



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**Confronto tra pazienti ipertesi in
triplice terapia farmacologica:
triplice con sartano o triplice con
ACE-inibitore?**

Relatore: Chiar.mo

Sarzani Riccardo

Tesi di Laurea di:

Marziali Sonia

Correlatore: Chiar.mo

Spannella Francesco

A.A. 2019/2020

SOMMARIO

1	ABSTRACT	1
2	INTRODUZIONE	2
2.1	EPIDEMIOLOGIA	2
2.2	DEFINIZIONE DI IPERTENSIONE ARTERIOSA	2
2.3	MISURAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA	4
2.3.1	MISURAZIONE AMBULATORIALE (OBPM, OFFICE BLOOD PRESSURE MEASUREMENT)	4
2.3.2	MONITORAGGIO ABPM (AMBULATORY BLOOD PRESSURE MEASUREMENT)	6
2.3.3	MONITORAGGIO HBPM (HOME BLOOD PRESSURE MEASUREMENT)	9
2.4	I RISCHI DI UNA MALATTIA SILENZIOSA: MORTALITÀ E COMORBIDITÀ	10
2.4.1	IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE TOTALE	11
2.4.1.1	Stima del rischio	11
2.4.1.2	Livelli di rischio	15
2.4.1.3	Danno d'organo	18
2.6	TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA	21
2.6.1	TERAPIA NON FARMACOLOGICA	21
2.6.1.1	Attività fisica	21
2.6.1.2	Dieta	22
2.6.1.3	Riduzione del peso corporeo	23
2.6.1.4	Cessazione del fumo	23
2.6.2	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	24
2.6.2.1	Bloccanti del sistema RAS: ACE-i e antagonisti del recettore dell'AT2	25
2.6.2.2	Inibitori dei canali del calcio	26
2.6.2.3	Diuretici tiazidici e tiazidico-simili	27
2.6.2.4	Beta-bloccanti	30
2.6.3	STRATEGIA TERAPEUTICA	32
2.7	TERAPIA CON INIBITORI DEL RAAS: EVIDENZE RIGUARDO ACE-I E SARTANI	35
2.7.1	EFFICACIA NELLA RIDUZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA	35
2.7.2	RIDUZIONE DEL DANNO D'ORGANO	35
2.7.3	COMORBIDITÀ E MORTALITÀ NEL TRATTAMENTO CON ACE-I E CON SARTANI	35
2.7.4	SICUREZZA ED EVENTI AVVERSI	37
2.7.5	COSTI	38
3	OBIETTIVI DELLO STUDIO	39
4	MATERIALI E METODI	40
4.1	SELEZIONE DEI PAZIENTI	40
4.2	DATI	40
4.3	ANALISI STATISTICA	42

5	RISULTATI	43
5.1	CARATTERISTICHE GENERALI	43
5.2	CONFRONTO TRA I DUE BRACCI	46
5.3	ANALISI SUPPLEMENTARI	54
6	DISCUSSIONE	56
6.1	EFFICACIA NELLA RIDUZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA: CONFRONTO TRA ACE-I E SARTANI IN LETTERATURA	56
6.2	CONSIDERAZIONI RELATIVE AI RISULTATI DELLO STUDIO	59
7	CONCLUSIONE	61
	LISTA DELLE ABBREVIAZIONI	63
	BIBLIOGRAFIA	64
	RINGRAZIAMENTI	76

1 ABSTRACT

Ad oggi, gli ACE-inibitori vengono spesso indicati come prima scelta, mentre i sartani vengono considerati come un'alternativa terapeutica: tuttavia non è mai stata dimostrata una superiorità tra le due classi di farmaci e, mentre gli ACE-i sono associati a tosse e ad un modesto rischio di angioedema, i sartani hanno un'incidenza minore di eventi avversi.

Questo studio retrospettivo si pone come obiettivo di mettere a confronto la triplice terapia composta da diuretico + CCB + sartani o ACE-i in una popolazione eterogenea di pazienti afferenti al centro Ipertensione Arteriosa e Malattie Cardiovascolari di Ancona, al fine di evidenziare eventuali differenze nell'andamento della pressione arteriosa delle 24 ore e office.

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo su 521 pazienti ipertesi in triplice terapia farmacologica con sartano o ACE-i, diuretico e inibitore del canale del calcio. I pazienti selezionati hanno effettuato presso il Centro un monitoraggio ABPM della pressione arteriosa.

In seguito alla revisione dei dati della letteratura scientifica ed ai risultati del nostro studio si può affermare che, benché i sartani abbiano dimostrato in diversi studi una potenza superiore agli ACE-i nel diminuire i valori pressori, in condizioni real-life il numero di farmaci assunti dal paziente risulta essere più importante per il controllo dei valori pressori rispetto alla scelta della terapia, in quanto influisce direttamente sull'aderenza terapeutica. Nel nostro studio, i pazienti in terapia con ACE-i assumevano in media un numero minore di farmaci antiipertensivi, con un miglior controllo pressorio rispetto al gruppo in terapia con sartani.

2 INTRODUZIONE

2.1 EPIDEMIOLOGIA

Basandosi sui dati disponibili, l'ipertensione arteriosa interessava nel mondo 1.13 miliardi di persone nel 2015, 597 milioni di uomini e 529 milioni di donne, di cui 150 milioni di persone in Europa centrale ed Europa dell'est¹. La prevalenza negli adulti va dal 30 al 45%, indipendentemente dallo status economico e dall'appartenenza a nazioni ricche o povere². L'ipertensione diventa progressivamente più comune con il progredire dell'età, con una prevalenza superiore al 60% nella popolazione di età superiore ai 60 anni².

A causa del progressivo invecchiamento della popolazione, dello stile di vita più sedentario e dell'aumento del peso corporeo, la prevalenza dell'ipertensione arteriosa continua ad aumentare: è stato stimato che il numero di ipertesi crescerà del 15-20% entro il 2025, arrivando a 1.5 miliardi di persone.³

2.2 DEFINIZIONE DI IPERTENSIONE ARTERIOSA

Secondo le linee guida ESC/ESH del 2018⁴, l'ipertensione arteriosa viene definita come un livello di pressione arteriosa al quale i benefici del trattamento (sia esso attuato mediante cambiamenti dello stile di vita o terapia farmacologica) superano inequivocabilmente il rischio dato dal trattamento stesso, come indicato dai trial clinici.

Secondo le linee guida europee viene si definisce la condizione di ipertensione arteriosa qualora vengano rilevati (in ambiente ambulatoriale) valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) superiori a 140 mmHg o pressione arteriosa diastolica (PAD) superiori a 90 mmHg. Inoltre, secondo le linee guida europee, è possibile sub-classificare la pressione arteriosa in diversi gradi (tabella 1).

Categoria	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Ottimale	<120	e	<80
Normale	120–129	e/o	80–84
Normale-alta	130–139	e/o	85–89
Ipertensione di grado I	140–159	e/o	90–99
Ipertensione di grado II	160–179	e/o	100–109
Ipertensione di grado III	≥180	e/o	≥110
Ipertensione sistolica isolata	≥140	e	<90

Tabella 1: classificazione dell'ipertensione arteriosa secondo le linee guida ESC/ESH 2018

L'American College of Cardiology (linee guida ACC/AHA 2017⁵) definisce criteri diagnostici più stringenti, andando a identificare l'ipertensione arteriosa per valori già superiori a 130/80 mmHg. Seguendo tali criteri, secondo l'America College of Cardiology, si ha una diversa classificazione della pressione arteriosa (Tabella 2).

Categoria	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Normale	< 120	e	< 80
Elevata	120–129	e	< 84
Ipertensione stadio I	130–139	o	80–89
Ipertensione stadio II	≥ 140	o	≥ 90

Tabella 2: classificazione dell'ipertensione arteriosa secondo le linee guida ACC/AHA 2017

Un confronto tra la definizione ESC e ACC è disponibile in tabella:

	ESC/ESH (mmHg)	ACC/AHA (mmHg)
Definizione di ipertensione	$\geq 140/90$	$\geq 130/80$
Range di normalità	Ottimale: $< 120/80$ Normale: 120-129/80-84 Normale-alta: 130-139/85-89	Normale: $< 130/80$ Elevata: 120-129/ <80
Stadi ipertensivi	Grado 1: 140-159/90-99 Grado 2: 160-179/100-109 Grado 3: $\geq 180/110$	Stadio 1: 130-139/80-89 Stadio 2: $\geq 140/90$
Target specifici per età	< 65 anni: $< 120-129/70-79$ ≥ 65 anni: $< 130-139/70-79$	$<130/80$ indipendentemente dall'età

Tabella 3: confronto tra soglie di PA secondo ESC/ESH e ACC/AHA

2.3 MISURAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

2.3.1 Misurazione ambulatoriale (OBPM, Office Blood Pressure Measurement)

Lo sfigmomanometro, auscultatorio o oscillometrico o semiautomatico o automatico, è lo strumento preferibile per la misurazione della PA “office”, ossia la PA misurata nello studio del medico. Questo strumento deve essere validato secondo condizioni e protocolli standardizzati⁶. Al primo incontro con il paziente, la PA deve essere misurata in entrambe le braccia, usando un bracciale di dimensioni adeguate. Una differenza consistente di pressione arteriosa tra i due arti superiori (> 15 mmHg) si associa ad un rischio CV più elevato⁷, in quanto spesso causata da una malattia ateromatosa vascolare. Qualora venisse riscontrata questa differenza di pressione, il braccio con la PA più elevata deve essere usato per tutte le misurazioni della PA da quel momento in avanti.

Nell'anziano, nei diabetici e nei pazienti con altre cause di ipotensione ortostatica questa deve essere ricercata misurando la PA in clinostatismo, dopo 1 minuto e dopo 3 minuti di ortostatismo. L'ipotensione ortostatica viene diagnosticata per una diminuzione della PAS > 20 mmHg o della PAD > 10 mmHg dopo 3 minuti in ortostatismo, ed è associata a un rischio di eventi CV maggiore⁸.

Anche la frequenza cardiaca (FC) deve essere misurata in quanto costituisce un fattore di rischio indipendente di mortalità e comorbidità per cause CV⁹, sebbene la FC non sia inclusa in nessun algoritmo di rischio CV.

Una misurazione corretta della PA è necessaria per non incorrere il rischio di classificare in maniera inaccurata l'ipertensione del paziente, sovrastimandola e assegnando trattamenti non necessari.

Le procedure e gli accorgimenti da adottare per una corretta misurazione della PA possono essere riassunte come segue:

- Il paziente deve essere seduto comodamente, in un ambiente calmo, per 5 minuti prima della misurazione della PA.
- Dovrebbero essere registrate 3 diverse misurazioni della PA, a distanza di 1-2 minuti ciascuna, con una misurazione aggiuntiva solo se le prime due misurazioni differiscono per valori > 10 mmHg. La PA significativa rappresenta una media delle ultime due misurazioni.
- Nei pazienti con PA instabile a causa di aritmie come la fibrillazione atriale (FA) dovrebbero essere praticate più misurazioni con metodo auscultatorio (la maggior parte dei dispositivi automatici non sono validati per pazienti con FA).
- Si raccomanda di usare un bracciale di grandezza adeguata. Oltre al bracciale standard (altezza 12-13 cm e lunghezza 35 cm) assicurarsi di avere sempre bracciali adatti ai pazienti obesi e ai pazienti pediatrici o molto magri.
- Il bracciale deve essere posizionato a livello del cuore. Il braccio deve essere sollevato e il gomito appoggiato in modo confortevole per evitare la contrazione muscolare isometrica e il conseguente innalzamento della PA.
- Se è la prima visita del paziente, misurare la PA in entrambe le braccia per identificare una possibile differenza. Il braccio con la PA più elevata è quello di riferimento per le misurazioni successive della PA.
- In tutti i pazienti alla prima visita, negli anziani, nei diabetici e nei pazienti con altre cause di ipotensione ortostatica, questa deve essere ricercata misurando la PA in clinostatismo, e dopo 1 minuto e 3 minuti in ortostatismo. L'ipotensione ortostatica viene diagnosticata per una diminuzione della PAS > 20 mmHg o della PAD > 10 mmHg dopo 3 minuti in ortostatismo.
- Registrare la FC e palpare il polso radiale per escludere aritmie.

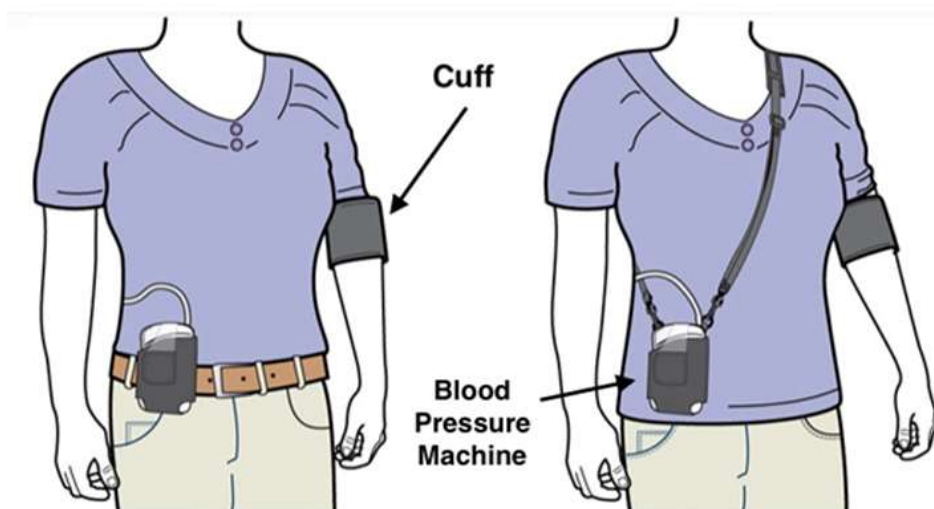
Occorre inoltre tenere in considerazione due possibili situazioni:

- *Ipertensione da camice bianco*: situazione in cui si riscontrano valori pressori elevati, soprattutto durante la prima misurazione, sebbene il soggetto sia normoteso durante il resto della giornata. Tale effetto può essere eliminato o comunque ridotto servendosi di strumenti che effettuano misurazioni multiple nel corso delle quali il paziente va lasciato solo e inosservato.
- *Ipertensione mascherata*: nonostante alla misurazione pressoria il soggetto abbia valori nel range di normalità, durante la maggior parte della giornata è iperteso e di conseguenza esposto a un rischio cardiovascolare simile a quello dei soggetti con ipertensione conclamata.

Multiple misurazioni office aumentano la riproducibilità della misurazione della PA e, se le misurazioni sono automatizzate e il paziente è seduto da solo, senza osservatori, l'effetto camice bianco può essere sostanzialmente neutralizzato^{10,11}. I valori ottenuti con questo metodo sono spesso più bassi rispetto a quelli ottenuti con misurazione tradizionale, risultando più simili a quelli ottenuti con controllo ABPM¹², che è il metodo di cui si è più tenuto conto in questo studio.

2.3.2 Monitoraggio ABPM (Ambulatory Blood Pressure Measurement)

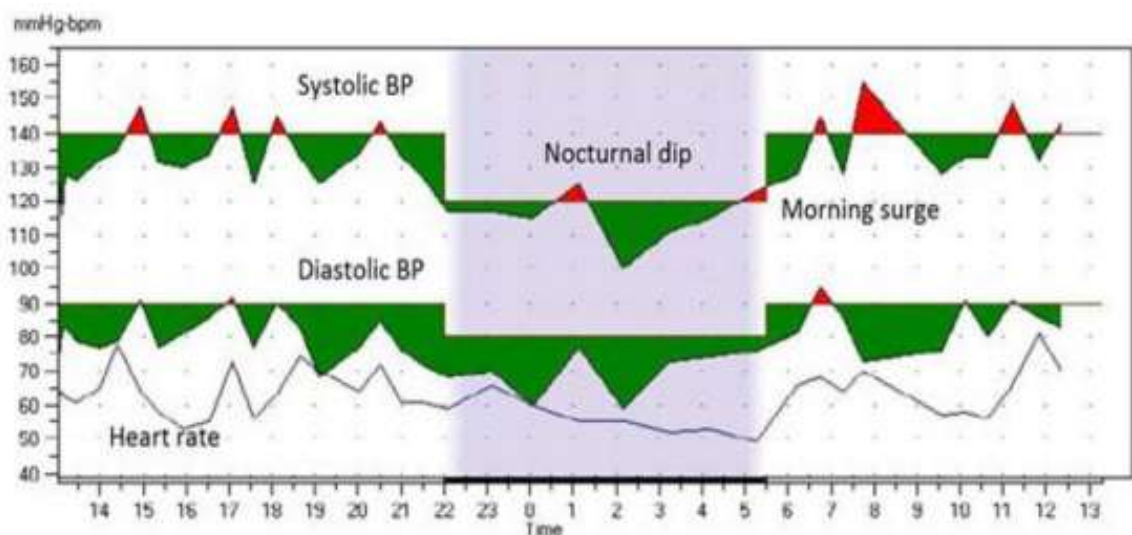
Il monitoraggio pressorio delle 24 ore (Holter Pressorio o ABPM) è un test non invasivo che consente di registrare la PA continuativamente per 24 ore, mediante un piccolo apparecchio fissato in vita con una cintura e collegato ad un bracciale per la misurazione della PA.



Il bracciale si gonfia e vengono registrati automaticamente i valori pressori a intervalli regolari di 15 minuti di giorno e di 20 minuti di notte, permettendo così di ricavare i valori pressori medi diurni, notturni e dell'intera giornata. Affinché la misurazione sia valida occorre che almeno il 70% delle registrazioni sia utilizzabile. I valori soglia oltre cui un paziente può essere considerato iperteso sono $\geq 130/80$ mmHg durante le 24 ore, $\geq 135/85$ mmHg per quanto riguarda la media diurna e $\geq 120/70$ mmHg per la media notturna.

Il vantaggio del monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (ABPM) rispetto alla misurazione office è quello di avere la possibilità di raccogliere letture della PA più volte nell'arco della stessa ora e per un periodo complessivo di 24 ore. Rispetto alla singola misurazione effettuata (tipicamente diurna), "istantanea nel tempo", il monitoraggio ambulatoriale genera molte più informazioni, fornendo un profilo del comportamento della pressione arteriosa per un periodo di 24 ore (in alcuni casi anche di più).

Da queste misure è possibile poi ottenere dei valori medi raggruppati in finestre temporali, ad esempio valori medi diurni e notturni. I dati così ottenuti permettono la valutazione della variazione circadiana della pressione sanguigna.



Normalmente, durante il sonno, la pressione sanguigna subisce un calo che varia fisiologicamente dal 10 al 20%: i soggetti che mostrano questa variazione fisiologica vengono chiamati "dipper".

Gli individui che invece hanno un calo pressorio notturno inferiore al 10% vengono definiti “non-dipper”. L’ipertensione notturna e il pattern non-dipper sono fortemente associati a un aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare.^{13–15}

Approssimativamente, il 30% delle persone mostra un pattern non-dipper, con valori pressori che rimangono sui valori della media diurna o li superano (si parla in questo caso di “reverse-dipper”).

Altri importanti parametri che si possono valutare grazie al monitoraggio della PA 24h sono i picchi pressori mattutini o “morning surge”, cioè l’aumento improvviso della PA passando dai livelli notturni a quelli diurni, e la variabilità pressoria, altro importante fattore di rischio CV di danno d’organo¹⁶.

La misurazione ambulatoriale permette di:

- Escludere l’ipertensione da camice bianco.
- Aiutare nella diagnosi di ipertensione borderline.
- Valutare il trattamento antiipertensivo nei pazienti anziani: i pazienti anziani hanno spesso valori ambulatoriali minori rispetto a quelli evidenziati con le misurazioni convenzionali nello studio medico. Ciò può portare a sopravvalutare il rischio cardiovascolare, instaurando un trattamento eccessivo. Poiché gli anziani possono essere particolarmente sensibili agli effetti avversi del trattamento farmacologico antiipertensivo, oltre a presentare spesso fenomeni di insufficienza disautonomica e ipotensione ortostatica, la prevenzione dell’ipotensione iatrogena risulta essere molto importante per limitare il rischio di caduta, rischio importantissimo nell’anziano.
- Identificare l’ipertensione notturna: l’ipertensione notturna è un fattore di rischio indipendente di danno d’organo, superiore peraltro al rischio associato ai valori diurni.^{13–15}
- Identificare l’ipotensione: ad esempio episodi ipotensivi sintomatici in giovani pazienti, o ipotensione indotta da farmaci antiipertensivi, soprattutto nei pazienti con circolo arterioso compromesso (malattia coronarica o cerebrovascolare).

- Valutare l'ipertensione resistente al trattamento farmacologico: i pazienti sono classificati ipertesi resistenti quando la loro pressione sanguigna rimane costantemente superiore a 150/90mmHg, nonostante il trattamento con tre o più farmaci.
- Diagnosi e trattamento dell'ipertensione in gravidanza.
- Verificare l'efficacia del trattamento farmacologico nell'arco delle 24 ore: fornisce al medico curante una valutazione della risposta del paziente al trattamento farmacologico molto più dettagliata e precisa rispetto alla misurazione office.

I limiti del monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa includono il potenziale disagio durante il periodo notturno, la riluttanza di alcuni pazienti a sottoporsi a questa procedura diagnostica, in particolare quando si deve ripetere l'esame una seconda volta, la presenza occasionale di artefatti, e la disponibilità limitata dell'holter pressorio nella pratica clinica generale.

Per quanto concerne il costo, è sicuramente vero che nel breve termine le apparecchiature ambulatoriali per il monitoraggio della pressione arteriosa sono più dispendiose rispetto a una semplice misurazione con il bracciale, ma nel lungo termine la convenienza della metodica in analisi è quella di poter limitare visite cliniche inutili per la lettura della pressione, e soprattutto i risparmi maggiori si otterrebbero evitando di trattare pazienti che non hanno effettivamente bisogno di farmaci antiipertensivi, escludendo il fenomeno dell'ipertensione da camice bianco¹⁶.

2.3.3 Monitoraggio HBPM (Home Blood Pressure Measurement)

Il monitoraggio pressorio domiciliare rappresenta la media dei valori pressori registrati con un apparecchio semiautomatico validato, dovrebbe comprendere circa 6-7 giorni consecutivi, e comunque non meno di 3. La metodica di esecuzione è la stessa utilizzata per la misurazione ambulatoriale. I valori riscontrati con questo sistema sono più bassi rispetto a quelli registrati in ambulatorio, e sono meno inficiati da fenomeni come il "camice bianco". Il valore soglia di PA media su 3-6 giorni oltre il quale poniamo diagnosi di ipertensione è 135/85mmHg. È pertanto un esame utile nel confermare un sospetto di ipertensione e anche per il follow-up del paziente iperteso.

Inoltre, i valori ottenuti con la misurazione domiciliare rispetto a quelli ambulatoriali sono maggiormente indicativi della presenza di danno d'organo (ipertrofia ventricolare concentrica soprattutto) e predittivi del rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari e mortalità.

Un indice che può essere ricavato da quest'esame e che non è ottenibile con il monitoraggio delle 24 ore è la variabilità pressoria giorno per giorno che potrebbe avere un valore prognostico indipendente.

2.4 I RISCHI DI UNA MALATTIA SILENZIOSA: MORTALITÀ E COMORBIDITÀ

L'ipertensione è stata la principale concausa di morte di tutte le morti premature del 2015, arrivando a causare 10 milioni di morti e la perdita di oltre 200 milioni di anni di attesa di vita corretta per disabilità¹⁷ (DALY: è una misura della gravità globale della malattia, espressa come il numero di anni persi a causa della malattia, della disabilità o della morte prematura).

In particolare, la perdita di DALYs attribuibile all'ipertensione è aumentata del 40% dal 1990, nonostante il miglioramento dei mezzi diagnostici e l'aumento dei trattamenti disponibili.¹⁷

Una PAS > 140 mmHg è responsabile del 70% circa della mortalità e delle disabilità, la maggior parte delle morti correlate ad una PAS elevata sono riconducibili a infarto acuto del miocardio, ictus emorragico e ictus ischemico.¹⁷

Il valore della pressione arteriosa (PA) presenta infatti una correlazione continua ed indipendente con l'incidenza di vari eventi cardiovascolari: ictus emorragico, ictus ischemico, infarto del miocardio, morte improvvisa, insufficienza cardiaca, malattie delle arterie periferiche, insufficienza renale conica.¹⁷

L'ipertensione arteriosa si può manifestare nel cuore con aritmie di diverso tipo, nella maggior parte dei casi fibrillazione atriale,¹⁸ ma i pazienti ipertesi possono manifestare aritmie sia sopra ventricolari che ventricolari, soprattutto in quei pazienti con ipertrofia ventricolare, coronaropatia o insufficienza cardiaca.¹⁹

A questo si aggiungono i diuretici tiazidici che sono frequentemente utilizzati per trattare l'ipertensione arteriosa, ma che possono essere causa di squilibri elettrolitici come l'ipokaliemia e l'ipomagnesemia, che aumentano a loro volta il rischio di aritmie (mentre il controllo della pressione arteriosa di per sé potrebbe prevenire l'insorgenza di aritmie cardiache frequenti come la fibrillazione atriale)¹⁹. Oltre a questo, molti studi hanno ormai evidenziato la correlazione tra l'ipertensione arteriosa, specialmente in fasi precoci della vita, e il declino cognitivo o la demenza,^{20,21} in aggiunta alla correlazione evidente con la demenza vascolare.²²

2.4.1 Il Rischio Cardiovascolare Totale

2.4.1.1 Stima del rischio

Parlando di ipertensione arteriosa, resta fondamentale la distinzione tra ipertensione arteriosa Sistolica e Diastolica: la PAD tende ad aumentare semmai in giovane età (<50 anni), mentre successivamente tende a diminuire in virtù dell'irrigidimento delle arterie connesso con l'invecchiamento. Per questo, nei pazienti >50 anni il fattore predittivo più importante di eventi avversi deve essere considerata la PAS.^{23,24} Nei pazienti di mezza età e negli anziani inoltre la diminuzione della pressione differenziale rappresenta un fattore prognostico negativo addizionale.²⁵⁻²⁷

L'ipertensione raramente si presenta come fattore di rischio isolato, tendendo piuttosto ad aggregarsi ad altri fattori di rischio cardiovascolare come l'intolleranza glucidica o le dislipidemie^{28,29}. Questi raggruppamenti di fattori di rischio metabolici hanno un effetto moltiplicativo sul rischio cardiovascolare: di conseguenza, stabilire il rischio cardiovascolare globale di questi pazienti è una tappa fondamentale del processo di stratificazione del rischio per i pazienti ipertesi.³⁰ Esistono molti sistemi per stabilire il rischio CV, la maggior parte dei quali si basa sul rischio di avere un evento CV fatale nei 10 anni successivi. Il più utilizzato è il sistema SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation): questo punta, attraverso delle carte, a stabilire il rischio di avere a 10 anni un primo evento aterosclerotico fatale, considerando età, sesso, fumo, colesterolo totale, e PAS. La validità del sistema SCORE anche per pazienti oltre i 65 anni di età è stata ampiamente dimostrata e riconosciuta³¹⁻³³.

Il sistema SCORE non è l'unico esistente, ma è quello più accreditato in Europa e in uso a partire dal 2003, perché basato su ampi ed esemplificativi studi di coorte europei.³⁴

Questo sistema si basa su delle carte che devono essere differenziate per regione di provenienza (per la maggior parte delle Nazioni europee possono essere trovate su <http://www.heartscore.org>) nelle quali andiamo a identificare lo SCORE del paziente incrociando sesso, abitudine tabagica, età, pressione arteriosa e colesterolemia totale.

Le linee guida ACC/AHA invece raccomandano l'uso del calcolatore ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk) e dell'equazione PEC (Pooled Cohort Equation) per la determinazione dei target di PA. Ad ogni modo, entrambe le linee guida riconoscono che un approccio più razionale ed evidence-based può essere ottenuto utilizzando dei valori soglia per stabilire il rischio CV, e decidendo poi in base a quest'ultimo il trattamento più corretto. Se il rischio CV è basso, entrambe le linee guida raccomandano inizialmente di enfatizzare i cambiamenti dello stile di vita.

Pazienti ipertesi con malattia cardiovascolare documentata, compresa la malattia aterosclerotica asintomatica ma diagnosticata con imaging, diabete di tipo 1 o tipo 2, fattori di rischio individuali importanti (inclusa l'ipertensione di grado 3) o insufficienza renale cronica sono considerati automaticamente a rischio molto alto (mortalità per cause cardiovascolari uguale o superiore al 10%) o alto (mortalità dal 5 al 10%).

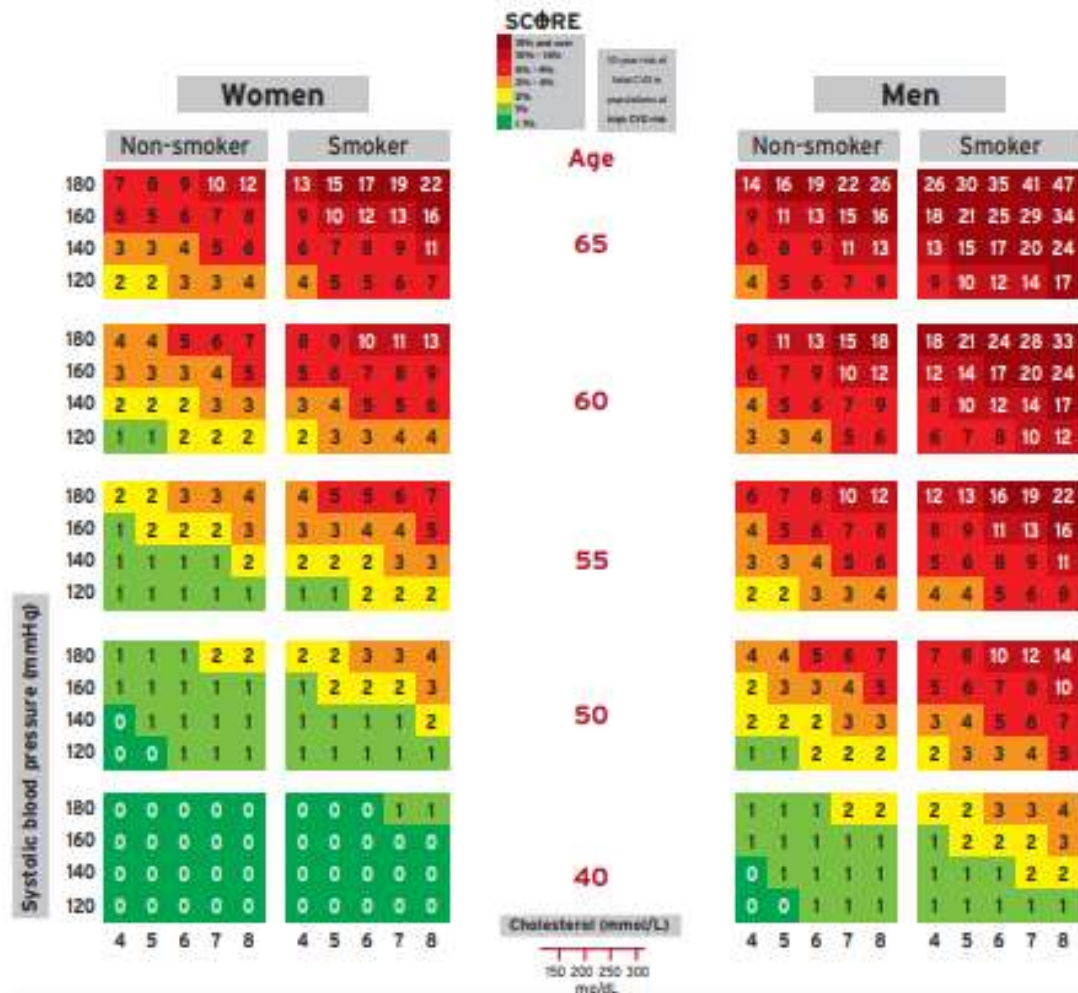
Tali pazienti non devono necessariamente essere sottoposti a una valutazione formale del rischio CV, in quanto il trattamento antiipertensivo o degli altri fattori di rischio CV si configura automaticamente come necessario.

Per tutti gli altri pazienti ipertesi, una stima del rischio CV a 10 anni usando il sistema SCORE è raccomandata (classe I livello B). Questa stima dovrebbe essere completata dalla definizione del danno d'organo causato dall'ipertensione (HMOD), che potrebbe aumentare il rischio anche quando il paziente è asintomatico. Ci sono anche evidenze emergenti che l'aumento del livello sierico di acido urico, anche a livelli più bassi di quelli tipicamente associati alla malattia gottosa, siano indipendentemente correlati ad un aumentato rischio CV sia nella popolazione generale che nei pazienti ipertesi. Pertanto, lo screening dell'acido urico viene raccomandato come parte routinaria del follow-up del paziente iperteso.³⁵

Da notare che lo SCORE stima soltanto il rischio di eventi cardiovascolari fatali: il rischio totale di eventi CV deve pertanto essere considerato maggiore (approssimativamente 3 volte più alto negli uomini e 4 volte nelle donne³⁶).

SCORE - European High Risk Chart

10 year risk of fatal CVD in high risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status

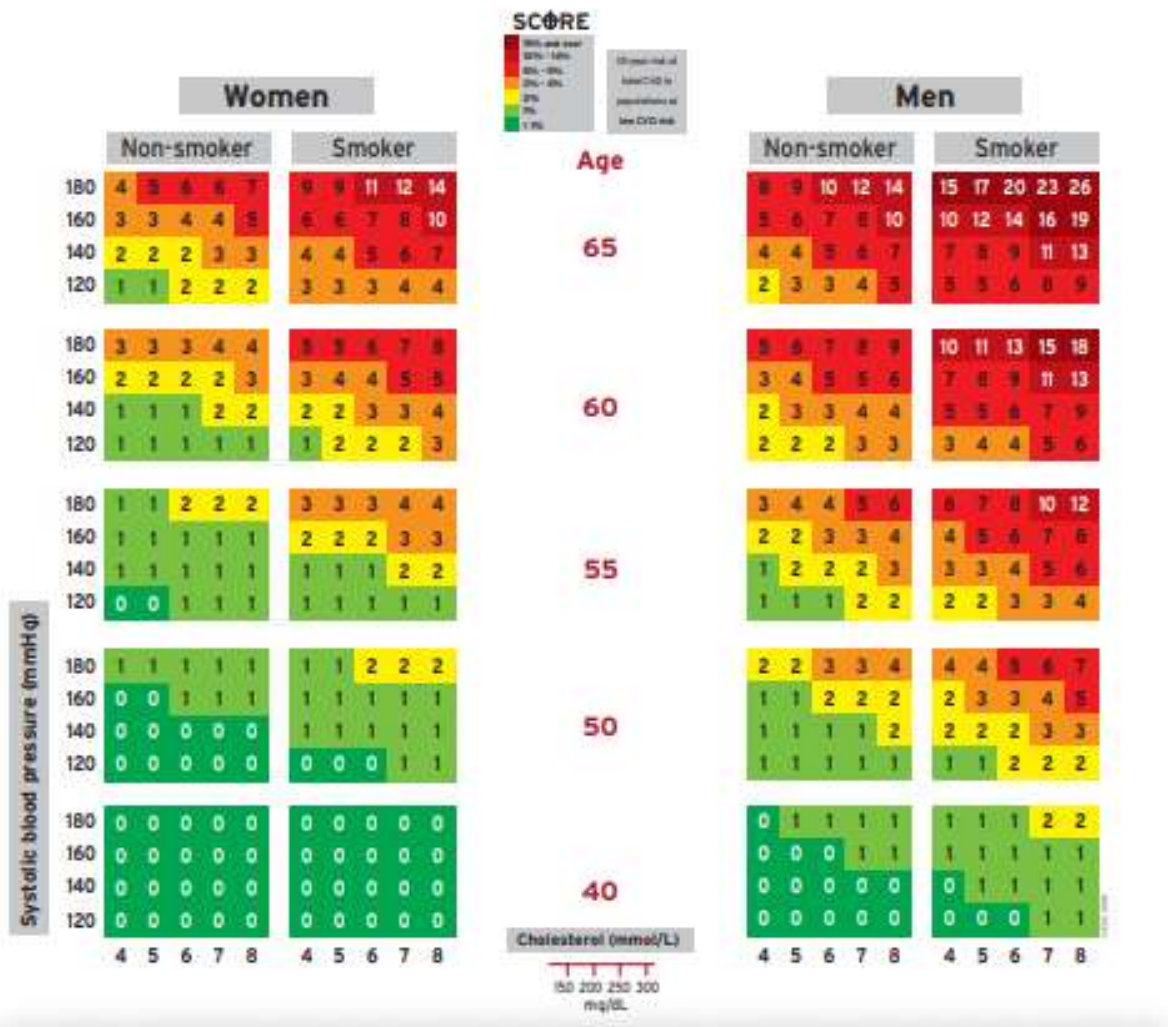


Come utilizzare le carte SCORE

Nella tabella identificare il riquadro corrispondente al sesso, all'età e all'abitudine al fumo. All'interno del riquadro, incrociare i valori di Pressione Arteriosa sistolica e di colesterolemia totale. Il colore della cella corrisponde all'intervallo di rischio riportato nella legenda. Il numero riportato all'interno delle singole celle rappresenta il rischio di eventi cardiovascolari fatali entro 10 anni, espresso in percentuale (%).

SCORE - European Low Risk Chart

10 year risk of fatal CVD in low risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status



- Use the **low risk charts** in Andorra, Austria, Belgium, Cyprus, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Iceland, Ireland, Israel, **Italy**, Luxembourg, Malta, Monaco, The Netherlands, Norway, Portugal, San Marino, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland and the United Kingdom.
- Use the **high risk charts** in other European countries. Of these, some are at very high risk and the charts may underestimate risk in these. These include Albania, Algeria, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bulgaria, Egypt, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Latvia, FYR Macedonia, Moldova, Russian Federation, Syrian Arab Republic, Tajikistan, Turkmenistan, Ukraine and Uzbekistan.

2.4.1.2 Livelli di rischio

La stima del rischio CV totale deve essere parte di un percorso: i cut-off proposti che vengono utilizzati per definire i pazienti ad alto rischio sono in parte arbitrari. Nella pratica clinica, è importante non solo che i pazienti ad alto rischio vengano identificati e trattati adeguatamente, ma anche che i pazienti a rischio moderato ricevano un parere da parte del professionista riguardo i cambiamenti dello stile di vita, e che i pazienti a basso rischio ricevano consigli su come mantenere questo status. Per cui, le misure preventive devono sempre essere messe in atto e calibrate sul rischio CV del paziente, soprattutto devono essere dinamicamente modificate in relazione al progredire dell'età.

Con queste considerazioni, la classificazione in livelli di rischio proposta da ESC/ESH è la seguente:

Rischio molto alto	Pazienti con uno tra i seguenti: Malattia CV certa, clinica o documentata all'imaging: • IMA, SCA, rivascolarizzazione coronarica o di altre arterie, ictus, TIA, aneurisma dell'aorta, arteriopatia periferica • Gli imaging validi sono quelli che mostrano una placca significativa (>50% del lume) tramite angiografia o ecocardio, l'aumento dello spessore carotideo non è compreso. • Diabete mellito con danno d'organo, come la proteinuria o un fattore di rischio maggiore come l'ipertensione di grado 3 o l'ipercolesterolemia • IRC severa con eGFR <30 mL/min/1.73 m² • Rischio SCORE calcolato >10%
Rischio Alto	Pazienti con uno tra i seguenti: • Aumento marcato di un singolo fattore di rischio, in particolare colesterolo > 310 mg/dL, ad esempio nell'ipercolesterolemia familiare, o ipertensione di grado 3 (PA > 180/110 mmHg) • La maggior parte dei pazienti con diabete mellito (eccetto alcuni giovani pazienti con DM tipo I senza fattori di rischio maggiori, che possono essere considerati a rischio intermedio) • Ipertrofia ipertensiva del VS • IRC moderata con eGFR 30-59 mL/min/1.73 m² • Rischio SCORE calcolato 5-10%
Rischio Moderato	Pazienti con uno tra i seguenti: • Ipertensione di grado 2 • Rischio SCORE calcolato 1-5%
Rischio basso	• Rischio SCORE calcolato <1%

I fattori che aumentano il rischio CV secondo le linee guida ESC possono essere così sintetizzati:

- Fattori demografici e parametri di laboratorio: sesso (M>F), età, fumo (attivo o in passato), colesterolo totale e HDL, acido urico, diabete, sovrappeso o obesità, storia familiare di malattia cardiovascolare prematura (M< 55 anni e F< 65 anni), storia familiare di ipertensione in giovane età, menopausa precoce, stile di vita sedentario, fattori psicosociali e socioeconomici, FC a riposo > 80 bpm.
- Danno d'organo asintomatico: irrigidimento della parete arteriosa, ipertrofia del ventricolo sinistro evidenziabile all'ECG o all'ecocardiogramma, microalbuminuria o rapporto albumina/creatinina elevato, insufficienza renale cronica moderata (eGFR 30-59 ml/min/1.73 m²) o severa (eGFR < 30 ml/min/m²), ABI < 0.9, retinopatia avanzata con emorragie o essudati e papilledema.
- Malattia renale o cardiovascolare accertata: cerebrale (ictus ischemico, emorragia cerebrale, TIA), coronaropatie (angina, infarto del miocardio, rivascolarizzazione miocardica), presenza di placche ateromatose all'imaging, insufficienza cardiaca (sistolica o diastolica), malattia delle arterie periferiche, FA.

Ci sono poi diversi importanti fattori che modificano il rischio CV³³: deprivazione sociale, obesità (BMI>30) ed obesità centrale (circonferenza addominale M >102 o F >88 cm), inattività fisica, stress psicosociale, storia familiare di malattia CV prematura (M <55 anni o F <65 anni), disordini autoimmuni o infiammatori, disordini psichiatrici maggiori, trattamento per HIV, FA, ipertrofia ventricolare sinistra, insufficienza renale cronica, apnee ostruttive del sonno.

Questi fattori modificanti sono particolarmente importanti se consideriamo i pazienti a cavallo tra due differenti classi di rischio, nei quali prendere in considerazione un fattore modificante può portare il paziente alla classe di rischio superiore, influenzando di conseguenza le decisioni terapeutiche.

Oltre ai fattori di rischio classici, sta emergendo anche l'importanza di nuovi fattori di rischio per la definizione del rischio cardiovascolare totale. Uno di questi risulta essere il CAC (Coronary Artery Calcium): nonostante non esistano trials randomizzati riguardo l'uso del CAC come fattore prognostico, il suo utilizzo favorisce la riclassificazione dei pazienti in fasce di rischio³⁷.

Le tecniche di imaging non invasivo possono individuare la presenza, stimare l'estensione, e valutare le conseguenze cliniche di un danno vascolare aterosclerotico. L'individuazione di una calcificazione coronarica con TC senza contrasto fornisce una buona stima dell'importanza dell'aterosclerosi ed è fortemente associata ad eventi CV³⁸. Anche l'individuazione di placche aterosclerotiche a livello carotideo e femorale tramite ecografia si è dimostrata essere predittiva di eventi CV, similmente al CAC³⁹⁻⁴², mentre la misura dell'ispessimento medio-intimale carotideo si è dimostrato inferiore al CAC e alla detezione di placche a livello carotideo⁴³⁻⁴⁵.

Il parametro CAC può anche essere utilizzato per guidare una terapia con statine a lungo termine, con vantaggi in termini di costi: dallo studio MESA (Multi-Ethnic Study for Atherosclerosis) è emerso che il 41-57% dei pazienti elegibile per la terapia con statine avevano un CAC pari a zero e l'incidenza di eventi CV nei 10 anni seguenti era molto basso (1.5-4.9%)⁴⁶, in contrasto, l'incidenza di eventi CV legati ad aterosclerosi negli individui con un CAC > 100 (score Agatston) era di 18.9 per 1000 persone ogni anno, mentre l'incidenza di eventi CV legati a malattia coronarica negli individui con un CAC > 100 era di 12.7 per mille persone ogni anno⁴⁷. Da notare che il CAC risulta essere spesso molto basso nei pazienti sotto i 45 anni con ipercolesterolemia familiare anche in omozigosi ed è poco specifico in questa popolazione di pazienti.

La definizione della stenosi del lume coronarico >50% e della composizione della placca con TC coronarica fornisce anche un valore prognostico aggiuntivo oltre ai modelli tradizionali di stratificazione del rischio⁴⁸. Come risultato, negli individui asintomatici con rischio basso o moderato, la presenza di un CAC score > 100 e la presenza di placche aterosclerotiche a livello carotideo o femorale all'ecografia potrebbe riclassificarli in una categoria di rischio più alta (classe IIa livello B per le placche aterosclerotiche^{49,50} e classe IIb livello B per il CAC score^{44,46,51,52}). Di più, recentemente è stato dimostrato come placche iper-dense e calcificate siano associate a un rischio inferiore di sindrome coronarica acuta.⁵³

2.4.1.3 Danno d'organo

Un altro aspetto particolare ed importante della stima del rischio CV nei pazienti ipertesi è la necessità di considerare l'impatto del danno d'organo (HMOD: Hypertension-Mediated Organ Damage). Questo danno può essere definito come cambiamento strutturale o funzionale indotto dall'ipertensione sui maggiori organi: cuore, cervello, retina, reni, vasi. Non tutti i HMOD sono contenuti nel sistema SCORE, ma molti di essi (cardiaci, vascolari, retinici) hanno un significato prognostico negativo ben definito, e potrebbero, anche in assenza di fattori di rischio CV "classici", definire un rischio CV elevato.

La presenza dei HMOD è estremamente comune ma spesso non diagnosticata⁵⁴, pertanto risulta evidente come porre attenzione alla corretta diagnosi dei HMOD possa aiutare a porre il paziente nella corretta classe di rischio⁵⁵, questo risulta particolarmente evidente per l'ipertrofia ventricolare sinistra, la malattia renale con proteinuria o albuminuria, o l'irrigidimento delle arterie.⁵⁶

I HMOD possono essere riassunti in base all'organo leso:

- Cardiopatía ipertensiva: l'aumento cronico del postcarico del VS nei pazienti ipertesi può causare una ipertrofia del VS, insufficienza cardiaca diastolica per incapacità del VS di rilassarsi, dilatazione atriale sinistra, aumento del rischio di aritmie e soprattutto FA, aumentato rischio di scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata e insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta.
- Effetti sui vasi sanguigni: con particolare riferimento a:
 - Carotide: l'ispessimento medio-intimale o la presenza di placche, valutati attraverso ecografia dei vasi epiaortici, sono predittori del rischio CV⁵⁵. Un IMT carotideo >0.9 mm viene considerato anormale⁵⁷, ma il limite superiore di normalità varia con l'età. Le placche sono identificate per un IMT > 1.5 mm.
 - PWV: Pulse Wave Velocity. L'irrigidimento delle grandi arterie è il marcatore più importante dell'ipertensione sistolica isolata e dell'aumento della pressione differenziale legato all'invecchiamento⁵⁸. La misurazione del PWV è il gold standard per misurare la rigidità delle grandi arterie. Una PWV > 10 m/s è considerata indicatore di significative alterazioni della funzionalità della parete aortica nei pazienti ipertesi di mezza età⁵⁹.

Il suo uso nella pratica clinica non è ad ogni modo considerato pratico, e non viene consigliato nella pratica clinica di routine.

- ABI: un indice caviglia/braccio < 0.9 indica AOP, solitamente indicativa di aterosclerosi avanzata⁶⁰ ed è associata ad un rischio CV maggiore⁶¹. L'uso routinario non è raccomandato, ma deve essere preso in considerazione nei pazienti con segni e sintomi di AOP o nei pazienti a rischio moderato nei quali la determinazione dell'ABI potrebbe cambiare la classe di rischio.

- Nefropatia ipertensiva: l'ipertensione è, dopo il diabete, la seconda causa di IRC. Un'alterazione della funzione renale può essere identificata grazie all'aumento della creatinina sierica, che aumenta solo quando il danno renale è ormai avanzato. Un suo aumento improvviso su base funzionale e non organica può anche essere scatenato dalla riduzione farmacologica della PA, soprattutto con l'impiego degli inibitori del sistema RAS, ad ogni modo su base funzionale. La diagnosi di danno renale su base ipertensiva si basa sul riscontro di una funzionalità renale diminuita (eGFR) o sulla determinazione di un rapporto albuminuria/creatininuria (ACR) aumentato. Da notare che il dipstick non è altrettanto affidabile nell'esclusione dell'albuminuria, ossia il suo valore predittivo negativo è minore rispetto alla determinazione dell'ACR.
La diminuzione della funzionalità renale e l'albuminuria sono predittori indipendenti e additivi di un aumentato rischio CV oltre che di progressione del danno renale.
La creatinina sierica, eGFR e ACR devono essere misurati in tutti i pazienti ipertesi, annualmente nei pazienti con IRC documentata.

- Retinopatia ipertensiva: il suo significato prognostico è ben documentato: emorragie della retina, microaneurismi, essudati "duri" (grassi e proteine), essudati cotonosi, papilledemi sono predittivi di un'alta mortalità⁶². L'esame del fondo dell'occhio è raccomandato nei pazienti con ipertensione di grado 2 e 3 e nei diabetici, e può essere preso in considerazione anche in altre categorie di pazienti ipertesi.

- Encefalopatia ipertensiva: l'ipertensione aumenta il rischio di lesioni cerebrali, delle quali l'ictus e il TIA sono le manifestazioni acute più drammatiche, ma non le uniche. Le lesioni in forma silente o cronica possono essere individuate alla RM come degenerazioni iperintense all'interno della sostanza bianca, microinfarti (soprattutto gli infarti lacunari, che sono profondi e molto piccoli), microsanguinamenti e atrofia cerebrale^{63,64}.

Oltre che ad un aumentato rischio di eventi ischemici acuti, queste alterazioni sono connesse ad un rischio elevato di demenza cerebrovascolare^{21,63,64}.

A causa della scarsa disponibilità e del costo delle tecniche di imaging cerebrale, l'applicazione di questi metodi può essere indicata solo nei pazienti ipertesi con disturbi neurologici, declino cognitivo, disturbi della memoria.

In parziale sostituzione sono invece raccomandati dei test cognitivi nei pazienti con declino cognitivo precoce: il mini-mental test è il più utilizzato nella pratica clinica.

Il trattamento antiipertensivo può indurre regressione di alcune manifestazioni asintomatiche dei HMOD, e questo si associa ad una riduzione del rischio CV e fornisce indicazioni sull'efficacia del trattamento. Sono infatti stati riportati casi di regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra⁶⁵⁻⁶⁷, nonostante in alcuni casi la differenza non fosse statisticamente significativa⁷⁵, una ridotta incidenza di eventi CV e un rallentamento nella progressione dell'insufficienza renale⁶⁸. Ad ogni modo, quando il danno è avanzato, molte modificazioni risultano irreversibili nonostante il trattamento dell'ipertensione arteriosa.

2.6 TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

Lo stile di vita influenza indubbiamente la PA e riduce il rischio CV, tuttavia la maggior parte dei pazienti ipertesi richiede un trattamento farmacologico.

Il trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa è basato su cinque categorie principali di farmaci: ACE-inibitori, sartani, bloccanti dei canali del calcio, beta bloccanti e diuretici. Questi farmaci hanno tutti un'efficacia e un profilo di sicurezza basati su evidenze scientifiche molto solide.

Diverse meta-analisi comprendenti centinaia di migliaia di pazienti mostrano come una riduzione della PAS di 10 mmHg o della PAD di 15 mmHg sia efficace nel ridurre il rischio di eventi CV maggiori del 20%, di mortalità da tutte le cause del 10-15%, di infarto del 35%, di eventi coronarici del 20% e di insufficienza cardiaca del 40%^{69,70}, indipendentemente dai fattori preesistenti.

2.6.1 Terapia non farmacologica

Rappresenta la prima linea di trattamento. Comprende una serie di misure volte a cambiare lo stile di vita che trovano indicazione non solo negli ipertesi, ma anche nei soggetti con pressione alta normale al fine di prevenire lo sviluppo di ipertensione.

2.6.1.1 Attività fisica

È opportuno che il soggetto svolga 30 minuti di attività fisica aerobica per 5-7 giorni a settimana o esercizi di resistenza per 2 o 3 volte a settimana. Tuttavia, anche gli esercizi isometrici ad elevata intensità si sono rilevati efficaci nel ridurre la pressione arteriosa e il rischio cardiovascolare. Nei giovani adulti sani è consigliabile incrementare l'attività fisica aerobica a 300 minuti a settimana se svolta a intensità moderata e a 150 minuti a settimana se di intensità elevata oppure a combinare insieme le due modalità⁴.

L'attività fisica si è dimostrata utile sia a scopo terapeutico negli ipertesi che a scopo preventivo nei soggetti normotesi o con valori pressori nel range normale-alto. Infatti, negli adulti, l'attività sportiva anche a livello moderato comporta una riduzione dei valori pressori e della probabilità di andare incontro a eventi cardiovascolari e una normalizzazione del profilo metabolico soprattutto nei soggetti ad alto rischio CV⁷¹. Inoltre anche tra gli anziani i soggetti attivi hanno una riduzione della mortalità⁷².

2.6.1.2 Dieta

Anch'essa è importante sia a scopo preventivo negli individui normotesi o con pressione alta-normale che terapeutico negli ipertesi. I punti cardine della terapia dietetica sono:

- *Riduzione dell'intake di sodio*: non dovrebbe superare i 2 mg/die (corrispondenti a circa 5g di sale) secondo le linee guida ESC/ESH 2018⁴ o 1,5 mg/die secondo le linee guida ACC/AHA 2017⁵. La restrizione sodica sembrerebbe essere maggiormente efficace sulla PAS pertanto può rappresentare una misura terapeutica importante nei soggetti con ipertensione sistolica isolata⁷³
- *Incremento del consumo di potassio*, i cui livelli al contrario di quelli del sodio presentano una correlazione inversa con i valori pressori; le linee guida americane 2017⁵ ne raccomandano un'assunzione almeno di 3,5-5g/die. Inoltre la supplementazione orale di potassio è utile come terapia adiuvante dell'ipertensione essenziale⁷⁴
- *Limitazione del consumo di alcool*: non dovrebbe superare le 14 unità a settimana per gli uomini e le 8 unità a settimana per le donne. Un consumo eccessivo si associa in maniera lineare con incremento dei valori pressori e del rischio CV come si evince da trials come lo studio ELSA.⁷⁵
- Inoltre si raccomanda una dieta sana e bilanciata, a base di frutta e verdura, legumi, cereali integrali, pesce e prodotti poveri di grassi. Andrebbe limitato il consumo di carne rossa e di acidi grassi saturi ed evitata l'assunzione di bevande zuccherate in quanto associata allo sviluppo di sindrome metabolica, DM2 e alto rischio cardiovascolare⁴. La dieta mediterranea presenta molte di queste caratteristiche e pertanto se seguita si associa a riduzione dei valori pressori, dei livelli glicemici e lipidici e del rischio CV, soprattutto di ictus. Lo studio DIMERICA illustra bene la relazione inversa tra l'aderenza alla dieta mediterranea e il rischio cardiovascolare⁷⁶.

2.6.1.3 Riduzione del peso corporeo

Una condizione di sovrappeso e ancor più di obesità si associano ad un incremento del rischio cardiovascolare e di mortalità. Esiste una correlazione tra valori di BMI e grado di disfunzione endoteliale⁷⁷.

Quest'ultima a sua volta può precedere lo sviluppo di insulino-resistenza, DM2 e ipertensione. Pertanto la riduzione di peso è necessaria e va ottenuta combinando la restrizione calorica derivante da una dieta sana e l'incremento di attività fisica^{4,5}. Nei casi di obesità severa in cui le misure precedenti non sono sufficienti può esservi l'indicazione a ricorrere alla chirurgia bariatrica.

Le linee guida ESC/ESH 2014⁴ raccomandano il raggiungimento di un BMI pari a 22-25 kg/m² nei soggetti di età inferiore a 60 anni laddove negli individui più anziani sono accettabili anche valori leggermente superiori. Inoltre la circonferenza vita non dovrebbe superare i 94 cm negli uomini e gli 80 cm nelle donne.

2.6.1.4 Cessazione del fumo

Il tasso di fumatori in Europa si attesta attorno al 25-30%. Il fumo di sigaretta rappresenta il più importante fattore di rischio cardiovascolare dopo l'ipertensione⁴, comportando una maggiore probabilità rispetto ai non fumatori di andare incontro a vasculopatia aterosclerotica, ictus e infarto miocardico. Tali rischi risultano aumentati anche nei soggetti esposti a fumo passivo. Nelle più vecchie linee guida ESC/ESH 2013⁷⁸ si sottolinea come il fumo determini un aumento acuto e persistente per più di 15 minuti dopo aver fumato una sigaretta della pressione e della frequenza cardiaca. Ciò è dovuto ad uno stimolo sul sistema nervoso centrale e periferico e all'induzione del rilascio di catecolamine plasmatiche. Tutto questo si traduce in un peggioramento del riflesso barocettivo. Non sono stati dimostrati invece effetti sulla pressione arteriosa in cronico sebbene i valori pressori dei fumatori siano tendenzialmente maggiori rispetto a quelli dei non fumatori. Per questi motivi si comprende come sia importante la cessazione dell'abitudine tabagica come misura sia preventiva che terapeutica. Se le raccomandazioni non sono sufficienti è possibile ricorrere alla terapia sostitutiva con nicotina, bupropione o vareniclina per avere maggiori chances nella cessazione del fumo da parte del soggetto.

2.6.2 Trattamento farmacologico

Posto che un cambiamento dello stile di vita deve essere proposto a tutti i pazienti, secondo le linee guida ESC/ESH 2019 un trattamento farmacologico andrebbe impostato nei seguenti casi:

- PA normale-alta: se rischio CV molto alto, malattia CV, malattia coronarica.
- Ipertensione di grado 1: trattamento immediato se presente malattia CV, HMOD o malattia renale. Trattare anche gli altri pazienti che non mostrino il controllo della PA dopo 6 mesi di trattamento non farmacologico.
- Ipertensione di grado 2 e 3: trattamento immediato in tutti i pazienti, con l'obiettivo di ottenere il controllo della PA entro 3 mesi.

Il primo obiettivo è quello di portare la PA sotto i valori di 140/90 mmHg in tutti i pazienti. Raggiunti questi valori e dopo aver verificato che il trattamento sia ben tollerato, la maggior parte dei pazienti dovrebbe raggiungere una PA target inferiore ai 130/80 mmHg, salvo i pazienti di età superiore ai 65 anni, nei quali la PAS deve restare compresa tra 130 e 140 mmHg e la PAD inferiore a 80 mmHg. In nessun caso l'obiettivo PAS deve essere impostato sotto 120 mmHg: soprattutto nei pazienti appartenenti alle categorie di rischio (anziani, pazienti con comorbidità o malattie CV) il rischio del trattamento supera il beneficio⁷⁹.

Le classi di farmaci principalmente utilizzate sono cinque: ACE-inibitori, sartani (antagonisti del recettore dell'angiotensina 2), beta bloccanti, bloccanti del canale del calcio e diuretici (soprattutto tiazidici e tiazidico-simili come clortalidone e indapamide). Altre classi come gli alfa bloccanti, gli antipertensivi ad azione centrale e gli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi hanno effetti collaterali più marcati e non sono utilizzati in prima istanza, ma possono essere affiancati agli altri trattamenti quando con l'associazione delle classi sopra citate non viene raggiunto l'obiettivo di PA.

2.6.2.1 Bloccanti del sistema RAS: ACE-i e antagonisti del recettore dell'AT2

Sia gli ACE-i che i sartani sono tra i più usati e diffusi agenti antiipertensivi: entrambe le categorie riducono l'effetto vasocostrittore dell'angiotensina II, lo stimolo sulla corticale surrenalica alla secrezione di aldosterone e quindi del riassorbimento di cloruro di sodio a livello renale. Inoltre riducono l'attività simpatica e il rilascio di vasopressina. Entrambe le categorie possono comportare effetti collaterali come ipotensione e iperkaliemia in virtù del loro meccanismo di azione.

Il meccanismo di azione di sartani ed ACE-i, nonostante entrambi agiscano sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, presenta delle differenze. Gli ACE-inibitori bloccano l'enzima ACE (Angiotensin Converting Enzyme) che catalizza la trasformazione di angiotensina I in angiotensina II, bloccando di conseguenza gli effetti del legame dell'angiotensina II ai suoi recettori AT1: vasocostrizione, crescita cellulare, ritenzione di sodio e acqua, attivazione simpatica. Uno svantaggio dell'utilizzo di ACE-inibitori è la presenza di pathways non-ACE di formazione dell'angiotensina II che, di conseguenza, viene seppur in minima parte prodotta. Un vantaggio dell'utilizzo di questa classe di farmaci potrebbe invece essere l'aumento dei livelli di bradichinine, che vengono normalmente inibite dall'enzima ACE, con effetti vasodilatatori, antitrombotici e antiaggreganti attraverso il rilascio di ossido nitrico e prostaglandine. È da notare che le bradichinine sono anche la causa dei due principali effetti collaterali degli ACE-I, ovvero l'angioedema (soprattutto nella popolazione africana, pertanto i sartani dovrebbero essere preferiti in questi pazienti) e la tosse.

I sartani invece sono inibitori selettivi dei recettori dell'angiotensina II di tipo 1 (AT1), ed hanno perciò il vantaggio di favorire il legame dell'angiotensina II con i recettori di tipo 2 (AT2), che hanno effetti in buona parte opposti ai recettori AT1 in quanto favoriscono la natriuresi e la vasodilatazione.

Hanno un'efficacia simile sull'incidenza di eventi CV maggiori e sulla riduzione della mortalità⁸⁰. I sartani sono tuttavia associati a un'aderenza terapeutica maggiore per via dei loro minori effetti collaterali⁸¹. ACE-i e sartani non devono essere utilizzati in combinazione in quanto l'efficacia non aumenta, mentre gli effetti collaterali renali sono aumentati^{82,83}, per le stesse motivazioni l'aliskiren (inibitore diretto della renina) non dovrebbe essere associato a queste due classi di farmaci.

Sia i sartani che gli ACE-i sono associati ad una riduzione dell'albuminuria più che le altre classi di antipertensivi, e sono efficaci nel rallentamento della progressione del danno renale in pazienti diabetici e non^{80,84}.

Sembrano inoltre efficaci nella prevenzione e nella regressione di alcune HMOD, come l'ipertrofia ventricolare sinistra e il rimodellamento delle piccole arterie, e riducono l'incidenza di FA⁸⁰. Sono inoltre indicati a seguito di un infarto del miocardio e nei pazienti con insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta.

Le contro indicazioni assolute all'utilizzo degli ACE-i sono la gravidanza, una storia di edema angioneurotico, l'iperkaliemia (Potassio > 5.5 mmol/L), la stenosi bilaterale dell'arteria renale. Una contro indicazione relativa è il sesso femminile in età procreativa, in assenza di una contraccezione affidabile.

Le contro indicazioni assolute all'utilizzo dei sartani sono le stesse, essendo rappresentate dalla gravidanza, dall'iperkaliemia (Potassio > 5.5 mmol/L), dalla stenosi bilaterale dell'arteria renale. La contro indicazione relativa è ugualmente rappresentata dal sesso femminile in età fertile in assenza di contraccezione affidabile.

2.6.2.2 Inibitori dei canali del calcio

Gli inibitori dei canali del calcio o calcio-antagonisti sono farmaci in grado di inibire i canali degli ioni calcio voltaggio-dipendenti di tipo L (anche detti VOC-L, o canali lenti del calcio), situati a livello della muscolatura liscia dei vasi arteriosi e del miocardio. I farmaci calcio-antagonisti vengono suddivisi in funzione della loro struttura chimica nel seguente modo:

- 1,4-diidropiridine come, ad esempio, la nicardipina e la nifedipina: sono molecole liposolubili che, come tali, sono in grado di oltrepassare la barriera ematoencefalica, per cui possono essere impiegate per ridurre la pressione arteriosa a livello cerebrale. Tuttavia, questi farmaci calcio-antagonisti prediligono i canali del calcio situati nella muscolatura liscia arteriosa, per cui esercitano prevalentemente un'azione vasodilatatoria e risultano particolarmente indicati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa.

- Fenilalchilammine, gruppo al quale appartiene il verapamil; Benzotiazepine (o BTZ), fra cui ritroviamo il diltiazem. Verapamil e diltiazem agiscono preferenzialmente sui canali del calcio localizzati a livello cardiaco, riducendo in questo modo l'attività del cuore. Per tale ragione, questa tipologia di calcio-antagonisti risulta particolarmente indicata nel trattamento dell'angina pectoris e delle aritmie cardiache.

Gli inibitori dei canali del calcio (CCBs) sono largamente utilizzati per il trattamento dell'ipertensione e hanno similmente alle altre principali classi di farmaci antipertensivi una buona efficacia nel ridurre gli eventi CV maggiori e la mortalità⁸⁰. Sono più efficaci nella riduzione dell'incidenza di infarto ma potrebbero essere meno efficaci nella prevenzione dello scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione⁸⁰. Non sembrano esserci differenze sostanziali tra le sottoclassi diidropiridiniche (amlodipina) e non-diidropiridiniche⁸⁰ (verapamil, diltiazem).

Le contro indicazioni relative all'utilizzo dei CCBs diidropiridinici sono la tachiaritmia, l'insufficienza cardiaca a FE ridotta di classe III o IV, l'edema severo e preesistente degli arti inferiori.

Le contro indicazioni assolute all'utilizzo dei CCBs non-diidropiridinici sono il blocco seno-atriale o atrio-ventricolare di grado alto, la disfunzione severa del VS con FE < 40%, la bradicardia (FC < 60 bpm). Una contro indicazione relativa è rappresentata dalla costipazione.

2.6.2.3 Diuretici tiazidici e tiazidico-simili

Essi agiscono inibendo il cotrasportatore Na⁺/Cl⁻ a livello del tubulo contorto distale e di conseguenza il riassorbimento di acqua e sodio. Facilitano inoltre l'escrezione di potassio e idrogenioni: in virtù di tale meccanismo si comprende come tali farmaci possano causare l'insorgenza di ipokaliemia. Altri effetti collaterali sono rappresentati da iponatriemia, ipomagnesemia, alcalosi metabolica, disfunzione erettile, smascheramento di un diabete latente, reazione di ipersensibilità alle sulfonamidi (per via della simile struttura chimica), ipoperfusione placentare, ototossicità e diarrea. L'ipokaliemia e l'intolleranza glucidica possono essere prevenuti o contrastati associando al tiazidico o tiazidico-simile un diuretico risparmiatore di potassio come l'amiloride.

La loro efficacia nella prevenzione tutti i tipi di comorbidità CV e mortalità è stata largamente dimostrata⁸⁵, e sembrano inoltre essere più efficaci di altre classi di farmaci nella prevenzione dello scompenso cardiaco⁸⁵.

Non abbiamo studi di superiorità dei diuretici tiazidico-simili (indapamide e clortalidone) rispetto ai tiazidici (idrocloreotiazide), tuttavia i tiazidico-simili hanno una potenza maggiore per mg nel ridurre la PA, una durata d'azione maggiore, e non mostrano rispetto ai tiazidici un aumento degli effetti collaterali⁸⁶. Gli effetti sulla riduzione degli eventi CV sono simili per i tre farmaci⁸⁵, di conseguenza non è ancora chiaro in letteratura quale diuretico debba essere utilizzato in prima battuta. Possono indurre ipokaliemia e hanno più effetti collaterali rispetto ai bloccanti del RAAS, hanno effetti dismetabolici e aumentano la resistenza insulinica, aumentando il rischio di diabete di nuova insorgenza. Questi effetti sul metabolismo del glucosio possono tuttavia essere aggirati aggiungendo un diuretico risparmiatore di potassio (spironolattone)⁸⁷.

Questi diuretici hanno un effetto ridotto nell'insufficienza renale con eGFR < 45 mL/min e diventano inefficaci per eGFR < 30 mL/min: in queste circostanze i diuretici di scelta sono i diuretici dell'ansa (furosemide e torasemide).

Una contro indicazione assoluta all'utilizzo dei diuretici tiazidici e tiazidico-simili è rappresentata dalla gotta. Le contro indicazioni relative sono la sindrome metabolica, l'intolleranza glucidica, la gravidanza, l'ipercalcemia, l'ipokaliemia.

2.6.2.3.1 Tiazidici vs tiazidico-simili

In diverse metanalisi è stata dimostrata la non-inferiorità dei diuretici tiazidico-simili rispetto ai tiazidici, in quanto entrambe le categorie sembrerebbero abbassare la pressione arteriosa in maniera simile. Tuttavia, in alcuni studi è emerso come i diuretici tiazidico-simili rispetto ai tiazidici riducano ulteriormente il rischio CV, in particolare l'insorgenza di scompenso cardiaco e di ictus^{88,89}, inoltre sembrano maggiormente efficaci nel ridurre l'ipertrofia del ventricolo sinistro, tipica del paziente iperteso. In altri studi invece indapamide e clortalidone appaiono superiori rispetto all'idrocloreotiazide anche per quanto riguarda l'abbassamento dei valori pressori. I tiazidico-simili appaiono controllare meglio i valori pressori durante tutto l'arco delle 24 ore, probabilmente in virtù della loro lunga emivita^{90,91}, inoltre hanno una potenza maggiore senza un maggiore effetto ipokaliemizzante⁹². Mettendo a confronto i singoli farmaci è emerso come l'indapamide,

rispetto all'idroclorotiazide, non solo appaia superiore nel ridurre la pressione arteriosa, ma sembrerebbe anche avere un impatto inferiore sul profilo lipidico. Di tale tiazidico-simile viene messo in luce anche un meccanismo di azione aggiuntivo che consiste nella vasodilatazione renale tramite la stimolazione alla produzione di acidi eicosatrienoici⁸⁶. Un confronto diretto tra diuretici tiazidico-simili⁹³ ci dice invece come l'indapamide sembri presentare diversi vantaggi rispetto al clortalidone: è più economica, maneggevole e gravata da minori effetti avversi, in particolare l'ipokaliemia da essa causata è molto lieve. L'indapamide inoltre ha la capacità di ridurre l'aggregazione piastrinica, lo stress ossidativo a livello endoteliale e la microalbuminuria in caso di nefropatia diabetica, effetti anch'essi probabilmente mediati dagli EET⁹⁴. In conclusione, i diuretici tiazidico-simili rispetto ai tiazidici sembrerebbero determinare una maggiore riduzione sia della SBP che della DBP, a fronte di un rischio di ipokaliemia sostanzialmente minore. Questi dati, unitamente alla considerazione che l'emivita delle tiazidi è nettamente inferiore rispetto a quella dei loro analoghi orienta verso una preferenza di questi ultimi come scelta terapeutica⁹⁵.

Per quanto concerne l'aspetto dismetabolizzante, è già stato accennato ad un effetto collaterale di questi diuretici che è l'impatto negativo sul metabolismo glucidico: la spiegazione di ciò risiede probabilmente nel fatto che l'abbassamento dei livelli di potassio impedisce la chiusura dei canali K_{ATP} a livello delle cellule β , indotta dal glucosio e determinante la secrezione insulinica, di conseguenza, la produzione di insulina risulta ridotta (anche se non si può escludere che le tiazidi possano comportare iperglicemia anche con altri meccanismi non legati all'ipokaliemia). Tali eventi potrebbero essere prevenuti associando al diuretico tiazidico un diuretico risparmiatore di potassio come l'amiloride^{96,97}. Negli studi PEAR e PEAR-2 sono stati studiati gli effetti dell'idroclorotiazide e della combinazione clortalidone-metoprololo rispettivamente col risultato di una effettiva riduzione della tolleranza glucidica, più accentuata nel secondo caso⁹⁸, tuttavia, lo studio DIME dimostra come, se utilizzati a dosi non elevate, sia i diuretici tiazidici che tiazidico-simili siano farmaci sicuri e il rischio di insorgenza di diabete non sia maggiore nei soggetti cui vengono somministrati rispetto a coloro che non li assumono⁹⁹.

Riguardo l'effetto ipercolesterolemizzante di diuretici tiazidici e tiazidico-simili una metanalisi sottolinea come possa comportare un incremento del rischio di insorgenza di eventi cardiaci acuti, ma anche come esso sia praticamente assente nei soggetti che assumono indapamide al modico dosaggio di 1,5 mg¹⁰⁰.

2.6.2.4 Beta-bloccanti

I β -bloccanti sono una classe di farmaci con azione bloccante dei recettori β -adrenergici. A questa classe appartengono farmaci che bloccano in maniera non selettiva tutti i recettori β -adrenergici e altri che possono bloccare anche selettivamente uno dei tre tipi di recettori β : recettori β_1 , β_2 e β_3 .

- I recettori β_1 sono principalmente presenti a livello cardiaco e renale, la loro stimolazione genera a livello cardiaco un effetto inotropo, dromotropo, batmotropo e cronotropo positivo, mentre a livello renale stimola la secrezione di renina da parte delle cellule juxtaglomerulari.
- I recettori β_2 sono presenti a livello della muscolatura liscia di alcuni apparati: muscolatura liscia bronchiale, muscolatura liscia gastrointestinale e sono inoltre presenti sulla muscolatura liscia di coronarie e grandi vasi che irrorano la muscolatura scheletrica. È da ricordare come l'innalzamento di concentrazione di cAMP nelle cellule muscolari lisce conduca ad un rilassamento delle stesse: l'attivazione di questo recettore genera quindi il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale, gastrointestinale e dei grandi vasi periferici. Inoltre è importante per il metabolismo glucidico conducendo ad un innalzamento della glicemia.
- I recettori β_3 sono presenti soprattutto a livello del tessuto adiposo.

A seconda della loro selettività recettoriale, i β -bloccanti possono essere così distinti:

- Prima generazione: non sono selettivi per i recettori β_1 , sono quindi in grado di interagire anche con i recettori di tipo β_2 . Appartengono a questo gruppo il propranololo, il nadololo, il timololo e il pindololo.
- Seconda generazione: questi farmaci sono cardioselettivi; pertanto, interagiscono preferenzialmente con i recettori β_1 localizzati a livello del cuore.

Tuttavia, è bene sottolineare come questa cardioselettività sia solamente relativa, infatti ad alte concentrazioni anche questo tipo di beta-bloccanti è in grado di interagire con i recettori β_2 .

Ad ogni modo, grazie alla loro seppur relativa selettività, questi farmaci possono essere utilizzati anche in individui affetti da diabete e da patologie caratterizzate da broncospasmo (come asma e BPCO), poiché non interferiscono con i recettori β_2 implicati nel rilascio d'insulina e nella broncocostrizione. Appartengono a questo gruppo il metoprololo, l'atenololo, l'esmololo (caratterizzato da una breve emivita e impiegato nei casi di emergenza), l'acebutololo e il bisoprololo.

- Terza generazione con effetti aggiuntivi: oltre ad esercitare un blocco dei recettori β_1 , esplicano anche un'azione antagonista sui recettori β_2 e sui recettori α_1 presenti a livello dei vasi sanguigni. È proprio l'interazione con quest'ultima tipologia recettoriale a far sì che questi principi attivi siano dotati anche di un'attività vasodilatatoria. Appartengono a questo gruppo il carvedilolo e il labetalolo.
- Terza generazione con effetti aggiuntivi e β_1 selettivi: i principi attivi che appartengono a questo gruppo presentano selettività per i recettori adrenergici β_1 ; inoltre, possiedono anche ulteriori attività in grado di coadiuvarne l'azione antipertensiva. Fra i principi attivi appartenenti a questo gruppo ritroviamo: il celiprololo, che è dotato anche di attività agonista nei confronti dei recettori β_2 (quindi favorisce il rilassamento della muscolatura liscia vasale), e il nebivololo, principio attivo che è anche in grado di stimolare la secrezione di ossido nitrico (NO) da parte dell'endotelio, inducendo così una vasodilatazione.

Sono farmaci efficaci nel ridurre il rischio di ictus, insufficienza cardiaca, eventi CV maggiori nei pazienti ipertesi⁸⁵, tuttavia nella prevenzione dell'ictus sono meno efficaci rispetto ad altre classi di farmaci antipertensivi⁸⁴. Sono inoltre meno efficaci rispetto ai sartani nella prevenzione e riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, dell'ispessimento carotideo, del rimodellamento delle piccole arterie¹⁰¹, risultano associati a un rischio maggiore di diabete di nuova insorgenza ed hanno più effetti collaterali rispetto ai bloccanti del sistema RAAS. L'aderenza terapeutica ne risulta ridotta¹⁰².

I beta-bloccanti restano tuttavia farmaci di scelta in alcune condizioni come l'angina asintomatica, dopo un infarto del miocardio, o nell'insufficienza cardiaca a FE ridotta.

Le contro indicazioni assolute all'utilizzo dei betabloccanti sono il blocco seno-atriale o alto-ventricolare di alto grado. Quelle relative sono la sindrome metabolica, l'intolleranza glucidica, negli atleti o nei pazienti fisicamente attivi, l'asma (si possono usare i cardioselettivi) e la bradicardia (si possono usare il pindololo e l'acebutololo che producono una minor depressione della funzionalità cardiaca)

2.6.3 Strategia Terapeutica

Secondo le linee guida ESC/ESH 2019 l'algoritmo terapeutico nel paziente senza complicanze prevede una monoterapia solo nei pazienti con un basso profilo di rischio, ipertensione di grado 1 e PAS < 150 mmHg, nei pazienti con rischio molto alto e PA normale-alta, e nei pazienti anziani o fragili.

Negli altri si dovrebbe invece iniziare il trattamento associando due classi di farmaci, preferibilmente un inibitore del sistema RAS associato a un diuretico o ad un inibitore dei canali del calcio. L'associazione sin da subito di due farmaci si è dimostrata più efficace rispetto alla monoterapia, anche a dosi massimali, nel controllare la PA¹⁰³.

Inoltre, agendo su meccanismi diversi (es. blocco del sistema RAS + vasodilatazione), si riduce la variabilità nella risposta individuale al trattamento farmacologico, aumentando la risposta e permettendo di diminuire i dosaggi dei singoli farmaci rispetto alla monoterapia¹⁰⁴. Infine, la somministrazione sin dall'inizio di una combinazione di due farmaci ha dimostrato di essere sicura e ben tollerata, con un aumento degli episodi ipotensivi nullo o scarso¹⁰³, anche nei pazienti con ipertensione di grado 1¹⁰⁵. La doppia associazione si dimostra efficace in 2/3 dei pazienti.

Considerata la nota protezione d'organo dei farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina-aldosterone, ACE-inibitori e Sartani possono essere vantaggiosamente associati sia ai diuretici che ai Ca-antagonisti. Non viene raccomandata l'associazione tra ACE-inibitori e sartani, a causa del potenziale rischio di peggioramento della funzione renale, a fronte di un modesto effetto antiipertensivo additivo. Così come non è suggerita l'associazione tra diuretico e beta-bloccante nei pazienti obesi, con sindrome metabolica o diabetici, per il potenziale peggioramento del profilo metabolico.

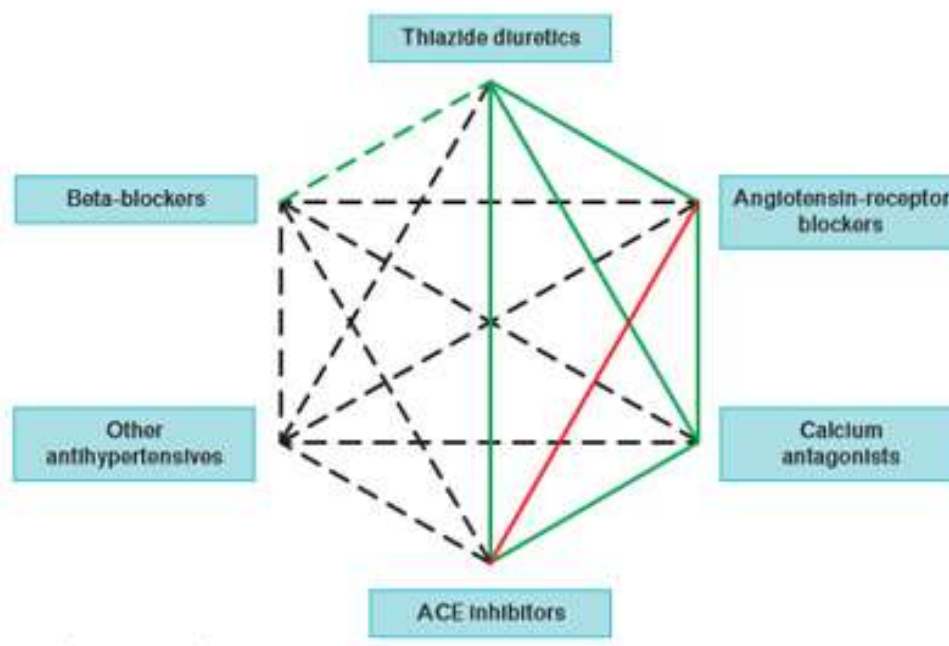
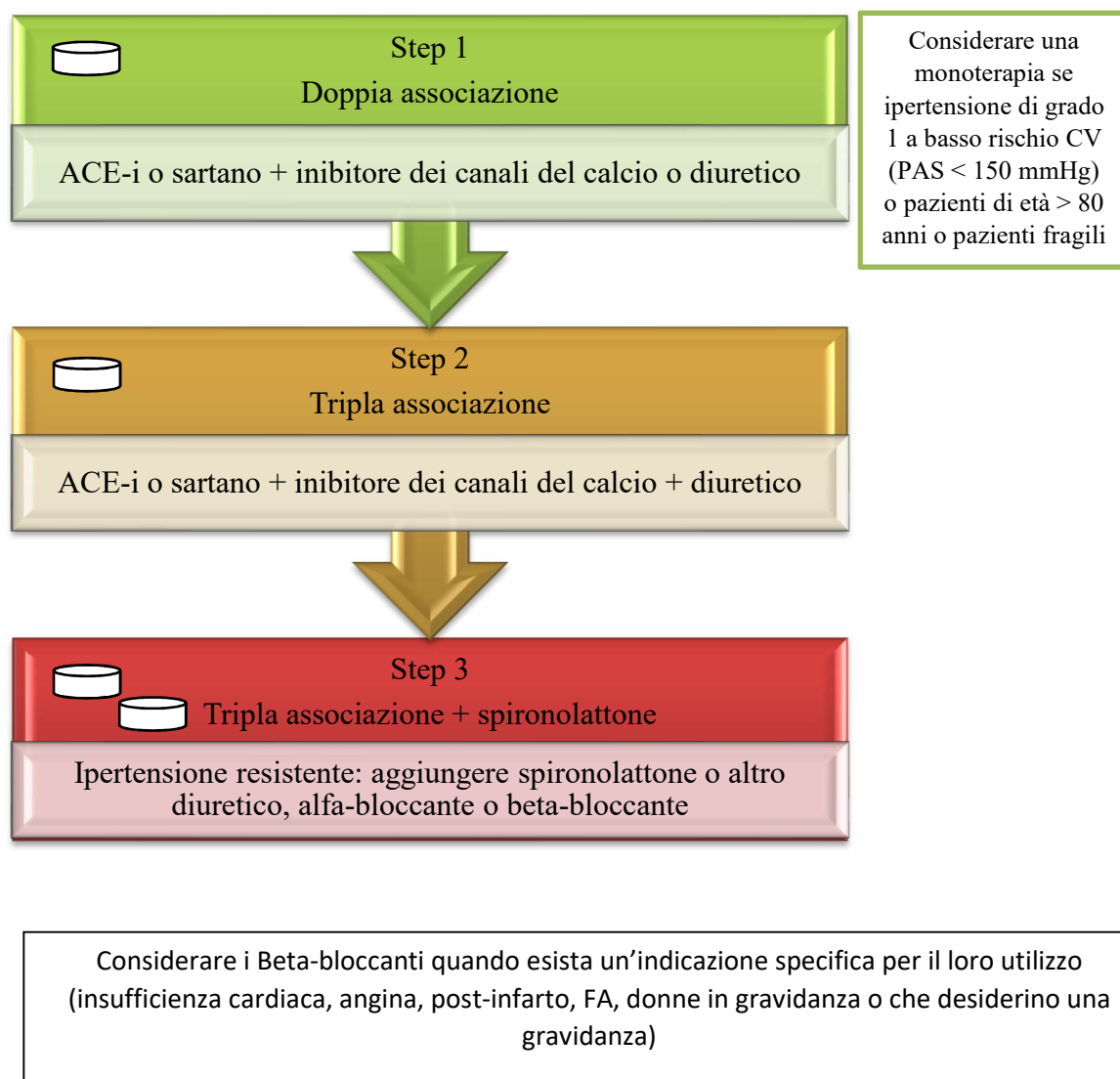


Figura 1 Possibili associazioni tra le diverse classi di farmaci antipertensivi. Linee verdi continue: associazioni da preferire; linea verde tratteggiata: associazioni utili (con alcuni limiti); linee nere tratteggiate: associazioni possibili ma con meno evidenze; linea rossa continua: associazione non raccomandata. Sebbene verapamil e diltiazem siano talvolta usati con i betabloccanti per migliorare il controllo della frequenza ventricolare nella fibrillazione atriale stabile, solo i calcioantagonisti diidropiridinici dovrebbero essere normalmente associati ai betabloccanti.

Nel 1/3 dei pazienti in cui la doppia associazione farmacologica non risulti efficace, si dovrebbe aggiungere un terzo farmaco iniziando quindi una triplice terapia farmacologica comprendente un bloccante del sistema RAS, un bloccante dei canali del calcio e un diuretico.

Se l'ipertensione si rivelasse resistente alla triplice terapia va aggiunto spironolattone in prima istanza, e nel caso in cui la PA non fosse ancora adeguatamente controllata, si può ricorrere alle altre classi di farmaci (es. alfabloccanti).

Oggi esistono molte formulazioni che contengono delle combinazioni di tiazidici (o tiazidico-simili), amlodipina (o altri CCBs) e sartani o ACE-inibitori, consentendo una semplificazione del regime terapeutico.



Modifiche di questo algoritmo possono essere applicate per i pazienti ipertesi con malattia coronarica, insufficienza cardiaca a FE ridotta, IRC, FA, o controindicazioni all'utilizzo delle specifiche classi di farmaci.

2.7 TERAPIA CON INIBITORI DEL RAAS: EVIDENZE RIGUARDO ACE-I E SARTANI

2.7.1 Efficacia nella riduzione della pressione arteriosa

Questo aspetto, essendo oggetto principale dello studio, verrà illustrato nel capitolo dedicato alla discussione.

2.7.2 Riduzione del danno d'organo

In una meta-analisi di 80 studi clinici, è stata osservata una riduzione della massa ventricolare sinistra del 13% con sartani e del 10% con ACE-i, anche se questa differenza non risultava statisticamente significativa¹¹⁵. In una meta-analisi di 17 studi controllati randomizzati includenti 17.951 pazienti, si è dimostrata una riduzione simile della proteinuria con ACE-i e con sartani¹¹⁶.

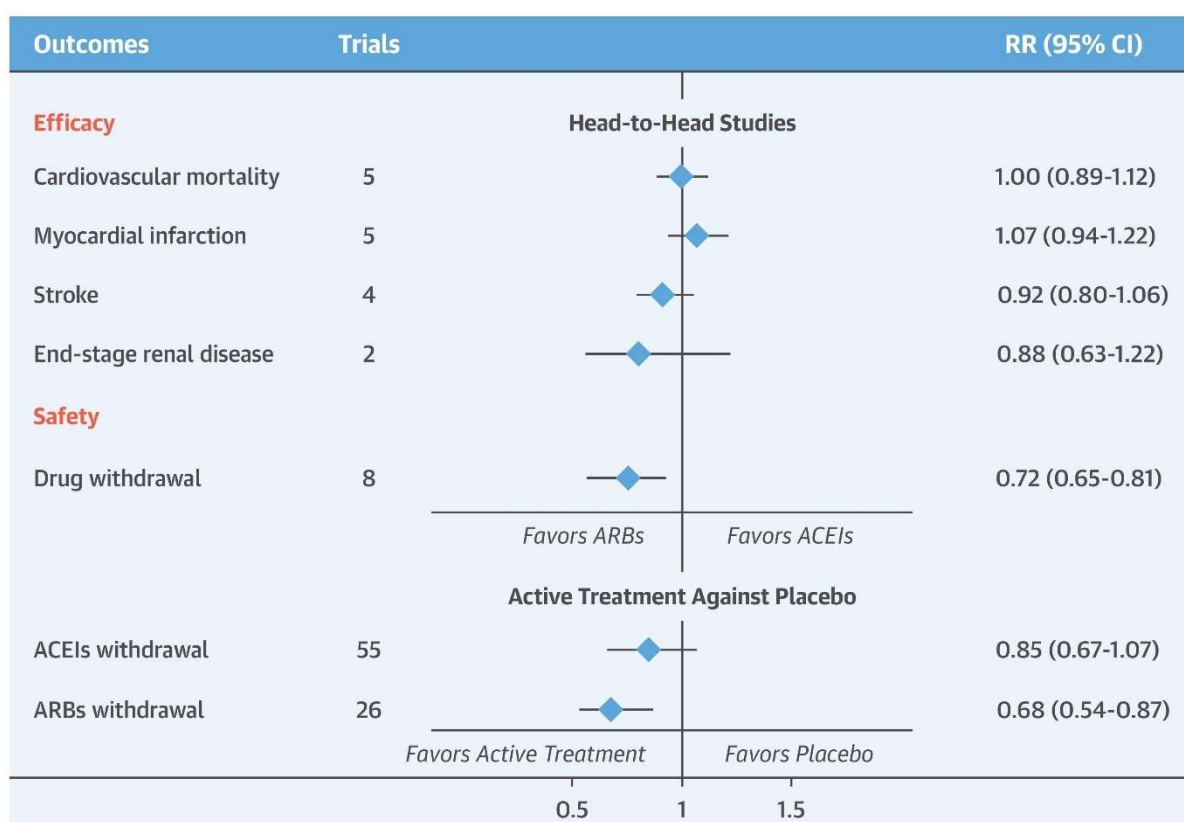
2.7.3 Comorbidità e mortalità nel trattamento con ACE-i e con sartani

Non esistono studi che mostrino una riduzione delle comorbidità o della mortalità nel trattamento con ACE-i o sartani rispetto al placebo. Abbiamo tuttavia una serie di studi che mostrano, indirettamente, delle evidenze a questo proposito.

Lo studio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)¹¹⁷ ha fornito eccellenti evidenze dell'efficacia del ramipril in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, sebbene non possa essere considerato uno studio su pazienti ipertesi in quanto l'ipertensione era presente nel 47% dei pazienti partecipanti allo studio. Similmente, lo studio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)¹¹⁸ non ha mostrato differenze nella prevenzione dell'infarto miocardico tra lisinopril, clortalidone e amlodipina, anche se questo studio non prevedeva un gruppo di controllo con placebo. Nello studio REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health)¹¹⁹, 40.625 pazienti dei quali il 91% ipertesi, trattati nel 67.9% dei casi con ACE-i e nel 32.1% dei casi con sartani, l'incidenza dell'evento primario (definito come mortalità per cause CV, infarto del miocardio, ictus, ospedalizzazione per cause CV) si è dimostrata più bassa nel gruppo trattato con sartani rispetto al gruppo trattato con ACE-i durante un periodo di 4 anni. Contrariamente, in una meta-analisi Cochrane di 9 studi randomizzati e 11.007 partecipanti con ipertensione primaria¹²⁰, non sono state riscontrate differenze nella mortalità da cause cardiovascolari e da tutte le cause.

In un'altra meta-analisi, comprensiva di 106 studi randomizzati con 254.301 pazienti senza cardiaca¹²¹, sono emerse evidenze che i sartani siano efficaci e sicuri quanto gli ACE-i. (figura 5) Similmente, in un'altra meta-analisi¹²², in pazienti ad alto rischio cardiovascolare ma senza insufficienza cardiaca, i sartani si sono dimostrati simili agli ACE-i nella prevenzione della mortalità da cause cardiovascolari, infarto miocardico e ictus. Pertanto, l'insieme dei dati attesta l'uguale efficacia di ACE-i e sartani nella riduzione degli eventi CV in pazienti con ipertensione o ad alto rischio CV¹⁰⁹.

CENTRAL ILLUSTRATION: Efficacy and Safety of ACE Inhibitors and ARBs From Head-to-Head Studies and Compared With Placebo Trials



Messerli, F.H. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(13):1474-82.

Figura 2: efficacia e sicurezza di ACE-i e sartani da studi comparativi e da studi controllati con placebo. Rispetto agli ACE-i, i sartani hanno mostrato un'efficacia simile in termini di mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio, insufficienza renale, con una tollerabilità significativamente maggiore. CI: intervallo di confidenza. RR: rischio relativo. Grafico da Messerli et al.¹⁰⁹

2.7.4 Sicurezza ed eventi avversi

Gli ACE-inibitori sono generalmente ben tollerati, essendo la tosse secca ed irritativa il principale degli eventi avversi di questa classe di farmaci. Ad ogni modo, se messi a confronto con i sartani, gli ACE-i hanno un'incidenza molto più alta di effetti collaterali alla maggior parte dei dosaggi¹¹⁴. In una meta-analisi di 125 studi comprendente 198.130 pazienti¹²³, l'incidenza di tosse per l'enalapril era del 11.48% (95% CI: 9.54-13.41%), con un conseguente abbandono del trattamento nel 2.57% dei casi (95% CI: 2.40-2.74%).

Un effetto collaterale meno comune degli ACE-i è l'angioedema: questo risulta più frequente nella razza nera di origini africane e può occasionalmente essere fatale. In 26 studi comprendenti 74.857 pazienti¹²⁴, l'incidenza di angioedema con ACE-inibitori risultava essere del 0.30% (95% CI: 0.28-0.32%). L'angioedema interessa circa 1 paziente su 2500 durante la prima settimana di esposizione^{125,126}, ma sono riportati casi di prima comparsa da poche ore dopo la prima assunzione fino a 8 anni dopo: conseguentemente l'incidenza annuale di angioedema con ACE-i è di 1 paziente ogni 500 pazienti all'anno¹²⁷. Di tutti i casi di angioedema, il 20% mette a rischio la vita del paziente, interessando la laringe e il tratto respiratorio superiore¹²⁸. Di questi, il 20% risulta mortale a meno che il paziente non venga intubato¹²⁹. Dal momento che in questi pazienti l'efficacia antiipertensiva risulta diminuita, non esiste ragione clinica di somministrare ACE-i a pazienti di razza nera¹⁰⁹.

Quando confrontati con placebo in una meta-analisi Cochrane, il tasso di abbandono dovuto ad eventi avversi del trattamento con ACE-i per tutti i dosaggi risultava in un RR non statisticamente significativo del 0.85% (95% CI: 0.67-107)¹⁰⁷, in contrasto, per i sartani, il tasso di abbandono dovuto ad eventi avversi a tutti i dosaggi risulta essere più basso rispetto al placebo (RR: 0.68; 95% CI: 0.54-0.87)¹²⁰. Questo risultato indicherebbe che, indipendentemente dalla dose, il tasso di abbandono del trattamento a causa di eventi avversi, per i sartani, è del 32% più basso rispetto al placebo: in altre parole, diversamente dagli ACE-i, i sartani sono tollerati meglio rispetto al placebo. Risultati simili sono stati ottenuti in altri studi: in una meta-analisi¹²¹ è stato trovato un rischio minore di abbandono del trattamento a causa di eventi avversi con i sartani rispetto agli ACE-i, in un altro studio¹³⁰, gli ACE-i (ma non i sartani) hanno dimostrato di aumentare il tasso di discontinuità del trattamento a causa di eventi avversi, e inoltre i sartani hanno dimostrato di essere la classe farmacologica dello studio con il minor rischio di eventi avversi.

2.7.5 Costi

In passato, l'argomentazione principale contro l'uso dei sartani era la loro indisponibilità in formulazioni generiche, fatto che ne aumentava notevolmente il costo. Oggi la maggior parte degli ACE-i e dei sartani è disponibile in formule generiche, e pertanto il costo non è più un criterio valido per favorire una classe farmaceutica rispetto all'altra: ad ogni modo esistono delle differenze di costi anche tra le formulazioni generiche e tra i vari paesi.

3 OBIETTIVI DELLO STUDIO

Questo studio retrospettivo si pone come obiettivo di mettere a confronto la triplice terapia composta da diuretico, bloccanti del canale del calcio e sartani e la triplice terapia composta da diuretico, bloccanti del canale del calcio e ACE-inibitori, in una popolazione eterogenea di pazienti afferenti al centro Ipertensione Arteriosa e Malattie Cardiovascolari di Ancona, al fine di evidenziare eventuali differenze nell'andamento della pressione arteriosa delle 24 ore e office.

Il Captopril, il primissimo ACE-i, è stato introdotto sul mercato nel 1981, e da allora questa classe di farmaci è stata largamente utilizzata nelle malattie cardiovascolari. Il Losartan, il primo sartano, è stato invece introdotto nel 1995. Sartani ed ACE-inibitori sono usati comunemente nei pazienti affetti da ipertensione, insufficienza cardiaca, malattia coronarica, diabete, IRC. Molte linee guida europee ed americane raccomandano l'uso di ACE-inibitori come prima scelta, mentre l'uso di sartani viene considerato solo come un'alternativa nei pazienti intolleranti agli ACE-inibitori.

L'utilizzo preferenziale degli ACE-inibitori rispetto ai sartani fino ad alcuni anni fa poteva essere giustificato anche dai costi più contenuti: nel 2011 il rapporto in termini di spesa per DDD (Defined Daily Dose) consumate tra sartani ACE-i era circa 3:1, oggi i costi sono molto simili grazie anche alla genericazione.

Non è stata finora evidenziata una superiorità tra ACE-i e sartani in termini di efficacia del controllo pressorio, mortalità e comorbidità. Mentre gli ACE-i sono però associati a tosse e ad un modesto rischio di angioedema, i sartani hanno un'incidenza minore di eventi avversi.

4 MATERIALI E METODI

4.1 SELEZIONE DEI PAZIENTI

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo riguardante la popolazione ipertesa afferente al Centro di Riferimento per l'Ipertensione Arteriosa e le Malattie Cardiovascolari della Regione Marche della Clinica di Medicina Interna e Geriatria (Azienda Ospedali Riuniti di Ancona) nel periodo compreso tra settembre 2002 e marzo 2020. Sono stati reclutati 521 pazienti ipertesi in triplice terapia farmacologica con sartano o ACE-i, diuretico e inibitore del canale del calcio.

I dati dei pazienti di interesse per lo studio sono stati estratti dal database di refertazione clinica del Centro Ipertensione ed inseriti in un apposito foglio di lavoro Excel.

Il requisito di selezione principale è stato il trattamento dell'ipertensione arteriosa con triplice terapia CCB + Diuretico + ARB o ACE-i. I pazienti selezionati hanno effettuato presso il Centro un monitoraggio ABPM della pressione arteriosa.

I criteri di esclusione sono stati il trattamento con Beta-bloccante ed altre classi di anti-ipertensivi e l'età inferiore ai 18 anni.

4.2 DATI

Di tali pazienti sono stati registrati dati anagrafici, anamnesi familiare, personale, farmacologica, patologica prossima e remota. Sono stati acquisiti in particolare i dati riguardanti le eventuali comorbidità CV, comprendenti parametri antropometrici, abitudine tabagica, presenza di diabete mellito, pregressi IMA e ictus, esami di laboratorio (elettroliti, profilo lipidico, funzionalità renale, glicemia) e indagini strumentali.

L'anamnesi farmacologica si è concentrata sui farmaci attivi sul sistema cardiocircolatorio e sul metabolismo glucidico e lipidico (antipertensivi, ipolipemizzanti).

Infine, sono stati raccolti dati riguardanti i valori pressori sia relativi alla misurazione automatica office, eseguita ad entrambe le braccia con apparecchio semiautomatico, sia all'ABPM. In caso di differenza dei valori pressori tra le due braccia, è stato considerato il braccio con i valori più alti di pressione arteriosa. Dell'ABPM sono stati considerati i valori di pressione media giornaliera (24 ore), diurna e notturna specificando quale terapia antiipertensiva fosse in uso durante l'esecuzione.

I range di normalità pressoria considerati sono quelli indicati dalle linee guida ESC/ESH 2018⁴ e sono i seguenti: PA office 130-80 mmHg, PA 24h 130-80mmHg, PA day 135-85 mmHg, PA night 120-70 mmHg.

Il profilo pressorio notturno è stato definito come Dipper, Non-Dipper, Reverse Dipper. Durante il sonno, la pressione sanguigna subisce un calo che varia fisiologicamente dal 10 al 20%: i soggetti che mostrano questa variazione fisiologica vengono chiamati Dipper. Gli individui che hanno un calo pressorio notturno inferiore al 10% vengono definiti Non-Dipper. Un pattern non-dipper, con valori pressori che rimangono sui valori della media diurna o li superano viene definito Reverse Dipper.

Sono state registrate informazioni riguardo al tipo di farmaci utilizzati durante la misurazione pressoria (terapia stabile da almeno 3 mesi) con relativo dosaggio e TIS (Treatment Intensity Score), parametro indicativo dell'intensità di trattamento del soggetto rispetto alla dose massima utilizzabile di un dato farmaco. L'intensità del trattamento antiipertensivo è stata espresso come ATI (Antihypertensive Treatment Intensity) e calcolato secondo il metodo suggerito da Law et al^{114,131}. La dose giornaliera di farmaco assunto dai pazienti è stata divisa per la dose massima raccomandata e moltiplicata per 100 per ottenere una dose proporzionale (intensità TIS) di quel farmaco. Le dosi massime raccomandate per ogni principio attivo sono stabilite dall'Agenzia Italiana del Farmaco. L'intensità del trattamento antiipertensivo per ogni farmaco è stata poi trasformata logaritmicamente in base 10, in modo da tenere in considerazione la relazione logaritmica dose-risposta dei farmaci antiipertensivi¹¹⁴. I farmaci composti da più principi attivi sono stati divisi nelle loro componenti e l'intensità è stata calcolata separatamente per ognuna di esse. La somma di tutti questi differenti valori è stata registrata come ATI.

I pazienti sono stati poi divisi in due gruppi: un gruppo in terapia con ACE-i e un gruppo in terapia con sartani. I due gruppi sono stati messi a confronto in termini di efficacia nella riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica, office e delle 24 ore.

4.3 ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata condotta mediante il software Statistical Package for Social Science versione 13 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) ed è stato scelto un livello di significatività (2-tailed) pari ad una $p < 0,05$.

Le variabili continue simmetriche sono state espresse come media $\pm$ Deviazione Standard.

Le variabili continue asimmetriche sono state espresse come mediana e range interquartile.

Le variabili categoriche sono state espresse come percentuale.

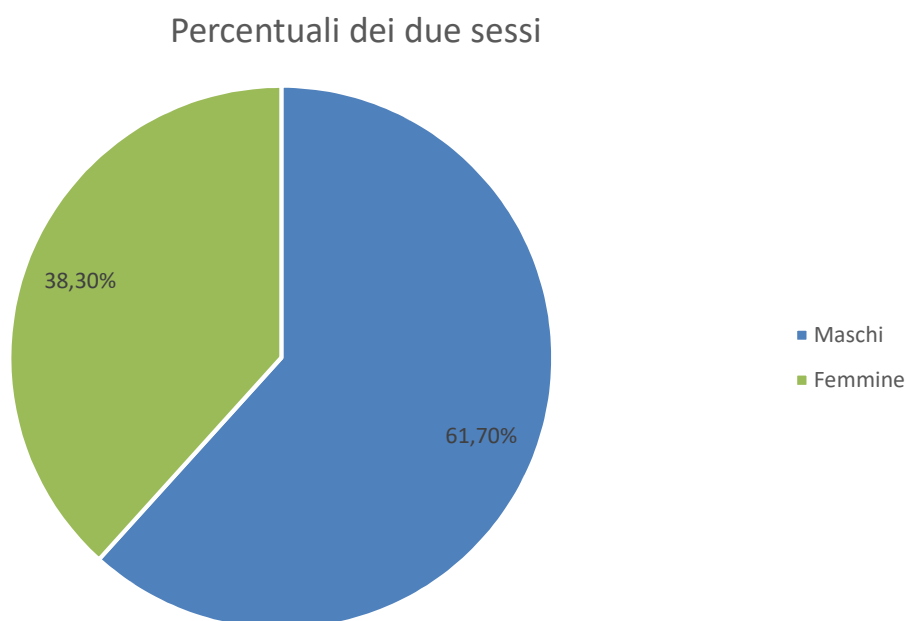
È stato utilizzato il T-test per campioni indipendenti, il test di Wilcoxon per valutare le differenze tra le variabili continue ed il test del chi square per valutare le differenze tra variabili categoriche. Il modello di regressione logistica è stato utilizzato per aggiustare le associazioni trovate in base alle covariate.

5 RISULTATI

5.1 CARATTERISTICHE GENERALI

Vengono di seguito descritte le caratteristiche generali della popolazione in esame.

Dei 521 partecipanti allo studio, il 38.3% era di sesso femminile e il restante 61.7% di sesso maschile.



L'età media di questa popolazione di pazienti al momento della visita era di 62.7 ± 12.1 anni. Il 52,8% dei partecipanti allo studio ha dichiarato di fumare o aver fumato nella propria vita. Il 5% dei partecipanti soffriva di cardiopatia ischemica, il 10,3% aveva avuto un ictus o un TIA, il 48,2% presentava ateromasia carotidea o arteriopatia obliterante dell'arto inferiore, il 25% soffriva di diabete mellito, il 36,8% risultava in trattamento ipolipemizzante.

Come si nota in [Tabella 4](#), il BMI medio di questa popolazione di pazienti è molto alto (29 kg/m²), configurando una situazione di sovrappeso o obesità nella quasi totalità dei casi in esame. Per quanto riguarda il profilo lipidico i valori di colesterolo totale sono sostanzialmente elevati, mentre HDL, LDL-c e trigliceridi risultano essere normali o lievemente aumentati. La funzione renale in media risulta diminuita.

Variabili	Valori medi e DS o mediani e 25°-75° percentile*
BMI	29,0 ± 4,7
Colesterolo tot	193,1 ± 41,3
HDL	52,5 ± 14,8
cLDL	118,9 ± 40,0
Trigliceridi	107,5 (80,3 – 153,8)*
eGFR (MDRD)	77,2 ± 21,8
Creatinina	1,0 (0,8 – 1,1)*
Natriemia	140,6 ± 3,1
Kaliemia	4,2 ± 0,5
Glicemia	106,1 ± 30,2

Tabella 4: sono riportati i valori medi e la deviazione standard (DS) o la mediana e i valori del 25°-75° percentile per la totalità della popolazione in esame.*

Per quanto riguarda i valori pressori, sono riportati in [tabella 5](#) i valori office e delle 24 ore ottenuti in ABPM. Va sottolineata la differenza tra i valori pressori, sia sistolici che diastolici, ottenuti con misurazione office e con misurazione ABPM: i valori ottenuti con misurazione office risultano molto più alti.

	Valore medio e DS
PAS office	147,0 ± 18,0
PAD office	86,2 ± 11,3
PAS 24h	128,6 ± 13,2
PAD 24h	75,0 ± 9,5
PAS day	131,8 ± 13,7
PAD day	77,9 ± 10,1
PAS night	120,6 ± 14,3
PAD night	67,9 ± 9,6

Tabella 5: valori pressori medi nella totalità della popolazione in studio, ottenuti con misurazione office e ABPM.

L'intensità media ATI della terapia in uso è risultata essere di 5,49 ± 0,37.

I valori pressori risultano non essere controllati nella quasi totalità delle misurazioni office e in circa metà delle misurazioni ABPM.

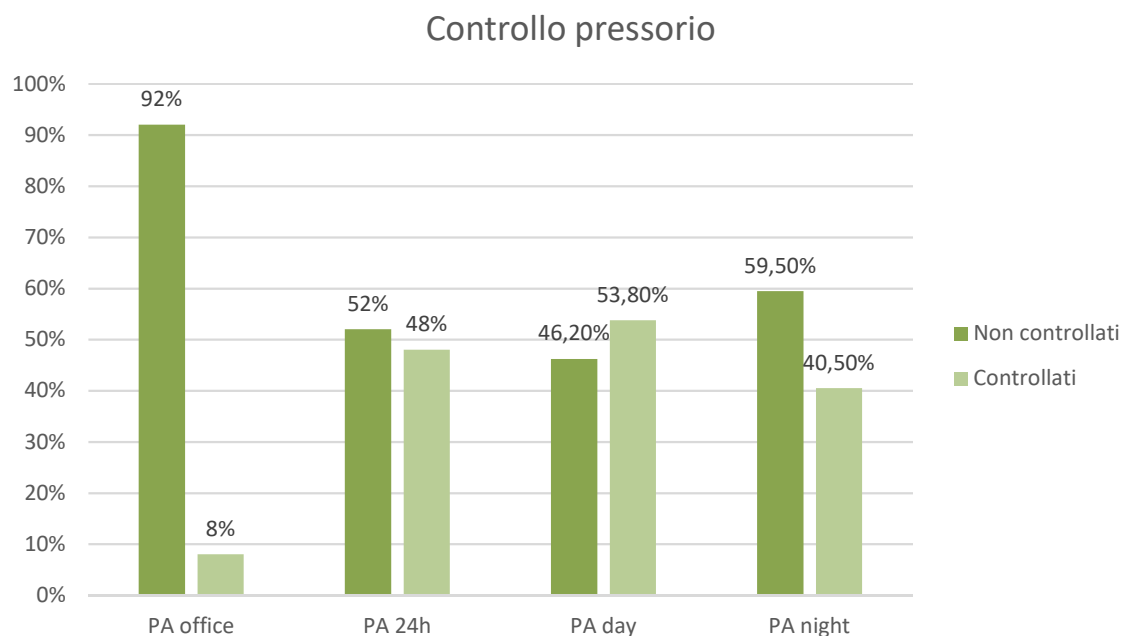
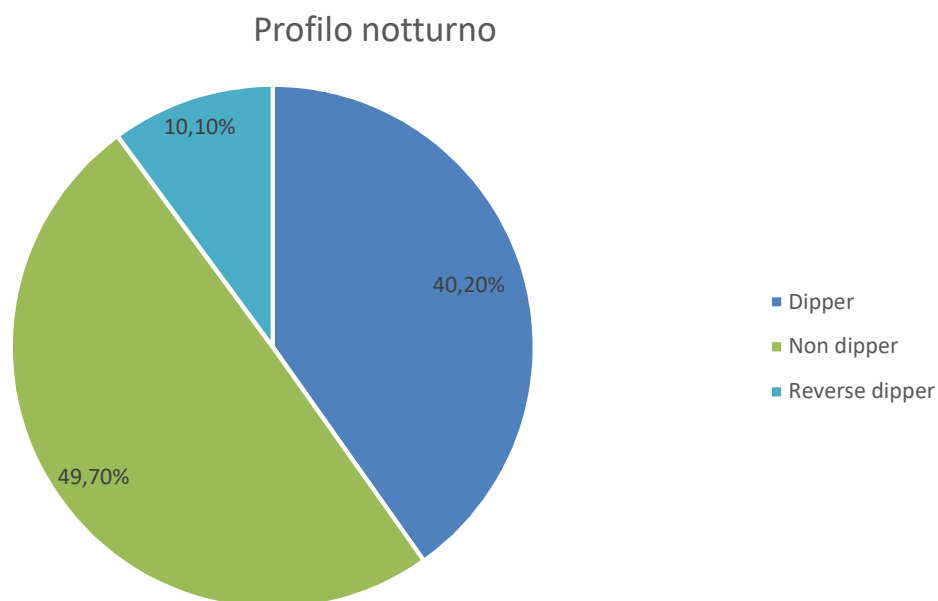


Grafico 1: controllo pressorio nella totalità della popolazione in esame

Per la definizione del profilo notturno, la maggioranza dei pazienti mostra di avere un profilo non-dipper. Una piccola parte mostra inoltre un profilo reverse-dipper.



Nei 521 pazienti, la terapia era così suddivisa:

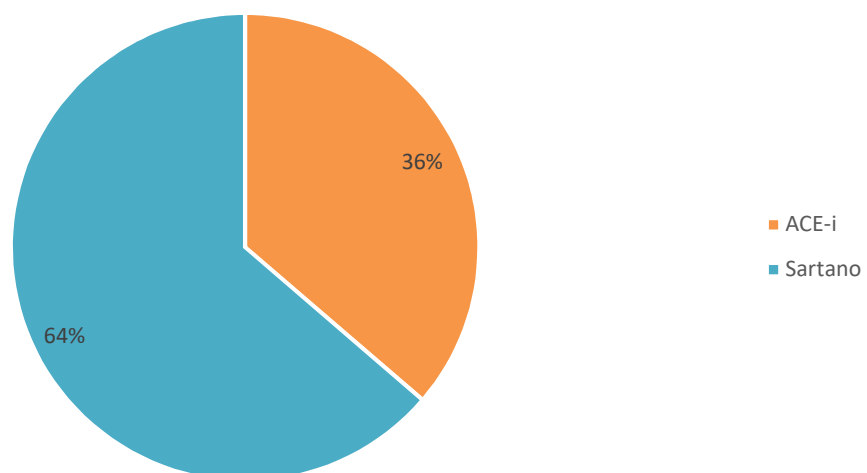
- 42 pazienti (8,1%) seguivano una terapia in monosomministrazione con Perindopril + Indapamide + Amlodipina.
- 21 pazienti (4,0%) seguivano una terapia con ACE-i e CCB associati e diuretico separatamente.
- 57 pazienti (10,9%) seguivano una terapia con sartano e CCB associati e diuretico separatamente.
- 125 pazienti (24,0%) seguivano una terapia con ACE-i e diuretico associati e CCB separatamente.
- 251 pazienti (48,2%) seguivano una terapia con sartano e diuretico associati e CCB separatamente.
- 24 pazienti (4,6%) seguivano una terapia con tre farmaci dissociati.

5.2 CONFRONTO TRA I DUE BRACCI

Sono di seguito illustrate le caratteristiche delle due sottopopolazioni di pazienti trattate alternativamente con ACE-i o con sartano.

Considerando la popolazione di 521 pazienti in esame, 190 di questi seguivano una triplice terapia con ACE-i e 331 seguivano una triplice terapia con sartano.

Inibitore del RAAS in uso nella triplice terapia



Le caratteristiche anagrafiche, antropometriche ed anamnestiche dei due bracci in esame sono riassunte in [Tabella 6](#). Si può notare come i due gruppi siano comparabili per distribuzione di sesso, età media, BMI, fumo, cardiopatia ischemica, ictus o TIA pregressi, ateromasia carotidea o AOP, DM, dislipidemia.

Variabili	ACE-i	Sartano	P value
Sesso F	35,4%	39,9%	0,318
Età media	62,4 ± 11,8	62,8 ± 12,3	0,728
BMI	28,7 ± 4,7	29,1 ± 4,7	0,505
Fumatore	53,4%	52,6%	0,878
Cardiopatia ischemica	6,3%	4,3%	0,410
Ictus/TIA	11,4%	9,8%	0,633
Ateromasia carotidea/AOP	43,2%	50,8%	0,166
Diabete Mellito	28,9%	23,0%	0,199
Terapia ipolipemizzante	38,7%	35,7%	0,562

Tabella 6: dati anagrafici, antropometrici ed anamnestiche dei due bracci in esame

I dati laboratoristici relativi ai due bracci in esame sono mostrati in [Tabella 7](#). Si può notare come anche in questo caso i due bracci siano comparabili per valori lipidici ed elettroliti. Si nota invece un valore di p statisticamente significativo per la glicemia, che si mostra più alta nel braccio trattato con ACE-i rispetto al braccio trattato con sartani. Tale dato resta tuttavia di scarso significato clinico.

Variabili	ACE-i	Sartano	P value
Colesterolo totale	195,6 ± 41,3	191,7 ± 41,3	0,433
HDL	50,6 ± 13,3	53,6 ± 15,6	0,106
LDL-c	121,1 ± 40,3	117,7 ± 39,9	0,479
eGFR (MDRD)	80,0 ± 20,4	75,7 ± 22,3	0,103
Natriemia	140,5 ± 2,9	140,7 ± 3,1	0,649
Kaliemia	4,3 ± 0,4	4,2 ± 0,6	0,232
Glicemia	112,1 ± 32,8	103,2 ± 28,4	0,021

Tabella 7: dati laboratoristici dei due bracci in esame

La ATI media nei due bracci era:

- Calcio-antagonisti: nel braccio in trattamento con ACE-i di $1,8 \pm 0,2$ e nel braccio in trattamento con sartani di $1,9 \pm 0,2$. Il valore di p si attesta a 0,001 risultando quindi significativo.
- Diuretici tiazidici e tiazidico-simili: nel braccio in trattamento con ACE-i di $1,9 \pm 0,2$ e nel braccio in trattamento con sartani di $1,9 \pm 0,2$. Il valore di p in questo caso non è significativo attestandosi a 0,823.

L'ATI media era di $5,4 \pm 0,4$ per il braccio in terapia con ACE-i e di $5,5 \pm 0,4$ per il braccio in trattamento con sartani. Il valore p calcolato risulta essere 0,017 ed è quindi significativo. Si può quindi concludere che l'ATI era mediamente maggiore nel braccio in trattamento farmacologico con sartani rispetto al braccio in trattamento con ACE-i.

Andiamo quindi ad esaminare i valori pressori medi nei due bracci in esame.

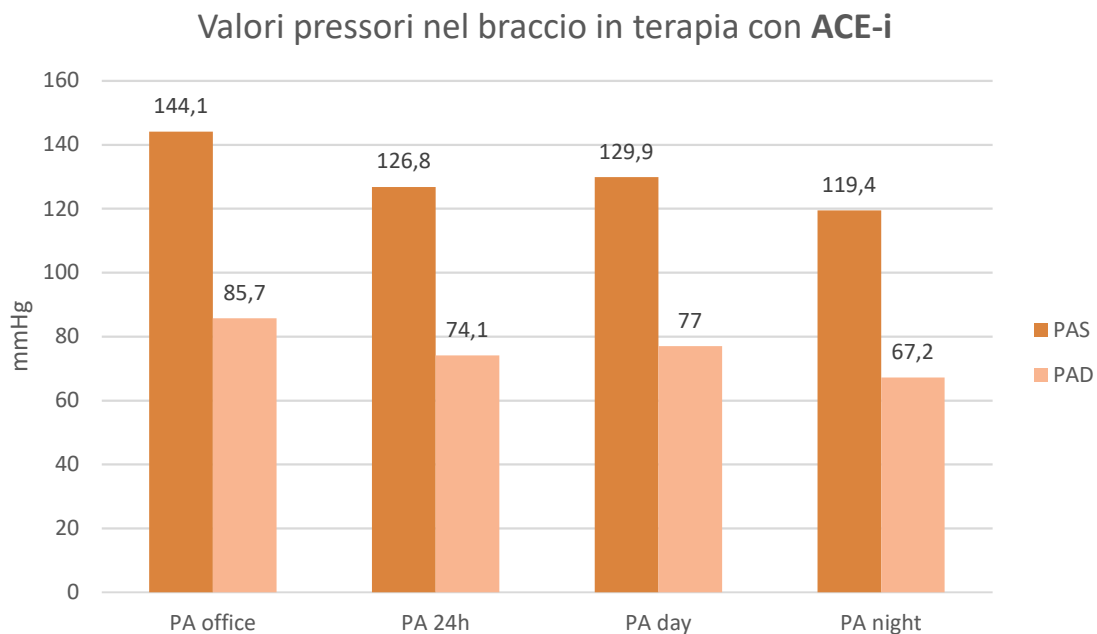


Grafico 2: braccio ACE-I : PAS office DS = 17,3; PAD office DS = 10,5; PAS 24h DS = 11,8; PAD 24h DS = 8,8; PAS day DS = 12,0; PAD day DS = 9,3; PAS night DS = 13,5; PAD night DS = 8,7.

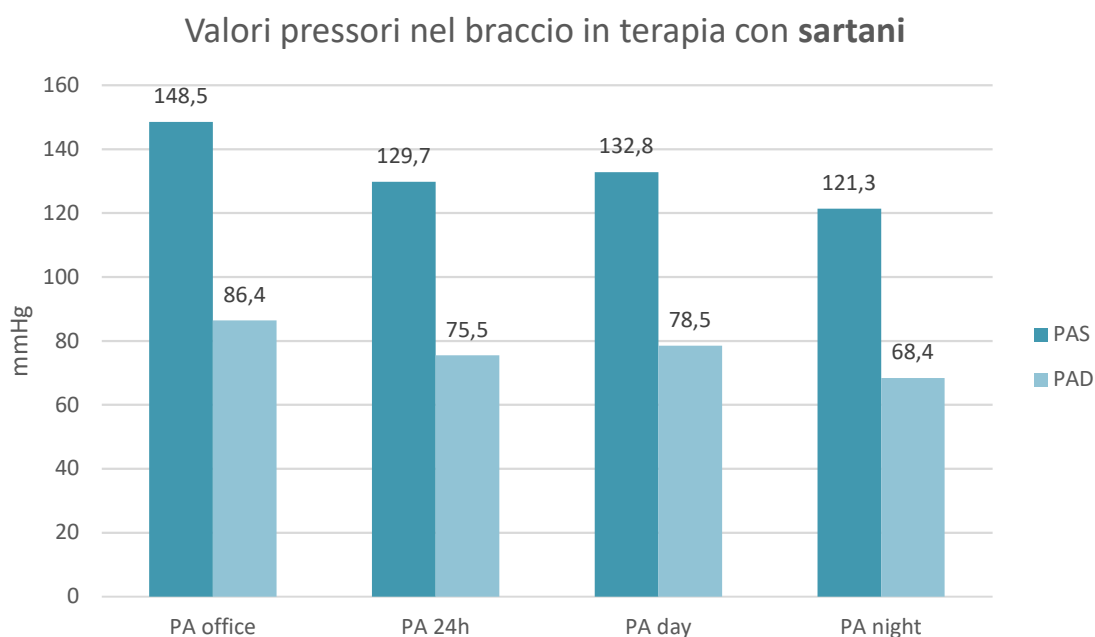


Grafico 3: braccio Sartani : PAS office DS = 18,3; PAD office DS = 11,8; PAS 24h DS = 13,9; PAD 24h DS = 9,9; PAS day DS = 14,4; PAD day DS = 10,5; PAS night DS = 14,7; PAD night DS = 10,1..

Confrontando le medie di valori nei due gruppi, otteniamo i valori di p mostrati in [tabella 8](#): notiamo come esista una differenza statisticamente significativa per i valori di PAS office, PAS delle 24 ore, PAS delle ore diurne a favore del braccio in trattamento con ACE-i, che mostra valori pressori più bassi rispetto al braccio in trattamento con sartani.

	p value
PAS office	0,026
PAD office	0,569
PAS 24h	0,017
PAD 24h	0,104
PAS day	0,021
PAD day	0,105
PAS night	0,147
PAD night	0,165

Tabella 8: valori di p ottenuti incrociando le medie dei valori pressori per il braccio in trattamento con ACE-i e il braccio in trattamento con sartani

In base ai valori pressori, andiamo quindi ad analizzare nei due bracci la percentuale di pazienti controllati dalla terapia in atto.

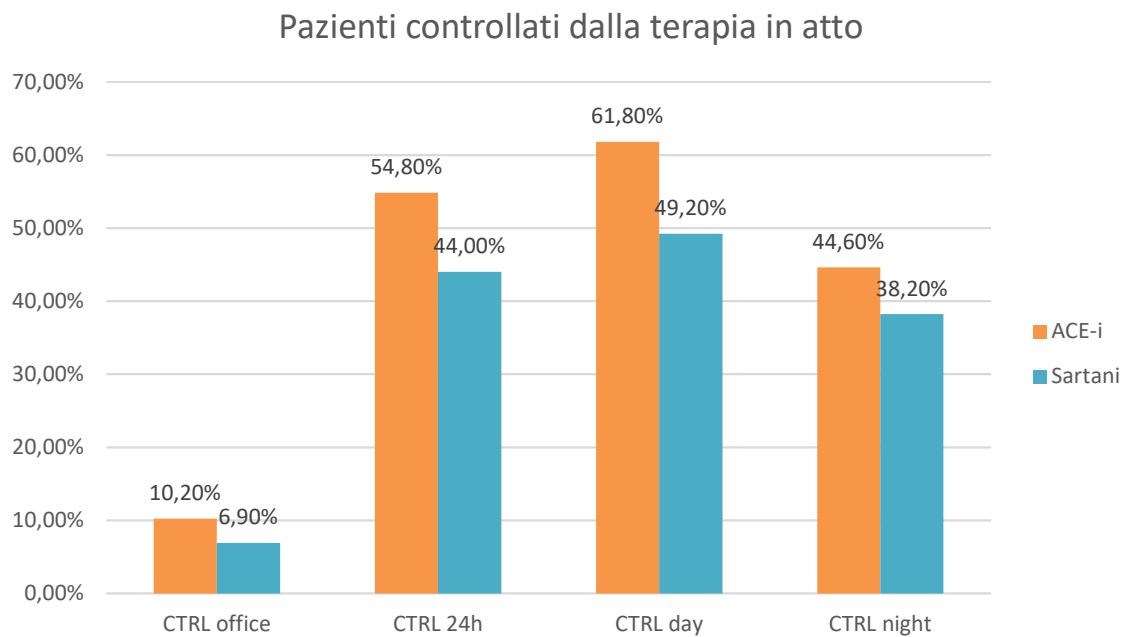


Grafico 4: CTRL office: $p = 0,263$. OR = 1,5 (IC: 0,7 – 3,3). CTRL 24h: $p = 0,019$. OR = 1,5 (IC: 1,1 – 2,2). CTRL day: $p = 0,006$. OR = 1,7 (IC: 1,2 – 2,4). CTRL night: $p = 0,156$. OR = 1,3 (IC: 0,9 – 1,9).

Più nel dettaglio, considerando i pazienti che mostravano un buon controllo pressorio alla misurazione office, notiamo che in entrambi i bracci la maggioranza dei pazienti mostrava valori di pressione arteriosa non controllati dalla terapia in atto, senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

Se consideriamo i pazienti che mostravano un buon controllo pressorio alla misurazione ABPM durante le 24 ore, notiamo una differenza statisticamente significativa tra i due bracci in esame, con un miglior controllo pressorio nel braccio in trattamento con ACE-i. Calcolato l'Odds Ratio, risulta che la probabilità di avere un miglior controllo pressorio è 1,5 volte maggiore nel braccio in trattamento con ACE-i rispetto al braccio in trattamento con sartano.

Andiamo quindi a considerare i pazienti controllati dalla terapia in atto durante le ore diurne nei due bracci in esame. Notiamo anche in questo caso una differenza statisticamente significativa, con una probabilità di avere un buon controllo pressorio 1,7 volte superiore nel braccio in trattamento con ACE-i.

Considerando invece le ore diurne, non notiamo una differenza statisticamente significativa tra i due bracci in esame.

Prendiamo ora in considerazione il fenomeno del dipping: notiamo che non esistono differenze statisticamente significative tra i due bracci.

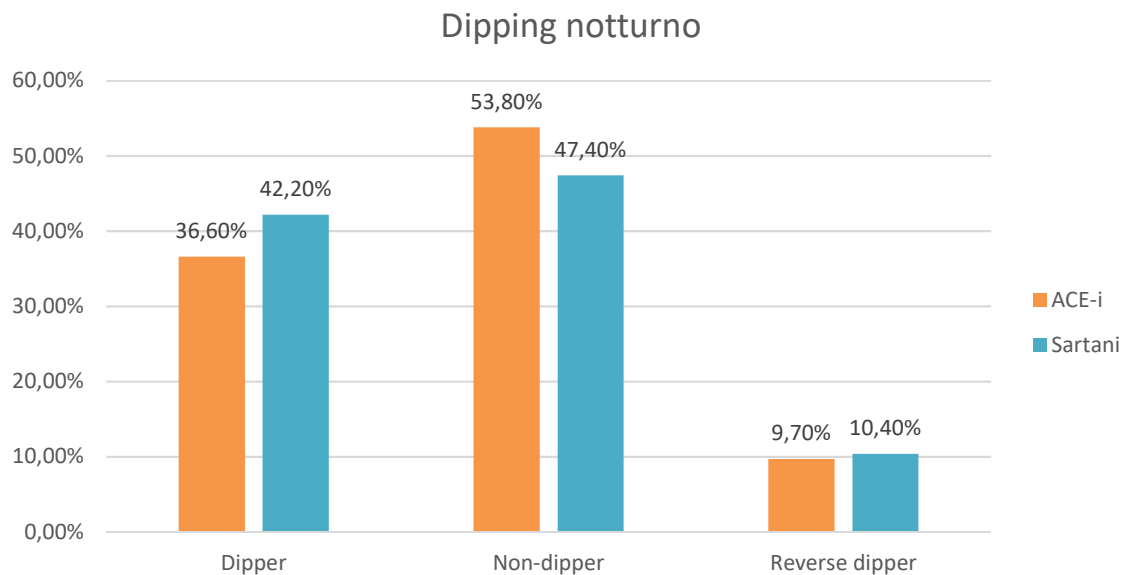


Grafico 5: $p = 0,374$.

Vogliamo adesso andare ad analizzare se esista una differenza tra i due bracci in termini di numero di farmaci assunti. Notiamo che esiste una differenza statisticamente significativa nei due bracci in esame, con un numero maggiore di farmaci assunti nel caso dei sartani.

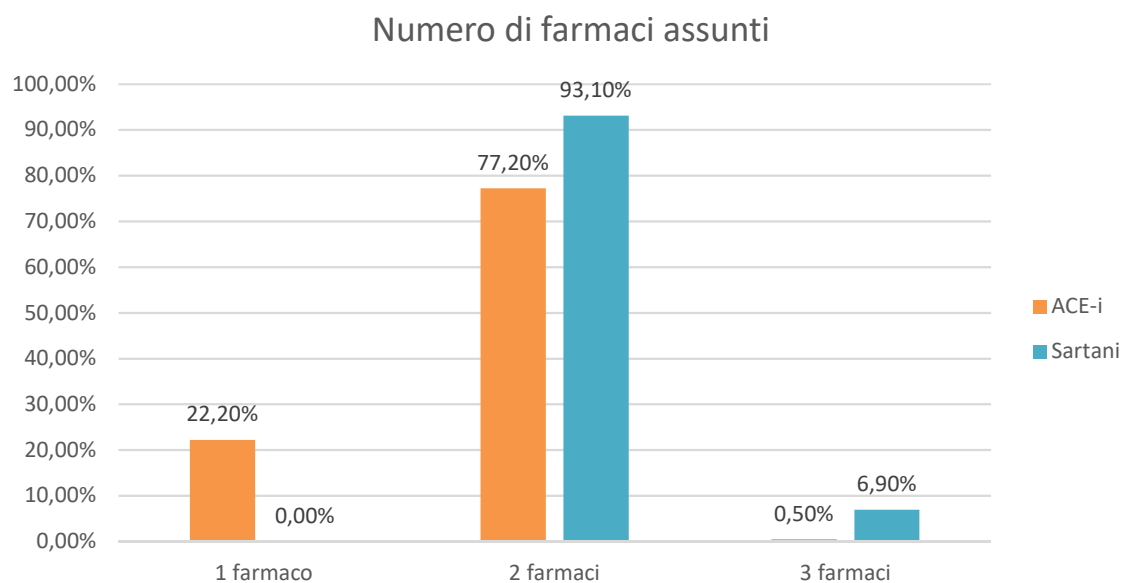


Grafico 6: $p < 0,001$

Vogliamo evidenziare se esista una relazione tra numero di farmaci assunti e controllo pressorio. Analizziamo i dati disponibili per i pazienti controllati dalla terapia alla misurazione office: non esiste in questo caso una differenza statisticamente significativa.

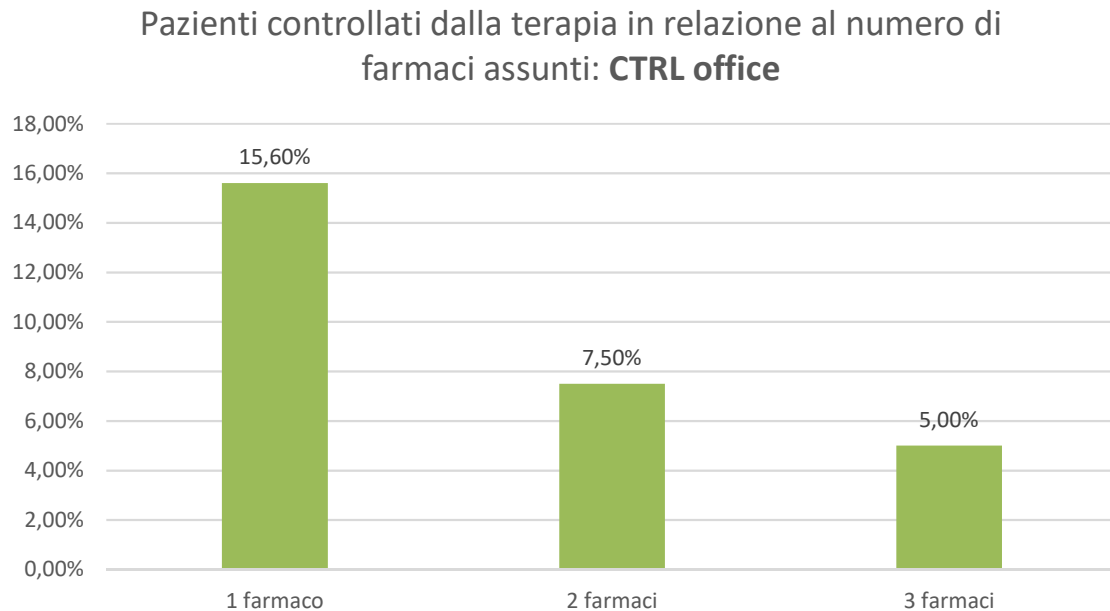


Grafico 7: $p = 0,237$

Per il controllo pressorio ABPM 24h notiamo invece una differenza statisticamente significativa: il controllo pressorio risulta essere tanto migliore quanto è minore il numero di farmaci assunti.

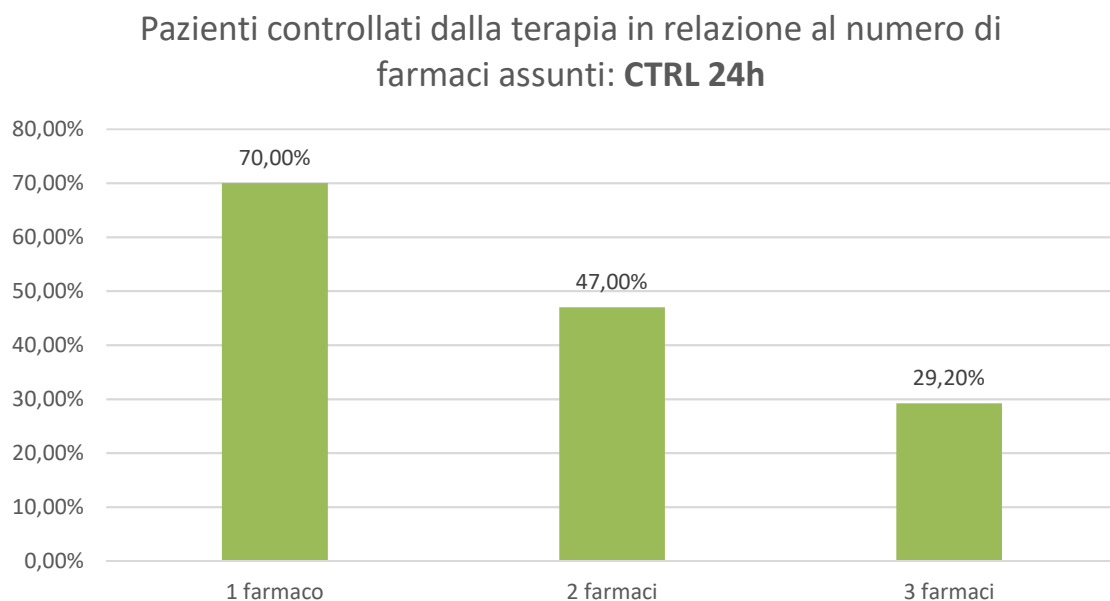


Grafico 8: $p = 0,003$

Anche per il controllo pressorio nelle ore diurne ritroviamo una differenza statisticamente significativa tra pazienti che assumono un differente numero di farmaci, con un controllo migliore nei pazienti che assumono un numero minore di farmaci.

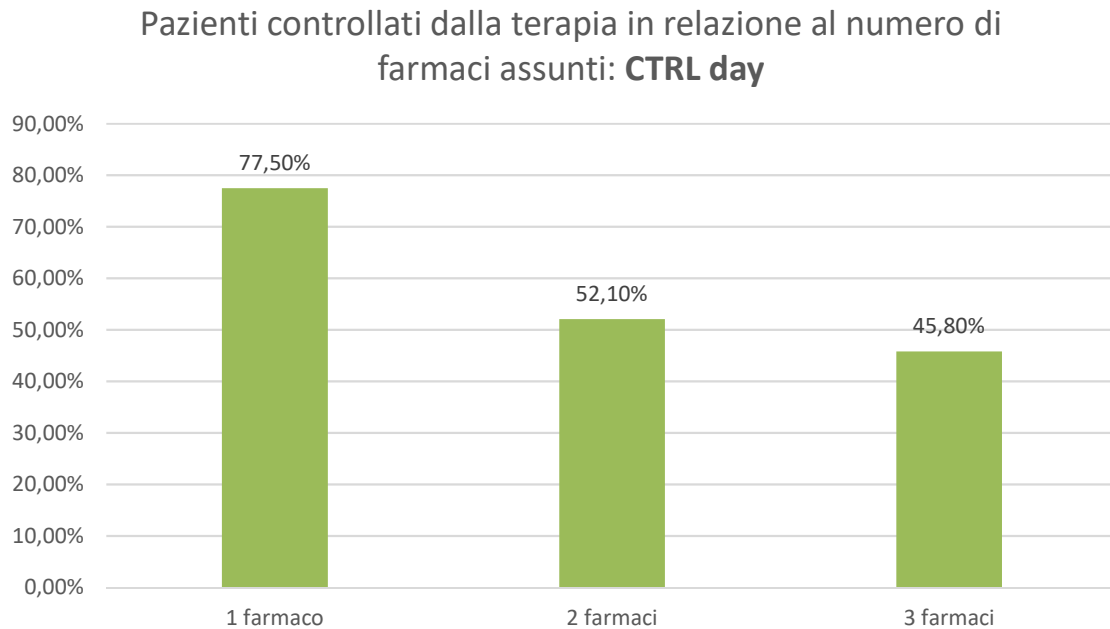


Grafico 9: $p = 0,006$

Per il controllo pressorio notturno non si nota invece una differenza statisticamente significativa in relazione al numero di farmaci.

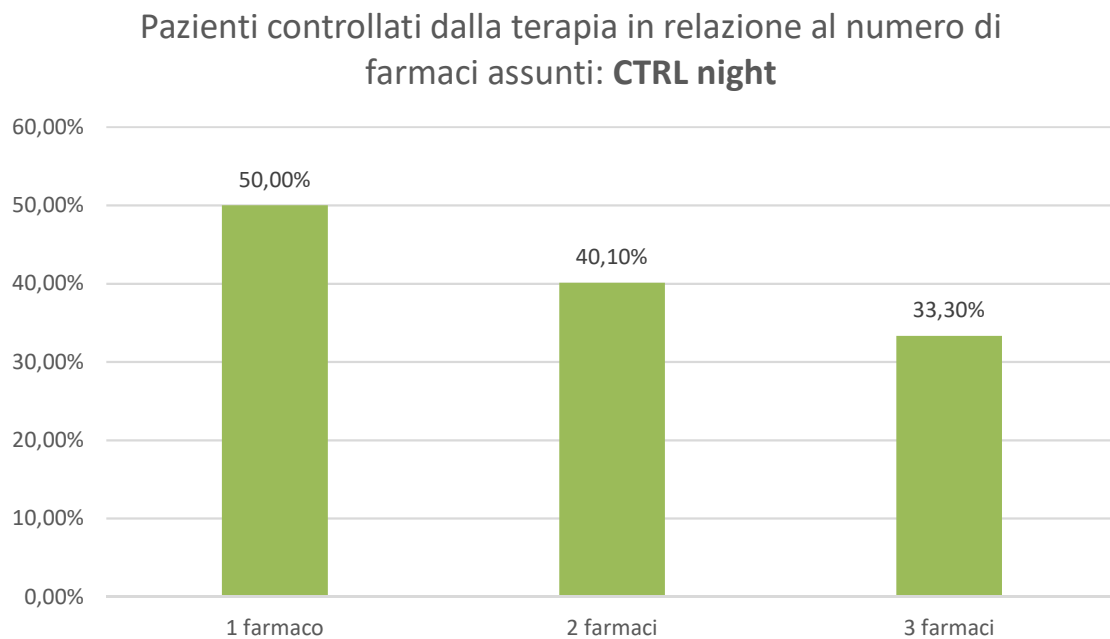


Grafico 10: $P = 0,361$

5.3 ANALISI SUPPLEMENTARI

Vogliamo andare a verificare se l'associazione trovata fra triplice terapia con ACE-i o sartani e controllo pressorio delle 24 ore e diurno sia indipendente dai possibili altri fattori confondenti.

Effettuiamo un'analisi di regressione logistica, inserendo le variabili: terapia (ACE-i o sartani), sesso, età, BMI, fumo, DM, eGFR (MDRD), ATI ed andiamo ad analizzare i dati per il controllo delle 24 ore e delle ore diurne.

- Per il controllo delle 24 ore invece, tra tutte le variabili in esame, l'unica che risulti statisticamente significativa ($P = 0,039$) è la terapia, indicando come la scelta tra ACE-i e sartano influisca effettivamente sul controllo pressorio, con una probabilità (OR) di ottenere un buon controllo pressorio 1,8 volte maggiore per l'ACE-i rispetto al sartano (IC: 1,0 – 3,1).
- Anche per il controllo delle ore diurne, l'unica variabile statisticamente significativa ($P = 0,024$) è la terapia, con una probabilità (OR) di ottenere un buon controllo pressorio 1,9 volte maggiore per l'ACE-i rispetto al sartano (IC: 1,1 – 3,4).

Se andiamo a inserire nel modello statistico tra le variabili anche il numero di farmaci, la nostra analisi si modifica nel modo seguente:

- Per il controllo delle 24 ore:
 - L'associazione con il tipo di terapia diventa statisticamente non significativa ($P = 0,452$. OR = 0,8; IC: 0,4 – 1,4).
 - Il numero di farmaci risulta invece essere significativamente associato con il controllo pressorio delle 24 ore:
 - un unico farmaco ($P = 0,033$)
 - due farmaci ($P = 0,012$. OR = 4,3; IC: 1,4 – 13,4)
 - tre farmaci ($P = 0,024$. OR = 6,7; IC: 1,3 – 35,2)

- Per il controllo delle ore diurne:
 - L'associazione con il tipo di terapia diventa statisticamente non significativa ($P = 0,247$. OR = 0,7; IC: 0,4 – 1,3).
 - Il numero di farmaci risulta invece essere significativamente associato con il controllo pressorio diurno:
 - un unico farmaco ($P = 0,050$)
 - due farmaci ($P = 0,018$. OR = 4,4; IC: 1,3 – 15,3)

6 DISCUSSIONE

6.1 EFFICACIA NELLA RIDUZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA: CONFRONTO TRA ACE-I E SARTANI IN LETTERATURA

Le meta-analisi dei trials clinici suggeriscono che si possa ottenere una riduzione numericamente maggiore di PAS e PAD con i sartani se comparati agli ACE-i¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. (figura 2)

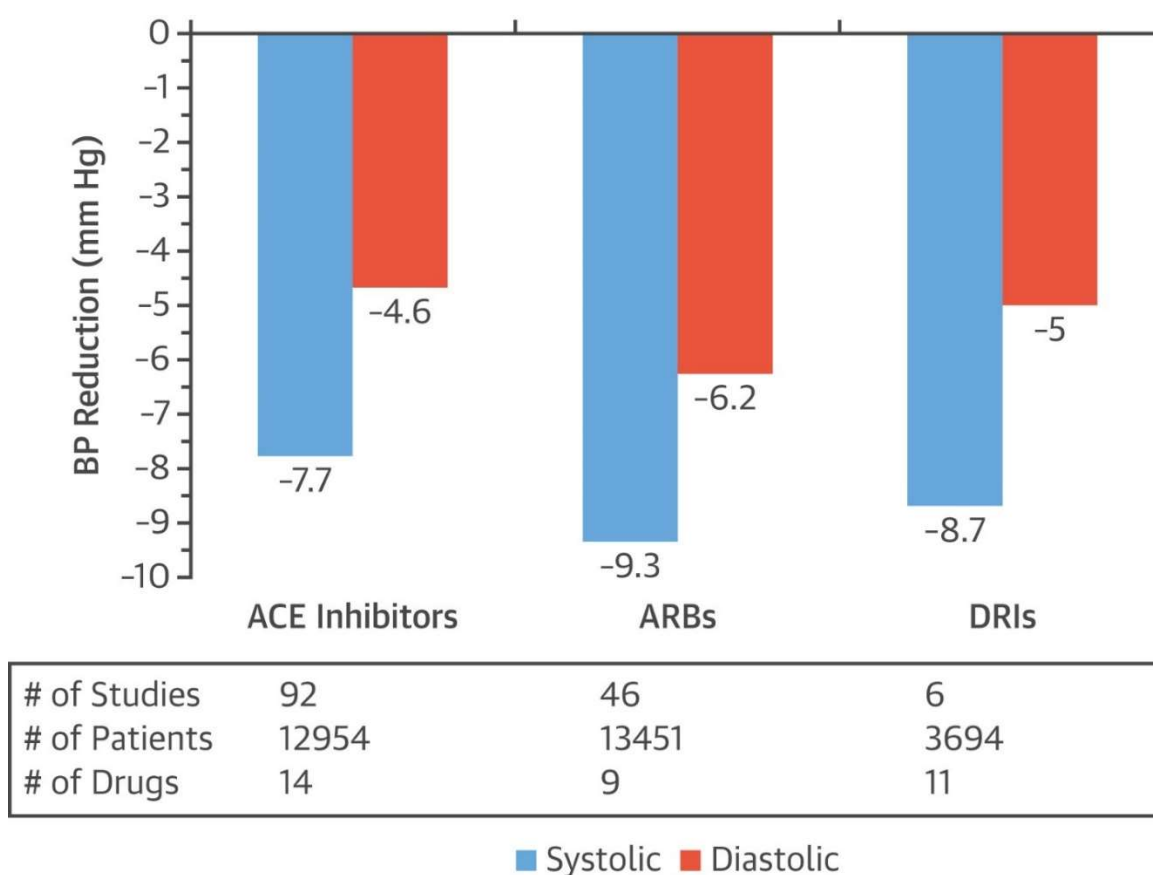


Figura 3: efficacia antiipertensiva a dosi massimali e sub-massimali, attraverso misurazione office. Riduzione della PAS (barre blu) e della PAD (barre arancioni) per ACE-i, sartani (ARBs) e inibitori diretti della renina (DRIs). I sartani mostrano la più alta riduzione della PA. Grafico di Messerli et al.¹⁰⁹

Considerando la misurazione office della PA, i sartani sono ugualmente o maggiormente efficaci rispetto agli ACE-i nella riduzione della PA¹¹⁰. (Figura 3)

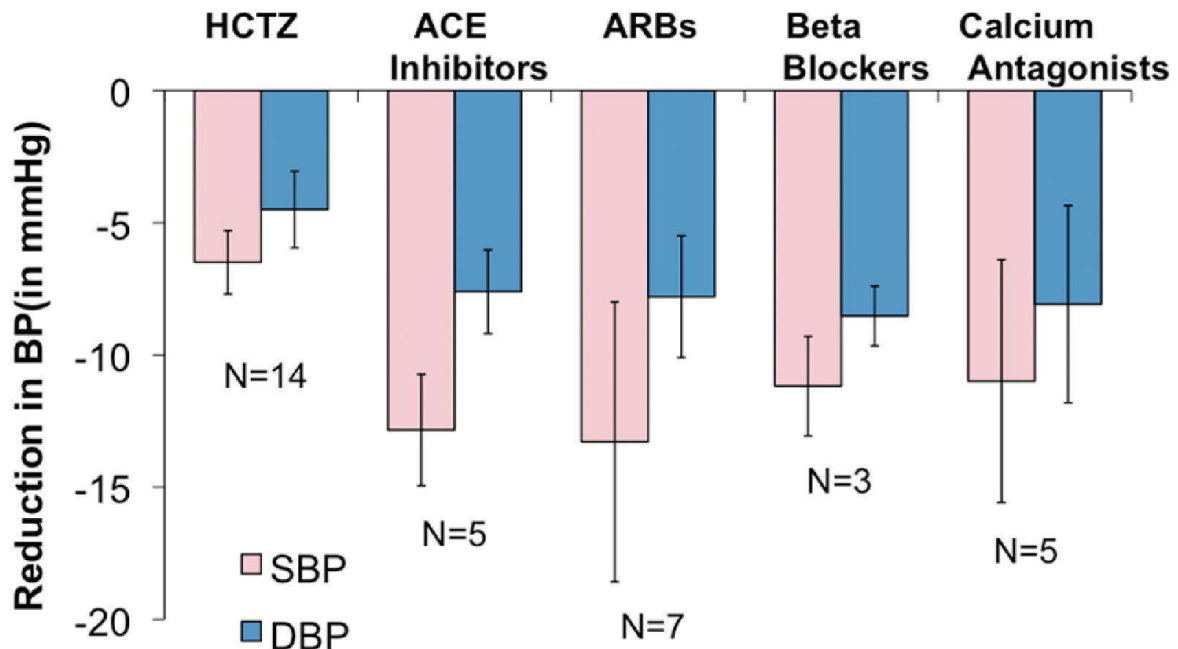


Figura 4: efficacia antiipertensiva misurata con ABPM. Dati estrapolati da 19 studi in cui è stata valutata la riduzione della PA in 1400 pazienti per idroclorotiazide (12.5-25 mg) confrontata ad altri agenti ($p < 0.001$), tra cui ACE-i e ARBs. N indica il numero di studi, intervallo di confidenza del 95%¹¹⁰

Alcuni studi randomizzati hanno inoltre mostrato una superiorità dell'azilsartan rispetto al ramipril (con una riduzione della PA di 20.6 mmHg per i sartani contro una riduzione di 12.2 mmHg per gli ACE-i, con $p < 0.001$), similmente una riduzione maggiore della PA è stata registrata per l'olmesartan comparato al perindopril (riduzione di 13.72 mmHg contro 10.21 mmHg)¹¹¹ anche quando combinato con l'amlodipina nello studio SEVITENSION (Sevikar Compared to the Combination of Perindopril Plus Amlodipine on Central Arterial Blood Pressure in Patients With Moderate-to-Severe Hypertension)¹¹². Anche quando utilizzato in monoterapia nei pazienti anziani, l'olmesartan ha dimostrato un controllo più efficace e stabile della PA nelle 24 ore rispetto al ramipril¹¹³. In una meta-analisi di 354 studi randomizzati¹¹⁴, l'analisi dose-risposta tra diverse classi di antiipertensivi ha mostrato una riduzione della PA maggiore per i sartani rispetto agli ACE-i (figura 4), con una riduzione della PA per una dose standard di sartano di 10 mmHg, mentre per gli ACE-i la stessa riduzione della PA richiedeva almeno il doppio del dosaggio rispetto ai sartani.

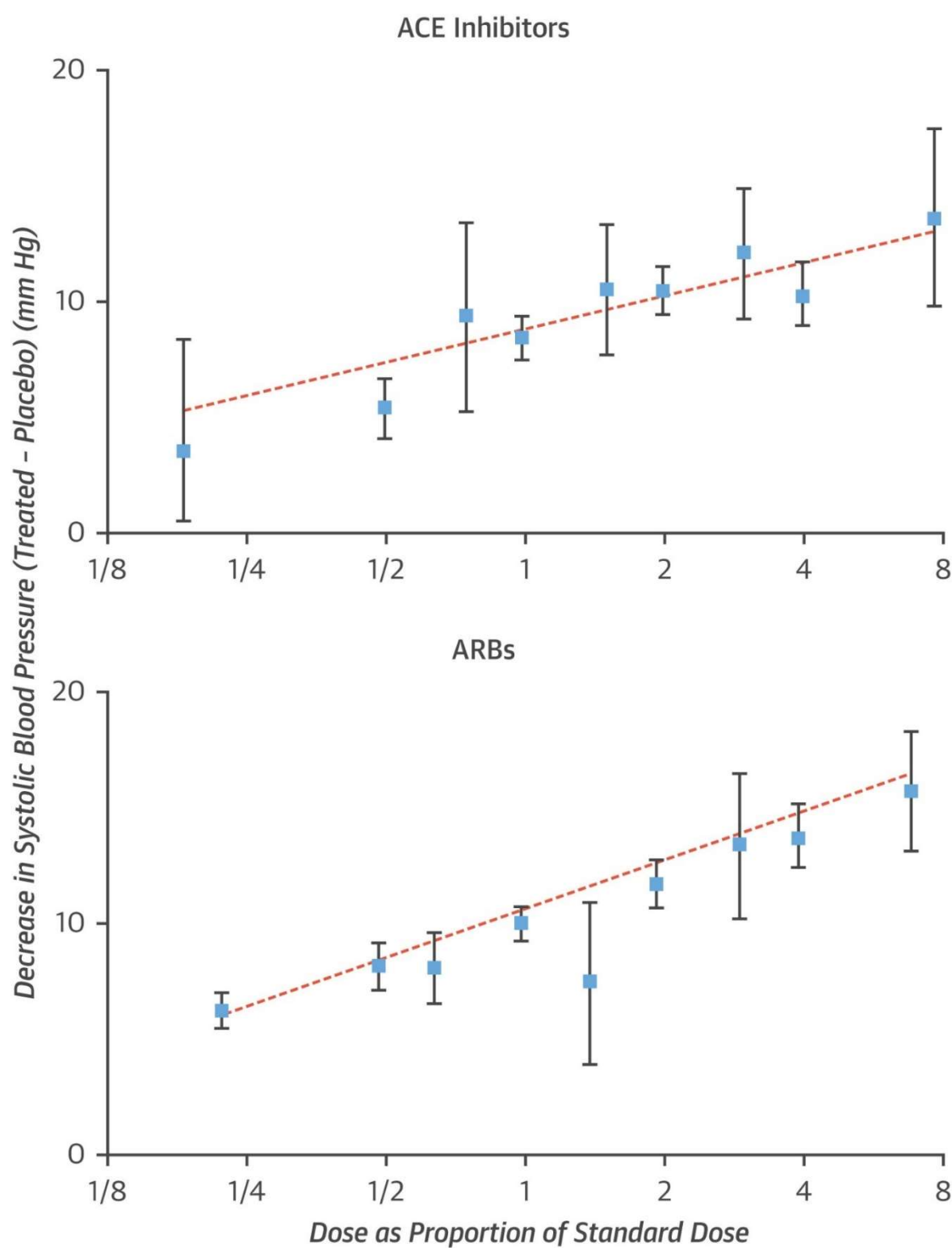


Figura 5: riduzione media della PAS per ACE-i e sartani, intervallo di confidenza del 95%. Grafico da Messerli et al¹⁰⁹ adattato da Law et al¹¹⁴

6.2 CONSIDERAZIONI RELATIVE AI RISULTATI DELLO STUDIO

In entrambi i bracci in esame, i valori pressori riscontrati alla misurazione office erano elevati e la maggior parte dei pazienti non mostrava un controllo della pressione arteriosa, mentre i valori pressori in ABPM erano decisamente più contenuti: va infatti ricordato il vantaggio principale del monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (ABPM) rispetto alla misurazione office, che è quello di avere la possibilità di raccogliere letture della PA più volte nell'arco della stessa ora e per un periodo complessivo di 24 ore. Rispetto alla singola misurazione effettuata (tipicamente diurna), "istantanea nel tempo", il monitoraggio ambulatoriale genera molte più informazioni, fornendo un profilo del comportamento della pressione arteriosa per un periodo di 24 ore (in alcuni casi anche di più) ed escludendo il fenomeno dell'ipertensione "da camice bianco".

In entrambi i bracci inoltre il controllo pressorio notturno risulta peggiore rispetto al controllo diurno: l'ipertensione notturna risulta fortemente associata ad un aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare¹³⁻¹⁵, inoltre il 49,7% mostra un pattern non-dipper e il 10,1% mostra un pattern reverse dipper, anch'essi associati ad un aumento di morbilità e mortalità cardiovascolare.

Andando a confrontare i due bracci, notiamo che il gruppo in terapia con sartani mostra un'intensità di trattamento (ATI) superiore rispetto al gruppo in terapia con ACE-i; nonostante questo, i valori di pressione arteriosa sistolica office, delle 24 ore e delle ore diurne risultano minori per il gruppo in terapia con ACE-i.

Questo risultato risulta essere non concorde con la letteratura: è stato infatti discusso come in diversi studi i sartani abbiano mostrato una potenza maggiore per mg rispetto agli ACE-i nell'abbassare la pressione arteriosa.

Non solo: andando a confrontare i pazienti controllati dalla terapia in atto nei due gruppi, si evince che nelle 24 ore i pazienti in terapia con ACE-i hanno una probabilità 1,5 volte maggiore di ottenere un buon controllo pressorio rispetto ai pazienti in terapia con sartani; nelle ore diurne parimenti la probabilità risulta essere 1,7 volte maggiore per il gruppo in terapia con ACE-i.

Volendo poi analizzare se la differenza riscontrata sia dovuta effettivamente alla terapia in uso o piuttosto ad altri fattori (anagrafici, antropometrici, laboratoristici) vediamo che effettivamente è il tipo di terapia la variabile significativa, con una probabilità 1,8 volte superiore per gli ACE-i di ottenere un buon controllo pressorio nelle 24 ore e 1,9 volte superiore di ottenere un buon controllo pressorio nelle ore diurne.

Introduciamo allora la problematica dell'aderenza alla terapia: è stato largamente discusso come l'aderenza alla terapia sia inversamente legata al numero di farmaci assunti quotidianamente,^{132,133} sappiamo inoltre quanto l'effettivo controllo della pressione arteriosa, e di conseguenza l'outcome, sia strettamente dipendente dall'aderenza alla terapia.^{134,135}

Andando a considerare il numero di farmaci anti-ipertensivi assunti dai due gruppi, si nota che il gruppo in terapia con sartani assume più farmaci rispetto al gruppo in terapia con ACE-i. Inoltre, esiste una relazione tra numero di farmaci assunti e controllo pressorio: questa relazione è stata evidenziata per il controllo delle 24 ore e delle ore diurne, con un miglioramento del controllo pressorio per un numero minore di farmaci.

Se andiamo quindi ad analizzare se la differenza sul controllo pressorio sia dovuta al tipo di terapia o piuttosto ad altri fattori (anagrafici, antropometrici, laboratoristici come sopra), includendo tra questi fattori il numero di farmaci, l'importanza assunta dal tipo di terapia cambia completamente: non risulta infatti essere significativo il tipo di terapia, mentre risulta essere significativo il numero di farmaci assunti giornalmente, con un aumento del controllo pressorio delle 24 ore e delle ore diurne alla diminuzione del numero farmaci in uso.

7 CONCLUSIONE

Ad oggi, gli ACE-inibitori vengono spesso indicati come prima scelta, mentre l'uso di sartani viene considerato solo come un'alternativa nei pazienti intolleranti agli ACE-inibitori, in ragione anche di una differenza di costi che esisteva in passato ma che oggi è stata azzerata. Inoltre, mentre gli ACE-i sono associati a tosse e ad un modesto rischio di angioedema, i sartani hanno un'incidenza minore di eventi avversi.

In seguito alla revisione dei dati della letteratura scientifica ed ai risultati del nostro studio si può affermare che, benché i sartani abbiano dimostrato in diversi studi una potenza superiore agli ACE-i nel diminuire i valori pressori, in condizioni real-life il numero di farmaci assunti dal paziente risulta essere di fondamentale importanza sul controllo della pressione arteriosa in quanto influisce direttamente sull'aderenza terapeutica, e anzi il numero di farmaci risulta essere più importante per il controllo dei valori pressori rispetto alla scelta della terapia.

Questo risultato potrebbe essere fondamentale per incentivare la creazione di nuovi farmaci che uniscano sartani, calcio-antagonisti e diuretici, così come è avvenuto per gli ACE-inibitori, per i quali infatti questa triplice terapia farmacologica è disponibile in un singolo farmaco.

Dato questo risultato, che pone l'accento sul numero di farmaci antiipertensivi assunti dal paziente, sarebbero inoltre necessari ulteriori studi che considerino l'insieme delle terapie farmacologiche (ipolipemizzanti, ipoglicemizzanti, anticoagulanti ecc) in modo da valutare l'importanza della quantità di farmaci globalmente assunti dal paziente.

LISTA DELLE ABBREVIAZIONI

ABI: Ankle-Brachial Index	FA: Fibrillazione atriale
ABPM: Ambulatory Blood Pressure Monitoring	FC: Frequenza cardiaca
ACC: American College of Cardiology	FE: Frazione di Eiezione
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme	HIV: Human Immunodeficiency Virus
ACR: Albumine/Creatinine Ratio	HMOD: Hypertension-Mediated Organ Damage
AHA: American Heart Association	IC: Intervallo di Confidenza
AOP: Arteriopatia obliterante periferica	IMA: Infarto Miocardico Acuto
ARB: Angiotensin II Receptor Blocker (sartan)	IMT: Intima-Media Thickness
ASCVD: AtheroSclerotic CardioVascular Disease	IRC: Insufficienza Renale Cronica
AT2: AngioTensina 2	OR: Odds Ratio
ATI: Antihypertensive Treatment Intensity	PA: Pressione Arteriosa
BMI: Body Mass Index	PAD: Pressione Arteriosa Diastolica
CAC: Coronary Artery Calcium	PAS: Pressione Arteriosa Sistolica
CCB: Calcium Channel Blocker	PEC: Pooled Cohort Equation
CI: ControIndicazioni	PWV: Pulse Velocity Wave
CTRL: Control	RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosterone System
CV: CardioVascolare	SCA: Sindrome Coronarica Acuta
DALY: Disability-Adjusted Life Years	SCORE: Systematic COronary Risk Evaluation
DDD: Defined Daily Dose	TIA: Transient Ischemic Attack
DM: Diabete Mellito	TIS: Treatment Intensity Score
DS: Deviazione Standard	
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate	
ESC: European Society of Cardiology	
ESH: European Society of Hypertension	

BIBLIOGRAFIA

1. Zhou B, Bentham J, di Cesare M, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *The Lancet*. 2017;389(10064):37-55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5
2. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2013;310(9):959-968. doi:10.1001/jama.2013.184182
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet*. 2005;365(9455):217-223. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1
4. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension | European Heart Journal | Oxford Academic.
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119>. Accessed May 21, 2020.
5. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-1324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066
6. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, et al. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *Journal of Hypertension*. 2018;36(3):472-478. doi:10.1097/HJH.0000000000001634
7. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2012;379(9819):905-914. doi:10.1016/S0140-6736(11)61710-8
8. Fagard RH, de Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension*. 2010;56(1):56-61. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.151654
9. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *American Journal of Cardiology*. 2012;109(5):685-692. doi:10.1016/j.amjcard.2011.10.025
10. Myers MG. A Short History of Automated Office Blood Pressure – 15 Years to SPRINT. *Journal of Clinical Hypertension*. 2016;18(8):721-724. doi:10.1111/jch.12820

11. Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Mancia G. Lack of alerting reactions to intermittent cuff inflations during noninvasive blood pressure monitoring. *Hypertension*. 1985;7(4):597-601. doi:10.1161/01.HYP.7.4.597
12. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: Recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension*. 2010;55(2):195-200. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141879
13. Fan HQ, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *Journal of Hypertension*. 2010;28(10):2036-2045. doi:10.1097/HJH.0b013e32833b49fe
14. Asayama K, Fujiwara T, Hoshida S, et al. Nocturnal blood pressure measured by home devices: evidence and perspective for clinical application. *Journal of hypertension*. 2019;37(5):905-916. doi:10.1097/HJH.0000000000001987
15. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension*. 2011;57(1):3-10. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133900
16. Turner JR, Viera AJ, Shimbo D. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice: A review. *American Journal of Medicine*. 2015;128(1):14-20. doi:10.1016/j.amjmed.2014.07.021
17. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115mmHg, 1990-2015. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017;317(2):165-182. doi:10.1001/jama.2016.19043
18. Naccache S, ben Kilani M, Tlili R, ben Ameer Y, Boujnah MR. Atrial fibrillation and hypertension: State of the art. *Tunisie Medicale*. 2017;95(7):455-460.
19. GYH L, A C, T K, et al. Hypertension and Cardiac Arrhythmias: Executive Summary of a Consensus Document From the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, Endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana De Estimulación Cardíaca Y Electrofisiología (SOLEACE). *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy*. 2017;3(4). doi:10.1093/EHJCVP/PVX019
20. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurology*. 2017;74(10):1246-1254. doi:10.1001/jamaneurol.2017.1658
21. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68(6):e67-e94. doi:10.1161/HYP.0000000000000053
22. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *The Lancet*. 2015;386(10004):1698-1706. doi:10.1016/S0140-6736(15)00463-8
23. Williams B, Lindholm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *The Lancet*. 2008;371(9631):2219-2221. doi:10.1016/S0140-6736(08)60804-1

24. Vishram JKK, Borglykke A, Andreassen AH, et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: The MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension*. 2012;60(5):1117-1123. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201400
25. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease the framingham heart study. *Circulation*. 2009;119(2):243-250. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936
26. Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, et al. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: Follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Journal of the American Medical Association*. 2002;287(20):2677-2683. doi:10.1001/jama.287.20.2677
27. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1999;100(4):354-360. doi:10.1161/01.CIR.100.4.354
28. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension*. 2005;45(6):1072-1077. doi:10.1161/01.HYP.0000165672.69176.ed
29. Bhatt DL, Gabriel Steg P, Magnus Ohman E, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *Journal of the American Medical Association*. 2006;295(2):180-189. doi:10.1001/jama.295.2.180
30. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(4):321-329. doi:10.1056/NEJMoa1012848
31. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *Journal of the American Medical Association*. 2004;292(12):1462-1468. doi:10.1001/jama.292.12.1462
32. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and Limitations of Existing Scores for the Assessment of Cardiovascular Risk. A Review for Clinicians. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(14):1209-1227. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.020
33. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(11):NP1-NP96. doi:10.1177/2047487316653709
34. SCORE Risk Charts. <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>. Accessed April 9, 2020.
35. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *Journal of Hypertension*. 2015;33(9):1729-1741. doi:10.1097/HJH.0000000000000701

36. van Dis I, Geleijnse JM, Boer JMA, et al. Effect of including nonfatal events in cardiovascular risk estimation, illustrated with data from the Netherlands. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014;21(3):377-383. doi:10.1177/2047487312443485
37. Lin JS, Evans C v., Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: Updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2018;320(3):281-297. doi:10.1001/jama.2018.4242
38. Mortensen MB, Falk E, Li D, et al. Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification: Implications for a Trial-Based Approach to Statin Therapy in MESA. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(2P1):221-230. doi:10.1016/j.jcmg.2017.01.029
39. Cardiac Computed Tomography and Myocardial Perfusion Scintigraphy for Risk Stratification in Asymptomatic Individuals Without Known Cardiovascular Disease: A Position Statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20630895/>. Accessed May 20, 2020.
40. Carotid Plaque Thickness and Carotid Plaque Burden Predict Future Cardiovascular Events in Asymptomatic Adult Americans - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29059296/>. Accessed May 20, 2020.
41. McDermott MM, Kramer CM, Tian L, et al. Plaque Composition in the Proximal Superficial Femoral Artery and Peripheral Artery Disease Events. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(9):1003-1012. doi:10.1016/j.jcmg.2016.08.012
42. Baber U, Mehran R, Sartori S, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: The bioimage study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(11):1065-1074. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.017
43. Is Carotid Intima Media Thickness Useful for Individual Prediction of Cardiovascular Risk? Ten-year Results From the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20530503/>. Accessed May 20, 2020.
44. den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: A meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2012;308(8):796-803. doi:10.1001/jama.2012.9630
45. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2012;308(8):788-795. doi:10.1001/jama.2012.9624
46. Garg PK, Jorgensen NW, McClelland RL, et al. Use of coronary artery calcium testing to improve coronary heart disease risk assessment in a lung cancer screening population: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2018;12(6):493-499. doi:10.1016/j.jcct.2018.10.001

47. Mortensen MB, Falk E, Li D, et al. Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification: Implications for a Trial-Based Approach to Statin Therapy in MESA. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(2P1):221-230. doi:10.1016/j.jcmg.2017.01.029
48. Prognostic Value of Coronary Computed Tomographic Angiography Findings in Asymptomatic Individuals: A 6-year Follow-Up From the Prospective Multicentre International CONFIRM Study - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29365193/>. Accessed May 20, 2020.
49. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): A meta-analysis of individual participant data. *The Lancet*. 2012;379(9831):2053-2062. doi:10.1016/S0140-6736(12)60441-3
50. Kavousi M, Desai CS, Ayers C, et al. Prevalence and prognostic implications of coronary artery calcification in low-risk women: A meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016;316(20):2126-2134. doi:10.1001/jama.2016.17020
51. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JHW, et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: A cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2012;156(6):438-444. doi:10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00006
52. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2012;308(8):788-795. doi:10.1001/jama.2012.9624
53. van Rosendael AR, Narula J, Lin FY, et al. Association of High-Density Calcified 1K Plaque with Risk of Acute Coronary Syndrome. *JAMA Cardiology*. 2020;5(3):282-290. doi:10.1001/jamacardio.2019.5315
54. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancina G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: The Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *Journal of Hypertension*. 2002;20(7):1307-1314. doi:10.1097/00004872-200207000-00017
55. Risk Prediction Is Improved by Adding Markers of Subclinical Organ Damage to SCORE - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20034972/>. Accessed April 9, 2020.
56. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension*. 2017;35(9):1727-1741. doi:10.1097/HJH.0000000000001396
57. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507-532. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007

58. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications | European Heart Journal | Oxford Academic.
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/27/21/2588/2887386>. Accessed April 17, 2020.
59. van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. In: *Journal of Hypertension*. Vol 30. J Hypertens; 2012:445-448.
doi:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0
60. Feringa HHH, Bax JJJ, van Waning VH, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(5):529-535.
doi:10.1001/archinte.166.5.529
61. Fowkes G, Fowkes FGR, Murray GD, et al. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: A meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2008;300(2):197-208. doi:10.1001/jama.300.2.197
62. Prognostic Importance of Ophthalmoscopic Findings in Essential Hypertension - PubMed.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5951889/>. Accessed April 17, 2020.
63. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurology*. 2007;6(7):611-619. doi:10.1016/S1474-4422(07)70170-9
64. Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: The cardiovascular health study. *Stroke*. 1996;27(8):1274-1282. doi:10.1161/01.STR.27.8.1274
65. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: A meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*. 2009;54(5):1084-1091. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136655
66. Bang CN, Devereux RB, Okin PM. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction - A LIFE review. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47(5):630-635.
doi:10.1016/j.jelectrocard.2014.07.003
67. Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *Journal of the American Medical Association*. 2004;292(19):2350-2356. doi:10.1001/jama.292.19.2350
68. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*. 2005;45(2):198-202.
doi:10.1161/01.HYP.0000154082.72286.2a
69. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension.1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension*. 2014;32(12):2285-2295.
doi:10.1097/HJH.0000000000000378

70. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387(10022):957-967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
71. Corbett DB, Fennell C, Peroutky K, Kingsley JD, Glickman EL. The effects of a 12-week worksite physical activity intervention on anthropometric indices, blood pressure indices, and plasma biomarkers of cardiovascular disease risk among university employees NCT03385447 NCT. *BMC Research Notes*. 2018;11(1). doi:10.1186/s13104-018-3151-x
72. Vásquez E, Sahakyan K, Batsis JA, Germain C, Somers VK, Shaw BA. Ethnic differences in all-cause and cardiovascular mortality by physical activity levels among older adults in the US. *Ethnicity and Health*. 2018;23(1):72-80. doi:10.1080/13557858.2016.1253830
73. Effects of a low salt diet on isolated systolic hypertension: A community-based population study. - Abstract - Europe PMC. <https://europepmc.org/article/med/29620663>. Accessed May 21, 2020.
74. Poorolajal J, Zeraati F, Soltanian AR, Sheikh V, Hooshmand E, Maleki A. Oral potassium supplementation for management of essential hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. Li Y, ed. *PLOS ONE*. 2017;12(4):e0174967. doi:10.1371/journal.pone.0174967
75. Santana NMT, Mill JG, Velasquez-Melendez G, et al. Consumption of alcohol and blood pressure: Results of the ELSA-Brasil study. Kirchmair R, ed. *PLOS ONE*. 2018;13(1):e0190239. doi:10.1371/journal.pone.0190239
76. Alemán JA, Rentero MPZ, Montoro-García S, et al. Adherence to the “Mediterranean diet” in Spain and its relationship with cardiovascular risk (DIMERICA study). *Nutrients*. 2016;8(11). doi:10.3390/nu8110680
77. van der Heijden DJ, van Leeuwen MAH, Janssens GN, et al. Body mass index is associated with microvascular endothelial dysfunction in patients with treated metabolic risk factors and suspected coronary artery disease. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(9). doi:10.1161/JAHA.117.006082
78. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension | European Heart Journal | Oxford Academic. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/28/2159/451304>. Accessed May 21, 2020.
79. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *The Lancet*. 2017;389(10085):2226-2237. doi:10.1016/S0140-6736(17)30754-7
80. Thomopoulou C, Paratib G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs-overview and meta-analyses. *Journal of Hypertension*. 2015;33(7):1321-1341. doi:10.1097/HJH.0000000000000614
81. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: Impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation*. 2011;123(15):1611-1621. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983874

82. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(15):1547-1559. doi:10.1056/NEJMoa0801317
83. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(20):1892-1903. doi:10.1056/NEJMoa1303154
84. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: Overview and meta-analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension*. 2017;35(11):2150-2160. doi:10.1097/HJH.0000000000001547
85. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. effects of various classes of antihypertensive drugs - Overview and meta-analyses. *Journal of Hypertension*. 2015;33(2):195-211. doi:10.1097/HJH.0000000000000447
86. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: Antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015;65(5):1041-1046. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021
87. Brown MJ, Williams B, Morant S v., et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): A parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2016;4(2):136-147. doi:10.1016/S2213-8587(15)00377-0
88. Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *American Journal of Hypertension*. 2015;28(12):1453-1463. doi:10.1093/ajh/hpv050
89. Engberink RHGO, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born BJH. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015;65(5):1033-1040. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122
90. Vongpatanasin W. Hydrochlorothiazide is not the most useful nor versatile thiazide diuretic. *Current Opinion in Cardiology*. 2015;30(4):361-365. doi:10.1097/HCO.0000000000000178
91. Engberink RHGO, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born BJH. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015;65(5):1033-1040. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122
92. Saseen JJ, Ghushchyan V, Nair K v. Comparing Clinical Effectiveness and Drug Toxicity With Hydrochlorothiazide and Chlorthalidone Using Two Potency Ratios in a Managed Care Population. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015;17(2):134-140. doi:10.1111/jch.12453
93. Kaplan NM. Indapamide: Is it the better diuretic for hypertension? *Hypertension*. 2015;65(5):983-984. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05138

94. Roush GC, Sica DA. Diuretics for Hypertension: A Review and Update. *American Journal of Hypertension*. 2016;29(10):1130-1137. doi:10.1093/ajh/hpw030
95. Liang W, Ma H, Cao L, Yan W, Yang J. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2017;21(11):2634-2642. doi:10.1111/jcmm.13205
96. Brown MJ, Williams B, Morant S v., et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): A parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2016;4(2):136-147. doi:10.1016/S2213-8587(15)00377-0
97. Stears AJ, Woods SH, Watts MM, et al. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 2012;59(5):934-942. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189381
98. Karnes JH, Gong Y, Arwood MJ, et al. Alteration in fasting glucose after prolonged treatment with a thiazide diuretic. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014;104(3):363-369. doi:10.1016/j.diabres.2014.04.004
99. Ueda S, Morimoto T, Ando SI, et al. A randomised controlled trial for the evaluation of risk for type 2 diabetes in hypertensive patients receiving thiazide diuretics: Diuretics In the Management of Essential hypertension (DIME) study. *BMJ Open*. 2014;4(7). doi:10.1136/bmjopen-2013-004576
100. Akhtar F, Khalid F, Wang H, Zhang D, Gong X. The Effect of Thiazide Diuretics on Blood Lipid Profile in Hypertensive Adults: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2018;10(5). doi:10.7759/cureus.2651
101. 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) - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771844/>. Accessed April 17, 2020.
102. Corrao G, Zambon A, Parodi A, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: A population-based study in Italy. *Journal of Hypertension*. 2008;26(4):819-824. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7
103. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *American Journal of Medicine*. 2009;122(3):290-300. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.038
104. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, et al. Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: A double-blind randomized controlled trial. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(11). doi:10.1161/JAHA.117.006986
105. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(21):2032-2043. doi:10.1056/NEJMoa1600177

106. Musini VM, Lawrence KA, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(4). doi:10.1002/14651858.CD007066.pub3
107. Heran BS, Wong MMY, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;2008(4). doi:10.1002/14651858.CD003822.pub2
108. Heran BS, Wong MMY, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;2008(4). doi:10.1002/14651858.CD003823.pub2
109. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(13):1474-1482. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.058
110. Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: A meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(5):590-600. doi:10.1016/j.jacc.2010.07.053
111. Bönner G, Bakris GL, Sica D, et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Journal of Human Hypertension*. 2013;27(8):479-486. doi:10.1038/jhh.2013.6
112. Ruilope LM. Fixed-Combination Olmesartan/Amlodipine Was Superior to Perindopril + Amlodipine in Reducing Central Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients With Diabetes. *Journal of Clinical Hypertension*. 2016;18(6):528-535. doi:10.1111/jch.12673
113. Omboni S, Malacco E, Mallion JM, Volpe M, Zanchetti A. Twenty-four hour and early morning blood pressure control of olmesartan vs. ramipril in elderly hypertensive patients: Pooled individual data analysis of two randomized, double-blind, parallel-group studies. *Journal of Hypertension*. 2012;30(7):1468-1477. doi:10.1097/HJH.0b013e32835466ac
114. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: Analysis of 354 randomised trials. *British Medical Journal*. 2003;326(7404):1427-1431. doi:10.1136/bmj.326.7404.1427
115. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *American Journal of Medicine*. 2003;115(1):41-46. doi:10.1016/S0002-9343(03)00158-X
116. Xu R, Sun S, Huo Y, et al. Effects of ACEIs versus ARBs on proteinuria or albuminuria in primary hypertension: A meta-Analysis of randomized trials. *Medicine (United States)*. 2015;94(39):e1560. doi:10.1097/MD.0000000000001560
117. Yusuf S. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(3):145-153. doi:10.1056/NEJM200001203420301
118. Furberg CD, Wright JT, Davis BR, et al. 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). *Journal of the American Medical Association*. 2002;288(23):2981-2997. doi:10.1001/jama.288.23.2981
119. Potier L, Roussel R, Elbez Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in high vascular risk. *Heart*. 2017;103(17):1339-1346. doi:10.1136/heartjnl-2016-310705
 120. Li ECK, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;2017(12). doi:10.1002/14651858.CD009096.pub2
 121. Bangalore S, Fakhri R, Toklu B, Ogedegbe G, Weintraub H, Messerli FH. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure? Insights from 254,301 Patients from Randomized Trials. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016;91(1):51-60. doi:10.1016/j.mayocp.2015.10.019
 122. Ricci F, di Castelnuovo A, Savarese G, Perrone Filardi P, de Caterina R. ACE-inhibitors versus angiotensin receptor blockers for prevention of events in cardiovascular patients without heart failure - A network meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2016;217:128-134. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.132
 123. Bangalore S, Kumar S, Messerli FH. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: Deceptive information from the physicians' desk reference. *American Journal of Medicine*. 2010;123(11):1016-1030. doi:10.1016/j.amjmed.2010.06.014
 124. Makani H, Messerli FH, Romero J, et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *American Journal of Cardiology*. 2012;110(3):383-391. doi:10.1016/j.amjcard.2012.03.034
 125. Israili ZH, Dallas Hall W. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: A review of the literature and pathophysiology. *Annals of Internal Medicine*. 1992;117(3):234-242. doi:10.7326/0003-4819-117-3-234
 126. Brown NJ. Recurrent angiotensin-converting enzyme inhibitor--associated angioedema. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1997;278(3):232-233. doi:10.1001/jama.278.3.232
 127. Messerli FH, Nussberger J. Vasoepitidase inhibition and angio-oedema. *Lancet*. 2000;356(9230):608-609. doi:10.1016/S0140-6736(00)02596-4
 128. Agostoni A, Cicardi M, Cugno M, Zingale LC, Gioffré D, Nussberger J. Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Immunopharmacology*. 1999;44(1-2):21-25. doi:10.1016/S0162-3109(99)00107-1
 129. Clinical Profile of Angioedema Associated With Angiotensin Converting-Enzyme Inhibition - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2840522/>. Accessed May 2, 2020.
 130. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: Meta-Analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension*. 2016;34(10):1921-1932. doi:10.1097/HJH.0000000000001052

131. Salam A, Atkins ER, Hsu B, Webster R, Patel A, Rodgers A. Efficacy and safety of triple versus dual combination blood pressure-lowering drug therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Hypertension*. 2019;37(8):1567-1573. doi:10.1097/HJH.0000000000002089
132. Kim SJ, Kwon OD, Han EB, et al. Impact of number of medications and age on adherence to antihypertensive medications: A nationwide population-based study. *Medicine (United States)*. 2019;98(49). doi:10.1097/MD.00000000000017825
133. Adherence to Antihypertensive Medications: Is Prescribing the Right Pill Enough? - PubMed.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25335506/?from_term=antihypertensive+therapy+adherence+number+medications&from_filter=ds1.y_5&from_pos=5. Accessed June 2, 2020.
134. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2006;12(3):239-245. doi:10.18553/jmcp.2006.12.3.239
135. Elliott WJ. Improving outcomes in hypertensive patients: focus on adherence and persistence with antihypertensive therapy. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2009;11(7):376-382. doi:10.1111/j.1751-7176.2009.00138.x

RINGRAZIAMENTI

Aspetti un momento da una vita poi non sai che dire. Un grande classico.

In questi sei anni è cambiato tutto, più di una volta. Sono stati sei anni bellissimi, e ora che sono passati arriva da un lato la consapevolezza della fine, del fatto che ora si apre un altro capitolo e che non ho assolutamente idea di cosa contenga, dall'altro lato c'è solo una grande gratitudine per il tempo che mi è stato dato e per le persone che ho incontrato.

Quindi voglio spendere “dueddue” parole per dire grazie.

Grazie alla mia famiglia: grazie mamma, grazie babbo, grazie Stefania, per avermi dato fiducia da sempre, per avermi permesso di scegliere questo percorso lunghissimo e di portarlo fino alla fine. In questi anni sono cresciuta, sono cambiata, sono diventata altro rispetto a quello che ero. Eppure, rimango convinta che la mela, per quanto soffi forte il vento, non possa cadere lontana dall'albero. Di voi ho questo, di voi questo voglio tenere per sempre: voi avete per me la genuinità, la freschezza del pane. Voi non vi presentate a parole, a conoscervi si impara. Di voi non si potrà mai dire che non si capiscano i vostri pensieri, le vostre intenzioni: voi siete chiari, limpidi. Io questo modo di essere non l'ho più ritrovato negli adulti che ho incontrato, così cauti, così poco diretti e a volte così falsi. La chiarezza, l'onestà, la genuinità che non lascia posto all'ingenuità è quello che mi avete trasmesso e che nessuna scuola di nessun ordine e grado avrebbe potuto insegnarmi. Grazie per questa lezione. Prometto che la porterò sempre con me, nella mia vita personale e professionale.

Grazie ai corollari della mia famiglia per la ricchezza che ci avete portato: grazie Marco, grazie Giampi, grazie Antonella. Grazie alla selva di zie, zii, cugini e cugine che sono stati sempre presenti. Grazie nonno Ivo, perché la tua vita è un esempio per tutta la nostra comunità, perché il passare degli anni ha offuscato la tua vista, ma non il tuo sguardo.

Grazie agli amici che hanno vissuto con me questo tempo: grazie soprattutto a Flavia, Meggy e Totta, che nel tempo hanno condiviso con me lo studio, il cibo, il bere (...), la casa, la vita. Grazie perché siete diventate le mie sorelle, grazie perché con voi ho imparato qualcosa in più sull'amicizia, quella vera.

Grazie perché ci siamo state sempre, grazie perché continueremo a esserci. Grazie per la comunione delle idee, grazie per gli spunti, le riflessioni, le discussioni, le critiche costruttive, i sogni, le lotte, gli aperitivi, le feste.

E poi grazie al MAESTRO Simone, a Carolella, a Carolina, a Zazza. Grazie Enri per tutto quello che abbiamo imparato insieme e tutto quello che mi hai insegnato. Grazie alle persone meravigliose che ho conosciuto durante gli erasmus, hvala Aleksandra, toda Omer, merci à ma famille Toulousaine Babbobà, Vinci, Giuli, Ludo, Michi, Tommy, Matti, Krosty, e grazie alle persone con cui sono partita: Flà, Meg, Totta, Caro, Burro e Fede.

Grazie al dolce souvenir di questi viaggi intorno al mondo che è Alessandro, per essere il mio compagno fidato, per aver condiviso con me questo percorso, per essere stato sempre felice insieme a me. Per la collaborazione e la complicità. Per le sere passate a parlare e bere vino, ad ascoltare musica, ad addormentarci davanti ai film. Per lo sport, che abbiamo riscoperto insieme. Per l'amore e l'amicizia che c'è tra noi, grazie.

Grazie alle persone che mi hanno aiutato in questo lavoro: grazie Andrea, che non compare tra i relatori ma è stato d'importanza assoluta, sebbene lui stesso insista che “gli specializzandi lavorano nell'ombra” un ringraziamento ti è dovuto. Grazie al professor Spannella per l'incredibile quantità e qualità di dati statistici, per le sue insostituibili competenze e per la sua disponibilità. Grazie al professor Sarzani per il progetto, per le sue lezioni e per il suo impegno costante nella prevenzione delle comorbidità e disabilità dell'anziano, che sono impegno per il mantenimento dell'autonomia e della dignità dell'essere umano.

Grazie a tutti i miei insegnanti in aula e in reparto, italiani, serbi, svizzeri e francesi.

Grazie ad ognuno di voi e grazie a tutte le persone che non ho nominato ma che hanno trascorso insieme a me una parte grande o piccola di questo percorso.

Ad maiora!