IPERTENSIONE ARTERIOSA E COMORBILITÀ

Opinion paper intersocietario

Indice

Premessa 2

1. Ipertensione arteriosa e comorbilità [C. Borghi] 3

2. Aspetti fisiopatologici dell'ipertensione arteriosa [C. Borghi] 8

3. Aspetti clinici e ruolo delle comorbilità [C. Borghi] 13

4. Trattamento farmacologico nell'ipertensione arteriosa e nelle comorbilità [F. Rossi] 17

5. Come migliorare l'aderenza ai trattamenti e la safety [F. Rossi] 39

6. La personalizzazione della terapia [A. Mugelli] 43

7. L'ipotesi della "polipillola" [A. Mugelli] 44

Bibliografia essenziale 47

Premessa

Claudio Borghi, Francesco Rossi, Alessandro Mugelli

Nello scenario attuale le malattie cardiovascolari, dall'infarto miocardico all'ictus alle vasculopatie periferiche, con le relative complicanze, continuano ad essere al primo posto tra le cause di morte nei paesi industrializzati. L'ipertensione arteriosa, in particolare, rappresenta il più importante fattore di rischio modificabile. Purtroppo lo scenario sociosanitario, a prescindere dai dati di prevalenza, è caratterizzato anche da uno scarso controllo pressorio, a cui concorrono, tra i molteplici fattori, una sottovalutazione delle possibili complicanze, un'aderenza insufficiente e un sottoutilizzo della politerapia.

L'approccio all'ipertensione arteriosa, infatti, si basa su una corretta caratterizzazione del profilo di rischio di ogni singolo paziente e sulla combinazione opportuna di modificazioni dello stile di vita e impiego ragionato delle classi di farmaci antiipertensivi, singolarmente o in associazione. In particolare sono tre le componenti da considerare:

- la percezione dell'impatto dell'ipertensione arteriosa nella popolazione (dimensione del fenomeno)
- la valutazione sistematica dei meccanismi eziopatogenetici e fisiopatologici alla base dell'incremento dei valori pressori (dimensione meccanicistica)
- la valutazione della complessità clinica espressa dall'eventuale contemporanea presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare e non-cardiovascolare (dimensione clinico-terapeutica).

La valutazione congiunta di queste tre dimensioni è la base imprescindibile di un trattamento dell'ipertensione arteriosa che non si limiti alla mera riduzione dei valori pressori, ma si inserisca nell'ambito di un più ampio e articolato percorso clinico centrato sul paziente.

Il presente documento, frutto di una collaborazione scientifica intersocietaria, si propone di affrontare le problematiche della gestione clinica dell'ipertensione e definire in maniera pragmatica, sulla base delle evidenze scientifiche, i criteri a cui il medico dovrebbe far riferimento nella pianificazione di una terapia il più possibile personalizzata, ben tollerata e soprattutto efficace in termini di prevenzione cardiovascolare.

1. Ipertensione arteriosa e comorbilità

Claudio Borghi
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Università di Bologna, Bologna

1.1 Definizione e aspetti classificativi

Come affermano le linee guida redatte della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa (ESH) e dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) "L'ipertensione arteriosa è definita da valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) ≥140 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica (PAD) ≥90 mmHg, basati sul risultato di studi clinici randomizzati (RCT) in cui i pazienti che presentavano tali valori di pressione arteriosa (PA) avevano un beneficio dalla riduzione pressoria indotta dal trattamento. La medesima classificazione è impiegata in soggetti giovani, adulti ed anziani, mentre criteri diversi basati sui percentili sono adottati nei bambini ed adolescenti" (**1**). Sulla base dei valori elevati di PAS e/o PAD considerati separatamente vengono identificati varie categorie di soggetti **(Tabella 1).** Tale classificazione si basa sulla conferma del rilievo pressorio in almeno 3 serie di misurazioni effettuate nell'arco di alcune settimane e, nel caso di discrepanza tra i livelli pressori, considera come valore discriminante quello più elevato. Una classificazione a parte è stata dedicata all'Ipertensione Sistolica Isolata (ISI) che si definisce per la concomitante presenza di valori di PAS >140 mmHg e valori di PAD <90 mmHg. Analogamente una definizione ad hoc è stata proposta per l'ipertensione nei bambini, nei quali si identifica genericamente la presenza di un quadro ipertensivo quando i valori rilevati si collocano ad un livello uguale o superiore al 95° percentile per età e peso, mentre si configura un quadro di ipertensione grave quando i valori superano il 99° percentile.

1.2 Valori pressori e rischio cardiovascolare

La classificazione dell'ipertensione arteriosa basata unicamente sulla valutazione dei valori pressori non consente un'adeguata rappresentazione del rischio individuale della patologia, che è la risultante dell'interazione tra incremento pressorio e profilo di rischio corrispondente. In conformità a tali considerazioni le linee guida ESH-ESC (**1**) e molte altre, sviluppate nell'ambito del rischio cardiovascolare, delineano una valutazione del profilo di rischio nel paziente iperteso basata sull'integrazione tra gli elevati valori pressori e la presenza di condizioni di rischio concomitanti, al fine di rappresentare una realtà globale che meglio caratterizzi i soggetti ipertesi, definendone la prognosi, e suggerisca l'orientamento terapeutico più opportuno.
Tale classificazione individua il rischio di ciascun paziente tenendo conto di una serie di elementi:

- i valori pressori
- la presenza di fattori di rischio concomitanti
- l'entità del danno degli organi bersaglio
- l'eventuale presenza di segni di malattia cardiovascolare conclamata.

Sulla base di quanto riportato nelle linee guida ESH-ESC (**1**) è possibile identificare pazienti che presentano un livello di rischio entro i limiti e pazienti che presentano un incremento del proprio livello di rischio cardiovascolare (CV) variabile da basso a molto elevato **(Figura 1).** Risulta palese che, secondo tale classificazione, soggetti con valori di pressione analoghi possano presentare un profilo di rischio sostanzialmente differente, mentre soggetti con un profilo di rischio sovrapponibile possano presentare valori pressori che ricadono in un ampio range. Inoltre la classificazione del rischio proposta da ESH-ESC include nel novero dei soggetti con più elevata probabilità di eventi e complicanze anche coloro che presentano livelli di pressione normale e normale-alta nel caso in cui essi si associno ai medesimi determinanti del rischio descritti in precedenza (tre fattori di rischio addizionali, danno d'organo bersaglio o patologie concomitanti). Alla luce di queste considerazioni, l'ipertensione arteriosa deve essere considerata alla stregua di un concetto integrato in cui i dati

numerici dell'assetto pressorio vanno adeguati a un fattore correttivo di rischio di natura dinamica che contribuisca a identificare quale elemento cardine dell'intervento clinico-terapeutico il paziente e non i suoi valori pressori.

1.3 Prevalenza dell'ipertensione arteriosa

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa è stata studiata in numerosi paesi del mondo derivandone risultati sostanzialmente univoci anche se i dati più attendibili sono, comunque, quelli provenienti dalla popolazione americana **(2),** sottoposta a una periodica e sistematica valutazione da parte di sistemi di monitoraggio epidemiologico. L'ipertensione deve essere considerata come una condizione epidemica a distribuzione mondiale che, nella maggioranza dei casi, interessa soggetti adulti con una prevalenza direttamente correlata all'età **(3).** In termini di cifre si presume che nel mondo siano circa 3,45 miliardi i soggetti d'età maggiore di 20 anni dei quali circa 690 milioni, si presume, siano affetti da ipertensione arteriosa (90 milioni nella sola Repubblica Cinese). Per quanto attiene alla distribuzione geografica, una valutazione comparativa della prevalenza dell'ipertensione nelle varie regioni del mondo risulta abbastanza difficile in ragione della diversità di criteri e procedure di classificazione e rilevazione dei livelli pressori, nonché delle discrepanze esistenti tra le varie regioni in termini di caratteristiche etniche e socio-economiche. Tuttavia, sulla base dell'elemento classificativo comune rappresentato dal livello soglia di 140/90 mmHg per la definizione di ipertensione arteriosa, si può presumere che la prevalenza di tale patologia nella popolazione generale si attesti intorno al 20%. Essa tende a crescere con l'età della popolazione e interessa più del 50% degli ultrasessantenni. Per quanto riguarda il sesso, nei soggetti d'età inferiore a 40 anni la prevalenza dell'ipertensione è maggiore nei maschi rispetto alle femmine mentre tale rapporto risulta invertito nella popolazione anziana. In termini sociali, la prevalenza dell'ipertensione sembra essere più elevata nelle popolazioni urbane rispetto a quelle rurali mentre l'aspetto razziale si apprezza soprattutto nei paesi a componente multi-etnica, quali ad esempio gli Stati Uniti, nei quali la prevalenza è minore nella popolazione bianca o ispano-americana rispetto a quella nera.

1.4 Incidenza dell'ipertensione arteriosa

La disponibilità d'informazioni riguardanti l'incidenza di nuovi casi d'ipertensione arteriosa è significativamente più limitata rispetto a quella che riguarda la prevalenza di tale patologia. Le due sorgenti più attendibili di dati sono rappresentate dallo studio Framingham **(3)** e dal *National Health Epidemiologic Follow-up Study* **(4)** che hanno riportato un'incidenza di ipertensione in entrambi i sessi di circa il 5% per ogni 10 anni d'osservazione. Tale progressione si mantiene pressoché costante nelle decadi d'età tra i 25-34 e i 55-64 anni, mentre non risulta evidente nella popolazione anziana (65-74 anni). I pazienti di razza nera presentano un'incidenza d'ipertensione almeno doppia rispetto a quella della popolazione bianca, mentre l'elevata incidenza osservata nelle decadi d'età più elevate (55-64 e 65-74 anni) si ritiene parzialmente conseguente al contributo dell'ipertensione sistolica isolata che nella coorte di Framingham interessa il 65-75% dei pazienti d'età maggiore di 65 anni.

1.5 Ipertensione arteriosa ed eventi cardiovascolari

L'ipertensione arteriosa rappresenta senza dubbio uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di complicanze cardiovascolari e renali **(5,6,7).** La presenza di ipertensione incrementa in maniera sostanziale il rischio di incorrere in una complicanza di tipo cardiovascolare secondo un andamento pressochè lineare che associa una frequenza di complicanze progressivamente crescente con l'aumento dei valori di pressione arteriosa oltre il limite di normotensione fissato dalla linee guida **(5).** Tuttavia la linearità del rischio tra valori di pressione e complicanze cardiovascolari non si limita

all'ambito definito come patologico e si estende anche a valori pressori più ridotti. Attualmente esiste grande interesse per una importante popolazione di soggetti che, in accordo con la classificazione precedentemente citata, presenta livelli di pressione arteriosa definita "normale-alta" e i quali sono caratterizzati da un incremento significativo del rischio di incorrere in complicanze cardiovascolari **(1,2).** Tale popolazione include oltre il 30% dei soggetti che presentano valori pressori al di fuori del range di normalità e oltre il 5% di essi presenta un profilo di rischio elevato e passibile di un trattamento immediato e come tale potrebbe diventare oggetto di trattamento aggressivo.
Per contro, la riduzione dei valori pressori è in grado di prevenire lo sviluppo di una considerevole percentuale di complicanze, soprattutto di natura cerebrovascolare, delle quali l'ipertensione arteriosa rappresenta il fattore di rischio preponderante. Nella popolazione americana, il maggiore ricorso, nel ventennio 1972-1991, all'impiego di farmaci antipertensivi ha determinato una riduzione significativa dell'incidenza di complicanze di tipo cerebrovascolare e coronarico **(1,2)** che è risultata direttamente proporzionale all'incremento della proporzione di pazienti nei quali i valori pressori sono risultati adeguatamente controllati (dal 10% del 1976 al 27,4% del 1994). In termini assoluti e relativi, il beneficio clinico conseguente alla riduzione degli elevati valori pressori si concretizza in maniera differenziale nei confronti delle complicanze di tipo coronarico e cerebrovascolare con un effetto prevalente nei confronti di queste ultime, come risulta evidente dai risultati di una metanalisi degli studi di intervento che dimostra come la capacità della terapia antipertensiva di prevenire l'insorgenza di complicanze CV sia totalmente prevedibile per quanto riguarda l'ictus. mentre lo sia solo parzialmente per quanto attiene alla malattia coronarica **(8).** Un problema emerso più recentemente è quello rappresentato dalla relazione tra gli elevati valori pressori e la compromissione della funzionalità renale. Infatti, in accordo con i dati proposti dall'*United States Renal Data System* (USRDS) **(9),** la proporzione di pazienti ipertesi che va incontro ad insufficienza renale terminale è ancora oggi progressivamente crescente, in netta controtendenza rispetto al trend delle complicanze vascolari maggiori (ictus e malattia coronarica).
La linearità della relazione che correla riduzione pressoria ed eventi cardiovascolari sembra essere significativamente modificata dai risultati di una serie importante di studi di intervento (FACET, RENAAL, IDNT, LIFE, HOPE) **(1,2)**, i quali hanno chiaramente dimostrato la possibilità che alcune classi di farmaci antipertensivi (ACE-inibitori, calcio-antagonisti, sartani) siano in grado di migliorare ulteriormente la prognosi clinica attraverso l'intervento di fattori correlati ad alcuni aspetti specifici del meccanismo d'azione della classe. Tutto ciò suggerisce la possibilità che l'approccio epidemiologico all'ipertensione arteriosa ed alle sue complicanze possa essere significativamente modificato alla luce delle nuove strategie di intervento che confermano il ruolo determinante dell'ipertensione arteriosa come responsabile dello sviluppo di un ampio spettro di complicanze cardiovascolari, ma evidenziano inoltre come l'intervento preventivo debba comunque considerare gli aspetti qualitativi della terapia a cui oggi sembra ragionevole attribuire un ruolo non trascurabile.

1.6 Ruolo della pressione arteriosa sistolica e diastolica

Il considerevole grado di linearità tra PAS e PAD rende molto difficoltoso determinare i contributi indipendenti di ciascuna componente rispetto al rischio cardiovascolare. Nella popolazione generale, gli elevati valori di pressione arteriosa sistolica rappresentano un indicatore di rischio più solido rispetto a quelli di pressione diastolica. I dati dello studio MRFIT **(7)** condotto su oltre 316.000 soggetti documentano, infatti, come i tassi di mortalità per cardiopatia ischemica ed ictus corretti per età siano più elevati nei soggetti con elevati valori di PAS. In particolare la maggiore frequenza di eventi (80,6 eventi/10.000 soggetti) si riscontra negli individui che presentano i più elevati valori di PAS e i più bassi valori di PAD, sottolineando il ruolo importante degli elevati livelli di pressione differenziale come fattore di rischio cardiovascolare. Lo stesso ruolo prevalente della PAS è stato

confermato anche dalla recente pubblicazione dei dati dello studio di Brisighella, che hanno chiaramente dimostrato come, in un tipico campione della popolazione italiana, il ruolo della PAS come fattore di rischio sia nettamente prevalente su quello della diastolica, mentre la pressione differenziale si colloca, come intuibile, in una posizione intermedia **(10).**

1.7 Impatto dell'ipertensione nella popolazione generale

Un aspetto epidemiologico importante è rappresentato dal fatto che, anche se nel singolo paziente esiste una correlazione tra elevati valori pressori e sviluppo di complicanze, nella popolazione generale gran parte dei danni legati all'ipertensione si osservano in soggetti con valori pressori solo lievemente aumentati. Ciò è stato confermato nel corso di ampie ricerche epidemiologiche **(3,4)** che hanno chiaramente dimostrato come il gran numero di soggetti con valori lievemente elevati di pressione arteriosa (PAD =80-84 mmHg) contribuisca alla numerosità assoluta di eventi in maniera significativamente maggiore rispetto al ridotto numero di soggetti con valori pressori più elevati (PAD ≥95 mmHg). Tutto questo implica che l'approccio all'ipertensione arteriosa deve essere condotto secondo una strategia di popolazione che tenga conto sia della necessità di correggere i valori pressori francamente elevati sia di limitare il potenziale di rischio di incrementi pressori apparentemente marginali.

Tabella 1. Definizione di ipertensione arteriosa in accordo con le linee guida ESH-ESC (**1**).

Categoria	Sistolica (mmHg)		Diastolica (mmHg)
Ottimale	<120	**e**	<80
Normale	120-129	**e**	<80-84
Normale-alta	130-139	**e/o**	85-89
Ipertensione stadio 1	140-159	**e/o**	90-99
Ipertensione stadio 2	160-179	**e/o**	100-109
Ipertensione stadio 3	≥180	**e/o**	≥110
Ipertensione sistolica isolata	≥140	**e**	<90

Figura 1. Stratificazione del rischio cardiovascolare globale basso, moderato, alto e molto alto in relazione ai valori di pressione sistolica (SBP) e diastolica (DBP) e alla prevalenza di fattori di rischio (RF), danno d'organo (OD), diabete, stadio di nefropatia cronica (CKD) o malattia cardiovascolare (CVD) sintomatica (**1**)

Altri fattori di rischio, OD asintomatico o patologia concomitante	Pressione arteriosa (mmHg)			
	Normale-alta SBP 130-139 o DBP 85-89	HT di grado 1 SBP 140-149 o DBP 90-99	HT di grado 2 SBP 160-179 o DBP 100-109	HT di grado 3 SBP ≥180 o DBP ≥110
Nessun altro RF		Rischio basso	Rischio moderato	Rischio alto
1-2 RF	Rischio basso	Rischio moderato	Rischio moderato-alto	Rischio alto
≥3 RF	Rischio moderato-basso	Rischio moderato-alto	Rischio alto	Rischio alto
OD, CKD di stadio 3 o diabete	Rischio moderato-alto	Rischio alto	Rischio alto	Rischio alto-molto alto
CVD sintomatica, CKD di stadio ≥4 o diabete con OD/RF	Rischio molto alto	Rischio molto alto	Rischio molto alto	Rischio molto alto

Legenda

BP, pressione arteriosa; CKD, nefropatia cronica; CV, cardiovascolare; CVD, malattia cardiovascolare; DBP, pressione arteriosa diastolica; HT, ipertensione; OD, danno d'organo; RF, fattore di rischio; SBP, pressione arteriosa sistolica

2. Aspetti fisiopatologici dell'ipertensione arteriosa

Claudio Borghi
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Università di Bologna, Bologna

2.1 Generalità sulla fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa

Nonostante le incertezze in termini eziopatogenetici, l'insieme delle evidenze che ruotano intorno all'ipertensione arteriosa dimostra chiaramente come essa presenti i caratteri della patologia sistemica, nella quale l'aumento dei valori pressori costituisce indubbiamente solo l'aspetto più eclatante **(11,12)**. In questo ambito multifattoriale. gli aspetti fisiopatologici assumono un ruolo determinante dal punto di vista prognostico, clinico e terapeutico. In sintesi, un aumento patologico dei valori pressori può conseguire a una condizione di alterato funzionamento di una o più delle tre "strutture" principalmente coinvolte nel controllo della pressione arteriosa: sistema nervoso centrale e periferico, rene e sistema neuro-ormonale. In particolare un alterato funzionamento di ciascuno dei sistemi sopraelencati può tradursi in un aumento patologico primitivo o secondario dei valori di pressione arteriosa, che può presentarsi con un grado di severità variabile: in ordine crescente, dall'ipertensione normale-alta fino al quadro dell'ipertensione arteriosa di tipo maligno. La comprensione degli aspetti fisiopatologici dell'ipertensione arteriosa non può naturalmente prescindere dalla conoscenza dei meccanismi di controllo fisiologico della pressione arteriosa che, agendo sia a livello centrale che periferico, si articolano in una serie di impulsi modulatori di attivazione o inibizione.

Tali meccanismi possono essere suddivisi in due tipologie:

a. Meccanismi a breve termine che, in risposta a stimoli acuti, intervengono con un compenso rapido e immediatamente efficace;

b. Meccanismi a lungo termine, che richiedono ore o giorni per essere attivati e intervengono sul controllo dei valori pressori agendo prevalentemente sul controllo del volume extracellulare.

In termini fisiopatologici l'ipertensione arteriosa sembra essere un quadro sostanzialmente omogeneo nel quale l'intervento di fattori patogenetici di varia natura, elencati in precedenza, determina una modificazione di alcuni fattori essenziali responsabili del controllo della funzione cardiaca, del tono vascolare periferico e del volume circolante. In particolare, poichè il controllo della pressione arteriosa si basa essenzialmente su un'interazione bilanciata tra gittata cardiaca (frequenza cardiaca x volume sistolico) e resistenze vascolari periferiche, ciascun fattore in grado di interagire direttamente o indirettamente sul controllo di tali variabili si traduce in una modificazione dei valori pressori. In dettaglio, un aumento della gittata cardiaca può osservarsi in quelle condizioni che determinano un incremento della frequenza cardiaca o alternativamente in presenza di un aumento del volume sistolico, mentre un incremento delle resistenze vascolari periferiche può derivare da un aumento dello stimolo vasocostrittivo o da un'alterazione dei meccanismi di vasodilatazione. Ancora una volta le modificazioni citate possono derivare da alterazioni fisiopatologiche che coinvolgono diverse strutture di controllo tra le quali il rene svolge un ruolo determinante.

2.2 Rene e aspetti fisiopatologici dell'ipertensione arteriosa

Il rene è indubbiamente un organo strettamente coinvolto nella fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa in quanto direttamente responsabile del controllo dei valori pressori e allo stesso tempo bersaglio primario degli effetti deleteri di un'elevata pressione arteriosa (**13**). Nei pazienti ipertesi i meccanismi responsabili dello sviluppo di tale patologia risultano spesso intimamente connessi con la struttura e la funzione renale, che risulta peraltro progressivamente compromessa dalla presenza di elevati valori pressori.

È opinione comune che il rene svolga un ruolo determinante nella regolazione a lungo termine della pressione arteriosa, mentre più modesto sembra il suo contributo negli aggiustamenti emodinamici a breve termine (**14**). A tale proposito sono ancora molti i dubbi circa i meccanismi renali responsabili del controllo a lungo termine della pressione arteriosa e dello sviluppo progressivo dell'ipertensione. Tra i diversi fattori renali potenzialmente coinvolti nella fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa, un ruolo primario sembra essere quello attribuito al controllo del bilancio sodico (**14**) e al sistema renina-angiotensina-aldosterone (**15**), a cui si associano alcuni fattori di più recente identificazione.

2.3 Bilancio sodico

Il bilancio sodico è una variabile dipendente sia dall'intake dietetico che dall'escrezione urinaria di tale elettrolita. Modificazioni dell'apporto dietetico di sodio hanno in genere una modesta influenza sul controllo a breve termine della pressione arteriosa poiché l'escrezione sodica in condizioni normali si adegua rapidamente all'introduzione. Infatti, secondo la tradizionale impostazione fisiologica (**14**), un aumento dell'apporto di sodio nel soggetto normale si associa a un aumento transitorio della pressione e dell'escrezione di tale elettrolita, con una conseguente contrazione del volume extracellulare e della volemia che riporta i valori pressori al livello di normalità. Per contro, in presenza di ipertensione arteriosa, anche una volemia apparentemente normale può essere inappropriatamente elevata ed esprimere una ritenzione di sodio e acqua non bilanciata da un'adeguata capacità del rene di eliminare liquidi in presenza di aumento della pressione arteriosa. In pratica, mentre nel soggetto normale si assiste a un progressivo aggiustamento dei valori pressori a spese di una risposta renale che riduce il volume extracellulare, nel soggetto iperteso il punto di equilibrio gravita intorno al bilancio sodico, che viene ripristinato a spese di valori pressori elevati.

2.4 Il sistema renina-angiotensina-aldosterone

Numerosi studi hanno dimostrato la stretta relazione tra il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAS) e i meccanismi fisiopatologici che contribuiscono allo sviluppo di ipertensione arteriosa. L'attivazione del sistema, infatti, determina il rilascio di renina da parte dell'apparato juxtaglomerulare con conseguente conversione dell'angiotensinogeno in angiotensina I, un peptide privo di effetti vasomotori. Quest'ultimo viene legato dall'enzima di conversione (ACE), localizzato prevalentemente nel circolo polmonare e a livello della parete vasale, e convertito nell'effettore finale della catena, l'angiotensina II, responsabile della maggiore parte delle funzioni fisiologiche attribuite al RAS. In particolare l'azione della angiotensina II si esplica attraverso un aumento del tono vascolare, una ritenzione sodica sia primitiva che secondaria alla secrezione di aldosterone, un'accentuazione della contrattilità miocardica, un potenziamento dell'attività simpatica e una stimolazione dei processi di accrescimento tessutale che sono in grado di modificare i determinanti fondamentali degli elevati valori pressori (volume circolante, gittata cardiaca e resistenze vascolari periferiche). La produzione di renina a livello renale risulta influenzata da numerosi fattori (attività simpatica, barocettori carotidei e cardio-polmonari, pressione di perfusione glomerulare, pressione arteriosa sistemica, calcio intracellulare e così via), tra i quali un ruolo fondamentale è svolto dal sodio. Poichè la concentrazione plasmatica di renina risulta inversamente correlata all'apporto sodico, il giudizio circa la normalità dei livelli reninici individuali deve essere sempre rapportato alla concentrazione di sodio urinario, potendosi osservare valori di distribuzione estremi, ma ancora normali, in presenza di variazioni estreme dell'apporto sodico.

2.5 Altri meccanismi neuro-umorali

Numerosi sistemi neuro-umorali sono coinvolti nel controllo della pressione arteriosa e il malfunzionamento di alcuni di essi può svolgere un ruolo patogenetico promuovendo lo sviluppo di ipertensione arteriosa.

2.6 Fattori di origine surrenalica

Le anormalità della funzione surrenalica corticale e midollare sono cause importanti di ipertensione arteriosa nell'uomo (5% della popolazione ipertesa adulta) **(16)**. In questo ambito l'aumento dei valori pressori conseguente a eccesso mineralocorticoide rappresenta certamente la forma più comune, mentre la patologia associata alla linea glucocorticoide e midollare è meno frequente. I fattori umorali coinvolti nei quadri di ipertensione di origine cortico-surrenale (aldosterone, cortisolo, desossicorticosterone, deidroepiandrosterone e così via) agiscono prevalentemente promuovendo il riassorbimento tubulare del sodio e il suo accumulo a livello extracellulare e determinando una espansione del volume extracellulare. Le catecolamine secrete in corso di feocromocitoma esercitano un'azione prevalente a livello dei recettori adrenergici.

2.6.1 Mineralocorticoidi e ipertensione arteriosa

In condizioni normali la produzione e secrezione di aldosterone è prevalentemente regolata dal RAS in risposta a modificazioni posturali e dell'apporto dietetico di sodio e potassio. In alcune condizioni patologiche (tumori o iperplasia surrenale) si realizza una situazione di eccessiva produzione di aldosterone associata a segni clinici di iperattività ormonale tra i quali l'ipertensione arteriosa.

2.6.2 Glucocorticoidi e ipertensione arteriosa

Nei soggetti sani la sintesi di glucocorticoidi risulta prevalentemente sotto il controllo spontaneo e/o stimolato dei ritmi circadiani di secrezione di un fattore corticotropinico ipotalamo-ipofisario. In presenza di un'eccessiva produzione di glucocorticoidi (primitiva o secondaria a stimolazione ipotalamo-ipofisaria) il complesso quadro clinico può portare anche allo sviluppo di ipertensione arteriosa.

2.6.3 Catecolamine surrenaliche e ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa conseguente alla esagerata produzione di catecolamine (adrenalina e noradrenalina) caratterizza il feocromocitoma e tutte le altre forme neoplastiche secernenti catecolamine localizzate in sede extra-surrenalica (es. paragangli aortici). Poichè il quadro clinico del feocromocitoma consegue all'eccessiva produzione di catecolamine, i suoi aspetti patogenetici sono sovrapponibili a quelli elencati per i rapporti tra ipertensione arteriosa e sistema nervoso simpatico.

2.7 Fattori peptidici natriuretici

I fattori peptidici natriuretici sono una composita famiglia di peptidi circolanti e tissutali che, a fronte di differenze nella sequenza aminoacidica e nelle modalità di secrezione, presentano numerose analogie per quanto concerne la loro sede di azione e il meccanismo finalistico di intervento **(17)**. In particolare si identificano due principali composti circolanti: il Fattore Natriuretico Atriale (*Atrial Natriuretic Peptide*-ANP) e il Fattore Natriuretico Cerebrale (*Brain Natriuretic Peptide*-BNP), secreti rispettivamente a livello atriale (ANP) e ventricolare (BNP) in risposta al sovraccarico del volume cardiopolmonare (ANP) o della pressione arteriosa (BNP). Poichè entrambi tali fattori agiscono direttamente o indirettamente controllando la pressione arteriosa attraverso un'azione esercitata sul tono vascolare e sul bilancio sodico, essi sono in grado di svolgere un ruolo importante nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa. Ai due fattori sopraelencati si aggiungono il peptide natriuretico di tipo C (C-type NP), identificabile a livello cerebrale, dove esercita una azione di tipo neuropeptidico, nonchè l'ISO-ANP e l'Urodilatina il cui significato è ancora oggetto di studio.

2.7.1 Fattore natriuretico atriale e ipertensione arteriosa

La molteplicità degli effetti azioni dell'ANP nell'ambito dei meccanismi di controllo della pressione arteriosa suggeriscono un ruolo potenziale di tale fattore nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa. In particolare, una secrezione insufficiente o ritardata di ANP è stata riportata nei soggetti con ipertensione borderline e negli individui normotesi con familiarità per ipertensione arteriosa a dimostrazione del fatto che un'alterazione dei meccanismi di rilascio dell'ANP potrebbe direttamente contribuire allo sviluppo di ipertensione arteriosa in virtù dell'inadeguata inibizione di meccanismi ipertensivizzanti vascolari e renali.

2.7.2 Fattore natriuretico cerebrale e ipertensione arteriosa

Un aumento dei livelli plasmatici del BNP è stato riscontrato nei pazienti con ipertensione arteriosa nei quali esercita effetti sovrapponibili a quelli riportati per il peptide atriale, rispetto al quale differisce per il suo maggiore coinvolgimento nella genesi della disfunzione ventricolare sinistra.

2.7.3 Peptide natriuretico di tipo C e ipertensione arteriosa

Il terzo componente della famiglia dei peptidi atriali, il CNP, differisce da quelli precedentemente identificati in quanto la sua sede principale di produzione è rappresentata dal cervello, dove il CNP esplica un'azione assimilabile a un neuropeptide e potrebbe agire unitamente al sistema di fattori natriuretici endocrini (ANP, BNP) nella regolazione della pressione arteriosa e della crescita cellulare.

2.8 Arginina-Vasopressina

Il ruolo dell'arginina vasopressina (AVP), nonapeptide secreto a livello neuro-ipofisario, nella patogenesi della ipertensione arteriosa sembra essere essenzialmente facilitante e promuovente l'azione di fattori più intimamente connessi con il metabolismo idro-salino e con il controllo del tono vasocostrittore **(18)**. Ciò significa che livelli modestamente elevati di AVP potrebbero tradursi in un potenziamento dell'azione vasocostrittrice associata a livelli fisiologici di angiotensina II o di catecolamine, contribuendo allo sviluppo di elevati valori pressori anche in assenza di un'evidente stimolazione simpatica e/o del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAS).

2.9 I fattori di origine endoteliale

Tra le acquisizioni fisiopatologiche più recenti in merito all'ipertensione arteriosa, certamente l'accertamento del contributo dei fattori endoteliali rappresenta uno dei campi di interesse che lascia prospettare maggiori sviluppi **(19)**. L'endotelio dei vasi può contribuire al controllo pressorio attraverso il rilascio di fattori dotati di attività vasodilatatrice (Ossido nitrico, EDHF, Prostacicline) o vasocostrittrice (Endoteline, Anione superossido, Trombossano A_2, Endoperossidasi).

2.10 Meccanismi neuro-umorali ed aspetti fisiopatologici dell'ipertensione arteriosa

Abbiamo già visto che numerosi sistemi neuro-umorali sono coinvolti nel controllo della pressione arteriosa e il malfunzionamento di alcuni di essi è in grado di promuovere lo sviluppo di ipertensione arteriosa sia attraverso un intervento diretto di tipo eziologico (es. ipertensione secondaria di tipo endocrino) sia in conseguenza di un insufficiente o inappropriato funzionamento di alcuni sistemi accessori di tipo autocrino e paracrino, in grado di limitare la efficacia di importanti meccanismi di controllo pressorio. Nonostante le differenze di ordine patogenetico, in entrambi i casi i risvolti fisiopatologici sembrano ricondurre la azione dei meccanismi neuro-umorali a quella dei determinanti elementari che sottendono genericamente allo sviluppo di elevati valori pressori. In particolare, si osserva come molti dei fattori neuro-umorali esercitino la propria influenza

ipertensivante agendo attraverso una positivizzazione del bilancio sodico o alternativamente influenzando la reattività ed il tono vascolare periferico e determinando un aumento dei valori pressori che riconosce nelle modificazioni della portata cardiaca e delle resistenze vascolari periferiche il suo razionale fisiopatologico.

2.11 Concetto di controllo pressorio integrato ed implicazioni terapeutiche

Alla luce delle complesse evidenze che sottendono al profilo fisiopatologico dell'ipertensione arteriosa e dei suoi meccanismi eziopatogenetici, il controllo della pressione deve essere interpretato come la risultante di una serie di interventi, talora di valenza opposta, finalizzati a mantenere un'omeostasi dinamica che sia adeguata alle esigenze di intervento del sistema circolatorio nei diversi momenti della giornata e della vita. Ciò significa che per comparabili valori di pressione arteriosa è possibile ipotizzare meccanismi eziopatogenetici decisamente diversi e tale aspetto apre nuovi orizzonti sia per la interpretazione del significato della pressione arteriosa e delle sue modifiche, sia per quanto riguarda l'interpretazione del potenziale di impiego delle diverse classi di farmaci. L'approccio più corretto a questa situazione complessa sarebbe la possibilità di disporre di evidenze inoppugnabili dell'efficacia specifica di determinate classi di farmaci in specifiche categorie di pazienti. In realtà tutto ciò oggi non è possibile se non in una percentuale estremamente ridotta di casi e quindi la soluzione più adeguata appare il ricorso motivato a combinazioni di farmaci antiipertensivi le quali traggono la propria efficacia non soltanto dalla sommatoria di un numero crescente di molecole nello stesso soggetto e spesso nella medesima compressa, bensì anche dalla possibilità che la modulazione contemporanea di più meccanismi fisiopatologici possa portare al disinnesco dei fattori responsabili della persistenza di elevati valori pressori nel singolo soggetto. Il maggiore o minore successo delle diverse combinazioni di farmaci dipende dal grado di adeguatezza delle stesse nei confronti dell'interazione con i meccanismi individualmente responsabili dell'incremento pressorio. Naturalmente né combinazioni di farmaci né singole molecole centrate su un meccanismo patogenetico sono in grado di estinguere la causa responsabile dell'ipertensione in maniera definitiva, il che giustifica l'efficacia della terapia di associazione e la necessità che la stessa venga assunta in maniera continuativa e adeguata al fine di poter produrre i suoi effetti. Questi elementi sono quelli che sottendono all'importanza dell'aderenza e all'opportunità di impiego di combinazioni precostituite di farmaci, il cui razionale di scelta non è rappresentato dal semplice effetto di combinazione, ma dalla possibilità di svolgere un effetto più adeguato alla correzione dei possibili meccanismi eziopatogenetici e fisiopatologici responsabili dell'incremento pressorio e di molte delle relative complicanze cardiovascolari.

3. Aspetti clinici e ruolo delle comorbilità

Claudio Borghi
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Università di Bologna, Bologna

Accanto alla complessità eziopatogenetica e fisiopatologica, il terzo fattore che condiziona l'atteggiamento terapeutico nei confronti della ipertensione arteriosa è certamente rappresentato dalla presenza di fattori di rischio e di altre condizioni cliniche concomitanti con l'ipertensione arteriosa. In particolare i dati dello studio di Brisighella **(10)** in analogia con quello di Framingham **(3)** hanno dimostrato come la presenza di uno o più fattori di rischio cardiovascolari associati sia tipica di oltre l'80% della popolazione ipertesa e come nella maggior parte dei casi si tratti di alterazioni del profilo metabolico. Per quanto riguarda il secondo aspetto, una recente revisione del problema complessità ed ipertensione ha dimostrato come un aumento dei valori pressori sia dimostrabile in oltre l'85 dei pazienti che presentano una delle diagnosi cardiologiche maggiori (cardiopatia ischemica, fibrillazione atriale, scompenso cardiaco) e tale aspetto rappresenta un criterio stringente di scelta della terapia antiipertensiva sia in ragione dell'impatto che la stessa può avere sulla patologia di base sia in ragione del suo ruolo nel raggiungimento di adeguati livelli di pressione arteriosa. Tuttavia la trattazione sistematica dell'approccio all'ipertensione in presenza di malattie cardiovascolari concomitanti esula dallo scopo di questo testo e necessiterebbe di una trattazione troppo estesa, che può essere tuttavia in parte affrontata illustrando le potenzialità di impiego delle diverse classi di farmaci. Ciò suggerisce che l'impiego corretto della terapia antiipertensiva non può prescindere da una identificazione ed efficace valutazione della complessità generale del paziente che insieme alle caratteristiche intrinseche della malattia ipertensiva e dei farmaci in grado di controllarla rappresentano elementi imprescindibili di buona pratica clinica. Naturalmente la stretta interazione tra ipertensione arteriosa e fattori concomitanti condiziona la necessità di impiego di combinazioni omogenee o eterogenee di farmaci la cui scelta, ancora una volta, deriva da elementi complessi di compatibilità che coinvolgono le esigenze terapeutiche e la razionalità farmacologica. In questa ottica una conoscenza approfondita degli elementi concomitanti al rialzo pressorio costituisce un presupposto fondamentale per il successo dell'intervento e per la prevenzione cardiovascolare.

3.1 Le alterazioni del profilo lipidico

Il riscontro di alterazioni del profilo lipidico caratterizza un'ampia percentuale della popolazione ipertesa e contribuisce in maniera sostanziale allo sviluppo di complicanze cardiovascolari. In particolare la presenza di dislipidemie assume un significato complesso che deve essere analizzato con attenzione in quanto può esprimere semplicemente una condizione di co-segregazione di due fattori di rischio nello stesso soggetto o rappresentare alternativamente la manifestazione fenotipica di un meccanismo patogenetico comune o l'espressione di un disordine metabolico primitivo o jatrogeno che deve essere in ogni caso opportunamente identificato.

3.2 Ipertensione e colesterolemia LDL

L'alterazione del profilo lipidico più frequentemente associata con la presenza di ipertensione è certamente rappresentata dall'ipercolesterolemia. La sussistenza di una correlazione tra questi due determinanti del rischio, indipendente da fattori confondenti, è stata evidenziata da numerosi studi epidemiologici (**6,7**) ed estesa anche a soggetti che presentano modificazioni lievi della pressione arteriosa (per esempio ipertensione borderline) nei quali la presenza di ipercolesterolemia può condizionare lo sviluppo di ipertensione stabilizzata (**20**)**.** Per contro, i dati derivati da un paio di importanti studi di intervento condotti in prevenzione primaria sulla popolazione

ipercolesterolemica (**21,22**) hanno chiaramente dimostrato come una riduzione della colesterolemia si associ a una riduzione significativa di circa il 25% della percentuale di soggetti che sviluppa ipertensione arteriosa stabilizzata. Tutto ciò ha importanti implicazioni cliniche in quanto suggerisce come un trattamento efficace dell'ipercolesterolemia, soprattutto nella popolazione con un profilo di rischio elevato per lo sviluppo di ipertensione arteriosa (per esempio pazienti con familiarità per ipertensione, pazienti con pressione normale-alta), possa tradursi in una minore incidenza di ipertensione stabile nella popolazione generale.
In termini di prevalenza, una revisione dei dati dello studio NHANES III pubblicata su Hypertension (**23**) ha dimostrato come la prevalenza di ipercolesterolemia nella popolazione ipertesa risulti progressivamente crescente in entrambi i sessi all'aumentare della gravità del quadro ipertensivo e come coinvolga oltre il 40% dei pazienti con valori pressori francamente elevati: si conferma così la logica che supporta la presenza di una correlazione tra tali due fattori di rischio anche in ambito patogenetico e potrebbe risultare di sostanziale importanza nell'acquisizione del controllo pressorio.
Come intuibile sulla base dei principi dell'epidemiologia clinica, la presenza combinata di ipertensione e ipercolesterolemia condiziona un incremento significativo dell'incidenza di complicanze cardiovascolari rispetto a quanto osservato in presenza dei fattori di rischio singoli (**6,7**)**.** Tale riscontro è stato confermato nella popolazione USA ed europea. Neaton e coll. **(7)** hanno dimostrato come il rischio di morte coronarica sia 10 volte maggiore nei soggetti che appartengono al quintile più elevato per livelli pressori e di colesterolemia (>142 mmHg e >245 mg/dl) rispetto ai soggetti che si collocano nei quintili più bassi (PAS <118 mmHg e <182 mg/dl). È interessante notare come l'incremento del rischio CV osservato nella popolazione ipertesa in presenza di ipercolesterolemia possa essere dimostrato nell'ambito di un ampio range di livelli di colesterolemia a partire da un valore approssimativo ≥180 mg/dl **(6),** suggerendo l'estrema importanza di una valutazione integrata di ipertensione e ipercolesterolemia per una definizione adeguata del profilo di rischio nei pazienti ipertesi. Tale conclusione risulta largamente in accordo con le raccomandazioni proposte dalle linee guida che suggeriscono come una valutazione combinata del profilo di rischio globale del paziente debba essere attentamente considerata al fine di un corretto orientamento delle scelte terapeutiche in ambito di terapia antipertensiva ed ipolipemizzante (**24**)**.**

3.3 Ipertensione, ipertrigliceridemia e colesterolemia HDL

Un ulteriore aspetto della dislipidemia correlata all'ipertensione arteriosa è certamente quello che vede entrambe le condizioni quali elementi costitutivi della cosiddetta sindrome metabolica. In tale contesto l'anello di congiunzione è rappresentato dalla presenza di una condizione di insulino-resistenza **(25)**, che contribuisce allo sviluppo sia del quadro ipertensivo che della concomitante dislipidemia caratterizzata da un incremento dei livelli plasmatici di trigliceridi e da una riduzione di quelli di colesterolo HDL. La presenza combinata di ipertensione, ipertrigliceridemia e livelli ridotti di C-HDL è inoltre una condizione predisponente allo sviluppo di diabete mellito, la cui presenza rappresenta uno degli elementi aggiuntivi più pericolosi in termini di rischio cardiovascolare.
Sotto il profilo patogenetico, tra i meccanismi responsabili dello sviluppo di condizione di resistenza insulinica e conseguentemente di una sindrome metabolica e ipertensione, va presa in considerazione l'angiotensina II, che rappresenta un candidato ideale per sostenere l'interazione patologica tra alterazioni di tipo pressorio e metabolico **(26).** Tutto questo ha importanti implicazioni terapeutiche nel paziente iperteso, in cui la presenza di dislipidemia aterogena (valori elevati di TG e bassi di C-HDL) dovrebbe indurre a orientare la propria scelta verso classi di farmaci in grado di controllare i valori pressori migliorando il profilo di sensibilità insulinica e tra essi certamente i farmaci in grado di inibire il sistema RAA e i calcio-antagonisti, possono giocare un ruolo prevalente.

3.4 Ipertensione ed alterazioni del metabolismo glucidico

Ipertensione e diabete rappresentano i due principali fattori rischio che insieme alle dislipidemie e al fumo di sigaretta, sono responsabili di gran parte della mortalità e morbilità cardiovascolare. L'aspetto interessante è rappresentato dal fatto che la loro interazione in termini patologici non si limita alla sommatoria del potenziale di rischio che caratterizza ciascuno di essi, ma trae origini più profonde che si radicano nella condivisione di alcune vie patogenetiche comuni in cui è spesso coinvolto il RAS **(26).**

In termini strettamente epidemiologici **(27)** il diabete interessa circa il 4% della popolazione generale e la sua prevalenza è stimata in progressiva crescita negli anni a venire. La percentuale di pazienti affetti da diabete risulta maggiore nei paesi civilizzati, ma il suo incremento è atteso anche nei paesi a più basso sviluppo in relazione all'età e allo stile di vita. In termini clinici, la presenza di diabete condiziona un incremento del rischio cardiovascolare che vede nella progressione della malattia aterosclerotica e/o nello sviluppo di condizioni patologiche specifiche (infarto acuto del miocardio-IMA, arteropatia periferica-PAD, ictus e così via) la causa primaria che giustifica l'inclusione del diabete tra le malattie cardiovascolari.

Uno degli aspetti più caratteristici della malattia diabetica è certamente rappresentato dall'elevata frequenza con cui si associa all'ipertensione. In particolare un aumento dei valori pressori si osserva in oltre l'80% dei pazienti diabetici. Tale percentuale sale fino a un valore molto vicino al 100% in presenza di proteinuria **(27,28)**. Per contro, la prevalenza di diabete risulta più elevata nella popolazione ipertesa in entrambi i sessi **(27,28)** e la analisi di una serie di studi longitudinali ha suggerito come la presenza di ipertensione debba essere considerata alla stregua di un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di diabete in 5 su 7 delle casistiche esaminate.

Nel rapporto tra ipertensione e sviluppo di diabete, un ruolo non secondario potrebbe essere giocato dalla natura del trattamento antipertensivo, e in particolare dalla terapia β-bloccante **(29)**, il cui impiego incrementa il rischio relativo di sviluppare diabete mellito senza ridurre l'azione preventiva nei confronti del rischio clinico in ragione dell'azione fortemente preventiva dei ß-bloccanti nei confronti della patologia CV.

Per quanto riguarda i meccanismi potenzialmente responsabili dell'interazione tra diabete e ipertensione, essi possono essere i più vari e coinvolgere aspetti primari della patologia quali lo sviluppo di insufficienza renale, e la presenza di iperglicemia o una progressione accelerata della malattia aterosclerotica. Il fulcro centrale intorno a cui ruota l'asse ipertensione/diabete sembra tuttavia risiedere ancora una volta nella presenza di insulino-resistenza e nell'attivazione tessutale del sistema RAA, descritte in entrambe le patologie in un'ipotesi di patogenesi comune o di coinvolgimento di una via patogenetica comune. Il ruolo chiave sarebbe svolto dall'angiotensina II, che è responsabile sia dell'aumento del tono vascolare periferico e dell'incremento dei valori pressori, sia di una riduzione della sensibilità insulinica, a cui consegue una limitazione delle capacità di trasporto del glucosio. Ne consegue che un'attivazione dell'angiotensina II sarebbe in grado di promuovere nello stesso soggetto lo sviluppo di ipertensione e diabete mentre il suo blocco potrebbe prevenirle entrambe. È quanto emerge chiaramente dai dati dello studio LIFE **(30)**, che dimostrano come il blocco dei recettori AT_1 dell'angiotensina II si traduca in una riduzione significativa della pressione arteriosa e della prevalenza nel tempo di diabete mellito**.**

Indipendentemente dagli aspetti strettamente epidemiologici, la presenza concomitante di ipertensione e diabete condiziona un eccesso di rischio CV che si traduce in un incremento dell'incidenza di IMA, ictus e soprattutto alterazioni della funzionalità renale fino allo sviluppo di insufficienza renale terminale di cui ipertensione e diabete rappresentano le cause più comunemente responsabili **(27,28)**. Tutto questo giustifica ampiamente la decisione presa dagli estensori delle Linee Guida (**1**), che suggeriscono come nella popolazione ipertesa la presenza di

diabete debba essere considerata un elemento determinante in grado di collocare il paziente in un livello di rischio da elevato a molto elevato e tale da richiedere un trattamento farmacologico immediato e aggressivo.

Certamente l'aspetto che attribuisce maggiore rilevanza all'interazione epidemiologica tra ipertensione e diabete è rappresentato dall'ampia reversibilità del rischio che consegue al loro trattamento. In particolare un controllo aggressivo della PA nella popolazione diabetica determina un'ampia riduzione della mortalità per patologia correlata al diabete stesso, con un effetto che appare tanto più marcato quanto maggiore è la riduzione della pressione e più evidente nella popolazione diabetica rispetto a quella non diabetica **(31)**. Per contro, il trattamento intensivo delle alterazioni del profilo glicemico sembra avere un effetto meno evidente e limitato alle complicanze microvascolari **(32)**. Tale evidenza deve essere tuttavia presa in esame con beneficio di inventario in quanto ottenuta in una popolazione selezionata di pazienti con scarso controllo del profilo glicemico durante lo studio e senza tenere conto dell'effetto della terapia nei confronti dei rialzi glicemici post-prandiali, che sembrano in grado di condizionare la frequenza di complicanze in maniera più sostanziale rispetto ai valori a digiuno **(33)**.

È importante sottolineare come nella gestione del rischio cardiovascolare del paziente diabetico e iperteso sia opportuno non soltanto tenere conto di quanto migliorare il profilo glicemico ma anche di quale farmaco impiegare e dell'intensità delle variazioni glicemiche. In particolare, i dati ottenuti nella popolazione obesa dello studio UKPDS hanno dimostrato come l'impiego di metformina, che migliora sia il profilo glicemico sia l'insulino-resistenza, possa tradursi in un miglioramento dell'outcome clinico CV. Inoltre le evidenze dello studio ACCORD **(34)** hanno dimostrato come la riduzione troppo aggressiva dei livelli glicemici possa condizionare un incremento del rischio CV, suggerendo come nel paziente iperteso e diabetico il beneficio clinico conseguente al controllo glicemico sia mediato dalle modalità di acquisizione dello stesso. Un ragionamento analogo può essere proposto per quanto attiene alle modalità di acquisizione del controllo pressorio per il quale è verosimile attendersi un ruolo privilegiato per i farmaci che inibiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone in grado di agire sia sul versante emodinamico sia nei confronti dei meccanismi responsabili dello sviluppo progressivo di complicanze cardiovascolari. Complicanze che trovano nell'attivazione tissutale di tale sistema e nell'espressione esagerata dei recettori per l'angiotensina II un momento patogenetico di rilevanza essenziale nel paziente iperteso e diabetico **(26)**.

4. Trattamento farmacologico nell'ipertensione arteriosa e nelle comorbilità

Francesco Rossi
Scuola di Medicina e Chirurgia,
Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli",
Seconda Università degli Studi di Napoli

4.1 I farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale

Il trattamento antipertensivo ha come principali obiettivi il raggiungimento di valori ottimali di pressione arteriosa e la riduzione degli eventi cardiovascolari totali e della mortalità. Tra i farmaci indicati per il trattamento dell'ipertensione figurano i farmaci bloccanti del RAS (ACE inibitori e sartani-ARB), β-bloccanti, calcioantagonisti (*Calcium Channel Blocker*, CCB) e diuretici.

Il principale meccanismo d'azione degli ACE inibitori è quello limitare la produzione di angiotensina II, ma sono noti altri aspetti di farmacodinamica correlati alla loro attività antipertensiva e anti-fibrotica, come per esempio la riduzione del catabolismo di oligopeptidi vasodilatanti (es. bradichinina) o del tetrapeptide anti-fibrotico N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina. Inoltre, gli ACE inibitori aumentano i livelli di angiotensina I e favoriscono la sua conversione ad angiotensina 1-7, mediante l'azione di diverse peptidasi tra cui la Neprilesina (NEP). A sua volta l'angiotensina 1-7 stimolando l'attivazione dei recettori MAS1 induce effetti anti-fibrotici, antinfiammatori e anti-proliferativi, rilascio di ossido nitrico e aumento della sensibilità baro-riflessa. Attualmente, sono in commercio in Italia ben 14 principi attivi della classe di ACE inibitori (captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril, benazepril e zofenopril). La **Tabella 2** riassume gli aspetti di efficacia e sicurezza degli ACE-inibitori in relazione ai principali studi clinici.

Tabella 2. Efficacia e tollerabilità degli ACE-inibitori

Principio Attivo	Efficacia nel controllo della pressione arteriosa	Efficacia su mortalità e morbilità	Tollerabilità
Benazepril	Dose 20-80 mg/die Riduzione PAS -8,70 (IC 95% -11,43, -5,97) mmHG Riduzione PAD -4,92 (IC 95%-6,47, -3,36) mmHg	Studio ACCOMPLISH (2008): riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ipertesi ad alto rischio in combinazione con calcioantagonista	Cefalea 6% Vertigini 3,6% Tosse 1,2% Angioedema 0,5%
Captopril	Dose 37,5 mg/die Riduzione PAS -9,68 (IC 95% -11,73, -7,63) mmHg Riduzione PAD -5,43 (IC 95% -6,47, -4,40)mmHg	Studio ISIS (1995) nell'immediato post-infarto: riduzione della mortalità del 7% (p=0,02) Studio CCS-1 (1995) nell'immediato post-infarto: riduzione non significativa della mortalità a 4 settimane (p=0,300) Studio SAVE (1992) nel post-infarto con insufficienza cardiaca: riduzione della mortalità del 19% (p=0,019)	Cefalea 0,5-2% Vertigini 0,5-2% Tosse 0,5-2% Angioedema 0,001%
Enalapril	Dose 20 mg/die Riduzione PAS -8,66 (IC 95% -10,48, -6,84) mmHg Riduzione PAD -4,80 (IC 95% -5,81, -3,79) mmHg	Studio CONSENSUS nell'insufficienza cardiaca (1987): riduzione della mortalità a 6 mesi del 40% (p=0,002); riduzione della mortalità a 1 anno del 31% (p=0,001), Studio CONSENSUS-II somministrazione immediata nel post-infarto (1992): nessun effetto significativo sulla mortalità, Studio SOLVD Treatment (1991) nell'insufficienza cardiaca e FE≤35% (1991): riduzione della mortalità del 16% (p=0,0036) alla dose di 2,5-20 mg bid Studio SOLVD Prevention (1992) in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica non in trattamento (FE≤35%): riduzione di mortalità cardiovascolare o insorgenza insufficienza cardiaca conclamata del 29% (p<0,001) alla dose di 2,5-10 mg bid Studio Val-HeFT II nell'insufficienza cardiaca (1991): riduzione della mortalità a 2 anni del 28% (p=0,02)	Cefalea 3% Vertigini 4,3% Tosse 2,2% Angioedema 0,2%
Fosinopril	Dose 20 mg/die Riduzione PAS -7,6 (IC 95% -11,07, -4,17) mmHg Riduzione PAD -5,00 (IC 95% -6,94, -3,05) mmHg	Studio FEST nell'insufficienza cardiaca: riduzione del peggioramento dell'insufficienza cardiaca (8 vs 20%; p=0,002), senza modificare la mortalità, Studio FAMIS (1997) nel post-infarto: riduzione del 30% di mortalità e insufficienza cardiaca (p=0,05),	Cefalea > 1% Vertigini 1,6% Tosse 2,2% Angioedema 0,2-1%
Lisinopril	Dose 10-80 mg/die Riduzione PAS -8,00 (IC 95% -10,04, -5,85) mmHg Riduzione PAD -4,76 (IC 95% -5,92, -3,60) mmHg	Studio GISSI-3 nel post-infarto (1997): riduzione della mortalità a 6 settimane del 12% (p<0,05); riduzione della mortalità a 6 mesi del 6% (p=0,03), Studio ATLAS (1999) nell'insufficienza cardiaca: riduzione del 12% della mortalità	Cefalea 5,3% Vertigini 2,5% Tosse 3,5% Angioedema 0,1%

		o ospedalizzazione con alta vs bassa dose (p<0,002), Studio ALLHAT (2002) in pazienti ipertesi: efficacia sovrapponibile ad amlodipina nella riduzione della mortalità cardiovascolare e insorgenza di infarto miocardico non fatale	
Moexipril	Dose 15 mg/die Riduzione PAS -8,45 (IC 95% -11,99, -4,91) mmHg Riduzione PAD -4,38 (IC 95% -6,29, -2,46) mmHg	Nessuna evidenza	Cefalea > 1% Vertigini 4,3% Tosse 6,1% Angioedema 0,5%
Perindopril	Dose 4-16 mg/die Riduzione PAS -7,09 (IC 95% -9,56, -4,61) mmHg Riduzione PAD -5,02 (IC 95% -6,22, -3,82) mmHg	Studio PROGRESS nella prevenzione secondaria dell'ictus (2001): riduzione del 28% del rischio di ictus (p< 0,0001), Studio EUROPA (2003) in pazienti coronaropatici: riduzione del 20% di rischio di eventi cardiovascolari (p=0,0003), Studio PREAMI (2006) in pazienti anziani con precedente infarto: riduzione del 78% di rischio di eventi cardiovascolari (p<0,0001) Studio ADVANCE (2007) in combinazione con indapamide in pazienti diabetici tipo 2: riduzione del 9% di rischio di eventi maggiori micro e macrovascolari (p=0,004) e del 18% della mortalità cardiovascolare (p=0,003) Studio HYVET (2008) in combinazione con indapamide in pazienti ipertesi con età > 80 anni: riduzione del 30% di ictus fatale e non (p=0,006)	Cefalea: comune Vertigini: min < 1,2% in ADVANCE; max 3,4% in PROGRESS Tosse: min 1,6% in PREAMI; max 3,3% in ADVANCE Angioedema: 0,1%
Quinapril	Dose 20 mg/die Riduzione PAS -7,05 (IC 95% -11,26, -2,84) mmHg Riduzione PAD -3,35 (IC 95% -5,98, -0,72) mmHg	Studio QUIET (2001) in pazienti con coronaropatia: simile incidenze di eventi ischemici rispetto al placebo	Cefalea: 5,6% Vertigini: 3,9% Tosse: 2% Angioedema: 0,1%
Ramipril	Dose 5-10 mg/die Riduzione PAS -6,29 (IC 95% -9,26, -3,32) mmHg Riduzione PAD -4,14 (IC 95% -5,81, -2,48) mmHg	Studio HOPE (2000) in soggetti ad alto rischio cardiovascolare in prevenzione secondaria (2001): riduzione della mortalità del 16% (p=0,005) Studio AIRE (1993) in soggetti post-infarto e insufficienza cardiaca: riduzione della mortalità del 27% (p=0,002) Studio AIREX (1997) (estensione di AIRE): conferma del beneficio a lungo termine (tre anni di follow-up)	Cefalea: 5,4% Vertigini: 2,2% Tosse: 12% Angioedema: 0,3%
Trandolapril	Dose 1-16 mg/die Riduzione PAS -7,31 (IC 95% -8,85, -5,77) mmHg Riduzione PAD -4,42 (IC 95% -5,24, -3,60) mmHg	Studio TRACE (1995) nel post-infarto: riduzione della mortalità, morte improvvisa e progressione della insufficienza cardiaca del 25-30% (p< 0,005)	Cefalea: > 1% Vertigini: 1,3% Tosse: 1,9% Angioedema: 0,13%

		Studio PEACE (2004) in pazienti con patologia coronarica e funzione ventricolare normale o leggermente ridotta: riduzione non significativa degli eventi cardiovascolari del 4% (p=0,43)	
Zofenopril	Dose 30-60 mg/die Riduzione PAS -18 mmHg Riduzione PAD -14 mmHg	Studio SMILE Pilota (1991) con obiettivo di sicurezza nel trattamento precoce dell'infarto miocardico acuto Studio SMILE (1995) nel post-infarto: riduzione della mortalità o insufficienza cardiaca a sei mesi del 34% (p=0,018) Studio SMILE-2 (2003) nel post-infarto: minore ipotensione con zofenopril Studio SMILE-3 (2007) nel post-infarto: maggiore efficacia di zofenopril rispetto al placebo sugli effetti ischemici post-infartuali (p=0,001) Studio SMILE-4 (2012) nel post-infarto con disfunzione ventricolare sinistra: superiore riduzione del 30% (p=0,028) con zofenopril + ASA rispetto a ramipril + ASA degli eventi cardiovascolari	Cefalea, vertigini, tosse nelle stesse percentuali degli altri ACEI

Legenda: ACEI: ACE-inibitori; ASA: aspirina; FE: frazione di eiezione; IC: intervallo di confidenza; PAD: pressione arteriosa diastolica; PAS: pressione arteriosa sistolica
*Mod. da ACE-inibitori e sartani: position paper SIF-SIIA (**35**)*

A fronte dell'elevato impiego di questa classe di farmaci, ad oggi, possiamo considerarli caratterizzati da un buon profilo di sicurezza e tollerabilità: gli eventi avversi più comuni sono tosse, cefalea e capogiri. Anche per i sartani, come per gli ACE inibitori, possiamo considerare oltre al classico meccanismo d'azione di antagonismo dei recettori AT_1 ulteriori effetti farmacologici, tra cui rientrano l'azione dell'angiotensina II sui recettori AT_2 o la sua conversione in angiotensina 1-7 ad opera dell'enzima ACE2, che concorrono all'effetto farmacologico di vasodilatazione e inibizione della fibrosi. Tutti i principi attivi appartenenti alla classe dei sartani, in commercio in Italia (azilsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan e valsartan), sono approvati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa. Gli eventi avversi più comuni sono cefalea, sindrome simil-influenzale e capogiri. Rispetto agli ACE-inibitori vi è un'incidenza più bassa di ipotensione, tosse e angioedema.
Analogamente agli ACE-inibitori viene proposta la **Tabella 3**, che riassume le evidenze di efficacia e sicurezza di questa classe di farmaci estrapolata dal già citato position paper SIF-SIIA (**35**).

Tabella 3. Efficacia e tollerabilità dei sartani

Principio Attivo	Efficacia nel controllo della pressione arteriosa	Efficacia su mortalità e morbilità	Tollerabilità
Candesartan	Dose 4-32 mg/die Riduzione PAS -8,93 (IC 95% -11,37, -6,50) mmHg Riduzione PAD -5,59 (IC 95%-6,95, -4,22) mmHg	Studio CHARM (2003) in pazienti con insufficienza cardiaca: riduzione della mortalità cardiovascolare e di ospedalizzazione per arresto cardiaco è del 23% (p<0,001) Studio ACCESS (2003) in pazienti con ictus: riduzione del rischio di mortalità del 60% (p=0,07) e del numero di eventi vascolari del 47,6% (p=0,026) Studio SCOPE (2003) in pazienti anziani: riduzione del rischio di ictus non fatale del 27,8% (p=0,04) e di tutti gli ictus del 23,6% (p=0,056)	Vertigini 4% Edema <1% Infezioni alle vie respiratorie superiori 6%
Eprosartan	Dose 600-1200 mg/die Riduzione PAS -6,79 (IC 95% -9,35, -4,22) mmHg Riduzione PAD -5,12 (IC 95% -6,64, -3,60)mmHg	Studio MOSES (2005) in pazienti con ictus: riduzione del rischio combinato di eventi cardiovascolari del 21% (p=0,014) e di eventi cerebrovascolari del 25% (p=0,03) rispetto a un calcioantagonista	Vertigini ≥1% Edema <1% Infezioni alle vie respiratorie superiori 8%
Irbesartan	Dose 75-300 mg/die Riduzione PAS -7,91 (IC 95% -9,16, -6,67) mmHg Riduzione PAD -5,09 (IC 95% -5,82, -4,36) mmHg	Studio I-PRESERVE (2010) nell'insufficienza cardiaca con funzione ventricolare sinistra conservata: nessun'efficacia sulla mortalità Studio IDNT (2001) in pazienti ipertesti con diabete di tipo-2 e nefropatia: riduzione dell'endpoint primario (raddoppio concentrazione creatinina serica basale: sviluppo di nefropatia terminale; mortalità da tutte le cause) del 20% vs placebo (p=0,02) e del 23% vs amlodipina	Vertigini ≥1% Edema ≥1% Infezioni alle vie respiratorie superiori NR
Losartan	Dose 50-150 mg/die Riduzione PAS -6,64 (IC 95% -7,59, -5,68) mmHg Riduzione PAD -3,59 (IC 95% -4,17, -3,00) mmHg	Studio ELITE (1997) in pazienti anziani con insufficienza cardiaca: riduzione del 46% della mortalità rispetto a captopril (p=0,035) Studio ELITE II (2000) in pazienti anziani con insufficienza cardiaca: simile efficacia rispetto a captopril Studio LIFE (2002) in pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata mediante ECG: riduzione del rischio di ictus del 25% (p=0,001) rispetto ad atenololo Studio OPTIMAAL (2002) in pazienti con insufficienza cardiaca o disfunzione ventricolare sinistra post infarto: captopril meglio di losartan sulla mortalità totale; losartan meglio tollerato e meno interrotto Studio RENAAL (2001) in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e nefropatia: riduzione dell'endpoint primario	Vertigini 3% Edema ≥1% Infezioni alle vie respiratorie superiori 8%

		(raddoppio concentrazione creatinina serica basale; sviluppo di nefropatia terminale; mortalità da tutte le cause) del 16% (p=0,02)	
Olmestartan	Dose 20-40 mg/die Riduzione PAS -10,39 (IC 95% -13,36, -7,42) mmHg Riduzione PAD -7,31 (IC 95% -8,92, -4,40) mmHg	Studio Lin [Hypertension, 2014] e Walker [Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2014]: mortalità ridotta in pazienti ipertesi con olmesartan ad altri ARB Studio ROADMAP (2001) in pazienti diabetici: riduzione del'endpoint primario (Tempo di insorgenza di microalbuminuria) del 23% (P=0,01); lieve incremento di eventi cardiovascolari fatali (0,7%) vs placebo (0,1%)	Vertigini 1% Edema riportato Infezioni alle vie respiratorie superiori NR
Telmisartan	Dose 20-160 mg/die Riduzione PAS -8,38 (IC 95% -9,69, -7,07) mmHg Riduzione PAD -6,69 (IC 95% -7,74, -5,64) mmHg	Studio PROFESS (2008) in pazienti con ictus: non riduce significativamente il rischio di recidiva di ictus o altri eventi cardiovascolari Studio TRANSCEND (2008) in pazienti con precedente patologia cardiovascolare intolleranti agli ACEI: non riduce significativamente il rischio di complicanze cardiovascolari Studio ONTARGET (2008) in pazienti con precedente patologia cardiovascolare: telmisartan equivalente a ramipril e alla combinazione dei due nella prevenzione di eventi cardiovascolari	Vertigini1% Edema >0,3% Infezioni alle vie respiratorie superiori >7%
Valsartan	Dose 80-320 mg/die Riduzione PAS -7,10 (IC 95% -8,30, -5,90) mmHg Riduzione PAD -4,34 (IC 95% -4,96, -3,72) mmHg	Studio JIKEI (2007) in pazienti ad alto rischio cardiovascolare: riduzione del rischio di mortalità cardiovascolare del 39% (p=0,0002) Studio Val-HeFT (2001) nell'insufficienza cardiaca: riduzione del 13% della mortalità e morbilità (p=0,009) Studio VALIANT (2003) in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra post-infarto: valsartan efficace come captopril Studio VALUE (2004) in pazienti ad alto rischio cardiovascolare: nessuna differenza nella mortalità e morbilità rispetto ad amlodipina	Vertigini >1% Edema >1% Infezioni alle vie respiratorie superiori >1%

Legenda: ACEI: ACE-inibitori; ARB: antagonisti recettoriali dell'angiotensina; ASA: aspirina; FE: frazione di eiezione; IC: intervallo di confidenza; NR: non riportato; PAD: pressione arteriosa diastolica; PAS: pressione arteriosa sistolica.

Dose= dose che ha dimostrato una risposta significativamente migliore della dose inferiore ad essa, ma che non ha mostrato differenza significativa nella grandezza dell'effetto rispetto alle dimensioni maggiori.

Mod. da ACE-inibitori e sartani: position paper SIF-SIIA (**35**)

I farmaci β-bloccanti sono antagonisti recettoriali dei recettori β adrenergici e possono essere classificati in tre generazioni: la prima generazione comprende farmaci non selettivi che agisco sui recettori β_1 e β_2 (propranololo, timololo e nadololo); la seconda generazione è quella dei β-bloccanti maggiormente selettivi per i recettori β_1 (atenololo, metoprololo e bisoprololo); la terza, infine, include β-bloccanti sia selettivi (celiprololo e nebivololo), sia non selettivi (bucindololo, carvedilolo e labetalolo), che possono possedere attività vasodilatante per blocco dei recettori α_1 adrenergici (bucindololo, carvedilolo e labetalolo), rilascio di ossido nitrico (nebivololo) o stimolazione dei recettori β_2 (celiprololo). L'effetto antipertensivo dei β-bloccanti di prima e seconda generazione è conseguenza della riduzione della gittata cardiaca, mentre i β-bloccanti di terza generazione con attività vasodilatante esplicano anche un effetto di riduzione delle resistenze periferiche. Le indicazioni dei vari β-bloccanti sono diverse a seconda delle molecole: sotalolo è antiaritmico, pindololo è indicato per angina e aritmie, carteololo per solo impiego oftalmico; tra altre molecole di maggiore utilizzo, oltre all'ipertensione, metoprololo ha anche indicazione per angina, sindrome cardiaca ipercinetica, trattamento acuto e di lunga durata durante e dopo l'infarto cardiaco, bisoprololo per angina e insufficienza cardiaca, atenololo per angina e aritmie e nebivololo per insufficienza cardiaca.

I farmaci diuretici possono classificarsi in tiazidici, diuretici dell'ansa e risparmiatori di potassio. I tiazidici agiscono come inibitori del trasporto sodio/cloro a livello del tubulo contorto distale. I diuretici dell'ansa, invece, bloccano il trasporto di sodio, potassio e cloro a livello dell'ansa ascendente di Henle. Entrambe le classi di diuretici, proprio in virtù del loro meccanismo d'azione, possono indurre squilibri elettrolitici con alterazione del potenziale di membrana e ridotto riassorbimento di ioni potassio, magnesio e calcio, con conseguente aumento del rischio di ipopotassiemia, ipomagnesiemia e ipocalcemia. I risparmiatori di potassio agiscono nella parte terminale del tubulo distale e nel dotto collettore con due differenti meccanismi. Lo spironolattone, il suo metabolita attivo canrenone, e l'eplerenone sono antagonisti del recettore dell'aldosterone; il triamterene e l'amiloride, invece, svolgono un antagonismo indiretto nei confronti dell'aldosterone, mediante blocco dei canali del sodio. In entrambi i casi si impedisce il riassorbimento di sodio e acqua senza provocare squilibri ionici e ipopotassiemia.

Trovano indicazione per il trattamento dell'ipertensione arteriosa i seguenti diuretici: idroclorotiazide, metolazone, clortalidone, indapamide, furosemide, piretanide, spironolattone e canrenone. Alcuni diuretici, inoltre, sono frequentemente utilizzati in associazione (per esempio furosemide e triamterene o amiloride e idroclorotiazide).

I calcioantagonisti si dividono in diidropiridinici e non diidropiridinici (difenilalchilammine e benzotiazepine). Benché di struttura chimica diversa, tutte le molecole di questa classe condividono un comune bersaglio molecolare rappresentato dal canale del calcio di tipo L a livello della muscolatura liscia e del miocardio con conseguente vasodilatazione ed effetto inotropo negativo. Più in dettaglio, è stata osservata una maggiore affinità per i canali del calcio a livello vasale con i diidropiridinici. All'interno di questa classe tutti i principi attivi approvati in Italia trovano indicazione per l'ipertensione arteriosa tranne la nimodipina. Per quanto riguarda i non diidropiridinici soltanto verapamil e diltiazem hanno indicazione per l'ipertensione arteriosa. All'interno di ciascuna classe farmacologica di antipertensivi possono sussistere differenze di natura chimica, dinamica e cinetica **(36)**. In **Tabella 4** sono riportati i *range* di valori delle caratteristiche cinetiche dei principali farmaci utilizzati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa.

Tabella 4. Caratteristiche cinetiche degli antipertensivi per classe farmacologica

Classe farmacologica	Tmax (h)	Biodisponibilità (%)	Legame alle proteine (%)	Emivita (h)	Via di eliminazione
ACE inibitori	1 - 4	30-60	50-90 (eccetto lisinopril e captopril)	1,7-17	Principalmente per via renale
ARB	1-2	< 50 (eccetto irbesartan 70)	> 90	10 – 15 (eccetto telmisartan >20)	Principalmente per via biliare immodificato ad eccezione di losartan e irbesartan
Calcio antagonisti	1,5-10	30 - 70 (eccetto lercanidipina e felodipina < 20)	> 90	2 - 8 (eccetto amlodipina e felodipina > 20)	Ampiamente metabolizzati a livello epatico ed escreti in percentuale variabile nella bile e nelle urine
β-bloccanti	1-4	30-90 (eccetto nebivololo 12)	50-90 (eccetto atenololo <5)	3-10	Escreti prevalentemente nella bile e in minor parte urine
Diuretici	2-4	50-70 (eccetto spironolattone 25)	>70 (eccetto etozolina)	2-5	Principalmente per via renale

Circa il 70% dei pazienti ipertesi necessitano di una terapia con almeno due classi di farmaci per ottenere un adeguato controllo pressorio.

Le linee guida europee del 2013 confermano l'importanza della terapia di combinazione e suggeriscono le associazioni razionali tra le diverse classi di farmaci, ben schematizzate nella **Figura 2**, in cui la linea verde continua indica le associazioni da preferire, la linea verde tratteggiata le associazioni vantaggiose (ma con alcune limitazioni), la linea nera tratteggiata le associazioni possibili ma meno testate e la linea rossa continua quelle associazioni non raccomandate. Per esempio non viene raccomandata l'associazione tra ACE inibitori e sartani in considerazione del modesto effetto antipertensivo additivo e del rischio di peggioramento della funzione renale. Nella **Tabella 5** vengono riassunte le evidenze principali di studi clinici di associazione tra due o tre antipertensivi.

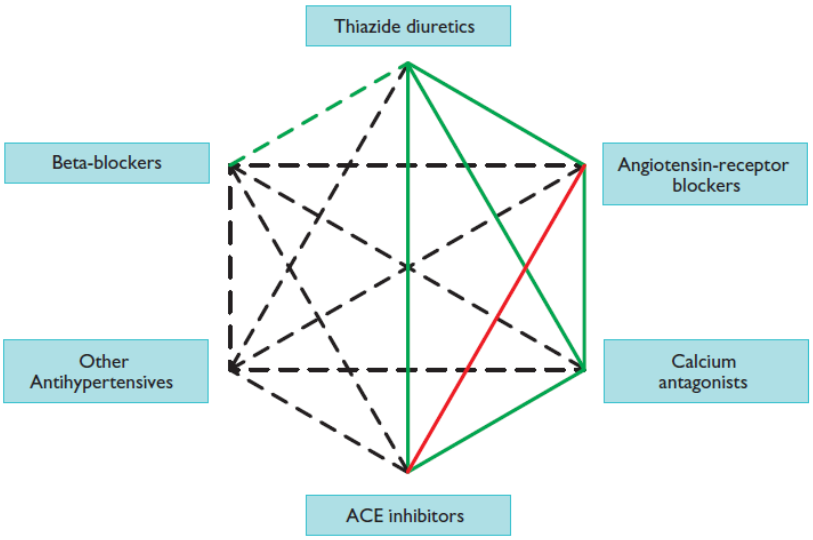

Figura 2. Associazioni raccomandate e non di farmaci antipertensivi (**1**)

Tabella 5. Sinossi delle evidenze emerse dai principali studi clinici sull'impiego di due o tre farmaci nel trattamento dell'ipertensione arteriosa

Nome del trial	Protocollo dello studio	N* (età)	Coorte	Durata/ Tempo della valutazione o del follow-up	Trattamenti praticati	Risultati principali	Referenza specifica
Doppia combinazione							
ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through COMbination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension)	R, C, DB	6.946	Diabetici e soggetti sani	30 mesi	B 20 mg/die + HCTZ 12,5 mg vs B 20 mg/die + AML 5 mg/die	Nei pazienti diabetici i valori pressori raggiunti sono stati 131,5/72,6 e 132,7/73,7 mmHg rispettivamente nei gruppi B + AML e B + HCTZ; nei primi 30 mesi gli eventi primari sono stati 307 (8,8%) e 383 (11,0%) (HR: 0,79, IC95%: 0,68-0,92, p = 0,003). Nei diabetici a rischio molto alto gli eventi primari sono stati rispettivamente 195 (13,6%) e 244 (17,3%) (HR: 0,77, 95% CI: 0,64-0,93, p = 0,007). Nei soggetti non diabetici gli eventi primari sono stati 245 (10,8%) e 296 (12,9%) primary events (HR: 0,82, 95% CI: 0,69-0,97, p = 0,020). Evidenti vantaggi nei pazienti diabetici con B+AML in termini di eventi clinici acuti (p = 0,013) e rivascolarizzazioni (p = 0,024)	J Am Coll Cardiol 2010;56:77-85
ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease:	R, C	11.140	Diabetici	4,3 anni	PER + IDP 4/1,25 mg/die vs PL in aggiunta alla terapia standard	Nei pazienti assegnati a PER + IDP si è osservata una riduzione della PS di 5,6 mmHg e della PD di 2,2 mmHg.	Lancet 2007;370:829-40

Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation)						Le riduzioni separate degli eventi macrovascolari e microvascolari sono risultate simili, ma non erano indipendentemente significative (macrovascolari: 0,92; p=0,16; microvascolari 0,91; p=0,16). Il rischio relativo di morte per cause cardiovascolari è stato ridotto del 18% (3,8% gruppo PER + IDP vs 4,6% PL; p=0,03) e la mortalità generale del 14% (7,3% vs 8,5%; p=0,0).	
ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm)	M, C	19.257 (40-79 anni)	Ipertesi con almeno altri 3 fattori di rischio cardiovascolare	5,5 anni	AML 5–10 mg ± PER 4–8 mg oppure A 50–100 mg ± BNF 1,25–2,5 mg + potassio	L'endpoint primario dello studio era l'infarto non fatale e la coronaropatia fatale. Anche se l'end-point primario non differiva tra i due gruppi (429 eventi nel gruppo AML + PER e 474 eventi nel gruppo A + BNF; RR 0,90; IC95% 0,79-1,02), si è verificato un numero inferiore di ictus fatali e non fatali (RR 0,77; IC95% 0,66-0,89), eventi cardiovascolari totali, procedure (RR 0,84; IC95% 0,79-0,90) e mortalità totale (738 vs 820; RR 0,89; IC95% 0,81-0,99) nel gruppo trattato con AML. Anche l'incidenza di diabete è risultata inferiore nel gruppo AML + PER (RR 0,70; IC95% 0,63-0,78), così come il controllo della pressione sistolica (in media 2,7 mmHg in meno)	Lancet 2005; 366: 895–906
CAFE (sottostudio dell'Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial,ASCOT)	M, O	2.199	Pazienti di 5 centri dello studio ASCOT	4 anni	A ± B vs AML ± PER	Riduzione significativa della PS aortica centrale (-4,3 mm Hg; 95% CI: 3,3-5,4; p <0,0001) e della pressione aortica centrale pulsata (-3,0 mmHg; 95% CI: 2,1-3,9; p < 0,0001) nei pazienti trattati con AML + PER	Circulation. 2006;113:1213-1225
EUROPA(EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease)-**CCB**	R, C	2.222	Pregresso infarto miocardico (64%), coronaropatia all'angiografia (61%), rivascolarizzazione	4,2 anni	CCB + PER	L'aggiunta di PER a CCB ha ridotto significativamente la mortalità totale del 46% (P <0,01 vs PL) e l'enpoint primario (mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e arresto cardiaco) del 35% (p<0,05 vs PL). Riduzione del 41% ndella	Am Heart J 2010;159:795-802

			coronarica (55%) o test allo stress positivo			mortalità cardiovascolare del 54%, dei ricoveri per insufficienza cardiaca e del 28% di infarto miocardico	
HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial)	R, C	3.845 (≥ 80 anni)	Ipertensione persistente (definita come una pressione sistolica in posizione eretta compresa tra 160 e 199 mmHg, dopo due mesi di sospensione di qualunque terapia anti-ipertensiva)	2 anni	IDP SR 1,5 mg come terapia iniziale, PER + IDP vs PL	Differenza di 15,0/6,1 mmHg della PA misurata in posizione seduta fra i due gruppi di trattamento. Il 19,9% dei pazienti PL e il 48,0% dei pazienti assegnati al gruppo di trattamento hanno raggiunto a due anni la PA target. Riduzione di mortalità per tutte le cause (-21%), ictus fatale e non fatale (-30%) e scompenso cardiaco (-64%)	N Engl J Med 2008; 358:1887-1898
INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment)	P, R, C, DB	6.321	Ipertesi, con pressione > 150/95 mm Hg, o sistolica > 160 mm Hg, di età compresa tra 55 e 80 anni e con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare	4,5 anni	N SR 30 mg/die vs HCTZ + AMI (25 + 2,5 mg)	Gli eventi primari misurati (morte cardiovascolare, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca, ictus) si sono manifestati in 200 pazienti (6,3%) del gruppo N e in 182 pazienti (5,8%) del gruppo HCTZ+AMI (differenza non significativa). I due trattamenti sono risultati ugualmente efficaci nel prevenire le complicanze cardio- e cerebrovascolari (riduzione del 50% in entrambi i gruppi di trattamento)	Lancet 2000; *356*:366
NATIVE (NATrilix SR use in combInation antihypertensiVe thErapy)	O, O-L	2.073	Ipertesi in controllo non adeguato	3 mesi	IDP SR 1,5 mg/die in aggiunta a ACE-I, B-B, CCB o ARB	PS e PD si sono ridotte in maniera significativa (rispettivamente166 ± 16 mmHg basale vs. 132 ± 12 mmHg a 3 mesi per PS; 102 ± 8 mmHg vs. 83 ± 6 mmHg per PD; p < 0,0001 vs basale). I pazienti non controllati con ACE-I, B-B, CCB o ARB hanno ottenuto una riduzione aggiuntiva di PS/PD. L'84% dei pazienti trattati con IDP SR hanno raggiunto i valori target di PS (≤140 mmHg) e il 61% hanno normalizzato la PA (PS < 140, PD < 90 mmHg)	Curr Med Res Opin 2007: 2929-36
PICASSO (Perindopril Plus	O, O-L	9.257	Ipertesi e diabetici	3 mesi	Switch a PER 10 mg/die + IDP 2,5 mg/die	OBP: -27,0 ± 14,8/-12,7 ± 9,8 mmHg; p<0,001). Riduzione significativa	Adv Ther. 2014; 31:333-44

Indapamide Combination Blood Pressure Reduction)						della PA anche nei pazienti con ipertensione di grado 1 (19,2 ± 10,0/-9,4 ± 7,9 mmHg), grado 2 (29,2 ± 10,9/-13,3 ± 8,7 mmHg) e grado 3 (-45,1 ± 1,.4/-21,5 ± 11,2 mmHg). Nei pazienti trattati in precedenza con ACE-I ± HCTZ o ARB ± HCTZ la PA media nelle 24 ore si è ridotta rispettivamente di 23,4 ± 3,9/11,5 ± 9,7 e di 22,3 ± 8,7/10,4 ± 13,2 mmHg, (p<0,001)	
PICXEL	M, R, DB	556	Ipertesi con LVH	1 anno	PER+IDP a dosaggio crescente (n = 284) o E (n = 272)	Riduzione significativa di PS e PD nel gruppo PER+IDP rispetto a E (p < 0,0001 e p = 0,003). Riduzione dell'indice di massa ventricolare sinistra di 13,6 ± 23,9 g/m^2 con PER+IDP (p < 0,0001) e 3,9 ± 23,9 g/m^2 con E (p < 0,005). Maggiore riduzione con PER+IDP di altri parametri morfo-strutturali del ventricolo sinistro	J Hypertens. 2005; 23:2063–70
PREMIER (PREterax in albuMInuria rEgRession)	M, R, DB	481	Diabetici (albuminuria 20-500 mcg/min) ipertesi (59 ± 9 anni)	12 mesi	PER + IDP 2/0,625 mg/die vs E 10 mg/die	PER+IDP ha determinato una riduzione statisticamente più elevata della PA (PS: -3,0; 95% CI: -5,6, -0.4, p=0,012; PD -1,5; 95% CI -3,0, -0,1; p =0,019) e dell'albuminuria (-42%; 95% CI: -50%, -33%) vs -27% (95% CI: -37%, -16%) con E	Hypertension 2003; 41:1063–1071
PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst Recurrent Stroke Study)	M, R, C, DB	6.105	Pregresso ictus o attacco ischemico transitorio in un periodo compreso tra due settimane e cinque anni prima dell'arruolamento	6 anni	PER 4 mg/die + IDP 2,5 mg/die vs PL	Riduzione media dei valori pressori di 9/4 mmHg nel gruppo attivo rispetto al gruppo placebo. Nel gruppo in trattamento attivo si sono verificati 307 casi di strokes (10% dei pazienti) contro 420 nel gruppo placebo (14% dei pazienti), con riduzione del rischio relativo, per i soggetti del gruppo attivo, del 28% (IC 95% = 17 – 38) e P < 0,0001. Anche il rischio relativo di eventi vascolari maggiori in toto, nel gruppo attivo, si è ridotto del 26% (IC 95% = 16 – 34). La riduzione del rischio di ictus è stata simile sia nel sottogruppo degli ipertesi che in quello dei normotesi. Nel sottogruppo in terapia combinata con PER e IDP la riduzione media della PA è	

						stato di 12/5 mmHg. Il rischio relativo di stroke è stato molto più basso nel sottogruppo in terapia combinata rispetto al sottogruppo in trattamento con doppio placebo, per ognuna delle varietà principali di ictus: stroke fatale o disabilitante (60/1770 vs 110/1774; 46%), ictus ischemico (126 vs 191; 36%), ed emorragia cerebrale (12 vs 49; 76%)	
REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind)	R, C	457	Ipertesi	12 mesi	PER + IDP 2/0.625 mg vs A 50 mg/die	Riduzione significativa della rigidità della parete arteriosa con PER+IDP	J Am Coll Cardiol 2009; 53:445-51
Tripla combinazione							
PAINT (Perindopril-Amlodipine plus Indapamide combination for controlled hypertension Non-intervention Trial)	M, P, O, O-L	6.088 (62,8 ± 11,3 anni)	Switch da precedente terapia antipertensiva a tripla terapia	4 mesi	PER + AML + IDP SR	Riduzione della OBP di 26,7 ± 13,3/12,9 ± 9,4 mmHg (p < 0,001). Riduzione ABPM: PS da 138,7 ± 12,5 a 125,5 ± 12,8 mmHg), PD da 77,5 ± 11,4 a 70,4 ± 8,7 mmHg (entrambi p < 0,0001)	Clin Drug Investig (2014) 34:701–708
PIANIST (Perindopril-Indapamide plus AmlodipiNe in high rISk hyperTensive patients)	O, O-L	4.731	Ipertesi a rischio alto o molto alto non adeguatamente controllati	4 mesi	PER 10 mg/die + IDP 2,5 mg/die + AML 5 o 10 mg	Riduzione della OBP di 28,3 ± 13,5/13,8 ± 9,4 mmHg (p < 0,0001). Raggiungimento della PA target dal 72,0 % dei pazienti e dal 91% e 81% di quelli rispettivamente in precedente terapia con ACE-I/HCTZ o ARB/HCTZ	Am J Cardiovasc Drugs (2014) 14:137–145
		41 (59,2 ± 12,7 anni)	Ipertesi in controllo non adeguato trattati in precedenza con ramipril 5-10 mg/die o olmesartan 10-40 mg/die + HCTZ (12,5-25 mg/die)		PER (5-10 mg) + IDP (1,25-2,5 mg) + AML (5-10 mg	Riduzione della PS e della pressione pulsata significativamente più elevato	J Hypertens 2016;34 Suppl 2:e49

*Si riferisce al numero effettivo di pazienti sui quali è stata condotta la valutazione

Legenda

A: atenololo; ABPM: monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa; ACE-I: ACE inibitore AMI: amiloride; AML: amlodipina; ARB: bloccante dell'angiotensina II; B: benazepril; B-B: beta-bloccante; BNF: bendroflumetiazide; C: studio controllato; CCB: calcioantagonista; DB: studio in doppio cieco; E: enalapril; HCTZ: idroclorotiazide; HR: hazard ratio; IC95%: intervallo di confidenza al 95%; LIS: lisinopril; LVH: ipertrofia ventricolare sinistra; M: studio multicentrico; mmHg: millimetri di mercurio; N: nifedipina; O: studio osservazionale; OBP: pressione arteriosa misurata in ambulatorio; O-L: studio in aperto; P: studio prospettico; PA: pressione arteriosa; PER: perindopril; PL: placebo; PD: pressione diastolica; PS: pressione sistolica; R: studio randomizzato; SR: lento rilascio

4.2 Il trattamento dell'ipertensione arteriosa complicata

Numerose e dibattute sono le raccomandazioni relative alla gestione del paziente iperteso in presenza di comorbilità. Le linee guida ESH-ESC 2013 (**1**) raccomandano per l'inizio e il mantenimento del trattamento antipertensivo i farmaci diuretici (inclusi tiazidici, clortalidone e indapamide), β-bloccanti, calcioantagonisti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e antagonisti recettoriali dell'angiotensina 2 (ARB o sartani) sia in monoterapia che in associazione(**1**). Oggetto di discussione altrettanto ampia e vivace sono i valori pressori che occorre raggiungere nel paziente iperteso e in quello affetto da comorbilità. Nella letteratura scientifica e nelle varie linee guida i valori proposti e i farmaci da usare sono discordanti. La scelta del tipo di trattamento da somministrare è fortemente dipendente dalla presenza nel paziente di fattori di rischio cardiovascolare e dalla presenza di malattie d'organo. Il razionale alla base di questo approccio è correlato alla considerazione che il valore pressorio raggiunto è il principale determinante della riduzione del rischio cardiovascolare associato alla terapia antipertensiva **(37,38)**. Diverse evidenze hanno dimostrato, infatti, che un maggiore controllo della pressione arteriosa è associato ad un miglioramento dell'outcome cardiovascolare. A tale proposito, una recente analisi retrospettiva, pubblicata nel 2016, ha sottolineato l'importanza anche nel lungo termine del raggiungimento di un controllo ottimale della pressione arteriosa **(39)**. Va tuttavia sottolineato che riduzioni pressorie troppo marcate sono spesso mal tollerate dai pazienti. In generale, si può considerare come obiettivo iniziale della terapia antipertensiva il raggiungimento di valori al di sotto di 90 mmHg per la pressione diastolica e di 140 mmHg per la sistolica. Target pressori più stringenti potrebbero essere necessari per i pazienti portatori di comorbilità, quali diabete mellito o insufficienza renale, o quando i valori pressori siano rilevati con l'automisurazione da parte del paziente o con misurazioni ambulatoriali automatizzate. Nella **Tabella 6** sono riportati e confrontati i target pressori di differenti linee guida suddivisi per specifiche popolazioni.

Tabella 6. Confronto tra gli obiettivi di pressione arteriosa riportati nelle linee guida

Linee guida	Popolazione	Target pressorio (mmHg)	Trattamento farmacologico iniziale
JNC 8	Generale con età ≥ 60 anni	< 150/90	Caucasici: diuretici tiazidici, ACE inibitori, ARB o calcio antagonisti; African-neri: diuretici tiazidici o calcio antagonisti
	Generale con età < 60 anni	< 140/90	
	Diabete	< 140/90	
	Malattia renale cronica	< 140/90	ACE inibitori o ARB
ESH/ESC 2013	Giovani	< 140/90	diuretici, ACE inibitori, ARB, β-bloccanti o calcio antagonisti
	Generale con età ≥ 80 anni	< 150/90	
	Generale con età < 80 anni	< 150/90	
	Diabete	< 140/85	

	Malattia renale cronica senza proteinuria	< 140/90	ACE inibitori o ARB
	Malattia renale cronica con proteinuria	< 130/90	
Canadian Hypertension Education Program (CHEP) 2015	Generale con età ≥ 80 anni	< 150/90	tiazidici, β-bloccanti, ACE inibitori o ARB
	Generale con età < 80 anni	< 140/90	
	Diabete	< 130/80	ACE inibitori, ARB, tiazidici o calcio antagonisti diidropirimidinici in pazienti o solo ACE inibitori o ARB in pazienti con complicanze addizionali addizionale
	Malattia renale cronica	< 140/90	ACE inibitori o ARB
	Malattia cardiovascolare	< 140/90	ACE inibitori, ARB, β-bloccanti, calcioantagonisti
American Diabetes Association (ADA) 2016	Diabete	< 140/90	ACE inibitori o ARB
Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) 2012	Malattia renale cronica senza proteinuria	≤ 140/90	ACE inibitori o ARB
	Malattia renale cronica con proteinuria	≤ 130/80	
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2011 for hypertension, 2014 for chronic kidney disease and 2015 for diabetes	Generale con età ≥ 80 anni	< 150/90	In pazienti con età ≥ 55 anni o africani-neri calcio antagonisti
	Generale con età < 80 anni	< 140/90	In pazienti con età < 55 anni ACE inibitori o ARB
	Diabete tipo 2 senza complicanze macrovascolari	< 140/80	Caucasici: ACE inibitori, ARB diuretici tiazidici, o calcio antagonisti; African-neri: ACE inibitori, calcioantagonista, diuretico
	Diabete tipo 2 con complicanze macrovascolari	< 130/80	
	Diabete tipo 1	< 135/85	ACE inibitori, ARB, tiazidico o calciantagonista
	Diabete tipo 1 con complicanze	< 130/80	
	Malattia renale cronica	< 140/90	ACE inibitori o ARB

Per quanto concerne, invece, l'ipertensione arteriosa sistolica isolata, molto frequente nei pazienti giovani, non esistono evidenze sui benefici di un eventuale trattamento farmacologico (**1**). Pertanto, in tali pazienti vanno raccomandate modifiche dello stile di vita e la scelta del tipo di terapia da somministrare deve essere adattata ai bisogni del singolo paziente. In generale il trattamento farmacologico è considerato necessario nei pazienti con valori pressori superiori a 160 mmHg e l'obiettivo del trattamento è rappresentato dal raggiungimento progressivo di valori inferiori a 140 mmHg **(40)**. Tuttavia, il raggiungimento del target pressorio nella popolazione ipertesa è difficile e meno del 25% dei pazienti riporta valori inferiori a 140/90 mmHg **(40)**. Inoltre è ben noto che, a prescindere dal farmaco impiegato, la monoterapia riduce efficacemente la pressione solo in un numero limitato di pazienti e che per la maggior parte si richiede la terapia combinata con almeno due farmaci (**41**). Alla luce di ciò, il dubbio che emerge riguarda l'eventuale utilità di iniziare un trattamento farmacologico in monoterapia o se sarebbe più utile cominciare con una terapia

combinata. Il principale svantaggio associato all'approccio farmacologico iniziale in monoterapia è che, in caso di inefficacia, trovare un'alternativa efficace o meglio tollerata potrebbe richiedere tempo e ridurre l'aderenza del paziente. È stato stimato, infatti, che circa il 50-70% dei pazienti sospende o cambia il trattamento entro i primi sei mesi (**40**). Questa alta percentuale di sospensione è probabilmente correlata all'insorgenza di eventi avversi, inefficacia al farmaco o insoddisfazione del paziente. Questo problema è, invece, poco frequente in caso di terapia combinata, il cui vantaggio è rappresentato dalla possibilità di raggiungere con maggiore probabilità il target pressorio. Una recente metanalisi di più di 40 studi ha dimostrato che l'associazione di due farmaci appartenenti a classi farmacologiche differenti comporta una riduzione della pressione arteriosa superiore rispetto all'aumento della dose del singolo farmaco (**42**). C'è inoltre la possibilità che con l'utilizzo di una terapia combinata a dosi ridotte si abbia da una parte un buon controllo pressorio per sinergismo farmacologico, in caso di farmaci con meccanismo d'azione differente, e dall'altra una riduzione del rischio di eventi avversi dose-dipendenti. Come riportato nelle linee guida ESH-ESC 2007 e confermato in quelle del 2013, l'inizio del trattamento con associazioni di farmaci è preferito in pazienti ad alto rischio cardiovascolare o con valori di pressione arteriosa elevati (**1**,**41**). Sono raccomandati, se necessario, aumenti del dosaggio per il raggiungimento del valore target sia in monoterapia sia in terapia combinata. In caso di mancato raggiungimento del target pressorio anche con la somministrazione di due farmaci a dosi piene, possono essere considerate differenti associazioni farmacologiche o l'aggiunta di un terzo farmaco alla terapia. Il successo del trattamento antipertensivo è influenzato positivamente dall'aderenza del paziente. Pertanto massimizzare l'aderenza è tanto importante quanto selezionare il farmaco specifico da utilizzare. La scelta di iniziare il trattamento con uno specifico farmaco tiene conto dei bisogni personali del paziente, della tollerabilità e dei vantaggi ad esso associati, nonché della contemporanea presenza di comorbilità, quali per esempio il diabete mellito, l'insufficienza renale, le malattie cardiache, l'aterosclerosi e le malattie arteriose periferiche. Sono da preferire, infatti, in tali condizioni i farmaci che hanno dimostrato particolari benefici, sebbene per l'ottenimento del target pressorio potrebbero essere necessari farmaci addizionali. Al contrario, non dovrebbero essere scelti come prima o seconda linea di trattamento quei farmaci che, in presenza di comorbilità, hanno dimostrato indurre eventi avversi, e che pertanto andrebbero utilizzati soltanto in presenza di un'ipertensione resistente.

4.3 Trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa in pazienti affetti da diabete mellito

L'ipertensione arteriosa, definita come pressione arteriosa ≥140/90 mmHg, è una comorbilità che frequentemente caratterizza il decorso sia del diabete di tipo 1 che del diabete di tipo 2. Nel diabete di tipo 1 l'aumento della pressione arteriosa compare in una fase tardiva della malattia ed è spesso associato alla comparsa di microalbuminuria e alla conseguente insorgenza di nefropatia. Al contrario, nel diabete mellito di tipo 2, la comparsa di alterazioni del profilo pressorio è concomitante alla diagnosi stessa di malattia e può rientrare abitualmente nel contesto di una sindrome metabolica (**43**).

L'ipertensione arteriosa nel paziente diabetico rappresenta un forte predittore di rischio cardiovascolare, determinando un aumento del rischio di complicanze sia macrovascolari sia microvascolari. Si stima, infatti, che oltre il 50% delle complicanze cardiovascolari e renali del diabete possano essere attribuite alla coesistenza di ipertensione arteriosa (**44**). Negli anni si sono susseguite numerose raccomandazioni che indicano i target pressori ottimali da raggiungere nel paziente diabetico per ridurre il rischio di complicanze cardiovascolari. Le linee guida ESH-ESC 2013 relative al trattamento dell'ipertensione arteriosa suggeriscono che nei pazienti diabetici il trattamento farmacologico andrebbe iniziato quando i valori di pressione ≥140/90 mmHg. L'inizio del trattamento farmacologico non è raccomandato, invece, nei pazienti con valori ≤140/90 mmHg, a meno che non vi sia evidenza di microalbuminuria: in questo caso, il controllo pressorio potrebbe

rallentare la progressione dell'iniziale danno renale. Il target pressorio suggerito da tali linee guida è fissato a valori ≤140/80-85 mmHg [valori di pressione diastolica confermati dai dati degli studi *Hypertension Optimal Treatment* e *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (**1**)].
Rispetto alle precedenti linee guida ESH-ESC del 2007 c'è stato un ripensamento relativamente al precedente obiettivo pressorio ≤130/80 mmHg. La forte riduzione della pressione arteriosa, infatti, è stata oggetto di discussione negli ultimi anni. Alcuni trial randomizzati e controllati hanno evidenziato che in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, la riduzione di PAS a livelli di 120-125 mmHg e/o della PAD a 70-75 mmHg potrebbe dare luogo a un aumento dell'incidenza di eventi coronarici, conseguente all'ipoperfusione degli organi vitali, fenomeno identificato con il cosiddetto termine di "curva J". Alla luce di tali evidenze, nel paziente diabetico il target ≤130/80 mmHg non risulta più supportato da evidenze e, anzi, potrebbe recare più danni che benefici. L'inizio della terapia farmacologica può avvenire con qualsiasi farmaco antipertensivo anche se la terapia di associazione è spesso necessaria per l'ottenimento degli ottimali valori pressori. Un farmaco attivo sul RAS (ACE inibitore o sartano) dovrebbe in ogni caso essere sempre incluso per il maggiore effetto protettivo sulla nefropatia e per il miglioramento della prognosi cardiovascolare, inserendo poi successivamente un diuretico tiazidico o un calcioantagonista se i valori pressori non rientrano nel range con il solo ACE inibitore o sartano. L'efficacia dei bloccanti del RAS nel paziente diabetico, però, non si limita soltanto a questi aspetti. Le anomalie metaboliche associate al diabete mellito, anche nelle sue fasi iniziali, provocano l'attivazione del sistema renina-angiotensina con il conseguente aumento dei livelli di angiotensina II e aldosterone a livello circolante e tissutale. L'utilizzo di inibitori del sistema renina-angiotensina, attraverso il blocco degli effetti dell'angiotensina II, contribuisce alla diminuita produzione di mediatori pro-infiammatori e di stress ossidativo, migliorando la sensibilità insulinica tissutale e la propensione pro-aterogena, ritardando l'insorgenza di intolleranza glucidica e di diabete e contribuendo a prevenire l'incidenza di eventi cardiaci e renali nel paziente con alterato metabolismo glicemico (**45**). Come affermato in precedenza, però, ancora non vi è univocità relativamente al target pressorio ottimale. Diversamente dagli obiettivi pressori indicati dalle linee guida ESH-ESC, le linee guida del NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) prevedono nel paziente con diabete di tipo 2 il raggiungimento del target pressorio <80 mmHg per quanto riguarda la pressione arteriosa diastolica, mantenendo l'obiettivo di una pressione sistolica <140 mmHg. Inoltre, qualora il paziente presentasse complicanze vascolari, il target viene ulteriormente abbassato al di sotto di 130/80 mmHg **(46)**.
Nel 2014, il *Joint National Committee* (JNC) ha pubblicato sulla rivista scientifica JAMA (*Journal of American Association*) un report con la versione 2014 (l'ottava) delle linee guida per la gestione dell'ipertensione negli adulti. In particolare, le raccomandazioni del JNC relativamente al trattamento antipertensivo in pazienti diabetici suggeriscono di iniziare il trattamento farmacologico quando i valori pressori sono per la PAS ≥140 mmHg e la PAD ≥90 mmHg e di avere come obiettivo valori di PAS <140 mmHg e PAD <90 mmHg **(47)**. In accordo con tali raccomandazioni, è opportuno iniziare il trattamento con un farmaco agente sul sistema renina-angiotensina, aggiungendo un diuretico tiazidico o un calcioantagonista in seconda linea.
Dal punto di vista dell'*American Diabetes Association* (ADA), il *goal* terapeutico viene fissato, nelle recenti linee guida del 2016, su valori <140/90 mmHg e non viene raccomandata nei pazienti anziani una riduzione della pressione al di sotto di 130/70 mmHg. La terapia farmacologica dovrebbe comprendere un ACE inibitore o un sartano. In genere, per il raggiungimento dei target pressori si rende necessaria una terapia di associazione **(48)**. Alla luce del fatto che, molto spesso, il soggetto iperteso e diabetico presenta anche complicanze renali o concomitanti alterazioni del peso corporeo risulta fondamentale adattare il trattamento alle esigenze e alle caratteristiche del singolo soggetto, verso una sempre più mirata personalizzazione della terapia. Va ricordato che, come emerso dallo

studio ADVANCE (**49**), la somministrazione di routine di una combinazione a dosaggi fissi di perindopril e indapamide ai pazienti con diabete mellito di tipo 2, è risultata ben tollerata e ha ridotto i rischi di eventi vascolari maggiori, tra cui la mortalità: Il rischio relativo di un evento macrovascolare o microvascolare maggiore si è ridotto del 9% (15,5% con trattamento attivo versus 16,8% con placebo; hazard ratio, HR=0,91; p =0,04), mentre il rischio relativo di morte per cause cardiovascolari è stato ridotto del 18% (3,8% nel gruppo di trattamento attivo versus 4,6% nel gruppo placebo; p =0,03) e la mortalità generale del 14% (7,3% versus 8,5%; p =0,03).

4.4 Trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa in pazienti con insufficienza renale

La relazione diretta e progressiva tra i valori di pressione arteriosa, progressione della malattia renale cronica e incidenza di malattia renale in stadio terminale è stata dimostrata in diversi studi osservazionali (**50**), dove gli alti valori di pressione arteriosa sono stati associati ad un aumento della prevalenza di malattia renale cronica. Una correlazione inversa è stata evidenziata, invece, tra la progressione della malattia renale e il raggiungimento dell'obiettivo pressorio in pazienti con nefropatia non diabetica. Tale dato non è stato confermato dai risultati di tre studi clinici che non hanno mostrano una differenza significativa nel peggioramento dell'insufficienza renale e nella mortalità tra i pazienti con malattia renale cronica randomizzati a target pressori <125-130 mmHg vs <140 mmHg (**51-53**). Ciononostante, per due di questi studi, nel periodo di follow-up, era emerso che il gruppo di pazienti randomizzati al target pressorio più basso e con concomitante presenza di proteinuria presentava meno casi di malattia renale in stadio terminale e di morte (**54-56**). Alla luce di tali dati, le linee guida ESH-ESC 2013 raccomandano in pazienti con malattia renale diabetica o non diabetica un valore di PAS <140 mmHg e quando accompagnata da proteinuria inferiore a 130 mmHg a condizione che la velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) sia monitorata. Target di pressione arteriosa simili sono stati raccomandati anche dalle linee guida *Kidney Disease: Improving Global Outcome* (KDIGO), NICE e JNC 8 (**46,47,57**). L'obiettivo del trattamento antipertensivo in questi pazienti ha due finalità principali: prevenire l'insorgenza di eventi cardiovascolari e ritardare il deterioramento della funzione renale. Nel perseguimento di tali obiettivi, i farmaci inibenti il RAS sono risultati più efficaci rispetto al placebo o ad altri farmaci antipertensivi nel ridurre l'albuminuria in pazienti con nefropatia diabetica, non diabetica o malattie cardiovascolari. La riduzione della proteinuria è considerata da sempre, infatti, un target terapeutico predittivo di eventi renali e cardiovascolari. Come riportato nelle linee guida ESH-ESC 2013, i farmaci che inibiscono il RAS sono comunemente associati ad altri farmaci per facilitare il raggiungimento del target pressorio, quali i diuretici tiazidici e i calcio antagonisti (**1**). Questi ultimi hanno dimostrato una maggiore efficacia nel ridurre il raddoppio della creatinina sierica e nella progressione della malattia renale in stadio terminale vs tiazidici, sebbene meno efficaci nella prevenzione della proteinuria (**58**). Sono preferiti, invece, i diuretici dell'ansa ai diuretici tiazidici in quei pazienti con livelli sierici di creatinina di 1,5 mg/dL o di eGFR <30 mL/min/1,73 m^2 (**1**). Al contrario, gli antagonisti del recettore mineralcorticoide (MRA) non sono raccomandati nei pazienti con nefropatia cronica a fronte del rischio di iperkaliemia e di deterioramento eccessivo della funzione renale. A tale riguardo le associazioni di farmaci che inibiscono il RAS sono controindicate per il rischio di tossicità renale (**1**). Anche le linee guida del NICE raccomandano come prima linea di trattamento nel paziente iperteso con malattia renale cronica la somministrazione di un ACE inibitore o di un sartano sulla base dei valori del rapporto albumina/creatinina (*albumin/creatinine ratio*–ACR) e della presenza o meno del diabete (**46**). Nello specifico, raccomandano tali farmaci in pazienti non diabetici e con valori di ACR >30 mg/mmol o in pazienti diabetici con valori di ACR >3 mg/mmol (**46**).

Più complesse sono le raccomandazioni per l'ipertensione in caso di pazienti in emodialisi, in quanto non risulta ancora ben chiaro il target pressorio ottimale. Comunque, tutti i farmaci antipertensivi, a eccezione dei diuretici, possono essere utilizzati con dosi determinate dall'instabilità emodinamica

del paziente e dalla capacità del farmaco di essere dializzato (**1**). A tal proposito, sono assolutamente controindicati i farmaci diuretici che interferiscono con la deplezione di volume già fortemente compromessa dall'insufficienza renale, in quanto aumenterebbero il rischio di ipotensione durante il digiuno e di ipovolemia associata alle manovre dialitiche.

4.5 Trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa in pazienti con altre cardiopatie

Nel paziente anziano l'ipertensione arteriosa rappresenta la principale causa di fibrillazione atriale, alla quale si associa nel 50-60% dei casi. I meccanismi che favoriscono lo sviluppo di fibrillazione in soggetti ipertesi sono molteplici, nello specifico l'aumento delle dimensioni dell'atrio destro, lo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra, l'ipertono adrenergico e, non ultimo, l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (**59**). Ipertensione arteriosa e fibrillazione atriale sono strettamente connesse dal punto di vista non soltanto eziopatogenetico ma anche clinico, in quanto l'associazione delle due patologie determina un aumento di circa tre volte il rischio di ictus rispetto a soggetti normali e anche a pazienti fibrillanti con valori pressori nella norma.
Come primo approccio, i pazienti ipertesi con fibrillazione atriale andrebbero stratificati in base al rischio tromboembolico e, in assenza di controindicazioni, la maggior parte di essi dovrebbe ricevere la terapia anticoagulante con antagonisti della vitamina K o con i nuovi anticoagulanti orali (NOAC). Per i pazienti ipertesi, con fibrillazione atriale a elevata risposta ventricolare, i farmaci raccomandati, in accordo alle linee guida ESH-ESC 2013, sono i β-bloccanti e i calcioantagonisti non diidropiridinici (**1**). Per la prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale alcuni trial sostengono la maggior efficacia dei sartani rispetto ai β-bloccanti o ai calcio antagonisti non diidropiridinici (**1**).
Il sistema renina-angiotensina sembra avere un ruolo fondamentale nel rimodellamento elettrico e strutturale alla base della fibrillazione atriale e probabilmente nel limitare lo stress ossidativo (e la conseguente attivazione del RAS), che viene oggi implicato nello sviluppo dell'aritmia.
Il trattamento con ACE inibitori e sartani è risultato ugualmente efficace nella riduzione della fibrillazione atriale nei pazienti con insufficienza cardiaca (**60**). Nella valutazione, invece, dell'insorgenza di nuove fibrillazioni, la riduzione del rischio era simile tra ACE inibitori e sartani, con una robustezza del dato maggiore nel caso dei sartani (**61**).
Per quanto riguarda, invece, lo sviluppo di coronaropatie, un ruolo importante è svolto dall'ipertensione, che rientra tra i maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di infarto del miocardio. I pazienti con coronaropatia presentano generalmente anche danno d'organo e richiedono un trattamento antipertensivo più aggressivo, essendo facilmente suscettibili a rapide variazione della pressione arteriosa da aumentato tono catecolaminergico e dalla concomitante presenza di aritmie e infarto del miocardio. Ad oggi, non esistono chiare evidenze a favore del raggiungimento di target pressori <130 mmHg in pazienti ipertesi con coronaropatie. Al contrario, come dimostrato in una *post-hoc analysis* dello studio *INternational VErapamil SR/T Trandolapril* (INVEST) il raggiungimento di valori della PA sistolica <140 mmHg sono associati ad un miglioramento dell'outcome cardiovascolare (**62**). Per il trattamento di tali condizioni patologiche, tutti gli antipertensivi possono essere utilizzati anche se β-bloccanti e ACE inibitori sono maggiormente efficaci in pazienti con recente infarto del miocardio (**1**). I β-bloccanti, in particolare, hanno dimostrato una efficacia nella prevenzione secondaria dell'infarto miocardico e della morte cardiaca improvvisa (**63**). Inoltre, β-bloccanti e calcioantagonisti sono preferiti nei casi sintomatici di angina. L'ipertensione è uno dei principali fattori di rischio associati all'insorgenza dello scompenso cardiaco, risultando ancor più comune nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata (**1**). Poter prevenire lo sviluppo dello scompenso cardiaco è uno dei maggiori benefici associato ai farmaci antipertensivi, quali β-bloccanti, ACE inibitori, diuretici e sartani. Nello studio *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) il diuretico tiazidico è risultato maggiormente protettivo rispetto al calcio antagonista e all'ACE inibitore nel prevenire uno o più eventi

cardiovascolari maggiori, risultando inoltre meno costoso. Tale studio suggerisce, inoltre, nei pazienti intolleranti al diuretico, di iniziare il trattamento con la somministrazione di un ACE inibitore o di un calcioantagonista in relazione al rischio cardiovascolare del paziente (**64**). In una sottoanalisi dello studio EUROPA (The EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators), EUROPA CCB, l'aggiunta di un ACE inibitore al calcioantagonista ha ridotto significativamente la mortalità totale e l'end point primario dello studio EUROPA (mortalità cardiovascolare, infarto non fatale e arresto cardiaco con recupero) (**65**). A fronte dei risultati degli studi ASCOT e ACCOMPLISH le linee guida ESC per la gestione della cardiopatia coronarica stabile nei pazienti con dissezione spontanea dell'arteria coronaria (SCAD) e ipertensione raccomandano inoltre una combinazione di calcioantagonista diidropiridinico e ACE-inibitore (**1**).
Bisogna considerare, infine, che sebbene l'ipertensione sia un fattore comune nei pazienti con scompenso cardiaco, difficilmente è valutata come outcome nei trial clinici. Le prove di maggiore efficacia, infatti, riguardano evidenze sull'uso dei farmaci per inibire la sovrastimolazione cardiaca da parte del RAS e del sistema simpatico, piuttosto che abbassare la pressione arteriosa. In questi pazienti sono risultati efficaci β-bloccanti, ACE inibitori, ARB e antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi (**1**). In conclusione, per quanto riguarda il trattamento farmacologico raccomandato, bisogna considerare che tali pazienti probabilmente saranno già in trattamento almeno con un ACE inibitore o un sartano e un β-bloccante. Tra i β-bloccanti hanno dimostrato efficacia in tali condizioni il carvedilolo, il bisoprololo e il nebivololo. Nei pazienti in cui la pressione arteriosa non risulta controllata, vantaggi potrebbero essere aggiunti dalla contemporanea assunzione di un diuretico tiazidico (idroclorotiazide, clortalidone o indapamide) (**46**). Ulteriori opzioni di trattamento prevedono la somministrazione di antagonisti mineralcorticoidi dell'aldosterone, quali eplerenone e spironolattone, raccomandando però, in pazienti con concomitante malattia renale cronica, il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio, a causa del rischio d'insorgenza di iperkaliemia soprattutto nei pazienti già in terapia con ACE inibitore o ARB.

4.6 Trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa in pazienti con aterosclerosi e arteriopatie periferiche

L'aterosclerosi e le malattie arteriose periferiche sono condizioni patologiche la cui progressione è influenzata dai valori pressori (**1**).
Per quanto riguarda l'aterosclerosi, già nelle linee guida ESH-ESC 2007 era stato riportato che la sua progressione è ritardata dall'abbassamento della pressione arteriosa (**41**). Tra i farmaci che hanno dimostrato maggiore efficacia nel ritardare tale progressione figurano i calcioantagonisti (amlodipina, lacidipina e nisoldipina) e gli ACE inibitori (fosinopril, perindopril, enalapril e ramipril). Nello specifico, una maggiore efficacia è stata dimostrata con la somministrazione di calcio-antagonisti (lacidipina) vs diuretici (es. idroclortiazide) e β-bloccanti (es. atenololo) o di ACE inibitori (fosinopril) vs diuretici (idroclortiazide). Non risulta ancora chiaro, comunque, se i calcio-antagonisti sono più efficaci nel ridurre lo spessore medio-intimale carotideo rispetto ai farmaci che inibiscono il RAS (**1**).
Nella riduzione della rigidità arteriosa sono risultati efficaci tutti i farmaci antipertensivi, che abbassando la pressione riducono i componenti rigidi della parete vasale con riduzione della velocità dell'onda di polso (*pulse wave velocity*-PWV). Tra i farmaci che inibiscono il RAS, gli ACE inibitori e i sartani si sono dimostrati efficaci nel ridurre la PWV, con un meccanismo anche indipendente dal loro effetto antipertensivo. Tra le associazioni di farmaci risultate efficaci nella riduzione della PWV rientrano quelle di calcio-antagonisti (amlodipina, lercanidipina e felodipina) e sartani (valsartan, telmisartan, losartan e candesartan) o β-bloccanti (atenololo, carvedilolo e nebivololo), anche se tra loro non hanno mostrato differenze significative. Infatti, sebbene nello studio *clinico Amlodipine–*

Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure more Effectively than the Amlodipine–Atenolol Combination (EXPLOR), l'associazione valsartan/amlodipina sia risultata più efficace dell'associazione amlodipina/atenololo nella riduzione della pressione arteriosa sistolica, entrambe le associazioni hanno mostrato ridurre la PWV di 0,95 m/s con nessuna differenza significativa alla 24ª settimana (**66**). Anche tra i farmaci β-bloccanti non sono emerse differenze significative nella riduzione della PWV. Infatti, lo studio clinico randomizzato che ha valutato il nebivololo vs metoprololo in pazienti con ipertensione lieve-moderata, ha evidenziato che nonostante il nebivololo sia più efficace nel ridurre la pressione arteriosa differenziale centrale dopo un anno di trattamento, non vi sono differenze significative tra i due farmaci nei valori di PWV carotide-femorale (**67**). Nello studio CAFE (Conduit Artery Function Evaluation Study), un regime basato su β-bloccante e diuretico è risultato meno efficace di calcioantagonista-ACE inibitore nel ridurre la pressione aortica centrale, nonostante avessero un impatto simile sulla pressione arteriosa brachiale. Tali differenze sulla pressione centrale potrebbero spiegare i diversi risultati clinici osservati in ASCOT con i due diversi regimi terapeutici (**68**).
L'ipertensione è un fattore chiave per lo sviluppo e la progressione delle malattie arteriose periferiche, presente nel 55% dei pazienti affetti da arteriopatie periferiche. Inoltre, circa il 5% dei pazienti ipertesi manifesta segni e sintomi clinici di malattia arteriosa, con un aumento della malattia periferica associata all'ipertensione dipendente dall'età del paziente. La scelta del tipo di trattamento antipertensivo da perseguire dovrebbe essere fatta in relazione alla malattia renovascolare, alle indicazioni e controindicazioni basate sulla presenza di altre comorbilità (**69**). Nelle linee guida ESH-ESC 2013 sono raccomandati tra i farmaci antipertensivi gli ACE inibitori (**1**), i cui effetti benefici clinici potrebbero essere anche indipendenti dall'effetto antipertensivo e dipendenti, invece, dall'inibizione degli effetti pleiotropici dell'angiotensina II (stimolazione dello stress ossidativo, fibrosi cardiovascolare e ipertrofia miocardica) (**70**). Dubbi permangono sull'effettiva utilità dei β-bloccanti in tali condizioni per il possibile effetto di peggioramento dei sintomi di claudicatio. Due metanalisi non evidenziano in pazienti in trattamento con un β-bloccante un peggioramento dei sintomi di malattia arteriosa periferica (**71,72**). Ciononostante, considerate le poche evidenze ad oggi disponibili, tali farmaci dovrebbero essere utilizzati con cautela quando clinicamente indicati.

4.7 Trattamento dei fattori di rischio associati alle comorbilità

La possibilità di trattare i fattori di rischio associati alle comorbilità, quali per esempio iperlipemie, iperglicemia e trombosi, è stata trattata nelle linee guida Europee e diversi vantaggi sono stati riscontrati quando tali terapie sono state associate al trattamento antipertensivo (**1**). È noto che i pazienti con ipertensione associata a diabete mellito di tipo 2 o sindrome metabolica sono spesso affetti anche da dislipidemie aterogene caratterizzate da elevati livelli di trigliceridi e colesterolo LDL (*Low Density Lipoprotein*) e da una riduzione dei livelli di HDL (*High Density Lipoprotein*) (**1**). Pertanto, in tali pazienti, l'aggiunta delle statine alla terapia antipertensiva potrebbe comportare maggiori benefici, anche in coloro che non avessero manifestato in precedenza eventi cardiovascolari. Nelle linee guida ESC*/European Atherosclerosis Society* (EAS), è consigliata l'aggiunta della statina al trattamento antipertensivo, in pazienti con malattia coronarica, per il raggiungimento di valori di colesterolo LDL <70 mg/dL (**73**). Comunque benefici sono stati riscontrati in pazienti con pregresso ictus anche quando il valore soglia del colesterolo LDL era più alto (< 135 mmHg) (**1**). Nello studio ASCOT LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid-lowering arm*) è stata valutata l'interazione tra terapie antiipertensive e l'utilizzo di statine. Il regime terapeutico basato su calcioantagonista e ACE inibitore più atorvastatina ha avuto un impatto maggiore sull'endpoint primario di infarto non fatale e coronaropatia (CHD) fatale rispetto al regime basato su β-bloccante/diuretico più atorvastatina, come mostra la **Figura 3** (**74**).

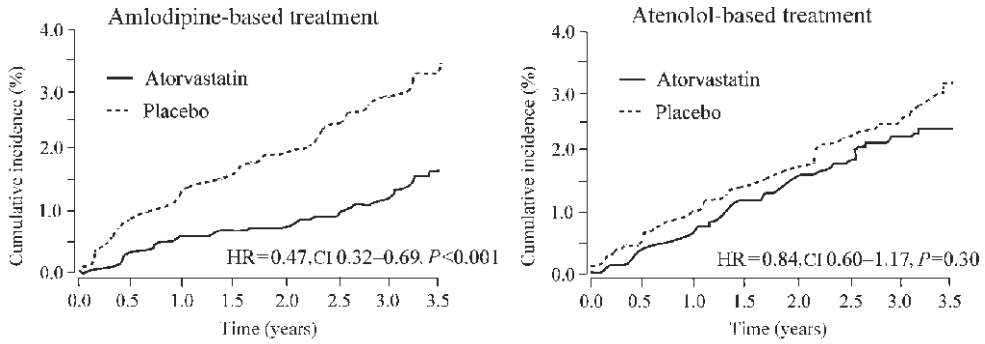

Figura 3. Incidenza cumulativa di infarto miocardico non fatale e coronaropatia fatale: risultati dello studio ASCOT LLA

Alcuni studi clinici supportano l'ipotesi che i calcioantagonisti diidropiridinici abbiano proprietà antiaterosclerotiche, mentre gli ACE inibitori possono contribuire alla riduzione degli eventi CHD con meccanismo indipendente dalla riduzione pressoria ed una sinergia con le statine è stata suggerita in uno studio (**75**).

Il trattamento dell'iperglicemia nel paziente iperteso è stato valutato in pazienti con diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2 con lo scopo di definire meglio la prevenzione degli eventi cardiovascolari. È stato evidenziato in pazienti con diabete mellito di tipo 1 che, per ritardare l'aterosclerosi, bisogna iniziare precocemente la terapia insulinica e monitorarla costantemente. Nel paziente con diabete mellito di tipo 2, date le evidenze contrastanti, ancora non risulta ben chiara l'effettiva prevenzione di eventi cardiovascolari con un controllo più stretto della glicemia (**1**). La Società Americana di Diabetologia e l'Associazione Europea per gli Studi sul Diabete hanno raccomandato ai medici particolare prudenza nel individuare il target glicemico da raggiungere nelle popolazioni fragili e ad alto rischio cardiovascolare, consigliando il raggiungimento di valori di HbA_{1c} compresi nel range 7,5% – 8% e limitando target glicemici più spinti (HbA_1c <7%) solamente ai pazienti giovani con recente diagnosi di diabete e assenza di complicanze cardiovascolari o che presentano solo complicanze cardiovascolari minori.

Inoltre, nel paziente iperteso, l'introduzione in terapia di un antiaggregante piastrinico potrebbe determinare la comparsa di ulteriori benefici. Tuttavia, come riportato nelle linee guida ESH-ESC 2013, emergono evidenze contrastanti tra l'utilizzo dell'aspirina in prevenzione primaria o secondaria. Infatti, la somministrazione di aspirina per la prevenzione cardiovascolare secondaria riduce gli eventi cardiovascolari senza aumentare il rischio di possibili sanguinamenti. Gli stessi benefici non sono stati riscontrati nella prevenzione primaria. Di contro, un più favorevole rapporto beneficio/rischio del trattamento con aspirina per la prevenzione cardiovascolare primaria è stato osservato nelle popolazioni fragili. Pertanto, ad oggi, le linee guida raccomandano la terapia antiaggregante con basse dosi di aspirina solo in pazienti con ipertensione controllata, che hanno manifestato precedenti eventi cardiovascolari, e in pazienti ipertesi con ridotta funzione renale o ad alto rischio cardiovascolare. Inoltre, il trattamento con aspirina non è raccomandato in pazienti ipertesi a rischio cardiovascolare da lieve a moderato, per i quali i benefici e rischi al trattamento sono risultati equivalenti (**1**).

5. Come migliorare l'aderenza ai trattamenti e la *safety*

Francesco Rossi
Scuola di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Medicina Sperimentale,
Sezione di Farmacologia "L. Donatelli",
Seconda Università degli Studi, Napoli

L'aderenza alla terapia antipertensiva è definita come mancanza del rinnovo della prescrizione dopo 3-6 mesi dall'inizio del trattamento stesso. La mancata aderenza è uno dei principali ostacoli al raggiungimento di una efficacia clinica adeguata, nonché uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di complicanze cardiovascolari soprattutto nei pazienti con comorbilità (**76**). Pertanto, migliorare l'aderenza e la *compliance* del paziente alla terapia, e soprattutto individuare i fattori che possono influenzarle, sono alcune delle principali strategie a cui si sta mirando nell'intento di ottenere un miglior controllo pressorio nel paziente iperteso. Tra i fattori identificati e associati alla non aderenza alla terapia rientrano, ad esempio, la giovane età, la presenza di comorbilità, il basso reddito, la terapia farmacologica multipla e l'essere un nuovo utilizzatore del farmaco. Un recente studio di coorte ha inoltre investigato tali fattori segnatamente in relazione all'aderenza alla terapia antipertensiva, considerando anche la possibilità di terapie multiple negli utilizzatori. L'aderenza è stata valutata nello specifico per qualsiasi farmaco antipertensivo e per regime completo di terapia antipertensiva. I dati dello studio hanno evidenziato una non aderenza a qualsiasi farmaco antipertensivo più frequente nelle persone di età inferiore ai 65 anni e con un più basso reddito. La non aderenza per regime completo di terapia antipertensiva è invece risultata più elevata tra i nuovi utilizzatori, tra le persone in assistenza sanitaria specializzata e nei pazienti in terapia multipla con farmaci antipertensivi. Lo studio ha sottolineato, in particolare, l'importanza di considerare la politerapia farmacologica tra i potenziali fattori che possono influenzare l'aderenza alla terapia (**77**). A favore sempre dell'importanza della politerapia farmacologica nella valutazione dell'aderenza vi sono anche i risultati di un recente studio retrospettivo di coorte condotto da Hansen e coll. in 7933 pazienti affetti da 1 a 4 comorbilità cardiovascolari o metaboliche. In particolare lo studio ha riscontrato una correlazione significativa tra la ridotta aderenza alla terapia antipertensiva e antidislipidemica con la presenza di un elevato numero di medici prescrittori, suggerendo che un possibile intervento per migliorare l'aderenza in caso di politerapia sia quello di ridurre al minimo il numero di medici prescrittori (**78**). L'identificazione dei fattori in grado di influenzare l'aderenza alla terapia è importante in ogni caso per individuare strategie terapeutiche atte a migliorarla. Tra quelle valutate nel corso degli anni in diversi studi clinici figurano la semplificazione dei regimi posologici, l'educazione, istruzione, motivazione e supporto del paziente, i promemoria, nonché lo sviluppo di programmi sanitari d'assistenza (**79**). Numerosi studi clinici hanno valutato la semplificazione dei regimi posologici, valutando per esempio la monoterapia vs la duplice terapia antipertensiva, dimostrando un'aderenza maggiore per i pazienti in trattamento con la terapia semplificata. Un'ulteriore possibilità è l'utilizzazione di due o più farmaci in una stessa preparazione farmaceutica. Tra gli interventi educativi più utilizzati nei trial clinici figurano, invece, lo sviluppo di programmi formativi attraverso l'utilizzo di diapositive, audiocassette e opuscoli, gruppi educazionali, materiale didattico scritto, conferenze, discussioni aperte e test conoscitivi. Bisogna anche considerare che non sempre tali interventi formativi nei trial clinici hanno riscontrato successo. Infine, tra le strategie motivazionali a favore del paziente, rientrano:

- la predilezione di prescrizioni di medicinali con formulazioni che favoriscono la *compliance* del paziente
- l'uso di promemoria grafici o postali
- l'auto-monitoraggio della malattia attraverso le auto-misurazioni della pressione arteriosa del medesimo paziente

- la pianificazione di visite a domicilio mensili
- consulenze telefoniche e sostegno sociale.

Oltre ai trial clinici anche gli studi osservazionali hanno valutato possibili interventi nella *real life* per migliorare l'aderenza al trattamento farmacologico. Diversi tentativi sono stati intrapresi per incrementare l'aderenza alla terapia anche con il coinvolgimento della comunità di medici e farmacisti. Un recente studio prospettico ha descritto l'aderenza ai farmaci e l'intensificazione delle cure e del monitoraggio del paziente attraverso un modello di gestione collaborativa medico-farmacista che è stato posto a confronto alle cure standard. Lo studio ha valutato l'aderenza alla terapia dopo 9 mesi in 539 pazienti di cui 345 hanno ricevuto l'intervento. Dai risultati non sono emerse differenze significative per quanto riguarda l'aderenza al trattamento dopo 9 mesi. Ciononostante si è delineato un miglioramento significativo delle cure e dell'intensificazione dei trattamenti: erano state infatti registrate modifiche significative della terapia e un incremento dell'uso di diuretici e antagonisti dell'aldosterone rispetto alle cure usuali. Tale modello d'intervento, quindi, è risultato molto utile in caso di intensificazione delle cure del paziente ma bisognoso ancora di miglioramenti per quanto concerne una maggiore aderenza al trattamento, richiedendo magari lo sviluppo di metodi *ad hoc* per identificare i fattori che influenzano la non-aderenza e i possibili interventi per superarli (**80**). Al contrario, risultati molto più soddisfacenti sono stati riscontrati in un trial clinico che ha valutato l'intervento di monitoraggio della terapia farmacologica in pazienti reclutati da 3 ambulatori ospedalieri e randomizzati a ricevere per 6 mesi la terapia abituale o l'intervento di monitoraggio del farmacista, che collaborava al trattamento e alla revisione dello schema posologico e effettuava consulenza per l'aderenza attraverso interviste motivazionali e *follow-up* telefonici. I risultati del trial hanno dimostrato che l'intervento di monitoraggio era associato ad un miglioramento duraturo dell'aderenza ai farmaci per i pazienti ipertesi, con un impatto significativo sul controllo pressorio e sugli esiti clinici secondari, quali persistenza alla terapia, ospedalizzazione ed *endpoint* combinato di morte cardiovascolare, ictus e infarto del miocardio (**81**). Un ulteriore metodo, suggerito nella letteratura scientifica con lo scopo di migliorare il controllo della pressione arteriosa e l'aderenza alla terapia antipertensiva in pazienti assuntori di più farmaci, è l'utilizzo di contenitori di compresse, suddivisi in box nei quali suddividere i farmaci a seconda dell'ora di somministrazione: tali box potrebbero essere utili nella semplificazione dello schema di trattamento (**82**). La semplificazione degli schemi di trattamento rappresenta, infatti, un importante punto di partenza per il miglioramento dell'aderenza alla terapia. A tal proposito è stato pianificato il programma di studi clinici SPACE (*Single Pill Against Cardiovascular Events*) di cui fanno parte tre studi recentemente pubblicati, quali UMPIRE (*Use of Multidrug Pill to Reduce Cardiovascular Events*), IMPACT (*IMProving Adherence using Combination Therapy*) e Kanyini GAP trial (*Kanyini Guidelines Adherence with the Polypill*). Questi studi riportavano come obiettivo principale la valutazione dell'aderenza alla terapia in pazienti assuntori della polipillola contenente un ipocolesterolemizzante, due antipertensivi e un antiaggregante piastrinico. Il trial clinico UMPIRE ha evidenziato un aderenza alla terapia dell'85% nel gruppo di pazienti in trattamento con la polipillola, rispetto al 60% del gruppo di pazienti in trattamento con la cura standard ($p < 0{,}001$) (**83**). Successivamente, risultati simili sono stati ottenuti anche nello studio clinico IMPACT, che ha evidenziato dopo 12 mesi un'aderenza alla terapia più elevata nel gruppo di pazienti in trattamento con il regime a dosi fisse rispetto alle cure standard (81% vs 46%; $p < 0{,}001$) (**84**). A conferma dei risultati dei trial UMPIRE e IMPACT, vi sono anche i risultati dello studio clinico randomizzato in aperto Kanyini GAP trial, che ha evidenziato una maggiore aderenza nel gruppo di pazienti in trattamento con la polipillola rispetto alla terapia standard (**85**). Risultati soddisfacenti sono stati ottenuti anche in un recente trial clinico che ha confrontato la somministrazione di un regime a dosi fisse di farmaci antipertensivi (amlodipina, olmesartan e idroclortiazide) con la terapia combinata standard. Lo studio ha confermato un miglioramento

dell'aderenza alla terapia e il raggiungimento di un migliore controllo pressorio quando era effettuato lo *switch* dalla terapia combinata al regime a dosi fisse (**86**). Infine, rientra tra i fattori che possono influenzare la non aderenza alla terapia il profilo di tollerabilità di un farmaco. Recentemente, infatti, è stato considerato che una migliore tollerabilità al trattamento farmacologico potrebbe consentire anche una maggiore aderenza.

Nello studio PAINT (Perindopril-Amlodipine plus Indapamide combination for controlled hypertension Non-intervention Trial) è stato osservato che una triplice combinazione di un ACE inibitore, un calcioantagonista DHP e un diuretico permette di raggiungere il controllo pressorio con un miglioramento dei parametri metabolici (**87**). Nello studio PIANIST (Perindopril-Indapamide plus AmlodipiNe in high rISk hyperTensive patients) nei pazienti con ipertensione resistente lo switch di trattamento a perindopril/indapamide e calcioantagonista DHP ha portato ad un controllo pressorio nel 72% dei pazienti. Gli eventi avversi sono stati non frequenti, inclusi edema, tosse e cefalea; i livelli di potassio sono rimasti stabili **(88)**.

Altrettanto suggestive sono le conclusioni dello studio EUROPA (**65**), già citato in precedenza, nel quale l'aggiunta di perindopril al trattamento con calcioantagonista (CCB), rispetto al trattamento solo con CCB, ha comportato una riduzione significativa del 46% dell'incidenza di mortalità totale (HR 0,54; 0,34-0,86; p <0,01). Sono inoltre emerse riduzioni (non significative a causa del basso numero di eventi) rispettivamente del 41%, del 54% e del 28% della mortalità cardiovascolare, del ricovero per insufficienza cardiaca e dell'infarto miocardico fatale e non. Dal confronto tra i pazienti in trattamento combinato perindopril/CCB e quelli randomizzati a placebo e mai trattati con CCB, è emerso che la terapia combinata riduce significativamente (p <0,0001) il rischio di eventi cardiaci (endpoint primario composito) del 50%, della mortalità totale e cardiovascolare rispettivamente del 69% e del 71%, di infarto miocardico fatale e non del 32% e di ricovero per insufficienza cardiaca dell'86%. La sinergia terapeutica tra perindopril e CCB è risultata altrettanto apprezzabile rispetto ai singoli trattamenti relativamente all'endpoint primario (HR corretto per perindopril/CCB 0,50; HR corretto per perindopril 0,82; HR corretto per CCB 0,78), alla mortalità totale (HR corretto per perindopril/CCB 0,31; HR corretto per perindopril 0,91; HR corretto per CCB 0,57) e cardiovascolare (HR corretto per perindopril/CCB 0,29; HR corretto per perindopril 0,79; HR corretto per CCB 0,46).

È ampiamente riconosciuto che farmaci antipertensivi con un buon profilo di tollerabilità in monoterapia, così come nella politerapia, sono maggiormente accettati dai pazienti e seguono in genere dei regimi di aderenza molto più alti, che li rendono pertanto un importante pilastro per il trattamento dell'ipertensione. Di conseguenza, risulta particolarmente utile valutare possibili interventi per migliorare la sicurezza al trattamento, come per esempio promuovere uno stile di vita sano che, in associazione al trattamento farmacologico, potrebbe rappresentare un approccio ideale per ridurre il rischio di eventi avversi (**89**). Bisogna considerare, infine, che ottenere una maggior aderenza alla terapia significa non solo ridurre il rischio di ospedalizzazione e delle complicanze associate alla malattia, ma anche garantire una maggiore sicurezza dei trattamenti. È noto, infatti, che i pazienti che seguono correttamente una terapia farmacologica non solo ne beneficiano da un punto di vista clinico, ma anche per la sicurezza del trattamento. Pertanto, educare e istruire correttamente il paziente per quanto riguarda lo schema posologico da seguire è un'impresa importante e impegnativa a cui l'operatore sanitario deve porre particolare attenzione: e da un lato potrebbe sembrare scontata e trascurabile, dall'altro è fondamentale per il conseguimento del successo terapeutico.

Inoltre, la sicurezza al trattamento va considerata anche nell'ambito della politerapia. In particolare, è chiaro che, essendo i farmaci interagenti tra loro sia da un punto di vista farmacocinetico sia farmacodinamico, è importante prestare la giusta attenzione nella scelta delle migliori associazioni farmacologiche. Studi recenti hanno evidenziato che circa il 20% di tutti gli eventi avversi al farmaco sono frutto di interazioni farmacologiche e che i costi di gestione clinica di tali eventi possono avere

un grande impatto sui sistemi sanitari nazionali (**90-92**). Inoltre nella gestione delle comorbilità del paziente è importante considerare anche che molte terapie farmacologiche possono essere controindicate in particolari condizioni cliniche: per esempio i farmaci ampiamente metabolizzati dal fegato richiedono particolare cautela nei pazienti con presentano insufficienza epatica, e analoga considerazione vale per i farmaci escreti per via renale. Allo stesso modo può essere invece importante sfruttare l'interazione tra molecole diverse, quali antipertensivi e statine. È quanto conferma lo studio ASCOT LLA (**74**), che tra gli obiettivi aveva proprio quello di verificare se vi fossero effetti sinergici tra il regime terapeutico ipocolesterolemizzante e quello antipertensivo nella prevenzione degli eventi cardiovascolari: l'associazione alla statina di un ACE-inibitore quale perindopril ha determinato una più efficace prevenzione della progressione e stabilizzazione della placca aterosclerotica, che sul piano clinico si traduce in una più efficace prevenzione delle complicanze cardiovascolari.
In conclusione, al fine di favorire una maggiore sicurezza del paziente, è importante che al momento della prescrizione venga valutato attentamente il rapporto rischio/beneficio del farmaco, tenendo in considerazione l'identificazione degli *endpoint* di efficacia rilevanti per il paziente e le relative evidenze cliniche e il profilo di tossicità del farmaco nonché l'eventuale presenza di altri trattamenti in atto e di comorbilità. L'eventuale scelta del farmaco è pertanto basata sui rischi e benefici del trattamento, sulle caratteristiche del paziente e sulle sue preferenze, al fine di rendere qualsiasi scelta la migliore sia per l'aderenza alla terapia sia per la sicurezza del paziente stesso.

6. La personalizzazione della terapia

Alessandro Mugelli
Scuola di Scienze della Salute Umana, Dipartimento di Neuroscienze, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Università degli Studi, Firenze

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora oggi il problema sanitario più importante nei Paesi occidentali; la loro incidenza è in crescita anche in molti Paesi in via di sviluppo (**93,94**). Nel 2010 il 29,6% dei decessi mondiali era da attribuirsi alle malattie cardiovascolari e il tasso di ospedalizzazione per malattie cardiovascolari continua ad aumentare (**95**). L'Organizzazione Mondiale della Sanità prevede che il numero di pazienti ad alto rischio cardiovascolare, dagli attuali 300 milioni, supererà i 600 milioni nel 2020, soprattutto a causa della larga diffusione nella popolazione generale dei principali fattori di rischio cardiovascolare (es. ipertensione) e l'incremento marcato e progressivo di condizioni come il diabete e l'obesità (**96,97**).
Nei prossimi decenni si prevede che la necessità di cure per le malattie cardiovascolari gravi o disabilitanti, che si può valutare attraverso la stima degli anni di vita corretti per la disabilità (DALY), sia destinata a crescere significativamente. Se nel 1990 la perdita mondiale ammontava a 85 milioni di DALY, si prevede che essa aumenterà ad oltre 150 milioni nel 2020 (**98**). Infine, l'aumento delle ospedalizzazioni ed i costi delle cure per le malattie cardiovascolari croniche minacciano la sostenibilità dei Sistemi Sanitari di molti Paesi (**109-103**). Ciò è legato soprattutto al costo delle terapie farmacologiche, ma anche alla diffusione delle terapie a fasce sempre più ampie di popolazione.
Il recente passato, ha visto applicare la cosiddetta "Medicina basata sulle Evidenze" (*Evidence-based Medicine*). Questo approccio ha determinato risultati straordinari, come per esempio un abbattimento rilevante della mortalità associata alle sindromi coronariche acute ed all'ictus cerebrale (**104**).
L'attuazione della prevenzione cardiovascolare secondo un approccio definito "di popolazione" consiste nell'eseguire interventi che riducano contemporaneamente più fattori di rischio (per esempio divieto di fumare nei luoghi pubblici).

7. L'ipotesi della "polipillola"

Alessandro Mugelli
Scuola di Scienze della Salute Umana, Dipartimento di Neuroscienze, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Università degli Studi, Firenze

La proposta di una polipillola capace di intervenire simultaneamente su più fattori di rischio cardiovascolare rientra proprio in quest'ultimo approccio. Uno dei principali problemi riscontrati nella prevenzione cardiovascolare è rappresentato dal fatto che spesso un singolo paziente è portatore di numerosi fattori di rischio, la cui correzione richiede l'assunzione quotidiana di molti farmaci. Questo è spesso causa di una ridotta aderenza alla terapia e/o di errori terapeutici (per esempio inappropriatezza prescrittiva).
Nel 2003, Wald e Law (**105**), hanno esplicitato per primi l'idea di associare in un'unica compressa, denominata "polipillola", principi attivi con azioni farmacologiche completamente differenti, capaci di modificare i differenti fattori di rischio cardio- e cerebrovascolari, con lo scopo finale di modificare la prognosi attraverso la prevenzione di eventi clinici maggiori. Gli stessi autori hanno stimato che l'introduzione della polipillola nella pratica clinica potrebbe determinare una riduzione dell'88% del rischio relativo di eventi ischemici cardiaci e dell'80% di stroke.
Gli effetti clinici della polipillola sono stati valutati in numerosi studi (**106-111**). Un esempio importante è costituito dallo studio TIPS (*The Indian Polycap Study*) (**112**), un trial randomizzato multicentrico di fase 2, nel quale sono stati arruolati 2053 pazienti di età compresa tra 45 e 80 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare, randomizzati in doppio cieco a ricevere "polycap" (atenololo 50 mg, ramipril 5 mg, idroclorotiazide 12,5 mg, simvastatina 20 mg, aspirina 100 mg) o ad altri otto gruppi, ciascuno costituito da circa 200 soggetti che ricevevano aspirina da sola, simvastatina da sola idroclorotiazide da sola, tre combinazioni di due farmaci antipertensivi da soli, di tre antipertensivi da soli o tre antiipertensivi più aspirina. Con un periodo di follow-up di 12 settimane, questo studio ha dimostrato come la "polycap" possa determinare effetti analoghi a quelli dei farmaci utilizzati singolarmente (studio di non inferiorità). La tollerabilità della "polycap" è risultata sovrapponibile agli altri gruppi, senza evidenza di eccesso di effetti collaterali.
In accordo alle linee guida internazionali, al paziente coronaropatico in dimissione viene somministrato un pacchetto farmacologico la cui composizione è in linea di massima uguale per tutti (aspirina, beta-bloccante, statine, ACE-inibitori ed eventualmente N3PUFA). La suddetta strategia non è pertanto molto diversa da quella della polipillola, se non per il fatto che ad oggi i farmaci vengono somministrati separatamente. In questi pazienti la polipillola potrebbe costituire un sicuro vantaggio, dal momento che l'elevato numero di compresse da assumere giornalmente (≥5 pillole) costituisce una delle principali cause di non aderenza alla terapia farmacologica.
Più recentemente una polipillola per la prevenzione cardiovascolare è stata testata nello studio FOCUS (*Fixed Dose Combination Drug for Secondary Prevention*) (**113**). Questo studio aveva due obiettivi principali: chiarire i fattori che interferiscono con l'aderenza alla terapia farmacologica e valutare se la somministrazione in un'unica polipillola dei tre farmaci raccomandati per la prevenzione cardiovascolare (aspirina 100 mg, simvastatina 40 mg e ramipril disponibile in tre dosaggi 2,5, 5 o 10 mg) migliorasse l'aderenza rispetto a questi tre farmaci assunti separatamente. Dopo 9 mesi di trattamento l'aderenza è risultata significativamente più elevata nei pazienti in terapia con polipillola rispetto a coloro che assumevano i tre farmaci separatamente. Inoltre, non si è osservata alcuna differenza tra i due regimi di trattamento in termini di pressione, colesterolo, sicurezza e mortalità.

Se da una parte la prospettiva di un'unica pillola al giorno è estremamente allettante, purtroppo questa strategia presenta sicuramente alcune limitazioni (**111,114**). In primis, nella selezione dei pazienti da trattare con la polipillola si dovrebbero probabilmente escludere a priori i pazienti con grave ipertensione arteriosa o valori di colesterolo molto elevati per i quali si reputi con buona probabilità insufficiente il dosaggio dei principi attivi contenuti nella nuova formulazione. Inoltre l'intolleranza ad una singola molecola può determinare la sospensione dell'assunzione di tutti gli altri principi attivi presenti nella polipillola.
Per contro, numerosi sarebbero i potenziali vantaggi osservabili dall'utilizzo di una polipillola nelle strategie di prevenzione cardiovascolare (**107,111,113**): facilitazione dell'aderenza alla terapia; semplificazione della prescrizione; rapporto costo/beneficio apparentemente favorevole. Questi vantaggi sembrerebbero particolarmente interessanti e maggiormente applicabili per quei Paesi, in via di sviluppo, in cui si prevede un'esplosione epidemica delle malattie cardiovascolari nei prossimi decenni ed in cui le campagne educazionali sono di difficile realizzazione (**114**).
D'altro canto, in Paesi come il nostro, il numero crescente di pazienti ad alto rischio cardiovascolare o affetti da malattie cardiovascolari croniche e l'ingente quantità di risorse impiegate per la loro gestione clinica, dimostrano che le strategie di prevenzione primaria attuate finora non sono state del tutto soddisfacenti. In altre parole, il carico delle malattie cardiovascolari resta ancora troppo oneroso, anche in considerazione dell'evoluzione demografica globale e della concomitante contrazione delle risorse disponibili per i Sistemi Sanitari.
È pertanto necessario e doveroso interrogarsi sulle possibilità di sviluppo di strategie terapeutiche volte a migliorare l'attuale approccio alle malattie cardiovascolari al fine di ottenere ulteriori benefici grazie anche a modelli di prevenzione "su misura" (**104,114**).
La necessità di stabilire una gestione corretta di particolari gruppi di pazienti ha progressivamente promosso negli ultimissimi anni il concetto di "Medicina di precisione" definito come la scelta di strategie diagnostiche e terapeutiche basate sulle caratteristiche e le specificità del singolo paziente (per esempio parametri clinici, biochimici, di biomarcatori delle informazioni ambientali e psicosociali e persino del patrimonio genetico). L'orizzonte di questo concetto appare oggi notevolmente ampliato dal recente sviluppo di nuovi potenti e più precisi metodi per la caratterizzazione dei pazienti (es. genomica), di banche-dati biologiche disponibili su larga scala (es. sequenze del genoma umano), nonché di strumenti di calcolo per l'analisi di grandi insiemi di dati (**115-117**).
Approcci come i "genome-wide-association studies" ed il sequenziamento dell'intero genoma hanno permesso di identificare determinanti genetici delle malattie cardiovascolari, il cui ruolo era finora sconosciuto. Per esempio, progetti come il CARDIoGRAM ed il C4D hanno preso in esame oltre 200.000 individui, identificando oltre 30 nuovi loci di suscettibilità per le malattie cardiovascolari (**118,119**).
I dati provenienti da ampi studi randomizzati controllati e dalle metanalisi sono una risorsa unica, in quanto possono essere infatti rianalizzati o riutilizzati e condivisi per sviluppare modelli di previsione che siano in grado di fornire una stima dell'effetto del trattamento nei singoli pazienti (**120**).
La caratterizzazione, fino al livello molecolare, del singolo individuo permetterà di identificare quali categorie di pazienti possano trarre i maggiori vantaggi (o evitare i maggiori svantaggi) da specifiche strategie (**121**). D'altronde, è stato spesso dimostrato che negli studi clinici i fenomeni osservati e verificatisi in una minoranza dei partecipanti possano in realtà statisticamente guidare l'effetto di tutta la coorte.
Malgrado siamo ancora lontani dall'avere una strategia preventiva e terapeutica "gene-tailored", si cominciano a muovere i primi passi nella direzione della personalizzazione. I risultati di studi clinici storici, come il *Vasodilator Heart Failure Trial* (V-HeFT) (**122**) e lo *African-American Heart Failure Trial* (A-HeFT) (**123**) hanno dimostrato come, a differenza dei pazienti di razza caucasica, i pazienti

di razza afro-americana traggono notevoli benefici in termini di riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni dal trattamento con nitroderivati e idralazina (**124**). Viceversa, gli inibitori dei sistema renina-angiotensina sono risultati meno efficaci in questa popolazione (**124**). Alla base della differente risposta alla terapia farmacologica osservata tra soggetti di razza caucasica e soggetti di razza afro-americana concorre certamente il diverso substrato genetico.
I risultati di questi studi rappresentano, dunque, un "apripista" per la Medicina di precisione, anche nel trattamento delle malattie cardiovascolari.
In linea teorica, i motivi per prediligere un approccio preventivo tagliato "su misura" per ciascun individuo, piuttosto che applicare una strategia di popolazione, come può essere suggerito dalla prescrizione di una polipillola multicomponente a tutti i soggetti al di sopra di una certa età, a prescindere dal loro profilo di rischio individuale, sono numerosi e convincenti.
La medicina preventiva personalizzata prevede un approccio che sia in grado di offrire la strategia più efficace ad ogni singolo individuo, riducendo i rischi collaterali ed evitando i trattamenti o gli interventi diagnostici inutili e traducendosi in un beneficio per la salute e al tempo stesso in un risparmio economico globale (**125**).
Quest'ampia definizione ci permette di riconoscere che la gestione moderna del paziente affetto da malattia cardiovascolare è già connotata dal ricorso agli elementi tipici di una medicina personalizzata. La stima del rischio cardiovascolare globale, potrebbe esserne un esempio (**126**). In quest'ottica è stato per esempio presentato il nuovo algoritmo della terapia antipertensiva, sviluppato dall'Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA) in collaborazione con la Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA). Si tratta di un sistema innovativo disponibile in rete e in grado di definire il percorso ottimale nel definire la terapia personalizzata per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, proposto come un contributo all'appropriatezza e alla razionalizzazione dell'uso dei farmaci antipertensivi.
Grazie all'impegno congiunto delle principali società scientifiche nazionali ed internazionali, oggigiorno c'è molta più consapevolezza ed informazione sul problema delle malattie cardiovascolari rispetto al passato, e più spiccata è la sensibilità nei confronti della prevenzione, che è possibile realizzare sia applicando strategie di popolazione (ad esempio nei Paesi in via di sviluppo) sia attraverso azioni mirate ai soggetti a maggior rischio di sviluppare la malattia cardiovascolare.
Nell'era della cosiddetta "Medicina cardiovascolare di precisione", ovvero una Medicina sempre più personalizzata, sono in via di sviluppo nuovi approcci, che basandosi su di un'analisi multi-parametrica, sono volti a creare nuovi algoritmi per la diagnosi e per la stratificazione del rischio. Questi approcci analitici complessi, infatti, oltre a valutare la presenza dei più comuni fattori di rischio sono in grado di integrare le informazioni provenienti da più ambiti di ricerca, dai più comuni esami ematochimici agli esami più complessi che analizzano il patrimonio genetico e metabolico di ciascun individuo (**93**).
La limitatezza delle risorse disponibili rende però attuale anche "l'approccio polipillola", eventualmente rivisitato attraverso la disponibilità di formulazioni con diverso dosaggio dei singoli componenti in una sorta di strategia tesa comunque a controllare i vari fattori di rischio in modo mirato alle caratteristiche di rischio del singolo paziente.

Bibliografia essenziale

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al, 2013 ESH/ESC 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. 2013 Jul;31(7):1281-357.
2. Burt VL, Culter JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, Brown C, Roccella EJ. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the health examination surveys, 1960 to 1991. Hypertension 1995 Jul;26(1):60-9.
3. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA 1996; 275(20):1571-6.
4. Cornoni-Huntley J, LaCroix AZ, Havlik RJ. Race and sex differentials in the impact of hypertension in the United States. The National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. Arch Intern Med 1989 Apr;149(4):780-8.
5. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990;335(8693):827-38.
6. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Lancet 1995; 346(8991-8992):1647-53.
7. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch Intern Med 1992;152(1):56-64.
8. MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. J Hypertens 1994;12(10):S5-14.
9. United States Renal Data System. Incidence and prevalence of ESRD. USRDS. Am J Kidney Dis 1997; 30(2 Suppl 1): S40-53.
10. Borghi C, Dormi A, Ambrosioni E, Gaddi A on behalf of the Brisighella Heart Study working party. Relative role of systolic, diastolic and pulse pressure as risk factors for cardiovascular events in the Brisighella Heart Study. J Hypertens. 2002; 20(9):1737-42.
11. Oparil S. Pathophysiology of hypertension. Curr Opin Nephrol & Hypertens 1993; 2:253-257.
12. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med 1996; 334(1): 13-18.
13. Coleman TG, Guyton AC, Young DB, DeClue JW, Norman RA, Manning J, Manning RD Jr. The role of the kidney in essential hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol 1975;2(6):571-81.
14. Gordon RD. Heterogenous hypertension. Natur Genet 1995;116-9.
15. Waeber B,Nussberger J,Brunner HR. The renin-angiotensin-system: role in experimental and human hypertension. In "Handbook of Hypertension. Pathophysiology of hypertension: regulatory mechanisms", A. Zanchetti, R.C. Tarazi eds;489-519:1986.
16. Blumenfeld JD. Hypertension and the adrenal disorders. Curr Opin Nephrol & Hypertens1993;2:274-282.
17. Nakao K, Itoh H, Suga S, Ogawa Y, Imura H. The natriuretic peptide family. Curr Opin Nephrol & Hypertens 1993;2:45-50.
18. Cowley AV Jr, Quillen EW Jr, Skelton MM. Role of vasopressin in cardiovascular regulation. Fed Proc 1983;42:3170-3176.
19. Lüscher TF, Vanhoutte PM. The Endotelium: Modulator of cardiovascular function. Boca Raton, Fla, CRC Press;1990:1-215.

20.Borghi C. Interactions between hypercholesterolemia and hypertension: implications for therapy.Curr Opin Nephrol Hypertens. 2002; 11(5):489-96.
21.A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. Br Heart J 1978 Oct;40(10):1069-1118.
22.Ekelund LG. Lovering lipids and the genesis of hypertension. Drugs 1988; 36(suppl.3): 21.
23.Muntner P, He J, Roccella EJ, Whelton PK. The impact of JNC-VI guidelines on treatment recommendations in the US population. Hypertension. 2002 Apr; 39(4):897-902.
24.MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. J Hypertens 1994;12(10):S5-14.
25.Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study.Diabetes. 1998 Oct;47(10):1643-9.
26.Sowers JR. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. N Engl J Med. 2002; 346(25): 1999-2001.
27.Kaur J, Singh P, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular diseases. Am J Ther. 2002; 9(6):510-5
28.Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. Diabetes Care. 1994; 17(11):1247-51.
29.Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study.N Engl J Med. 2000;342(13):905-12.
30.Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol.Lancet. 2002;359: 995-1003.
31.Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators.N Engl J Med. 1999; 340(9):677-84.
32.Gray A, Clarke P, Farmer A, Holman R; United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Implementing intensive control of blood glucose concentration and blood pressure in type 2 diabetes in England: cost analysis (UKPDS 63).BMJ. 2002 ;325(7369):860.
33.Ceriello A. The possible role of postprandial hyperglycaemia in the pathogenesis of diabetic complications. Diabetologia. 2003;46 Suppl 1:M9-M16.
34.The ACCORD Study Group* Long-Term Effects of Intensive Glucose Lowering on Cardiovascular Outcomes. New Engl J Med 2011;364:818-28.
35.Borghi C, Rossi F. Position Paper SIF-SIIA - Ruolo del sistema renina-angiotensina-aldosterone e dei farmaci che inibiscono tale sistema nelle malattie cardiovascolari: complessità e criticità. http://siia.it/wp-content/uploads/2015/07/03-PositionPaper-43-71.pdf
36. Isles CG, Walker LM, Beevers GD, Brown I, Cameron HL, Clarke J, Hawthorne V, Hole D, Lever AF, Robertson JW, Wapshaw JA. Mortality in patients of the Glasgow Blood Pressure Clinic. J Hypertens. 1986;4: 141–156.
37.Lindholm L, Ejlertsson G, Schersten B. High risk of cerebrocardiovascular mmorbidity in well treated male hypertensives: a retrospective study of 40–59-year-old hypertensives in a Swedish primary care district. Acta Med Scand. 1984;216:251–259.
38.Meredith PA, Lloyd SM, Ford I, Elliott HL. Importance of sustained and "tight" blood pressure control in patients with high cardiovascular risk. Blood Press. 2016;25:74-82.

39. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension : part II: treatment. Circulation. 2000 Feb 1;101(4):446-53.
40. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, 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;25:1105–1187.
41. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP,Wald NJ. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009;122:290–300. ESH and ESC Guidelines 2219d Downloaded from http://eurheartj.oxfordjournals.org/ by guest on March 10, 2016.
42. Borghi C; SIIA Task Force, Rossi F; SIF Task Force. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its Pharmacological Inhibitors in Cardiovascular Diseases: Complex and Critical Issues. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2015 Dec;22(4):429-44.
43. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P: The treatment of hypertension in adult patients with diabetes (Technical Review). Diabetes Care 25:134–147,2002.
44. Masuo K, Rakugi H, Ogihara T, Esler MD, Lambert GW. Cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes in obesity: role of sympathetic nerve activity and insulin resistance. Curr Diabetes Rev. 2010 Mar;6(2):58-67.
45. Cooper M. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes and its vascular complications. Am J Hypertens, 2004; 17: 16S–20S.
46. Kennard L, O'Shaughnessy KM. Treating hypertension in patients with medical comorbidities. BMJ. 2016 Feb 16;352:i101.
47. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014 Feb 5;311(5):507-20.
48. Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes.
49. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007; 370:829-40.
50. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. JAMA 1997; 277:1293–1298.
51. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. 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;330:877–884.
52. Wright JT Jr., Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. JAMA 2002;288:2421–2431.
53. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, Lesti M, Perticucci E, Chakarski IN, Leonardis D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005;365:939–946.

54. Sarnak MJ, GreeneT,Wang X, Beck G, KusekJW, Collins AJ, Levey AS. 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; 142:342–351.
55. Appel LJ, Wright JT Jr., Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, Cleveland WH, Charleston J, Contreras G, Faulkner ML, Gabbai FB, Gassman JJ, Hebert LA, Jamerson KA, Kopple JD, Kusek JW, Lash JP, Lea JP, Lewis JB, Lipkowitz MS, Massry SG, Miller ER, Norris K, Phillips RA, Pogue VA, Randall OS, Rostand SG, Smogorzewski MJ, Toto RD,Wang X. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. N Engl J Med 2010;363:918–929.
56. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. Ann Intern Med 2011;154:541–548.
57. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Official Journal of the International Society of Nephrology. volume 3;issue 1:Jan 2013.
58. Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR, Dalhof B, Pitt B, Jamerson K, Velazquez EJ, Staikos-Byrne L, Kelly RY, Shi V, Chiang YT,Weber MA;ACCOMPLISHTrial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. Lancet 2010;375: 1173–1181.
59. Healey JS, Connolly SJ. Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target. Am J Cardiol. 2003 May 22;91(10A):9G-14G.
60. Schneider MP, Hua TA, Böhm M et al. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010;25;55:2299-307.
61. Khatib R, Joseph P, Briel M et al. Blockade of the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) for primary prevention of non-valvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol; 2012.
62. Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. Hypertension 2007;50:299–305.
63. ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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;288:2981–2997.
64. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. Circulation 2002;106:2422–2427.
65. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, Simoons ML, Deckers JW, Fo KM. Clinical Synergy of Perindopril and Calcium-channel Blocker in the Prevention of Cardiac Events and Mortality in Patients with Coronary Artery Disease. Post Hoc Analysis of the EUROPA Study Post Hoc Analysis of the EUROPA Study Am Heart J 2010;159:795-802.
66. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, Ventura A, Baggio G, Sampieri L, Rubba P, Sperti G, Magni A. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS: a randomized double-blind trial. Stroke 2004;35:2807–2812.
67. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. Hypertension 2010;55:1314–1322.

68. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation. 2006; 113:1213-25.
69. Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, Zilmer M, Eha J. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. Hypertension 2011;57:1122–1128.
70. Singer DR, Kite A. Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008 Jun;35(6):701-8.
71. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000;342:145–153.
72. Hunyady L, Catt KJ. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. Mol Endocrinol. 2006 May;20(5):953-70.
73. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman J, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Perrone Filardi P, Riccardi G, Storey RF,Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) Eur Heart J 2011;32:1769–1818.
74. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen S, Kristinsson A, McInnes G, Mehlsen J, Nieminem M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Eur Heart J. 2006 Dec;27(24):2982-8. Epub 2006 Dec 4. Erratum in: Eur Heart J. 2007; 28:142.
75. Athyros VG, et al GREACE Study Collaborative Group. Effect of statins and ACE inhibitions alone and in combination on clinical outcome in patients with coronary heart disease. J Hum Hypertens 2004;11:781–788.
76. Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. Hypertension. 2013;62:218-25.
77. Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H, et al. Adherence to Antihypertensive Therapy and Elevated Blood Pressure: Should We Consider the Use of Multiple Medications? PLoS One. 2015;10:e0137451 .
78. Hansen RA, Voils CI, Farley JF, et al. Prescriber continuity and medication adherence for complex patients. Ann Pharmacother. 2015;49:293-302.
79. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD004804.
80. Gums TH, Uribe L, Vander Weg MW, et al. Pharmacist intervention for blood pressure control: medication intensification and adherence. J Am Soc Hypertens. 2015;9:569-78.
81. Hedegaard U, Kjeldsen LJ, Pottegård A, et al. Improving Medication Adherence in Patients with Hypertension: A Randomized Trial. Am J Med. 2015;128:1351-61.
82. Porter AK, Taylor SR, Yabut AH, Al-Achi A. Impact of a pill box clinic to improve systolic blood pressure in veterans with uncontrolled hypertension taking 3 or more antihypertensive medications. J Manag Care Spec Pharm. 2014;20:905-11.
83. Thom S, Poulter N, Field J, et al. UMPIRE Collaborative Group. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. JAMA 2013;310:918-29.

84.Selak V, Elley CR, Bullen C, et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. BMJ. 2014;348:g3318.
85.Patel A, Cass A, Peiris D, et al. Kanyini Guidelines Adherence with the Polypill (Kanyini GAP) Collaboration. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. Eur J Prev Cardiol. 2015;22:920-30.
86.Bramlage P, Ketelhut R, Fronk EM, et al. Clinical impact of patient adherence to a fixed-dose combination of olmesartan, amlodipine and hydrochlorothiazide. Clin Drug Investig. 2014;34:403-11.
87.Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. Clin Drug Investig. 2014; 34:701-8.
88.Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus AmlodipiNe in high rISk hyperTensive patients). Am J Cardiovasc Drugs. 2014; 14:137-45.
89.Dharmarajan TS, Dharmarajan L. Tolerability of Antihypertensive Medications in Older Adults. Drugs Aging. 2015;32:773-96.
90.Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ. 2004;329:15–9.
91.Almenoff JS, DuMouchel W, Kindman LA, et al. Disproportionality analysis using empirical Bayes data mining: a tool for the evaluation of drug interactions in the post-marketing setting. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2003;12:517–21.
92.Ajayi FO, Sun H, Perry J. Adverse drug reactions: a review of relevant factors. J Clin Pharmacol. 2000;40:1093–101.
93.Page-Reeves J, Mishra SI, Niforatos J, et al. An Integrated Approach to Diabetes Prevention: Anthropology, Public Health, and Community Engagement. Qualitative report 2013;18:1-22
94.Jorgensen T, Capewell S, Prescott E, et al. Population-level changes to promote cardiovascular health. European journal of preventive cardiology 2013;20(3):409-21.
95.Mendis S, Davis S, Norrving B. Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease. Stroke; 2015;46(5):e121-2.
96.Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. Journal of the American College of Cardiology 2007;50(22):2128-32.
97.O'Flaherty M, Allender S, Taylor R, et al. The decline in coronary heart disease mortality is slowing in young adults (Australia 1976-2006): a time trend analysis. International journal of cardiology 2012;158(2):193-8.
98.Selvarajah S, Haniff J, Kaur G, et al. Identification of effective screening strategies for cardiovascular disease prevention in a developing country: using cardiovascular risk-estimation and risk-reduction tools for policy recommendations. BMC cardiovascular disorders 2013;13:10.
99.Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012;125(1):e2-e220.
100.Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. Lancet 2011;377(9765):557-67.

101.Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, et al. National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3.0 million participants. Lancet 2011;377(9765):578-86.
102.Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet 2011;378(9785):31-40.
103.Danaei G, Finucane MM, Lin JK, et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. Lancet 2011;377(9765):568-77.
104.Volpe M, Mastromarino V, Battistoni A. Integrated preclinical cardiovascular prevention: a new paradigm to face growing challenges of cardiovascular disease. American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions 2015;15(3):163-70.
105.Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. Bmj 2003;326(7404):1427.
106.Liu H, Patel A, Brown A, et al. Rationale and design of the Kanyini guidelines adherence with the polypill (Kanyini-GAP) study: a randomised controlled trial of a polypill-based strategy amongst indigenous and non indigenous people at high cardiovascular risk. BMC public health 2010;10:458.
107.Lafeber M, Grobbee DE, Schrover IM, et al. Comparison of a morning polypill, evening polypill and individual pills on LDL-cholesterol, ambulatory blood pressure and adherence in high-risk patients; a randomized crossover trial. International journal of cardiology 2015;181:193-9.
108.Patel A, Cass A, Peiris D, et al. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. European journal of preventive cardiology 2015;22(7):920-30.
109.Yusuf S, Pais P, Sigamani A, et al. Comparison of risk factor reduction and tolerability of a full-dose polypill (with potassium) versus low-dose polypill (polycap) in individuals at high risk of cardiovascular diseases: the Second Indian Polycap Study (TIPS-2) investigators. Circulation Cardiovascular quality and outcomes 2012;5(4):463-71.
110.Merat S, Poustchi H, Hemming K, et al. PolyPill for Prevention of Cardiovascular Disease in an Urban Iranian Population with Special Focus on Nonalcoholic Steatohepatitis: A Pragmatic Randomized Controlled Trial within a Cohort (PolyIran - Liver) - Study Protocol. Archives of Iranian medicine 2015;18(8):515-23.
111.Selak V, Elley CR, Crengle S, et al. IMProving Adherence using Combination Therapy (IMPACT): design and protocol of a randomised controlled trial in primary care. Contemporary clinical trials 2011;32(6):909-15.
112.Indian Polycap Study, Yusuf S, Pais P, et al. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. Lancet 2009;373(9672):1341-51.
113.Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. Journal of the American College of Cardiology 2014;64(20):2071-82.
114.Kernan WN, Launer LJ, Goldstein LB. What is the future of stroke prevention?: debate: polypill versus personalized risk factor modification. Stroke; a journal of cerebral circulation 2010;41(10 Suppl):S35-8.
115.Lee MS, Flammer AJ, Lerman LO, et al. Personalized medicine in cardiovascular diseases. Korean circulation journal 2012;42(9):583-91.
116.Lenfant C. Prospects of personalized medicine in cardiovascular diseases. Metabolism: clinical and experimental 2013;62 Suppl 1:S6-10.

117.Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. The New England journal of medicine 2015;372(9):793-5.
118.Coronary Artery Disease Genetics C. A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease. Nature genetics 2011;43(4):339-44.
119.Schunkert H, Konig IR, Kathiresan S, et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. Nature genetics 2011;43(4):333-8.
120.Ashley EA. The precision medicine initiative: a new national effort. Jama 2015;313(21):2119-20.
121.O'Connor CM. Precision and predictive medicine: lessons learned from our oncology colleagues. JACC Heart failure 2014;2(6):671.
122.Katz SD, Kubo SH, Jessup M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan, a new cardiotonic and vasodilator agent, in patients with severe congestive heart failure. American heart journal 1992;123(1):95-103.
123.Ghali JK, Tam SW, Ferdinand KC, et al. Effects of ACE inhibitors or beta-blockers in patients treated with the fixed-dose combination of isosorbide dinitrate/hydralazine in the African-American Heart Failure Trial. American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions 2007;7(5):373-80.
124.Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. The New England journal of medicine 2004;351(20):2049-57.
125.Jameson JL, Longo DL. Precision medicine--personalized, problematic, and promising. The New England journal of medicine 2015;372(23):2229-34.
126.Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. European heart journal 2003;24(11):987-1003.