera il 20% si deve iniziare il trattamento, se il RCV non supera il 20% si sconsiglia il trattamento farmacologico e si consigliano controlli annuali.

Se vi è una ipertensione di grado 2 (moderata) associata a diabete, a danno d'organo, a complicanze CV, si inizia la terapia farmacologica, dopo una conferma diagnostica, da ottenersi entro 3-4 settimane. In assenza delle situazioni suddette, si devono consigliare cambiamenti dello stile di vita e controlli settimanali. Si inizia il trattamento farmacologico solo se la PA si conferma a questi livelli, dopo 4-12 settimane.

In caso di ipertensione di grado 3 (severa) si deve trattare dopo conferma diagnostica da ottenere entro 1-2 settimane, sempre che la PA non superi i 219/119. In questo caso si deve trattare immediatamente, come si deve fare in presenza di ipertensione a decorso accelerato.

Target pressorio da ottenere se si inizia il trattamento: viene definito un target ottimale che è: PA<140/85. Tuttavia è ritenuto accettabile (*audit standard*) un target di PA<150/90. Se il soggetto è diabetico il target ottimale è PA<130/80, target accettabile PA<140/80.

Le LG Canadesi del 1999 (6), sono molto vicine a questo approccio. In particolare consigliano di non

trattare, in assenza di diabete, danno d'organo, complicanze CV, se la PA non supera i 160/100 (160/105 al di sopra dei 65 anni). Tuttavia nelle raccomandazioni del *Canadian Hypertension Education Program* del 2008, si afferma che in tutti i pazienti la PA deve essere abbassata al di sotto dei 140/90.

WHO-ISH guidelines (8). Nelle LG del 1999 (2) l'inizio del trattamento farmacologico viene stabilito non in base ai valori pressori, almeno per i soggetti con ipertensione di grado 1 e 2, ma al RCV globale. Quindi il trattamento deve essere iniziato immediatamente nei soggetti ad rischio alto o molto alto, deve invece essere iniziato dopo 3-6 mesi nei pazienti a rischio medio che, dopo gli opportuni cambiamenti dello stile di vita, mantengano valori pressori >140/90. Nei pazienti a rischio basso il trattamento deve essere iniziato, dopo un monitoraggio di 6-12 mesi, solo se dopo gli opportuni cambiamenti dello stile di vita, i valori pressori restano \geq a 150/95. Non si dovrebbero trattare soggetti con PA<150/95.

Questo approccio è stato corretto nello statement del 2003 (10), dove si afferma che *"observational data suggest that even low risk patients with blood pressure \geq 140 mmHg systolic and/or 90 mmHg diastolic are likely to benefit from lower pressures"*.

Target pressorio da ottenere se si inizia il trattamento: PA<140/90 in tutti; PA<130/80 nei pazienti con diabete ed insufficienza renale

JNC7 report. Il trattamento farmacologico deve essere iniziato già nei pazienti con pre-ipertensione, purché superino i 130/80 mmHg ed abbiano malattie renali croniche o diabete. In questi pazienti il target pressorio da raggiungere è PA<130/80. Il trattamento farmacologico va iniziato in tutti i soggetti con PA \geq 140/90 mmHg, qualsiasi sia il loro RCV.

ESH/ESC guidelines. Il trattamento va iniziato in base al RCV associato. Tuttavia anche i pazienti con rischio vascolare basso, devono essere trattati se la PA resta superiore o uguale a 140/90, però solo dopo molti mesi di applicazione delle opportune misure per la modifica dello stile di vita. I pazienti con rischio alto e con diabete, devono essere trattati se la PA supera i 130/85 (normale-alta).

CON QUALI FARMACI INIZIARE E QUALE STRATEGIA TERAPEUTICA ADOTTARE

JNC7 report. In caso di pre-ipertensione: iniziare con i farmaci indicati per le co-morbidità presenti (per lo più ACE-inibitori [ACE-i] o bloccanti recettoriali dell'angio

Il [ARB] o beta-bloccanti).

Nell'ipertensione allo stadio 1, iniziare in tutti i pazienti la terapia con diuretici tiazidici, a meno che non siano presenti co-morbidità che richiedano l'impiego di altri farmaci. Nell'ipertensione allo stadio 2, iniziare sempre con una terapia di associazione nella quale sia sempre presente un diuretico tiazidico. Ottimizzare il controllo aggiungendo gli altri farmaci in successione.

BHS-IV guidelines. Step 1. Iniziare con ACE-i (A) (o beta-bloccante (B) se il soggetto ha meno di 55 anni e non è di ascendenza Africana; iniziare con calcio-antagonista (C) o diuretico (D) se il soggetto ha più di 55 anni o è di ascendenza Africana.

Step 2. Se si è iniziato con A o (B) aggiungere C o D e viceversa.

Step 3. A o (B) + C + D

Step 4. Aggiungere alfa-litico o spironolattone o altro diuretici.

Nota. Nell'ultima edizione delle LG della *British Hypertension Society* (BHS) e nelle LG del *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), i beta-bloccanti (BB) sono stati esclusi dai farmaci da usare in prima fascia e per tale motivo compaiono fra parentesi.

WHO-ISH guidelines. Le 5 principali classi di farmaci hanno la stessa dignità terapeutica. La scelta del farmaco con cui iniziare deve dipendere dal quadro clinico-metabolico del soggetto in questione, tenendo conto degli effetti ancillari (o pleiotropici), e degli effetti collaterali, che ogni farmaco presenta. Si sottolinea che raramente un solo farmaco è in grado di controllare la PA, e si consiglia la terapia di associazione in base alla sinergia d'azione dei vari farmaci. Le associazioni consigliate sono: diuretico e ACE-i, diuretico e ARB, diuretico e calcioantagonista (CA), diuretico e BB, CA ed ACE-i, CA e ARB, CA e BB.

ESH-ESC guidelines. Hanno sostanzialmente lo stesso approccio.

TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON MALATTIE RENALI

BHS-IV. Quando iniziare la terapia farmacologica: PA \geq 140/90 mmHg

Controllo ottimale: PA<130/80. Nei pazienti con proteinuria \geq 1 g/die: PA<125/75.

Farmaci da usare: nei pazienti proteinurici i farmaci di prima scelta sono gli ACE-i (eventualmente gli ARB). Per un buon controllo pressorio gli ACE-i (ARB) non sono spesso sufficienti e bisogna aggiungere diuretici (quando la creatinemia >200 micromoli/L, usare i diuretici dell'ansa), e calcio-antagonisti.

ESH-ESC. Ridurre la PA al di sotto di 120/80, soprattutto quando è presente proteinuria. Farmaci da usare: politerapia che dovrebbe includere un ACE-i. Se dopo

il raggiungimento del target ottimale di PA la proteinuria resta superiore ad 1 g/die viene consigliato il *dual-blockade* (ACE-i + ARB).

WHO-ISH. Target: pazienti proteinurici PA<125/75, non proteinurici PA<130/80.

JNC 7. Target PA<130/80.

Le Tabelle I e II riassumono le differenze più significative rilevate.

ALTRI PUNTI DI DISCREPANZA

La misurazione della PA domiciliare: in tutte le LG esaminate mancano precise indicazioni su quando e come utilizzare i dati della PA presi a domicilio dai pazienti. Su questo punto si soffermano in particolare le LG Giapponesi (9) che danno molta importanza a tale dato.

Sulla misurazione pressoria delle 24 ore i valori soglia differiscono tra le varie LG:

JNC-7 valori soglia: giorno 135/85, notte 125/75.

Who-ISH valori soglia: 24 ore 125/80.

BHS-IV valori soglia inferiori di 10/5 mmHg rispetto alla PA *office*.

ESH-ESC valori soglia: giorno 130-135/80, notte 120/70, 24 ore 125-130/80.

COMMENTO

Quello che di interessante emerge dall'analisi comparata delle LG prese in esame, pur con tutti i limiti segnalati nell'introduzione, è una differenza di fondo su come interpretare l'ipertensione.

In realtà sul concetto di ipertensione si è sempre discusso. È ben noto che si tratta di una sindrome e non di una malattia, ma soprattutto è ben noto quanto sia

difficile definirla. Ed in effetti trovare una soglia che indichi la patologia in un *continuum* di dati è impresa improba: perché mai un soggetto che ha, per esempio 139/89 mmHg va considerato sano ed uno che 140/90 malato?

Questa difficoltà è stata affrontata in 2 modi sostanzialmente diversi: da una parte si tende a considerare l'ipertensione, come una entità clinica ben definita, che deve essere delimitata nella maniera più precisa possibile, e trattata a prescindere dal quadro clinico in cui è inscritta; dall'altra si tende a contestualizzare i valori pressori in un quadro clinico complesso, definito come RCV globale e considerato come un mosaico, del quale i valori pressori sono una tessera che assume significato, solo in quanto parte dell'insieme.

Se consideriamo queste due visioni come i due punti estremi, uniti da una retta, composta di posizioni, via via più sfumate, possiamo vedere come le diverse LG occupino, su tale retta, posizioni ben identificabili, con le LG Inglesi (BHS-IV) ad un estremo e quelle Americane (JNC-7) all'altro, con le restanti LG in mezzo.

Le LG Inglesi, consigliano per esempio, di non trattare, almeno farmacologicamente, un paziente con 159/99 mmHg di PA, se privo di altri fattori di rischio; le LG Americane considerano (pre)-iperteso un soggetto con 121/81 mmHg e, comunque, iniziano il trattamento farmacologico in qualsiasi paziente con PA al di sopra di 139/89 mmHg a prescindere da ogni altra considerazione. Da notare che il JNC-7 *report* non raccomanda nessuna quantificazione del RCV e nemmeno del danno d'organo subclinico.

Inoltre nei pazienti che necessitano di trattamento farmacologico, e quindi che hanno un RCV, almeno medio, le LG Inglesi pur considerando ottimale il raggiungimento di valori inferiori a 140/85, accettano anche un più rilassato 150/90.

TABELLA I - RIASSUNTIVA DELLE PRINCIPALI DIFFERENZE RILEVATE FRA LE VARIE LINEE GUIDA

Limite in cui iniziare il trattamento nei soggetti a basso rischio		
BHS-IV PA >159/99 mmHg		Tutte le altre PA >139/89 mmHg
Target pressorio da raggiungere quando il rischio è standard		
BHS-IV (ottimale) PA < 140/85 mmHg (accettabile) PA < 150/90 mmHg		Tutte le altre PA <140/90 mmHg
Farmaci con cui iniziare il trattamento		
BHS-IV	ESH-ECH e WHO-ISH	JNC-7
Giovani: ACE-I Anziani: diuretici o calcioantagonisti	Dipende dal quadro clinico-metabolico	Diuretici tiazidici

TABELLA II - DIFFERENTI COMPORTAMENTI DEL TIPO E DELL'INTENSITÀ DEL TRATTAMENTO ANTIPERTENSIVO NEL RALLENTARE LA PROGRESSIONE DELL'INSUFFICIENZA RENALE, IN RAPPORTO ALLA RAZZA ED ALLA PROTEINURIA

Tipo di pazienti esaminati	Soggetti di origine Afro- Americana con insufficienza renale da NAS	Soggetti di razza caucasica con insufficienza renale non diabetica e proteinuria superiore ad 1 g/die	Soggetti di razza caucasica con insufficienza renale non diabetica e proteinuria inferiore ad 1 g/die
Farmaci bloccanti il sistema renina angiotensina	Efficacia provata nel rallentare la progressione	Efficacia provata nel rallentare la progressione	Efficacia non provata nel rallentare la progressione
Abbassare la PA il più possibile	Efficacia non provata nel rallentare la progressione	Efficacia provata nel rallentare la progressione, in tutti gli studi	Efficacia parzialmente provata nel rallentare la progressione. (Solo in alcuni studi e quando il follow-up è molto lungo)

Nel loro complesso, si rileva tuttavia, in quasi tutte le LG, un *trend* verso un abbassamento progressivo dei valori pressori-target. Per esempio, le LG della WHO-ISH schierate nel 1999 su posizioni più Inglesi (il limite per l'inizio del trattamento farmacologico, nei soggetti con RCV basso, era fissato a 150/95 mmHg) si sono spostate, nello *statement* del 2003, sulle posizioni del JNC-7 con la già ricordata motivazione che "*observational data suggest that even low risk patients with blood pressure ≥ 140 mmHg systolic and/or 90 mmHg diastolic are likely to benefit from lower pressures*". Analizzando questa affermazione possiamo forse scoprire la natura del problema, e la causa delle divergenze tra gli esperti.

Una messe enorme di dati, ricavati da studi e da metanalisi, coinvolgenti milioni di soggetti ci dicono, in effetti, che il RCV diminuisce in maniera lineare per valori che vanno da 180/110 a 115/75 mmHg (11, 12). Tuttavia questo dato può essere soggetto a 2 interpretazioni assolutamente divergenti. La prima interpretazione (*lower is better*), che è poi quella alla base della tendenza ad abbassare sempre più i target pressori, è la seguente: più si riescono ad abbassare i valori pressori (causa) più si riduce il RCV (effetto).

Tuttavia, vi è un'interpretazione opposta del fenomeno, altrettanto plausibile, che potrebbe essere espressa così: hanno un minor RCV (causa) i soggetti nei quali si riesce ad abbassare più facilmente la pressione (effetto). Detto in altri termini: è assolutamente plausibile che sia più facile abbassare la PA, in un soggetto che ha meno lesioni strutturali dei grossi vasi (leggi aorta), o una meno grave endotelopatia, o reni meglio funzionanti, che in un soggetto con severa aterosclerosi, grave compromissione della funzionalità dell'endotelio, reni non perfettamente funzionanti. Ma è anche ovvio che il primo soggetto debba avere una prognosi CV

nettamente migliore del secondo. Se ciò è vero, la maggiore riduzione pressoria risulta essere un potente e preciso indicatore (ma non un fattore) di una migliore prognosi CV. Ci troviamo quindi di fronte al classico dilemma che deriva dagli studi osservazionali, i quali ci dicono che due eventi sono correlati, ma non ci dicono il rispettivo rapporto di causa ed effetto. In effetti, riguardo all'entità della riduzione pressoria anche gli studi di intervento devono essere considerati studi osservazionali e non ci permettono, quindi di inferire un rapporto di casualità fra l'entità della riduzione pressoria ed il verificarsi degli *outcome*. Per poter stabilire correttamente un rapporto di causa ed effetto fra questi due termini, bisognerebbe contare sugli studi in cui è predefinito il raggiungimento di un diverso target pressorio. Lo studio HOT (13) è perfetto sotto questo riguardo. In questo studio i soggetti furono suddivisi in tre gruppi nei quali si dovevano raggiungere tre diversi target di PA diastolica <90, <85 ed <80 mmHg. I tre gruppi partendo da valori uguali raggiunsero in effetti valori significativamente diversi di PA. Limitandoci ad analizzare i due gruppi estremi il primo (con target prestabilito a PA diastolica <90) ebbe una PA finale di 143.7/85.2, il terzo gruppo (con target prestabilito a PA diastolica <80) raggiunse una PA finale di 139.7/81.1. Nonostante tali differenze non si ebbe nessuna differenza statisticamente significativa, in nessuno degli *outcome* CV prefissati. Questo per quanto riguarda i pazienti non diabetici, nei diabetici, come è noto, il trattamento più aggressivo comportò una riduzione significativa ed importante, della mortalità CV. Quindi abbassare maggiormente la PA, non servirebbe più di tanto, almeno nei pazienti con rischio standard.

Se tuttavia, come è stato fatto in una analisi *post hoc* dell'*HOT study*, andiamo ad analizzare il rapporto tra la PA ottenuta ed il RCV, prescindendo dalla divisione

in tre gruppi e quindi dall'*intention to treat*, riappare la stretta relazione lineare tra l'abbassamento dei valori pressori e la riduzione del RCV. Ciò prova che quando i dati sono analizzati in senso osservazionale, danno risultati diversi rispetto a quando sono esaminati secondo l'*intention to treat* e quindi secondo un approccio di intervento randomizzato controllato.

In conclusione le prove a favore di un trattamento aggressivo della PA, soprattutto in soggetti a RCV medio-basso, sono poco solide e ottenute per lo più con studi osservazionali. Vi è da aggiungere che il raggiungimento dei target pressori, richiesti da molte LG, si ottiene in meno della metà dei soggetti trattati (14); si tratta pertanto di un traguardo molto difficile da raggiungere e i dubbi sull'utilità di raggiungerlo, almeno in alcune categorie di ipertesi, potrebbero aggravare il problema.

In effetti in questo campo bisogna tener conto anche delle conseguenze che, un certo tipo di messaggio, potrebbe avere sulla pratica clinica quotidiana: da un lato si potrebbe ottenere, ponendo traguardi più ambiziosi a medici e pazienti, che, se anche non si centrasse appieno il bersaglio, ci si avvicinerebbe comunque maggiormente che se tali traguardi fossero, già in partenza, più *soft*, e questo sarebbe un bene. Dall'altro non va nemmeno trascurato il fatto che, la continua frustrazione derivante dal mancato raggiungimento degli obiettivi, potrebbe demotivare medici e pazienti e convincerli a "gettare la spugna" e quindi ad abbandonare del tutto ogni terapia.

Il mio parere è che, nei soggetti a RCV basso, nei quali non ci sono prove che abbassare il più possibile la PA porti dei frutti, un atteggiamento di tipo "Inglese" possa essere il più appropriato. Ciò permetterebbe, tra l'altro, di concentrare maggiormente l'attenzione sui pazienti ad alto RCV (diabetici, nefropatici) nei quali è stato dimostrato con studi di intervento che abbassare il più possibile la PA è utile.

Tuttavia anche l'atteggiamento di tipo "Inglese" lascia aperti dei problemi. Ammettiamo pure che in un paziente a rischio basso, spesso un giovane o una donna, gli *outcome* più importanti (mortalità CV, ictus, infarti non fatali) non aumentino significativamente nel tempo di osservazione, consentito dai *trials* di intervento (che durano al massimo 5 anni). Siamo sicuri che questo significherebbe che, tenere la PA a livelli relativamente elevati, non comporti nel tempo alcun problema. Per fare un esempio pratico: un soggetto che mantenga per anni una PA di 158/98 (secondo le LG Inglesi è accettabile) avrà dopo 10 anni lo stesso danno d'organo di un soggetto che ha mantenuto i 139/89 mmHg? Mancano dati certi per rispondere a tale domanda; tuttavia il problema viene indagato (15) e forse avremo tali dati in futuro. E tuttavia, se anche venisse dimostrato un danno d'organo significativa-

mente maggiore in chi mantiene la PA più alta, non si potrà fare a meno di coinvolgere i pazienti nella decisione sul trattamento. Accetteranno tutti di prendere farmaci per molti anni onde evitare, per esempio, una ipertrofia ventricolare sinistra che, a sua volta, determinerà un rischio maggiore di eventi gravi, quando saranno anziani? Alcuni probabilmente sì, altri forse no, ma certamente, tutti dovranno partecipare, dopo essere stati opportunamente istruiti, alla scelta della strategia da seguire. In effetti sono state effettuate già diverse ricerche che dimostrano come i soggetti da trattare, una volta che siano stati resi edotti sia dei rischi che corrono che degli eventuali effetti collaterali dei farmaci, spesso non accettano il trattamento, in situazioni nelle quali, le LG lo prevedrebbero (16, 17).

In realtà, il mancato coinvolgimento dei pazienti e delle loro associazioni, nella scelta della strategia terapeutica da adottare, è comune a quasi tutte le LG, ed è stato oggetto di critiche (18).

Dove invece non devono esserci dubbi, è, a mio avviso, sull'utilità di implementare al massimo le misure relative ai cambiamenti dello stile di vita (19, 20). Usando questo approccio, anche una PA normale-alta (o se preferite una pre-ipertensione) deve essere aggredita con il massimo rigore e riportata, se possibile, nei limiti della pressione normale (o ottimale).

In questi soggetti, tra l'altro, la PA (modestamente) elevata, è verosimilmente l'indicatore di una serie di alterazioni metaboliche che si gioveranno notevolmente dei cambiamenti nell'alimentazione e nello stile di vita.

La differenza nel concepire il problema dell'ipertensione, si riflette anche nella scelta dei farmaci, con cui iniziare il trattamento. Gli Autori del JNC-7, per i quali conta soprattutto l'entità dei valori pressori, sono per l'uso dei diuretici (meno costosi ed altrettanto efficaci degli altri farmaci nell'abbassare la PA). Gli effetti metabolici sfavorevoli sono trascurati, perché alla fine quello che conta è, appunto, abbassare la PA. È naturalmente vero che questa posizione è stata suffragata dall'imponente mole dei dati dell'ALLHAT (21), che ha dimostrato la pari efficacia dell'uso dei diuretici nel ridurre gli *outcome* clinicamente rilevanti, rispetto alle altre categorie di farmaci. Tuttavia questo non esaurisce il problema a lungo termine: è del tutto plausibile, infatti, che le manifestazioni metaboliche non possono avere il tempo di manifestare i loro effetti nel periodo di *follow-up* di un *trial*. È tuttavia difficile pensare che, per esempio, l'insorgenza di nuovi casi di diabete, più elevata in chi usa diuretici e BB (22, 23), non giochi nel tempo un effetto sfavorevole (24). Io preferisco, pertanto, l'approccio al problema delle ultime LG Europee, che sono molto sensibili al contesto clinico e metabolico del paziente da trattare, e quindi consigliano di utilizzare al meglio le 5 classi di farmaci a

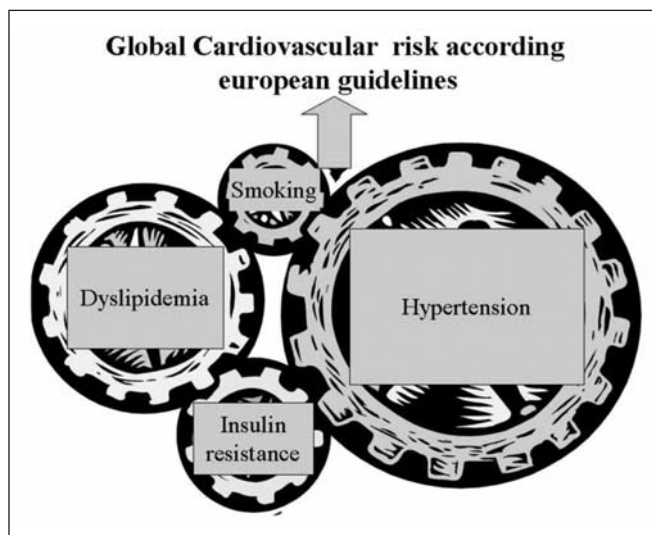


Fig. 1a - La visione del rischio globale secondo le LG Europee. I vari fattori sono rotelle di un unico ingranaggio: il rischio cardiovascolare globale. Esaminare i fattori isolatamente non ha molto senso in questa ottica. Pertanto la soglia di rischio per ogni fattore è pesantemente influenzata dalla presenza degli altri.

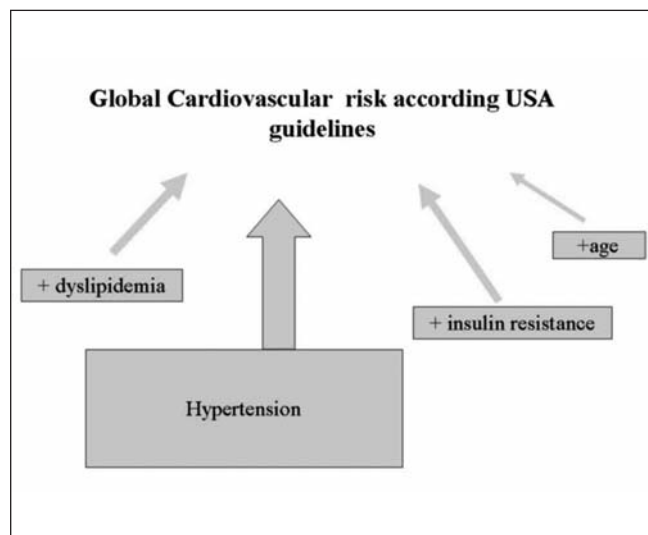


Fig. 1b - La visione del rischio secondo il JNC-7. I vari fattori, pur contribuendo tutti al rischio cardiovascolare globale, lo fanno separatamente e vanno trattati uno per uno. Ne deriva che per ogni fattore esiste una particolare soglia, per il trattamento, a prescindere dalla presenza degli altri.

disposizione, cucendo su misura al paziente l'abito terapeutico più adatto. Tale atteggiamento è in effetti, un indice dell'alta considerazione in cui è tenuto il RCV globale, inteso come un'entità unitaria, sia pur complessa, della quale fanno parte anche, ma non solo, gli elevati valori pressori.

Infine vi è l'approccio, sicuramente originale, dato al problema dalle Linee Guida Inglesi: ACE-i nei giovani, e diuretici o calcioantagonisti nei soggetti di razza nera e negli anziani, o comunque nei soggetti con più di 55 anni. Tale approccio mi sembra, tuttavia, più un tributo, un po' romantico - mi ricorda i tempi della mia giovinezza, trascorsi tra ipertesi essenziali a renina bassa, normale o alta - a non completamente provate, teorie fisiopatologiche, che una conclusione basata su solide evidenze cliniche.

Merita invece un maggior rilievo l'esclusione dei beta-bloccanti dal novero dei farmaci di prima scelta, avanzata dalle LG Inglesi del 2004 (4), e ribadita dalle raccomandazioni del NICE del 2006 (5). Ora, non vi sono dubbi che la maggior parte dei dati a disposizione, condannino l'uso dell'atenololo (25) che, ormai, andrebbe eliminato dall'armamentario terapeutico dei farmaci antipertensivi (fatte salve, naturalmente, altre indicazioni). Tuttavia appare almeno improprio, estendere tali conclusioni a tutti i beta-bloccanti, in particolare agli ultimi arrivati (26).

Chiuderei infine con un commento sul trattamento degli ipertesi con insufficienza renale (IR). Nella maggior parte delle LG, l'IR viene considerata come un'entità unica nella quale è opportuno raggiungere

valori pressori particolarmente bassi ed usare soprattutto gli ACE-i.

Per quanto riguarda il target pressorio da raggiungere, vi sono due studi di intervento, effettuati randomizzando i pazienti a due tipi di trattamento: uno aggressivo e l'altro standard: l'AASK (27) e l'MDRD study (28). Ma anche un sub-analisi dello studio HOT affronta il problema (29).

Negli Afro-Americani, il raggiungimento di valori pressori più bassi non ha sortito alcun effetto sulla progressione della IR, mentre si è rivelato utile l'uso degli ACE-i nel proteggere il rene. Nei pazienti del MDRD study si è avuto un effetto positivo importante sul rallentamento della progressione, nei soggetti con proteinuria elevata (>1 g/die) sottoposti ad un trattamento antipertensivo più aggressivo. Lo stesso risultato non è stato ottenuto nei soggetti con bassa proteinuria nei quali la progressione era identica a prescindere dai valori di pressione raggiunti (25). Tuttavia prolungando il follow-up (30), si è avuta una riduzione significativa della progressione dell'IR in tutti i pazienti, proteinurici e non, sottoposti al trattamento antipertensivo più aggressivo. Nella sub analisi dello studio HOT, invece, il raggiungimento dei valori pressori più bassi, non ha comportato benefici in termine di riduzione della progressione. Va tuttavia sottolineato che si trattava di IR modesta ed il follow-up era stato relativamente breve (meno di 4 anni). Credo si possa concludere che abbassare la PA al di sotto dei livelli standard, rallenti la progressione nei pazienti con IR. È tuttavia giusto sottolineare che tale dato è assolutamente certo nei

pazienti proteinurici, non completamente sicuro nei soggetti senza proteinuria elevata.

Resta qualche dubbio anche sull'utilità di usare gli ACE-i nei soggetti con bassa proteinuria. La metanalisi di Jafar (31) non ha confermato l'utilità di tali farmaci nei pazienti a proteinuria bassa; lo studio ALLHAT non ha mostrato, in ipertesi non selezionati, una particolare protezione nei riguardi degli *outcome renali*, da parte degli ACE-i (se mai dei calcio-antagonisti) e anche il risultato dell'ONTARGET, conferma che, l'uso indiscriminato - vale a dire anche nei pazienti senza proteinuria elevata - di tali farmaci, può essere più dannoso che utile (32).

Resta invece provata, al di là di ogni ragionevole dubbio, l'efficacia dei farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina nei pazienti proteinurici, sia diabetici (33) che non diabetici (34).

In conclusione mi sembra di poter dire che una distinzione netta fra i pazienti con IR e proteinuria elevata e quelli con proteinuria normale-bassa, ha tuttora un suo razionale, e vada richiamata nelle raccomandazioni terapeutiche.

TEST DI VERIFICA

1) Tutte le LG consigliano di iniziare il trattamento farmacologico dell'ipertensione, quando:

- a. La PA è >140/90
- b. La PA è uguale a 140/90
- c. Non esiste unanimità su questo punto
- d. La PA è superiore a 130/80
- e. La PA è superiore a 150/90.

2) Nelle LG della WHO-ISH del 1999 quale soglia per il trattamento farmacologico era prevista nei pazienti a basso rischio:

- a. PA >160/100
- b. PA >130/80
- c. PA ≥150/95
- d. PA ≥140/90
- e. PA >140/90.

3) Secondo le LG Canadesi del 1999 la soglia per iniziare il trattamento in un paziente di età superiore ai 65 anni, in assenza di diabete, danno d'organo, pregresse complicanze CV, era pari a:

- a. 160/105
- b. 150/90
- c. 145/95
- d. 140/90
- e. 180/100.

4) Secondo le LG della ESH-ESC il trattamento farmacologico dell'ipertensione va iniziato con:

- a. I diuretici

- b. I beta-bloccanti
- c. Gli ACE-inibitori
- d. Scegliendo il farmaco in base al quadro clinico-metabolico del soggetto da trattare
- e. Facendo sempre una terapia di associazione.

5) Secondo le LG della BHS-IV il farmaco con cui iniziare la terapia farmacologica dell'ipertensione, nei soggetti di razza caucasica è:

- a. L' ACE-inibitore
- b. Il beta-bloccante
- c. Il calcioantagonista
- d. L'ACE-inibitore nell'anziano ed il beta-bloccante nel giovane
- e. L'ACE-inibitore (o il beta-bloccante) al di sotto di 55 anni, il diuretico o il calcio-antagonista al di sopra di 55 anni.

6) Secondo il JNC-7 i diuretici tiazidici sono i farmaci con cui iniziare la terapia perché, a parità di efficacia sugli endpoint hard:

- a. Sono quelli che danno meno effetti collaterali
- b. Sono quelli con il profilo metabolico più favorevole
- c. Sono quelli che preservano meglio la funzione renale
- d. Sono i meno costosi
- e. Sono i farmaci con i quali si ha la maggiore aderenza alla terapia.

7) Nei pazienti ipertesi con insufficienza renale, gli ACE-inibitori si sono dimostrati:

- a. Sempre in grado di rallentare l'evoluzione verso l'insufficienza renale
- b. Mai in grado di rallentare l'evoluzione dell'insufficienza renale
- c. In grado di farlo solo nei soggetti con proteinuria elevata (>1 g/die) di razza caucasica
- d. In grado di farlo in tutti i soggetti di razza caucasica
- e. In grado di farlo nei soggetti di ascendenza Africana e nei soggetti di razza caucasica con proteinuria elevata (>1 g/die).

8) Per stabilire con certezza che abbassare la PA al di sotto di un certo livello riduce gli eventi CV, è necessario:

- a. Avere degli studi randomizzati, controllati in cui si usano farmaci antipertensivi
- b. Avere delle meta-analisi di studi randomizzati, controllati, in cui si usano farmaci antipertensivi, e che comprendano molte centinaia di migliaia di soggetti
- c. Avere studi osservazionali effettuati con metodologia rigorosa nei quali sono messi in relazione gli eventi CV avvenuti nel follow-up ed i valori pressori registrati all'inizio dello studio

- d. Avere studi osservazionali effettuati con metodologia rigorosa nei quali sono messi in relazione gli eventi CV avvenuti nel follow-up ed i valori pressori registrati almeno una volta l'anno nel corso dello studio
- e. Avere degli studi nei quali i soggetti sono randomizzati a due diversi target pressori, mediante un trattamento standard ed uno più aggressivo.

9) Nei partecipanti al MDRD study pubblicato sul NEJM del 1994 il rallentamento della progressione dell'insufficienza nei soggetti sottoposti al trattamento antipertensivo più aggressivo si aveva:

- a. In tutti i soggetti
- b. Solo nei soggetti con proteinuria normale bassa
- c. Solo nei soggetti di ascendenza Afro-Americana
- d. Solo nei soggetti con proteinuria elevata
- e. Solo la dieta (ma non il trattamento antipertensivo) aveva effetto sulla progressione.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

RIASSUNTO

Le Linee Guida (LG) essendo basate sull'evidenze scientifiche dovrebbero portare ai medici di base e ai pazienti messaggi chiari ed omogenei. Tuttavia non è raro trovare tra LG, differenze di approccio anche sostanziali. Lo scopo di questa revisione è quello di analizzare varie LG sull'ipertensione. Sono state prese in esame, principalmente le World Health Organization-International Society of Hypertension (WHO-ISH) LG, European Society of Hypertension-European Society of Cardiology (ESH-ESC) LG, British Hypertension Society (BHS-IV) LG e il report of Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC-7) degli USA. Dall'esame comparato emergono differenze soprattutto sulla definizione di ipertensione sui valori soglia ai quali iniziare il trattamento farmacologico, sui target da raggiungere, sulla valutazione del rischio cardiovascolare (RCV) globale. Tali differenze derivano tutte dal diverso ruolo che le Società in questione attribuiscono al rapporto tra l'ipertensione ed il RCV. Per il JNC-7 l'ipertensione ha un ruolo a sé e gli altri fattori di rischio, al massimo si aggiungono ad esso nel determinare la prognosi. Per le altre LG, in particolare per quelle della BHS-IV, il RCV è un assieme inscindibile del quale l'ipertensione costituisce una tessera. Ne consegue, per esempio, che, secondo la BHS-IV, l'ipertensione lieve non vada trattata se il RCV globale non raggiunge un certo grado. Anche le altre differenze segnalate: scelta dei farmaci, target terapeutici, ecc. derivano, con ogni verosimiglianza, da tale differente approccio. Viene quindi discussa la filosofia che è alla base di tale divergente visione del problema.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
2. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72. Epub 2003 May 14.
4. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al., British Hypertension Society. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 139-85.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. www.nice.org.uk/download.aspx?o=CG034fullguideline
6. Feldman RD, Campbell N, Larochelle P, et al. 1999 Canadian recommendations for the management of hypertension. Task Force for the Development of the 1999 Canadian Recommendations for the Management of Hypertension. *CMAJ* 1999; 161 (Suppl. 12): S1-17.
7. The 2008 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 1 -blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol* 2008; 24: 455-63.
8. The 2008 Canadian Hypertension Education Program

- recommendations for the management of hypertension: part 2 -therapy. *Can J Cardiol* 2008; 24: 465-75.
9. Imai Y, Otsuka K, Kawano Y, et al. Japanese society of hypertension (JSH) guidelines for self-monitoring of blood pressure at home. *Hypertens Res* 2003; 26: 771-82.
10. Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-92.
11. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-15.
12. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-45.
13. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
14. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10-7. Epub 2003 Nov 24.
15. Christensen MK, Olsen MH, Wachtell K, et al. Does long-term losartan- vs atenolol-based antihypertensive treatment influence collagen markers differently in hypertensive patients? A LIFE substudy. *Blood Press* 2006; 15: 198-206.
16. Trewby PN, Reddy AV, Trewby CS, Ashton VJ, Brennan G, Inglis J. Are preventive drugs preventive enough? A study of patients' expectation of benefit from preventive drugs. *Clin Med* 2002; 2: 527-33.
17. Lewis DK, Robinson J, Wilkinson E. Factors involved in deciding to start preventive treatment: qualitative study of clinicians' and lay people's attitudes. *BMJ* 2003; 327: 841-7.
18. Campbell NC, Murchie P. Treating hypertension with guidelines in general practice. *BMJ* 2004; 329: 523-4.
19. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al., DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
20. Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med* 2000; 30: 193-206.
21. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
22. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22: 1453-8.
23. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-7.
24. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963-9. Epub 2004 Mar 22.
25. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684-9.
26. Ong HT. Beta blockers in hypertension and cardiovascular disease. *BMJ* 2007; 334: 946-9.
27. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al., African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK Trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-31.
28. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-84.
29. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 218-25.
30. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142: 342-51.
31. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al., AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure and control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244-52.
32. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al., ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-53.
33. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
34. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, et al., REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939-46.