

Ipertensione nella popolazione generale

Definizione del concetto di ipertensione	3
Definizioni operative di ipertensione	11
Classificazione della pressione arteriosa	11
Prevalenza di ipertensione	13
Incidenza di ipertensione	14
Cause di ipertensione	15
Rischio derivante dall'ipertensione nella popolazione	15
Diagnosi e controllo dell'ipertensione nella popolazione	18
Possibilità di prevenzione	20

L'ipertensione è fonte di sconforto e al tempo stesso di speranza. Sconforto, perché dal punto di vista quantitativo è il principale fattore di rischio di malattie cardiovascolari, sta aumentando in prevalenza ed è scarsamente controllata pressoché ovunque. Speranza, perché la prevenzione è possibile (anche se raramente ottenuta) e perché il trattamento può controllare l'ipertensione in quasi tutti i pazienti, con conseguenti marcate riduzioni di ictus ed eventi cardiaci.

Questo libro è soprattutto dedicato allo studio dell'ipertensione negli Stati Uniti e negli altri Paesi sviluppati, ma dobbiamo ricordare che le malattie vascolari sono le principali cause di morte in tutto il mondo, maggiormente nei Paesi più industrializzati, ma anche in quelli in via di sviluppo (Kearney et al., 2005).

A sua volta, l'ipertensione è, nel complesso, ciò che maggiormente contribuisce al rischio di malattia cardiovascolare. Quando si calcola l'impatto globale dei fattori di rischio noti sul carico totale di malattia, l'ipertensione è seconda solo alla malnutrizione e al sesso a rischio (Ezzati et al., 2003). Di tutti i fattori di rischio di infarto miocardico potenzialmente modificabili in 52 Paesi, l'ipertensione è superata soltanto

dall'abitudine al fumo (Yusuf et al., 2004). Come descritto da Kearney et al. (2005), la prevalenza della ipertensione a livello mondiale è di circa il 26% della popolazione adulta, con marcate differenze da Paese a Paese.

Il secondo elemento che contribuisce al nostro attuale stato di sconforto è la crescente prevalenza di ipertensione osservata nell'indagine in corso su un campione rappresentativo della popolazione degli Stati Uniti (Fields et al., 2004). Secondo quest'analisi, la prevalenza di ipertensione negli Stati Uniti è aumentata da 50 milioni nel 1990 a 65 milioni nel 2000. Questo aumento è soprattutto la conseguenza del fatto che la popolazione sta diventando sempre più anziana e obesa.

Il forte impatto dell'età è stato confermato nei partecipanti al Framingham Heart Study: in quelli che erano normotesi all'età di 55 o 65 anni dopo un follow-up di 20 anni, l'ipertensione si sviluppava in quasi il 90% di coloro che arrivavano a un'età di 75 o 85 anni (Vasan et al., 2002).

L'impatto dell'età e della conseguente maggior prevalenza di ipertensione sulla mortalità per ictus e cardiopatia ischemica (IHD) è stato chiaramente evidenziato da una metanalisi dei dati di più di un milione di soggetti adulti di 61 studi prospettici della Prospective Studies Collaboration (Lewington et al., 2002). Come osservato nella Figura 1-1, il rischio assoluto di mortalità da IHD era aumentato di almeno due volte per ogni decennio di età superiore, con una progressione simile, sia della pressione sistolica, sia di quella diastolica per ogni decade.

Nel momento stesso in cui le popolazioni stanno invecchiando, l'obesità è diventata epidemica negli Stati Uniti (Hedley et al., 2004) e sta aumentando rapidamente, ovunque vi sia aumento dell'urbanizzazione (Yusuf et al., 2001). Con la crescita del peso corporeo di solito aumenta la pressione arteriosa (PA)

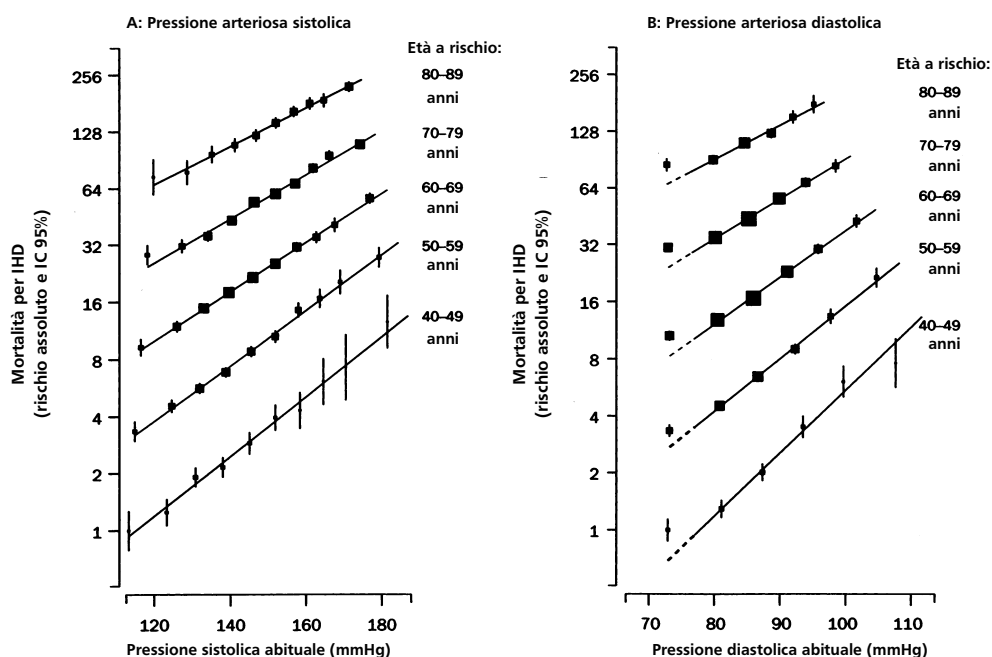


FIGURA 1-1 ● Mortalità per cardiopatia ischemica (IHD) in ciascuna decade di età in rapporto alla pressione arteriosa sistolica abituale (a sinistra) e alla diastolica abituale (a destra) all'inizio della decade. Dati di quasi un milione di adulti di 61 studi prospettici. (Modificata da Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.)

e l'aumentata prevalenza del sovrappeso è probabilmente responsabile della significativa crescita della PA nei bambini e negli adolescenti degli Stati Uniti negli ultimi 12 anni (Muntner et al., 2004).

Il terzo elemento che contribuisce al nostro attuale sconforto è il controllo inadeguato dell'ipertensione, virtualmente ovunque. Secondo alcune inchieste degli anni '90, con un controllo definito da una soglia di 140/90 mmHg, l'obiettivo è stato raggiunto nel 29% degli ipertesi degli Stati Uniti e nel 17% in Canada, ma in meno del 10% in cinque Paesi europei (Inghilterra, Germania, Italia, Spagna e Svezia) (Wolf-Maier et al., 2004). È stato successivamente riscontrato un certo miglioramento nell'incidenza del controllo negli Stati Uniti, ma la percentuale raggiunta era solo del 34% (Chobanian et al., 2003) (Tab. 1-1). Come atteso, percentuali di controllo anche inferiori sono state riportate nei Paesi meno sviluppati, come in Ghana (Cappuccio et al., 2004) e in Paesi più sviluppati, come la Cina e l'Egitto (Whelton et al., 2004). Ma lo scarso controllo in Paesi a elevato standard socioeconomico e accesso generalizzato all'assistenza sanitaria, come la Svezia (Li et al., 2005), è più difficile da comprendere. In particolare, le percentuali di controllo nei soggetti più comunemente coinvolti, gli anziani, sono significativamente inferiori rispetto a quelle degli ipertesi più giovani (Primatesa e Poulter, 2004).

Per questo motivo, lo sconforto sembra giustificato. Esiste però anche la speranza, che comincia con un'impressionante evidenza di riduzione della mortalità da cause cardiovascolari, almeno negli Stati Uniti (Fox et al., 2004) e in Inghilterra (Unal et al., 2004). Invece, per quanto ne sappiamo, il controllo dell'ipertensione ha avuto un ruolo molto limitato nella riduzione della mortalità da coronaropatia in Inghilterra e Galles tra il 1981 e il 2000 (Unal et al., 2004).

Nondimeno, vi è anche speranza riguardo all'ipertensione. È stato riscontrato che la prevenzione primaria è possibile (Whelton et al., 2002), anche se il numero crescente di obesi mette fortemente in dubbio la capacità di raggiungere le necessarie modificazioni dello stile di vita nel mondo odierno, caratterizzato da *fast-food* e ridotta attività fisica. Per questo motivo, sono stati iniziati studi controllati di prevenzione primaria dell'ipertensione con farmaci antipertensivi (Julius et al., 2004).

D'altro canto, la capacità di fornire protezione contro l'ictus e la coronaropatia con la terapia anti ipertensiva nei soggetti affetti da ipertensione è stata documentata in maniera inequivocabile (Turnbull e Blood Pressure Trialists, 2003). Non vi è più molto da discutere sui vantaggi della riduzione della PA, anche se vi sono ancora dubbi su quale sia il modo migliore, dal punto di vista del rapporto costo-bene-

TABELLA 1-1

Trend di consapevolezza, trattamento e controllo della pressione arteriosa elevata (1976-2000)

	National Health and Nutrition Examination Survey, %			
	1976-1980	1988-1991	1991-1994	1990-2000
Consapevolezza	51	73	68	70
Trattamento	31	55	54	59
Controllo	10	29	27	34

Percentuale di adulti di età compresa tra 18 e 74 anni con pressione arteriosa sistolica ≥ 140 mmHg, diastolica ≥ 90 mmHg, o che assumevano terapia antipertensiva, che erano a conoscenza della diagnosi, in trattamento antipertensivo o con pressione arteriosa controllata a meno di 140/90 mmHg.

Adattata da Chobanian et al. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.

ficio, per raggiungerla. Nel frattempo, la scoperta del genoma umano ha fatto sorgere la speranza che la manipolazione o il trasferimento dei geni potesse prevenire l'ipertensione. Al momento attuale, quella speranza sembra estremamente improbabile, al di là di un numero molto piccolo di pazienti affetti dai difetti monogenici sinora identificati.

Complessivamente, però, nel campo dell'ipertensione lo sconforto sembra prevalere sulla speranza. Tuttavia, i responsabili dell'assistenza sanitaria devono, per natura, essere ottimisti e possiamo sperare che l'ansia provocata dall'ipertensione sia una sfida più che un'accettazione della sconfitta. Come riferito da Nolte e McKee (2003), il modo più realistico di misurare la salute a livello di Stato è quello di analizzare la mortalità riconducibile all'assistenza sanitaria. Con questo criterio, gli Stati Uniti si pongono al sedicesimo posto tra i 19 Paesi esaminati. Questa amara constatazione può essere vista come un fallimento del sistema sanitario degli Stati Uniti, estremamente dispendioso e disorganizzato. Io preferisco guardare a questa classifica negativa come a una sfida. L'attuale assistenza sanitaria è inadeguata, compresa ovviamente la gestione dell'ipertensione, ma la possibilità di miglioramento non è mai stata così a portata di mano. La strada verso il miglioramento è stata tracciata: maggior consapevolezza (Mosca et al., 2005) e partecipazione del paziente (Canzanello et al., 2005).

Questo libro riassume e analizza il lavoro di migliaia di studiosi e ricercatori di tutto il mondo, che hanno migliorato le loro conoscenze sui meccanismi che sottostanno all'ipertensione e che hanno fornito terapie sempre più efficaci per il suo controllo. Nonostante i loro continui sforzi, tuttavia, l'ipertensione non sarà mai del tutto sconfitta, perché è una di quel-

le malattie che, utilizzando le parole di un editorialista di *Lancet* (anonimo, 1993):

... ci sta affliggendo dal medioevo e [che] potrebbe in realtà essere la conseguenza dell'accumulo di geni "sfavorevoli" che si manifestano nella seconda metà della vita, e che non possono più essere corretti dalle spinte dell'evoluzione, che agiscono soltanto nella prima metà della vita: dopo la fase riproduttiva, non importa più molto se cresciamo "senza denti, senza occhi, senza gusto e senza niente".

In questo capitolo, sono presi in considerazione i problemi generali dell'ipertensione nella popolazione, ed è definita la malattia, quantificata la sua prevalenza, le sue conseguenze, classificati i suoi tipi e descritto lo stato attuale della ricerca e della terapia. Nella restante parte del libro, queste nozioni generali saranno sviluppate, con considerazioni pratiche su come valutare e trattare l'ipertensione nelle sue varie forme.

DEFINIZIONE DEL CONCETTO DI IPERTENSIONE

Nel paragrafo seguente esamineremo la definizione di ipertensione. Vista l'importanza di questa definizione nel guidare la pratica clinica, dobbiamo discostarci dal nostro attuale obiettivo sulla pressione arteriosa *per se*, per definire la necessità di una terapia attiva. Il livello di PA è di rado, se non mai, l'unico rischio, ma fa quasi sempre parte di un quadro di rischio multifattoriale. Jackson et al. (2005) vanno oltre, sino a raccomandare che "termini come ipertensione (e ipercolesterolemia) siano rimossi dal nostro vocabolario clinico [e] la prossima generazione di medici tratti il rischio, non i fattori di rischio" (Jackson et al., 2005). In maniera analoga, MacMahon et al. (2005) insistono che sia utilizzato per stabilire la necessità di terapia antipertensiva il

grado complessivo di rischio cardiovascolare e non il livello di PA. Osservando come “nonostante una pressione arteriosa non ottimale sia la causa principale di mortalità in tutto il mondo, meno del 40% di questa quota è dovuto all'ipertensione, così com'è attualmente definita”. MacMahon et al. (2005) concludono affermando che “la strada verso il cambiamento è lunga e onerosa. Il mondo richiede programmi completi di prevenzione delle malattie legate alla pressione arteriosa e non solo progetti che riguardino la diagnosi, la classificazione e il trattamento dell'ipertensione”.

Questi esperti hanno indubbiamente ragione e ci ricordano due verità spesso dimenticate. Primo, come Sir George Pickering diceva nel 1972, “non vi è una linea divisoria netta [fra PA normale ed elevata]. La correlazione tra pressione arteriosa e mortalità è quantitativa; quanto più elevata è la pressione, tanto più infausta è la prognosi” (Pickering, 1972).

Secondo, come diceva un altro saggio inglese, Geoffrey Rose, “la definizione operativa di ipertensione è il livello al quale i benefici dell'azione superano quelli dell'astensione” (Rose, 1980). Fortunatamente, una terapia intensiva con farmaci meno nocivi ha ridotto i livelli di pressione e aumentato i vantaggi, riducendo i rischi e i costi della terapia (Tab. 1-2).

Per questo motivo, il nostro obiettivo deve spostarsi da una visione ristretta dell'ipertensione come un determinato livello di PA, a una visione più ampia della PA come parte di un rischio cardiovascolare globale, una parte che può e deve essere trattata se i vantaggi dell'azione superano quelli dell'inazione. Usando le parole di MacMahon et al. (2005): “L'evidenza che deriva da studi randomizzati non fornisce alcun razionale per il mantenimento delle attuali definizioni di ipertensione, soprattutto di quelle a elevato rischio

assoluto di eventi cardiovascolari correlati alla pressione arteriosa. In effetti, le evidenze indicano che qualsiasi definizione che si limiti all'uso della terapia antipertensiva nei soggetti ad alto rischio, ma non ipertesi, li priverebbe di un trattamento potenzialmente salvavita” (MacMahon et al., 2005).

Tuttavia, i medici hanno bisogno di criteri precisi per la diagnosi dell'ipertensione, anche se arbitrari. Considerare un valore di pressione di 138/88 mmHg come normale e non meritevole di trattamento e uno di 140/90 come alterato e degno di trattamento è ovviamente sbagliato, ma la pratica medica (e le assicurazioni) richiede che siano usati criteri precisi per stabilire i bisogni di diagnosi e terapia. La necessità di porre la PA nel contesto del rischio cardiovascolare complessivo è ovvia, ma i medici di solito non prendono in considerazione il rischio (Mosca et al., 2005) e sono spesso incerti su quale sia il modo migliore di stabilire i vantaggi assoluti del trattamento (Jackson et al., 2005).

Rischi dell'astensione: aumentato rischio di malattia cardiovascolare

I rischi legati all'aumento della PA sono stati definiti da indagini epidemiologiche su vasta scala. La Prospective Studies Collaboration (Lewington et al., 2002) ha raccolto nei 958.074 partecipanti di 61 studi prospettici osservazionali dati su pressione arteriosa e mortalità. In un periodo medio di 12 anni vi sono stati 11.960 decessi attribuiti all'ictus; 32.283 attribuiti all'IHD; 10.092 ad altre cause cardiovascolari e 60.797 a cause non vascolari. La mortalità in ciascuna decade di età al momento del decesso era correlata alla pressione abituale stimata all'inizio di quella decade. La

TABELLA 1-2

Fattori coinvolti nel concetto di definizione di ipertensione

Azione	Vantaggi	Rischi e costi
Azione	Riduce il rischio di malattia cardiovascolare, morbilità e morte Riduce gli oneri finanziari degli eventi catastrofici	Comporta i carichi psicologici del “paziente iperteso” Interferisce con la qualità della vita Richiede modificazioni dello stile di vita Aggiunge i rischi degli effetti collaterali della terapia Aggiunge i costi dell'assistenza sanitaria
Astensione	Mantiene il ruolo di “non paziente” Mantiene lo stile e la qualità della vita attuali Evita i rischi degli effetti collaterali della terapia Evita i costi dell'assistenza sanitaria	Aumenta il rischio di malattia cardiovascolare, morbilità e morte Aumenta i costi degli eventi catastrofici

correlazione tra pressione sistolica e diastolica abituali e rischio assoluto di mortalità da IHD è riportata nella Figura 1-1. A partire da un'età compresa tra 40 e 69 anni, ogni aumento di 20 mmHg di PA o di 10 mmHg di pressione diastolica è associato ad aumento di 2 volte di mortalità per IHD e più di 2 volte per ictus. Queste differenze proporzionali di mortalità vascolare sono superiori del 50% nella decade 80-89 anni, rispetto a quella 40-49 anni, ma gli aumenti assoluti annuali di rischio sono notevolmente superiori nell'anziano. Come risulta dalla Figura 1-1, non vi è evidenza di una soglia di PA che non sia direttamente correlata al rischio, sino a valori addirittura di 115/75 mmHg.

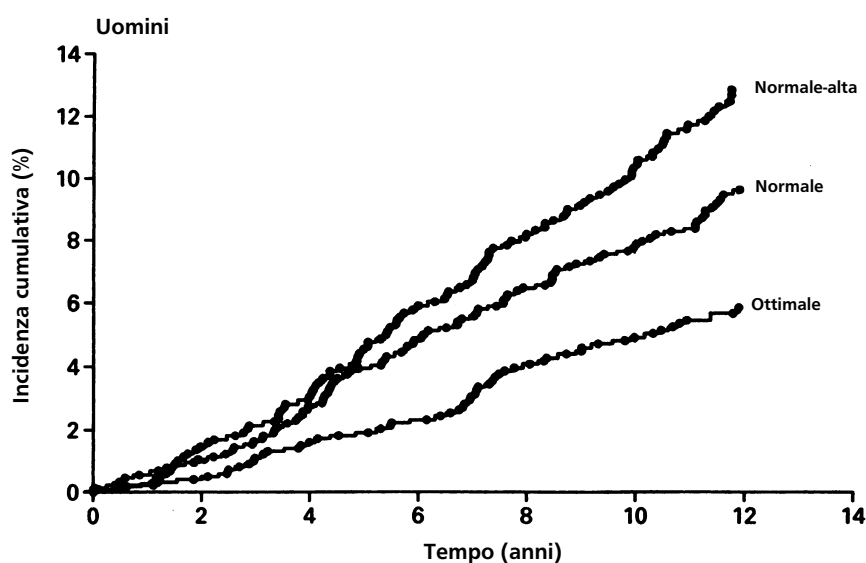
Come concludono gli autori, "non soltanto le analisi attuali confermano che vi sia una correlazione continua con il rischio già nel range normale della pressione arteriosa abituale, ma dimostrano che entro questo range la pressione arteriosa abituale è ancora più nettamente correlata alla mortalità vascolare di quanto non fosse precedentemente ritenuto" e una pressione sistolica abituale più alta di 10 mmHg, o una pressione diastolica abituale più alta di 5 mmHg, correla nel lungo termine con un rischio di morte superiore di circa il 40% per ictus e di circa il 30% per IHD.

Questi dati puntano chiaramente su livelli di PA

inferiori rispetto a quelli abitualmente considerati come indicativi di ipertensione, vale a dire 140/90 mmHg o più. I dati dei partecipanti del Framingham Heart Study, sottoposti a un follow-up molto stretto, confermano un rischio aumentato di malattia cardiovascolare con livelli di PA in precedenza definiti come *normali* (120-129/80-84) o *normali-alti* (130-139/85-89), rispetto a quelli *ottimali* (<120/80) (Vasan et al., 2001b) (Fig. 1-2). I dati di Lewington et al. (2002) e Vasan et al. (2001b) sono alla base della nuova classificazione dei livelli di PA, descritta più avanti in questo capitolo.

Una simile correlazione tra PA e malattie cardiovascolari è stata osservata in otto Paesi asiatici del Pacifico, anche se l'associazione è ancora più forte per ictus e per certi versi inferiore per la malattia coronarica di quella osservata nei Paesi occidentali (Lawes et al., 2003). Alcune di queste differenze di rischio e di livelli pressori possono essere spiegate da fattori ovvi, come le differenze socioeconomiche e il diverso accesso all'assistenza sanitaria (Isaacs e Schroeder, 2004).

Al di là del contributo essenziale della pressione arteriosa *per se* al rischio cardiovascolare, numerose altre associazioni possono influenzarne la correlazione.



Numero a rischio

Ottimale	1005	995	973	962	934	892	454
Normale	1059	1039	1012	982	952	892	520
Normale-alta	903	879	857	819	795	726	441

FIGURA 1-2 ● Incidenza cumulativa di eventi negli uomini arruolati nel Framingham Heart Study con pressione arteriosa iniziale classificata come ottimale (<120/80), normale (120-129/80-84) o normale-alta (130-139/85-89) in un follow-up di 12 anni. (Modificata da Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001b;345:1291-1297.)

Genere e rischio

Alcuni studi sulle donne hanno dimostrato che la tolleranza all'ipertensione è migliore rispetto agli uomini e che vi è una minor mortalità per coronaropatia per ogni stadio di ipertensione (Barrett-Connor, 1997), ma la Prospective Studies Collaboration ha evidenziato che le associazioni specifiche per l'età tra mortalità per IHD e PA erano leggermente superiori nelle donne rispetto agli uomini e concludeva che "per la mortalità totale complessiva il genere è di scarsa rilevanza" (Lewington et al., 2002).

Etnia e rischio

Come mostrato nella Figura 1-3, i neri americani tendono ad avere livelli più elevati di pressione arteriosa rispetto ai non-neri (Hajjar e Kotchen, 2003) e la mortalità globale correlata all'ipertensione è superiore nei neri (Gillum, 1996). Nel Multiple Risk Factor Intervention Trial, che ha arruolato più di 23.000 uomini neri e 325.000 uomini bianchi e li ha seguiti per oltre 10 anni, è stata confermata un'interessante differenza razziale: la mortalità per cardiopatia coronarica (CHD) era inferiore negli uomini neri con diastolica superiore a 90 mmHg rispetto a quelli bianchi (rischio relativo 0,84), ma la mortalità per vasculopatia cerebrale era superiore (rischio relativo 2,0) (Neaton et al., 1989).

Il maggior rischio di ipertensione nei neri indica che in questo gruppo deve essere posta maggior attenzione a livelli anche inferiori di ipertensione, ma sembra che vi siano scarsi motivi per usare criteri differenti nella diagnosi di ipertensione nei neri rispetto ai bianchi. Le particolari caratteristiche della ipertensione nei neri sono discusse in maggior dettaglio nel Capitolo 4.

Il rischio relativo di ipertensione differisce anche negli altri gruppi razziali. In particolare, le incidenze di ipertensione negli ispanici di origine messicana degli Stati Uniti sono inferiori a quelle dei bianchi

(Lorenzo et al., 2002). Nonostante la maggior prevalenza di obesità e diabete, gli ispanici degli Stati Uniti hanno meno malattie cardiovascolari rispetto ai bianchi (Ramirez, 1996).

Età e rischio: gli anziani

Il numero di persone con più di 65 anni sta rapidamente aumentando e, in meno di trent'anni, un abitante su cinque degli Stati Uniti avrà un'età >65 anni (Spillman e Lubitz, 2000). La pressione sistolica aumenta progressivamente con l'età (Burt et al., 1995) e i soggetti anziani con ipertensione sono a maggior rischio di malattie cardiovascolari (Fig. 1-4).

Pressione differenziale

Come si può osservare nella Figura 1-4, i livelli di sistolica aumentano progressivamente con l'età, mentre quelli di diastolica tipicamente cominciano a scendere dopo i 50 anni (Burt et al., 1995). Entrambe queste variazioni riflettono l'aumento della rigidità aortica e della velocità dell'onda sfingica, con un ritorno più rapido delle onde riflesse (Asmar et al., 2001), come descritto in maggior dettaglio nel Capitolo 3. Non sorprende che il progressivo aumento della pressione differenziale sia un indice prognostico di rischio cardiovascolare, dal momento che sia questo aumento, sia gran parte del rischio derivano dalla stessa patologia: aterosclerosi e arteriosclerosi (de Simone et al., 2005).

La consapevolezza della natura critica dell'aumento della pressione differenziale è cominciata alla fine degli anni '80 (Darne et al., 1989) ma, come ha sottolineato Swales (2000), il rischio dell'aumento dei valori di sistolica nell'anziano era in realtà noto sin dai primi anni del Novecento. Per qualche oscuro motivo, gran parte dei rischi dell'ipertensione era stata poi successivamente attribuita a livelli più elevati di diastolica, tipicamente osservati nei soggetti più giovani. Dall'inizio degli anni '20 fino alla metà

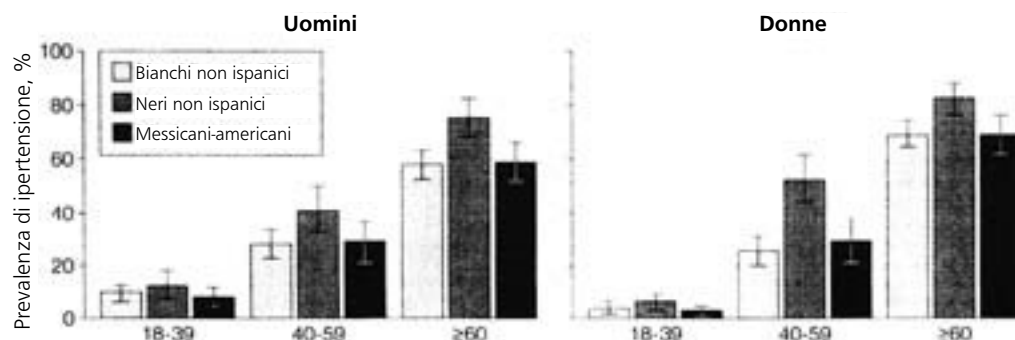


FIGURA 1-3 ● Prevalenza di ipertensione nei 5448 adulti arruolati nell'indagine NHANES 1999-2000 classificata per razza/etnia, età e genere. Dati pesati sulla popolazione degli Stati Uniti. (Modificata da Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003;290:199-206.)

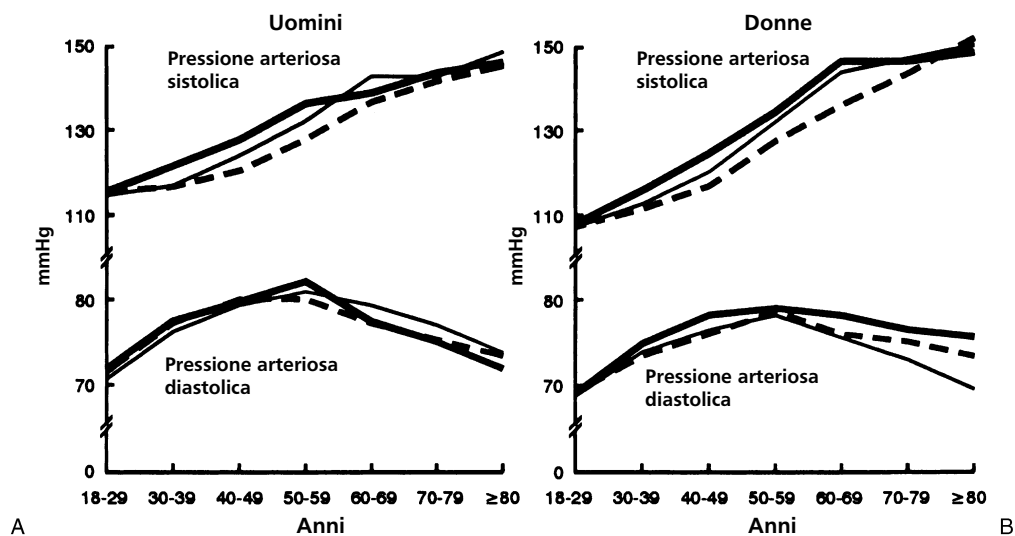


FIGURA 1-4 ● Pressioni arteriose medie sistolica e diastolica per età e razza o etnia di uomini e donne degli Stati Uniti ≥ 18 anni. Linea continua spessa, neri non ispanici; linea tratteggiata, bianchi non ispanici; linea continua sottile, messicani-americani. Dati dell'indagine NHANES III. (Modificata da Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the U.S. adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305-313.)

degli anni '80, i livelli di diastolica hanno "dominato" (Ramsay e Waller, 1986), anche se il Framingham aveva dimostrato nel 1981 il maggior valore predittivo dei livelli di sistolica per le complicanze cardiovascolari (Kannel et al., 1971). Attualmente, i livelli di sistolica sono ritenuti di gran lunga un miglior predittore di malattia cardiovascolare nei soggetti con età superiore a 50 anni, tanto che alcuni dubitano che a partire da questa età valga la pena misurare i livelli di diastolica (Beevers, 2004).

Vi è disaccordo, tuttavia, sul valore relativo dei livelli di sistolica e diastolica rispetto a quelli della differenziale. L'importante Prospective Studies Collaboration ha dimostrato che, nei soggetti di età compresa tra 40 e 89 anni, la sistolica era leggermente più predittiva di mortalità per IHD rispetto alla diastolica, ma la differenziale era molto meno predittiva di entrambe (Lewington et al., 2002). Invece, i ricercatori del Framingham Heart Study hanno osservato che la pressione differenziale è più predittiva del rischio di IHD della sistolica (Franklin et al., 2003), come pure del rischio di scompenso cardiaco congestizio (Haider et al., 2003). Questi autori e altri esperti epidemiologi cardiovascolari sono arrivati a raccomandare la differenziale invece della sistolica nel punteggio del rischio di Framingham nei soggetti di mezz'età e in quelli più anziani (Nawrot et al., 2004).

Tuttavia, l'uso della pressione differenziale in tutti i gruppi di età sarebbe problematico. Nei partecipanti dello studio Framingham è stato osservato con l'aumentare dell'età un graduale spostamento dalle

pressioni diastolica e sistolica verso la pressione differenziale come predittori di rischio coronarico (Franklin et al., 2001b). A un'età < 50 anni, la pressione diastolica era il predittore più importante di rischio di CHD. A partire da un'età compresa tra 50 e 59 anni, i tre indici erano sovrapponibili. A partire dai 60 anni, la diastolica era inversamente proporzionale al rischio, tanto che da allora la pressione differenziale è diventata superiore alla sistolica.

Analoghi discordanti risultati sono stati riscontrati in altri studi osservazionali, compresi il follow-up di 22 anni dei 340.815 uomini del Multiple Risk Factor Intervention Trial (Domanski et al., 2002) e quello di 15 anni dei 7830 partecipanti della seconda indagine NHANES (Pastor-Barriuso et al., 2003). Per questo motivo, come concludono Pastor-Barriuso et al., "la complessità dell'associazione tra pressione differenziale e mortalità ne scoraggia l'impiego per decisioni prognostiche o terapeutiche".

Ipertensione sistolica isolata

Come riportato nella Figura 1-4, gran parte dell'ipertensione dopo i 50 anni è costituita da ipertensione sistolica isolata (ISH), con una diastolica inferiore a 90 mmHg. In un'analisi basata sui dati del NHANES III, Franklin et al. (2001a) hanno riscontrato che l'ISH era la diagnosi del 65% dei casi di ipertensione non controllata osservata nell'intera popolazione e dell'80% dei pazienti di età superiore a 50 anni. Si dovrebbe notare che, a differenza di alcuni rapporti che definiscono l'ISH come una pressione sistolica

≥160 mmHg, Franklin et al. (2001a) usano appropriatamente ≥140.

L'ISH è associata a maggior morbilità e mortalità per coronaropatia e ictus nei pazienti con 94 anni di età (Kannel, 2000a). Tuttavia, dal momento che i pazienti più anziani sviluppano malattie cardiovascolari e la funzione della pompa cardiaca si riduce, i livelli di sistolica spesso scendono e compare una curva di mortalità cardiovascolare a U; la mortalità aumenta sia in quelli con pressione sistolica <120 mmHg, sia in quelli con pressione sistolica >140 mmHg. Analogamente, la mortalità è superiore in quelli di età ≥85 anni se la pressione sistolica è <125 o la diastolica è <65, entrambe indicative di una condizione clinica compromessa (Boshuizen et al., 1998).

Iperensione diastolica isolata

In soggetti di età inferiore a 45 anni, l'ISH è eccezionalmente rara, ma quella diastolica isolata (IDH), vale a dire sistolica <140 mmHg e diastolica ≥90 mmHg, può essere evidenziata nel 10% o più dei casi (Strandberg et al., 2002). In 346 soggetti con IDH seguiti per oltre 32 anni non è stato osservato alcun aumento di mortalità cardiovascolare, mentre era aumentata di 2,7 volte in quelli con aumenti combinati di sistolica e diastolica (Strandberg et al., 2002).

Altri studi hanno osservato un'analoga mancanza di aumento di rischio di IHD, portando Pickering (2003) a concludere che "al momento attuale sembra ragionevole non prescrivere un trattamento antipertensivo nei soggetti con [IDH]".

Rischio relativo versus assoluto

I rischi di una PA elevata sono spesso presentati come relativi rispetto a quelli osservati con livelli inferiori di PA. Questo modo di guardare al rischio tende a esagerarne l'importanza, come descritto nel Capitolo 5, dove sono discussi i vantaggi della terapia e della decisione del trattamento. Per ora, dovrebbe essere sufficiente un solo esempio. Come si osserva nella Figura 1-5, quando sono state esaminate le correlazioni tra vari livelli di PA e rischio di avere un ictus in 450.000 pazienti seguiti da 5 a 30 anni, è emerso un chiaro aumento del rischio di ictus con l'aumentare dei livelli di pressione diastolica (Prospective Studies Collaboration, 1995). In termini relativi, l'aumento di rischio era molto maggiore nel gruppo di soggetti più giovani (età <45 anni) e cresceva da 0,2 a 1,9, cioè quasi 10 volte di più, rispetto all'aumento di meno di 2 volte nel gruppo di soggetti più anziani (da 10,0 a 18,4). È ovvio che il rischio assoluto è molto maggiore nell'anziano, con l'8,4% (18,4 meno 10) in più che va incontro a ictus con pressione diastolica più elevata, ma soltanto l'1,7% (1,9 meno 0,2) in più nei soggetti giovani. L'importanza di questo maggior rischio nel giovane con valori più elevati di PA non dovrebbe essere ignorata ma,

CLINICA DELL'IPERTENSIONE

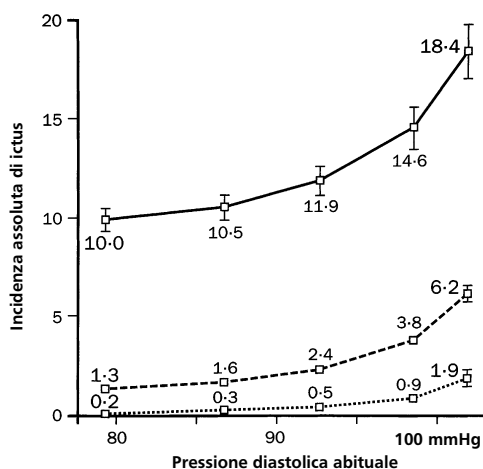


FIGURA 1-5 ● Rischi assoluti di ictus per età e pressione diastolica abituale in 45 studi prospettici osservazionali che hanno coinvolto 450.000 soggetti con 5-30 anni di follow-up in cui 13.397 partecipanti hanno avuto un ictus. Linea punteggiata, <45 anni; linea tratteggiata, 45-65 anni; linea continua, ≥65 anni. (Modificata da Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995;346:1647-1653.)

quando si deve applicare la statistica epidemiologica ai singoli pazienti, sembra più adeguato l'uso della variazione minore di rischio assoluto anziché quello della variazione più ampia di rischio relativo.

La distinzione tra i rischi per la popolazione e quelli per il singolo soggetto è importante. Nella popolazione generale il rischio aumenta chiaramente a ogni aumento di PA e i livelli di PA che sono accompagnati da rischi significativamente aumentati dovrebbero essere definiti *alti*. Come osservato da Stamler et al. (1993), "la maggior parte delle persone di età uguale o superiore a 35 anni ha valori di pressione al di sopra di quelli ritenuti ottimali (<120/<80 mmHg); per questo motivo, è a maggior rischio di CVD [malattia cardiovascolare], cioè, il problema della PA coinvolge gran parte della popolazione, non soltanto la consistente minoranza con ipertensione clinica". Invece, nel singolo paziente, il rischio assoluto che deriva da valori pressori lievemente elevati può essere abbastanza piccolo. Per questo motivo, come precedentemente osservato, per definire il rischio e, ancora più importante, per stabilire la necessità di avviare la terapia, dovrebbe essere usato qualcosa di più del solo livello di PA (Jackson et al., 2005).

Vantaggi dell'intervento: riduzione del rischio di malattie cardiovascolari

Passiamo ora al vantaggio principale elencato nella Tabella 1-2, che riguarda il concetto di definizione

dell'ipertensione, vale a dire a che livello è possibile dimostrare un vantaggio di riduzione delle malattie cardiovascolari abbassando la PA. L'inclusione di questo fattore presuppone il fatto che non sia utile – e come vedremo, potenzialmente dannoso – etichettare una persona come ipertesa, se non si fa nulla per ridurre la pressione.

Pressione arteriosa naturale versus indotta dal trattamento

Prima di procedere, è indispensabile una precisazione. Come già ricordato, i soggetti con PA bassa non sottoposti a terapia antipertensiva vanno incontro a un numero minore di malattie cardiovascolari. Tuttavia, il fatto non può essere usato come evidenza a sostegno di un vantaggio della terapia, dal momento che una PA naturalmente bassa può offrire un livello di protezione non fornito da una pressione ugualmente bassa che derivi dalla terapia antipertensiva.

Le evidenze disponibili supportano questa ipotesi: morbilità e mortalità, soprattutto quelle da malattia coronarica, continuano a essere elevate in molti pazienti a rischio relativamente basso, sottoposti a trattamento con farmaci antipertensivi, rispetto ai soggetti non trattati, a parità di livello di PA. Questo può essere evidenziato in studi di follow-up di numerose casistiche (Andersson et al., 1998; Clausen e Jensen, 1992; Thürmer et al., 1994). Anche questo aspetto sarà discusso in maggiore dettaglio nel Capitolo 5, ma anticipiamo qui parte delle evidenze.

La mortalità da tutte le cause e da cause cardiovascolari osservata in 7 studi randomizzati di pazienti di mezza età con pressione diastolica compresa tra 90 e 114 mmHg si riduceva nella metà trattata negli studi in cui la popolazione era a rischio abbastanza elevato, definito da una mortalità da tutte le cause superiore a 6 per 1000 anni-paziente nella popolazione non trattata (Hoes et al., 1995). Invece, negli studi che coinvolgevano pazienti che al momento basale avevano un livello di rischio inferiore, quelli che erano trattati avevano mortalità *più elevate* rispetto ai gruppi non trattati.

Questi dati inquietanti non dovrebbero essere presi come evidenza contro l'impiego dei farmaci antipertensivi. Essi non contrastano in alcun modo con la protezione dalle complicanze cardiovascolari ottenuta con una riduzione farmacologica efficace della PA nei pazienti a rischio, ma indicano semplicemente che la protezione può non essere costante o uniforme per uno o più dei seguenti motivi: (a) è stata ottenuta solo una riduzione parziale della PA; (b) può essere presente un danno ipertensivo irreversibile; (c) possono non essere migliorati altri fattori di rischio che accompagnano l'ipertensione e (d) possono esservi danni derivanti dall'uso di alcuni farmaci, in particolare con le dosi elevate di diuretici utilizzate nei primi stu-

TABELLA 1-3

Razionale della riduzione della pressione arteriosa elevata

1. La morbilità e la mortalità che derivano dalle malattie cardiovascolari sono direttamente correlate al livello di pressione arteriosa.
2. La pressione arteriosa aumenta di più se i valori sono già elevati.
3. Nell'uomo vi è un minor danno vascolare se la pressione arteriosa è più bassa: prima della coartazione, oltre la stenosi renovascolare e nel circolo polmonare.
4. Nell'animale da esperimento la riduzione della pressione arteriosa ha dimostrato di proteggere il sistema vascolare.
5. La terapia antipertensiva riduce la malattia cardiovascolare e la mortalità.

di riportati da Hoes et al. (1995). Quale che sia la spiegazione, i dati documentano una differenza tra i livelli naturali di PA e quelli indotti.

In contrasto con questi dati, solide evidenze sperimentali, epidemiologiche e cliniche indicano che la riduzione dei livelli elevati di PA è vantaggiosa, soprattutto nei pazienti ad alto rischio (Turnbull e Blood Pressure Lowering, 2003).

Razionale per ridurre la pressione arteriosa elevata

La Tabella 1-3 riporta il razionale per ridurre la PA elevata. La riduzione delle malattie cardiovascolari e della loro mortalità (elencate per ultime nella Tabella) è stata utilizzata come motivo principale per iniziare la terapia antipertensiva, ma non sono disponibili dati che documentino il livello di PA in cui la terapia diventa necessaria nella maggior parte dei casi.

Negli ultimi 40 anni gli studi terapeutici controllati hanno coinvolto pazienti con livelli di diastolica fino a 90 mmHg. Le analisi dettagliate di questi studi sono presentate nel Capitolo 5. Per ora è sufficiente affermare che la protezione dalla malattia cardiovascolare è stata documentata indiscutibilmente a una riduzione dei livelli di diastolica che comincia a livelli ≥ 95 mmHg, ma continua a esserci disaccordo sul fatto che vi sia stata protezione in quelli con pressione diastolica ≥ 90 mmHg, che sono per altri versi a basso rischio. Analogamente, è stata documentata una protezione nell'ISH dell'anziano con sistolica ≥ 160 mmHg, ma non vi sono dati sulla grande popolazione di anziani con pressioni comprese tra 140 e 160 mmHg. Per questo motivo, gli esperti non hanno raggiunto un accordo sul livello minimo di pressione al quale dovrebbe essere iniziato il trattamento farmacologico.

Questi contrasti hanno sottolineato la necessità di

non considerare soltanto i livelli di PA nel prendere le decisioni. Come riportato nel Capitolo 5, altri fattori di rischio, il danno degli organi bersaglio e la malattia cardiovascolare sintomatica permettono di stabilire in maniera più razionale quelli che sono da trattare.

Prevenzione della progressione dell'ipertensione

Un altro vantaggio dell'intervento è la prevenzione della progressione dell'ipertensione, che dovrebbe essere vista come un surrogato per ridurre il rischio di malattia cardiovascolare. Le evidenze di questo vantaggio sono forti, basate su dati di numerosi studi clinici, randomizzati, controllati con placebo. In questi studi, il numero di pazienti la cui ipertensione è progredita da un grado iniziale meno grave a un'ipertensione più severa, definita da valori $>200/110$ mmHg, passava da 95 pazienti su 13.389 in trattamento attivo a 1493 su 13.342 in trattamento con placebo (Moser e Hebert, 1996).

Rischi e costi dell'intervento

La decisione di etichettare una persona come ipertesa e di iniziare il trattamento comporta il riconoscimento del ruolo del paziente, della modificazione dello stile di vita, della possibile interferenza con la qualità della vita, dei rischi di effetti collaterali biochimici della terapia e dei costi economici. Come sarà evidenziato nel prossimo capitolo, la diagnosi non dovrebbe basarsi su una o poche misurazioni della pressione, poiché spesso all'inizio vi è un effetto "camice bianco", che in genere scompare dopo poche settimane.

Ruolo del paziente e del peggioramento della qualità della vita

Etichettare semplicemente una persona come ipertesa può causare effetti negativi e innescare un'iperattività del sistema nervoso simpatico, sufficiente a modificare i parametri emodinamici (Rostrup et al., 1991). I soggetti che sanno di essere ipertesi possono sviluppare uno stato di ansia in quanto portatori di una "assassina silenziosa" e, di conseguenza, manifestare numerosi sintomi (Kaplan, 1997). Gli effetti avversi dell'etichettamento sono stati identificati in uno studio basato su una popolazione di 466 soggetti spagnoli, sottoposti a un'accurata valutazione dello stato di PA e di qualità della vita correlata alla salute (QOL) con la SF-36 Health Survey (Mena-Martin et al., 2003). I pazienti con ipertensione nota avevano indici di QOL, riguardanti le prestazioni fisiche, lo stato generale di salute, la vitalità e l'igiene mentale, significativamente peggiori rispetto a soggetti ipertesi con livelli simili di pressione arteriosa, ma non consapevoli del loro stato. Le misure di QOL erano analoghe negli ipertesi inconsapevoli e nei normotesi. Fortunatamente, i sog-

getti ipertesi che ricevono consigli adeguati e applicano fedelmente i moderni sistemi terapeutici non hanno di solito alcun danno e possono avere un miglioramento degli indici complessivi di QOL (Degl'Innocenti et al., 2004; Grimm et al., 1997).

Rischi degli effetti collaterali biochimici della terapia

I rischi biochimici hanno minori probabilità di essere percepiti dal paziente, rispetto alle interferenze con la QOL, ma in realtà possono essere addirittura più pericolosi. Questi rischi sono discussi in dettaglio nel Capitolo 6. Per ora, ne ricorderemo soltanto due: la ipopotassiemia, che si sviluppa nel 5-20% dei pazienti trattati con diuretici, e l'aumento dei livelli ematici di trigliceridi e glucosio, che possono complicare l'impiego dei β -bloccanti.

Panoramica sui rischi e sui benefici

Ovviamente, nella definizione del livello di PA sono coinvolti molti aspetti, che contribuiscono a un livello di rischio sufficiente a porre la diagnosi di ipertensione e a indurre al trattamento, nonostante i potenziali inconvenienti di una terapia adeguata. L'analisi di Brett sugli aspetti riguardanti il fattore di rischio *intervento* (1984) definisce chiaramente il problema:

Il fattore di rischio *intervento* è di solito accettato nella speranza di un guadagno a lungo termine di sopravvivenza o qualità della vita. Sfortunatamente, vi è spesso uno scotto da pagare (come il disagio, il costo, gli effetti collaterali) e nell'immediato deve essere sacrificato qualcosa. Questo conflitto tra vantaggi e svantaggi non è necessariamente risolto dal ricorso ad affermazioni di deontologia medica ed è sottolineato dal fatto che molti soggetti a rischio sono asintomatici. Soprattutto quando si tratta di proporre la terapia farmacologica, il medico non può garantire che una persona asintomatica si senta meglio; anzi, può addirittura farla star peggio, dal momento che la maggior parte dei farmaci ha un certo bagaglio di effetti collaterali. Ma come dovrebbero essere quantificati gli effetti collaterali su un foglio di bilancio del vantaggio netto del farmaco? Se un farmaco antipertensivo efficace provoca impotenza in un paziente, quanti mesi o anni di sopravvivenza potenzialmente aumentata rendono accettabile l'effetto collaterale? Non vi è ovviamente alcuna risposta preconstituita; inoltre, dichiarazioni di principio, come "tutti i pazienti con ipertensione lieve asintomatica devono essere trattati" sono inopportune, anche se fosse chiaramente dimostrato che il trattamento riduce la mortalità e la morbidità.

D'altro canto, come riportato nelle Figure 1-1 e 1-2, i rischi correlati alla PA sono direttamente legati al livello, e crescono progressivamente a ogni suo aumento. Per questo motivo, è stato dichiarato che, con i farmaci antipertensivi attualmente disponibili, che

hanno scarsi o nulli effetti collaterali, si dovrebbe procedere alla terapia anche con livelli di pressione <140/90 mmHg, per prevenire sia la progressione della PA, sia i danni degli organi bersaglio che si manifestano a livelli "normali-alti" (Julius, 2000). Julius e collaboratori stanno conducendo in questi pazienti uno studio controllato con placebo versus terapia con un farmaco attivo, nel tentativo di provare il principio che la terapia farmacologica può prevenire, o almeno ritardare, la progressione (Julius et al., 2004).

Un approccio ancora più audace alla prevenzione delle conseguenze cardiovascolari dell'ipertensione è stato proposto dagli epidemiologi inglesi Wald e Law (2003), che raccomandano la "Polypill", composta da basse dosi di statina, diuretico, ACE-inibitore, β -bloccante, acido folico e aspirina, da somministrare a tutti i soggetti a partire dai 55 anni in su e in tutti quelli con malattia cardiovascolare in atto, indipendentemente dai livelli pretrattamento di colesterolo o PA. Wald e Law concludono che in questo modo l'uso della Polypill ridurrebbe dell'88% gli eventi IHD e dell'80% quelli di ictus, un terzo dei pazienti ne trarrebbe beneficio e guadagnerebbe mediamente 11 anni di vita liberi da IHD o ictus, con un'incidenza di effetti collaterali nell'8-15% dei casi, a seconda della formulazione esatta.

A un'analisi superficiale questo intervento ad ampio raggio sembra basato sul buon senso tradizionale, ma può metterci molto più tempo del nostro attuale cauto approccio a gradini. In effetti, questa Polypill fornisce tutti i farmaci ritenuti necessari in un "approccio pratico e basato sull'evidenza alla riduzione del rischio della malattia cardiovascolare" oltre a cessazione del fumo, dieta, controllo del peso e attività fisica (Gluckman et al., 2004). Il valore protettivo di tre componenti su cinque – aspirina, statina e β -bloccante (ma non ACE-inibitore) – è stato confermato nei pazienti con IHD documentata (Hippisley-Cox e Coupland, 2005). Non è stato ancora però definitivamente chiarito se quest'associazione fornisca una prevenzione primaria.

Una proposta diversa è stata fatta da un altro gruppo di ricercatori – il Polymeal (pasto multiplo) – forse meno audace della Polypill, ma certamente più pittoresco (Franco et al., 2004). Il Polymeal offre una riduzione della CVD $\geq 75\%$, se si sommano le riduzioni pubblicate del rischio di CVD ottenute con ciascuno dei suoi componenti individuali:

• Vino, 150 ml/die	32%
• Pesce, 114 g 4 volte/settimana	14%
• Cioccolato fondente, 100 g/die	21%
• Frutta e verdura, 400 g/die	21%
• Aglio, 2,7 g/die	25%
• Mandorle, 68 g/die	12%
Effetto combinato	= 76%

TABELLA 1-4

Variazione della classificazione della pressione arteriosa

Classi JNC-6	PAS/PAD	Classi JNC-7
Ottimale	< 120/80	→ Normale
Normale	120-129/80-84	} Preipertensione
Borderline	130-139/85-89	
Ipertensione	$\geq 140/90$	→ Ipertensione
Stadio 1	140-159/90-99	→ Stadio 1
Stadio 2	160-179/100-109	} Stadio 2
Stadio 3	$\geq 180/110$	

Fonti: Sesto rapporto del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-2446.

Settimo rapporto del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003;289:2560-2572.

Nelle successive lettere agli editori del *British Medical Journal* è stato affermato che questa dieta, soprattutto il cioccolato, poteva alleviare l'impotenza e la depressione. Che sia questa la prossima Atkins? Come affermano gli editori del *British Medical Journal*, "trovare la felicità in uno stile di vita frugale e attivo può far risparmiare un futuro di pillole e ipocondria" (Franco et al., 2004). Su questo sono d'accordo anch'io.

DEFINIZIONI OPERATIVE DI IPERTENSIONE

Criteri del Seventh Joint National Committee

Come riportato nelle Figure 1-1 e 1-2, il rapporto del Seventh Joint National Committee (JNC-7) ha introdotto una nuova classificazione – preipertensione – nei soggetti in cui i valori di PA vanno da 120 a 139 mmHg di sistolica e/o da 80 a 89 di diastolica, rispetto alla classificazione di questi livelli come "normali" e "normali-alti" del JNC-6 (Chobanian et al., 2003) (Tab. 1-4). Inoltre, i precedenti stadi 2 e 3 sono stati riuniti in una singola classe di stadio 2, visto che il trattamento dei pazienti con PA >160/100 mmHg è simile.

CLASSIFICAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

Preipertensione

Il rapporto del JNC-7 (Chobanian et al., 2003) afferma:

La preipertensione non è una classe di malattia. È piuttosto una definizione scelta per identificare i

soggetti ad alto rischio di sviluppare ipertensione, cosicché pazienti e medici sono avvertiti di questo rischio e incoraggiati a intervenire e a prevenire o rallentare lo sviluppo della malattia. I soggetti preipertesi non sono candidati alla terapia farmacologica per il loro livello di PA, ma dovrebbero essere caldamente e chiaramente consigliati di praticare modificazioni dello stile di vita per ridurre il rischio di sviluppare ipertensione in futuro... Inoltre, i soggetti con preipertensione che hanno anche diabete o malattia renale dovrebbero essere considerati candidati a una terapia farmacologica appropriata, se il tentativo di modificare lo stile di vita non riesce a ridurre la PA a 130/80 mmHg o meno... L'obiettivo nei soggetti con preipertensione e assenza di indicazioni forti è quello di ridurre la PA alla norma con modificazione dello stile di vita e prevenire l'aumento progressivo della PA utilizzando le modificazioni raccomandate dello stile di vita.

Le linee guida europee (Guidelines Committee, 2003), quelle della World Health Organization-International Society of Hypertension (WHO/ISH Writing Group, 2003) e delle British Hypertension Societies (Williams et al., 2004) continuano a classificare la PA <140/90, come faceva il JNC-6, in normale e normale-alta. Tuttavia, la classificazione del JNC-7 sembra adeguata, riconoscendo il rischio significativamente aumentato dei pazienti con livelli superiori a quelli ottimali. Dal momento che per ogni aumento di PA di 20/10 mmHg il rischio di CVD raddoppia, un livello di 135/85, con un grado di rischio doppio, è meglio definito come preipertensione piuttosto che normale-alto.

Non sorprende che, considerando la curva a campana della PA nella popolazione adulta degli Stati Uniti (Fig. 1-6), il numero di soggetti con preipertensione sia ancora maggiore di quello dei soggetti con ipertensione, 31% (o 63 milioni) versus 29% (o 59 milioni) della popolazione adulta (Greenlund et al., 2004; Wang e Wang, 2004).

Dovrebbe esser ricordato che – nonostante una inequivocabile richiesta di modificazione dello stile di vita per favorire la salute e nessun farmaco antipertensivo in questi preipertesi (a meno che abbiano un'indicazione importante, come il diabete o l'insufficienza renale) – l'etichetta di preipertensione potrebbe provocare uno stato ansioso e il ricorso prematuro ai farmaci che non è stato ancora dimostrato siano protettivi a livelli così bassi di aumento di PA. Gli americani sono felici di assumere pillole e i medici spesso si adeguano alle loro richieste anche quando ne sanno di più. Così, il tempo ce lo dirà, gli americani sono troppo veloci o nel resto del mondo troppo lenti?

Ipertensione sistolica nell'anziano

In vista dei rischi precedentemente osservati con gli aumenti isolati di sistolica, il JNC-7 raccomanda che la presenza di una diastolica <90 mmHg e di una sistolica ≥ 140 mmHg sia classificata come ISH. I rischi di questi aumenti di sistolica nell'anziano sono stati chiaramente identificati (Franklin et al., 2001b), ma l'utilità della terapia nel ridurre i livelli di sistolica tra 140 e 160 mmHg nell'anziano non è stata ben documentata.

Ipertensione nell'età infantile

Nei bambini, il JNC-7 usa la definizione del *Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children* (1996), che identifica come *ipertensione significativa* una PA persistentemente $\geq 90^{\circ}$ percentile per l'età e l'altezza. L'ipertensione del bambino è trattata nel Capitolo 16, in cui sono fornite le linee guida più recenti.

Ipertensione labile

Da quando si sono iniziati a registrare i valori ambulatoriali, è apparsa evidente la variabilità della PA virtualmente in tutti i pazienti (Capitolo 2). Con questi presupposti, il termine *labile* è inutile e privo di significato.

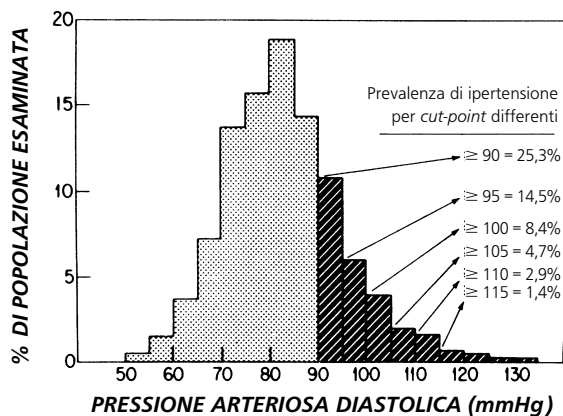


FIGURA 1-6 ● Distribuzione della frequenza di pressione arteriosa diastolica misurata durante la visita domiciliare (n = 158.906, di età compresa tra 30 e 69 anni). (Per gentile concessione dell'Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. The hypertension Detection and Follow-up Program. A progress report. *Circ Res* 1977;40(Suppl 1):1106-1109.)

Ipertensione borderline

Può essere utilizzato il termine *borderline* per descrivere un'ipertensione i cui valori salgono solo occasionalmente oltre i 140/90 mmHg. È probabile che PA stabilmente elevate si sviluppino più in questi pazienti che in quelli con letture sostanzialmente normali. Tuttavia, questa progressione non è per nulla certa. In uno studio su un gruppo a basso rischio, particolarmente adatto, di cadetti dell'aeronautica con pressioni *borderline*, solo il 12% sviluppava ipertensione stabile nei successivi 20 anni (Madsen e Buch, 1971). Nondimeno, i soggetti con pressioni *borderline* tendono ad avere modificazioni emodinamiche indicative di ipertensione precoce e gradi maggiori di altri fattori di rischio cardiovascolare, come peso corporeo più elevato, dislipidemia e livelli alterati di insulina plasmatica (Julius et al., 1990) e dovrebbero quindi essere seguiti più da vicino e invitati a modificare lo stile di vita.

PREVALENZA DI IPERTENSIONE

Come precedentemente osservato, la prevalenza di ipertensione sta aumentando in tutto il mondo, a causa della maggiore longevità e dell'aumento dell'obesità, dovuto a maggior consumo di *fast-food* e minore attività fisica.

Prevalenza nella popolazione adulta degli Stati Uniti

Le migliori fonti di dati della popolazione degli Stati Uniti sono gli studi NHANES già ricordati, che hanno esaminato un ampio campione rappresentativo della popolazione adulta degli Stati Uniti di età ≥ 18 anni approssimativamente ogni 10 anni. Sfortunatamente, differenze metodologiche fra le indagini hanno portato a stime variabili della prevalenza di ipertensione.

La presenza di ipertensione è stata definita dalle NHANES come una sistolica misurata ≥ 140 mmHg o una diastolica misurata ≥ 90 mmHg o la prescrizione di una terapia antipertensiva o un accertamento in almeno due o tre occasioni di valori pressori elevati. Il numero complessivo degli adulti degli Stati Uniti con ipertensione definita da questi criteri si riduceva da circa 58 milioni durante il periodo 1976-1980 a circa 50 milioni durante il periodo 1988-1994 (Wolz et al., 2000). Una probabile spiegazione di questa riduzione della prevalenza di ipertensione riguarda le modalità con cui sono state eseguite le misurazioni della PA. Nella NHANES II (1976-1980) le PA sono state misurate in un ambulatorio specialistico, mentre nella NHANES III (1986-1994) tre letture sono state eseguite a casa del paziente e tre in ambulatorio parecchie settimane più tardi ed è stata usata la media delle sei letture. Nella NHANES IV è stata utilizzata soltanto la media delle tre letture eseguite in ambulatorio,

il che può spiegare in parte la maggior prevalenza nell'ultima indagine.

I dati della NHANES IV (1999-2000) evidenziano un significativo aumento rispetto alla NHANES III (1986-1994). Hajjar e Kotchen (2003) stimano una prevalenza globale di ipertensione del 28,7%, che significa 58,4 milioni di adulti degli Stati Uniti; Fields et al. (2004) stimano una prevalenza globale di 31,3%, pari a 65,2 milioni di adulti.

Nonostante queste discrepanze, i dati delle due analisi del 1999-2000 mostrano un netto aumento di prevalenza di ipertensione negli Stati Uniti. Anche se i totali possono essere diversi, le distribuzioni nella popolazione globale per genere ed etnia sono del tutto simili. Come riportato nella Figura 1-3, la prevalenza aumenta in entrambi i generi con l'età, più nelle donne anziane e negli uomini anziani. La prevalenza nei neri degli Stati Uniti è più alta che nei bianchi e nei messicani-americani in entrambi i generi e a tutte le età. Rispetto alla loro percentuale sulla popolazione generale, i bianchi degli Stati Uniti assommano alla stessa percentuale della popolazione di ipertesi, mentre i neri americani hanno il 22,2% in più e i messicani-americani il 33,8% in meno rispetto all'atteso (Fields et al., 2004). La minor incidenza globale nei messicani-americani riflette almeno in parte la loro età media più giovane. Dopo correzione per età, i messicani-americani avevano prevalenze simili a quelle dei bianchi americani.

Le donne statunitensi avevano globalmente il 20% in più di ipertensione e il 74% in più dopo i 65 anni rispetto agli uomini. Le donne mostravano un aumento progressivo di prevalenza con l'età, mentre la prevalenza raggiungeva un picco negli uomini di età tra 45 e 54 anni e poi si riduceva progressivamente.

Altre sottopopolazioni, tra cui gli indiani americani, i nativi dell'Alaska o gli asiatici del Pacifico, costituivano il 9,1% della popolazione totale della NHANES nel 1999-2000 e contribuivano all'8,1% della popolazione di ipertesi, l'11% in meno rispetto all'atteso.

Questi aumenti di prevalenza negli ultimi 10 anni sono attribuiti a numerosi fattori, tra cui:

- L'aumento del numero di anziani: l'81% di tutti gli adulti ipertesi degli Stati Uniti ha un'età ≥ 45 anni, anche se questo gruppo costituisce soltanto il 46% della popolazione degli Stati Uniti (Fields et al., 2004).
- L'aumento dell'obesità; Hajjar e Kotchen (2003) calcolano che più della metà dell'aumento di prevalenza sia da attribuire alla crescita dell'indice di massa corporea.
- L'aumento del numero di ipertesi che vivono più a lungo, come risultato del miglior stile di vita e di una più efficace terapia antipertensiva.

- Una maggior incidenza di ipertensione di recente insorgenza, non attribuibile all'età avanzata o all'obesità; la prevalenza è aumentata in tutti i gruppi, eccetto in quelli di età compresa tra 18 e 34 anni.

Popolazioni al di fuori degli Stati Uniti

Indagini nazionali eseguite negli anni '90, che utilizzavano campionamenti e tecniche di rilevazione simili, hanno evidenziato prevalenze di ipertensione significativamente superiori in sei Paesi europei (Inghilterra, Finlandia, Germania, Italia, Spagna e Svezia), rispetto a Stati Uniti e Canada (Wolf-Maier et al., 2003). La prevalenza di ipertensione corretta per età e genere era del 28% in Stati Uniti e Canada e del 44% nei sei Paesi europei. La prevalenza di ipertensione complessivamente più alta del 60% era strettamente correlata con la mortalità per ictus nei vari Paesi, e questo reperto conferma la validità dei dati.

Differenze piuttosto marcate di prevalenza di ipertensione, difficilmente spiegabili, sono state anche riportate in popolazioni simili. Ad esempio, Shaper et al. (1988) riportano una variazione di tre volte in 7735 uomini di mezza età in 24 città della Gran Bretagna, con valori superiori nell'Inghilterra del Nord e in Scozia. Alcune differenze potrebbero essere spiegate da fattori ovvi, come il peso corporeo o l'apporto di alcol, sodio e potassio, ma gran parte delle differenze resta inspiegata (Bruce et al., 1993).

Ugualmente importanti sono le principali differenze di mortalità da coronaropatia in rapporto ai livelli di PA in diversi Paesi (van den Hoogen et al., 2000). L'incidenza di mortalità per CHD a ciascun livello di PA era più di tre volte superiore negli Stati Uniti e nel Nord dell'Europa che in Giappone e nel Sud dell'Europa; tuttavia, l'aumento relativo di mortalità per CHD per un determinato aumento di PA era simile in tutti i Paesi.

INCIDENZA DI IPERTENSIONE

Molto meno si sa sull'incidenza di ipertensione di recente esordio rispetto alla sua prevalenza. Lo studio Framingham (Vasan et al., 2001a) e il National Health Epidemiologic Follow-up Study forniscono dati contrastanti (Cornoni-Huntley et al., 1989). In quest'ultimo studio, 14.407 partecipanti della NHANES I (1971-1975) sono stati seguiti mediamente per 9,5 anni. Sfortunatamente, la PA era misurata soltanto una volta per partecipante all'inizio dello studio e nell'analisi di confronto è stata usata soltanto la prima delle tre misure durante il follow-up. Per questo motivo, le incidenze evidenziate da questa indagine sono probabilmente molto più alte di quelle che sarebbero emerse da una valutazione più accurata su più misurazioni.

Tuttavia, come si può osservare nella Figura 1-7, il confronto dell'incidenza di ipertensione (pressione sistolica >160 mmHg; pressione diastolica >95 mmHg) tra uomini bianchi e donne bianche mostra approssimativamente un aumento del 5% per ogni intervallo di 10 anni di età al momento basale, eccetto che nel gruppo di età tra 65 e 74 anni. L'incidenza nei neri era almeno due volte superiore a quella nei bianchi. L'elevata incidenza nei gruppi di età tra 55 e 64 anni e 65 e 74 anni deriva probabilmente da una notevole percentuale di casi di ISH, dal momento che la diagnosi era basata su aumenti sia di sistolica sia di diastolica.

Come riportato nella Tabella 1-5, l'incidenza di ipertensione nella coorte di Framingham in un periodo di 4 anni era direttamente correlata al livello precedente di PA e all'età, con valori simili negli uomini e nelle donne (Vasan et al., 2001a). Anche l'obesità e l'aumento di peso contribuivano alla progressione. Un aumento di peso del 5% dopo 4 anni era associato a una probabilità di aumento di ipertensione del 20-30%.

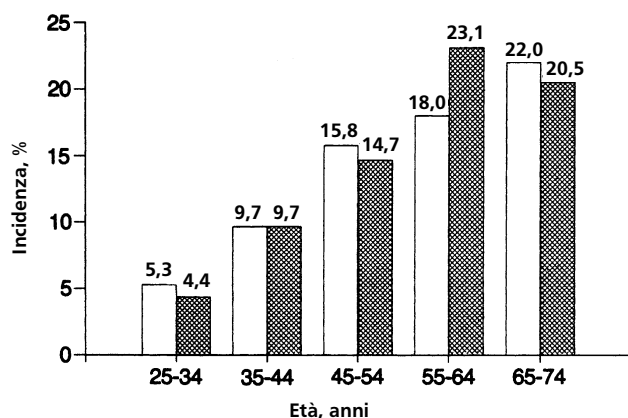


FIGURA 1-7 ● Incidenza di ipertensione negli uomini bianchi (colonne chiare) e nelle donne bianche (colonne scure). Follow-up medio 9,5 anni (Modificata da Cornoni-Huntley J, LaCroix AZ, Havlik RJ. Race and sex differentials in the impact of hypertension in the United States. The National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med* 1989;149:780-788.)

TABELLA 1-5

Velocità della progressione verso l'ipertensione nel Framingham

Classe di pressione arteriosa	Percentuale di progressione verso l'ipertensione a 4 anni			
	Uomini, età 35-64 anni	Uomini, età 65-74 anni	Donne, età 35-64 anni	Donne, età 65-94 anni
Pressione ottimale	5	15	5	16
Pressione normale	18	25	12	26
Pressione normale-alta	37	47	37	49

Dati adattati da Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001a;358:1682-1686.

CAUSE DI IPERTENSIONE

La lista delle cause di ipertensione (Tab. 1-6) è abbastanza lunga; tuttavia, la causa di più del 90% dei casi di ipertensione non è nota; vale a dire è primitiva o essenziale. La percentuale di casi secondari a qualche meccanismo identificabile è stata oggetto di ampie discussioni, dal momento che sono state riconosciute più cause specifiche. L'affermazione che una causa o un'altra sia responsabile sino al 20% di tutti i casi di ipertensione viene fatta da autori particolarmente interessati a una determinata classe di ipertensione, che quindi vedono solo una popolazione altamente selezionata.

Sono disponibili dati più vecchi di indagini su popolazioni diverse (Tab. 1-7). Anche se in alcuni di questi studi i pazienti erano inviati allo specialista soprattutto per la valutazione di cause identificabili o perché avevano un'ipertensione più grave, in cui le cause identificabili sono più probabili, la prevalenza di ipertensione primitiva (essenziale) era $\geq 90\%$.

Forse i migliori dati su quello che ci si può aspettare nella pratica clinica corrente derivano dallo studio di Rudnick et al. (1977) che ha coinvolto 655 pazienti ipertesi seguiti da medici di famiglia a Hamilton, Ontario, Canada. Ogni paziente era sottoposto a uno screening diagnostico completo, che comprendeva anche l'urografia endovenosa. Si noti di nuovo la rarità di un'ipertensione identificabile in questa popolazione relativamente non selezionata.

Tuttavia, sono ora disponibili procedure diagnostiche migliori, che quasi certamente possono aumentare la frequenza di forme identificabili (secondarie), rispetto a quelle non identificate in queste indagini meno recenti. Maggiori notizie su questo aspetto si trovano nei Capitoli 9-15. In realtà, la prevalenza delle varie forme di ipertensione in una popolazione non selezionata di ipertesi non è nota.

RISCHIO DERIVANTE DALL'IPERTENSIONE NELLA POPOLAZIONE

Ora che sono state fornite la definizione dell'ipertensione e la sua classificazione, insieme alle varie stime della sua prevalenza, si può prendere in considerazione l'impatto dell'ipertensione nella popolazione generale. Come già osservato, nel singolo paziente quanto più elevato è il livello di PA, tanto maggiori sono i rischi di morbilità e mortalità. Tuttavia, nella popolazione generale, il maggior carico di ipertensione avviene con pressioni solo minimamente elevate, perché sono estremamente diffuse. Questo carico può essere osservato nella Figura 1-8, dove le mortalità cardiovascolari a 12 anni per ciascun incremento di PA sono confrontate con la distribuzione dei vari livelli di pressione nei 350.000 uomini di età tra 35 e 57 anni arruolati nel Multiple Risk Factor Intervention Trial (National High Blood Pressure Education Program Working Group, 1993). La mortalità sale progressivamente, ma la maggior parte dei decessi avviene nella quota molto maggiore di popolazione con pressioni minimamente elevate. Moltiplicando la percentuale di uomini a ogni determinato livello di PA per il rischio relativo a quel livello, si può osservare che la maggior mortalità cardiovascolare si manifesta in quelli con una diastolica di 80-84 rispetto a quelli con diastolica ≥ 95 mmHg.

Strategia per la popolazione

Il rischio sproporzionato nella popolazione generale di un'ipertensione relativamente lieve fa emergere in primo piano il problema di come raggiungere la maggior riduzione possibile dei rischi dell'ipertensione. In passato, un grande sforzo è stato rivolto al gruppo con i livelli più elevati di PA. Tuttavia, questa strate-

TABELLA 1-6

Tipi e cause di ipertensione

Ipertensione sistolica e diastolica

Primitiva, essenziale o idiopatica

Cause identificabili

Renali

Malattia renale parenchimale

Glomerulonefrite acuta

Nefrite cronica

Nefropatia policistica

Nefropatia diabetica

Idronefrosi

Malattia renovascolare

Stenosi dell'arteria renale

Altre cause di ischemia renale

Tumori secernenti renina

Renopriva

Ritenzione sodica primaria: sindrome di Liddle,
sindrome di Gordon

Endocrina

Acromegalia

Ipotiroidismo

Iperitiroidismo

Ipercalcemia (iperparatiroidismo)

Alterazioni surrenaliche

Disordini della corticale

Sindrome di Cushing

Iperaldosteronismo primario

Iperplasia surrenalica congenita

Tumori midollari: feocromocitoma

Tumori cromaffini extra-surrenalici

Carenza o inibizione di 11- β -idrossisteroide-
deidrogenasi (liquerizia)

Carcinoidi

Ormoni esogeni

Estrogeni

Glicocorticoidi

Mineralcorticoidi

Simpaticomimetici

Eritropoietina

Cibi contenenti tiramina con inibitori della monoaminossidasi

Coartazione aortica e aortite

Indotta dalla gravidanza

Disordini neurologici

Aumento della pressione intracranica

Apnea del sonno

Tetraplegia

Porfiria acuta

Disautonomia familiare

Avvelenamento da piombo

Sindrome di Guillain-Barré

Stress acuto

Iperventilazione psicogena

Ipoglicemia

Ustioni

Astinenza da alcol

Crisi falciforme

Post-rianimatoria

Perioperatoria

Aumento del volume intravascolare (policitemia)

Alcol

Nicotina

Ciclosporina, tacrolimus

Altri farmaci (vedi Tab. 15-5)

Ipertensione sistolica

Aumento della portata cardiaca

Insufficienza valvolare aortica

Fistola arterovenosa, pervietà del dotto

Tireotossicosi

Osteopatia di Paget

Beriberi

Rigidità arteriosa

gia ad "alto rischio", per quanto efficace possa essere in coloro che ne sono affetti, fa poco per ridurre la morbilità e la mortalità totali, non tenendo conto dei pazienti a "basso rischio", che costituiscono la maggior parte della popolazione a rischio (Rose, 1985).

Un numero molto maggiore di soggetti con ipertensione lieve è ora attivamente e intensamente trattato con farmaci antipertensivi. Tuttavia, come sottolineato da Rose (1992), una strategia più efficace sarebbe la riduzione dei livelli di PA dell'intera

TABELLA 1-7

Frequenza delle diverse diagnosi nei soggetti ipertesi

Diagnosi	Frequenza di diagnosi (%)				
	Gifford (1969)	Berglund et al. (1976)	Rudnick et al. (1977)	Danielson e Dammström (1981)	Sinclair et al. (1987)
Numero di pazienti	4339	689	665	1000	3783
Ipertensione essenziale	89	94	94	95,3	92,1
Nefropatia cronica	5	4	5	2,4	5,6
Malattia renovascolare	4	1	0,2	1,0	0,7
Coartazione aortica	1	0,1	0,2	—	—
Iperaldosteronismo primitivo	0,5	0,1	—	0,1	0,3
Sindrome di Cushing	0,2	—	0,2	0,1	0,1
Feocromocitoma	0,2	—	—	0,2	0,1
Uso di contraccettivi orali	—	—	0,2	0,8	1,0

popolazione, ottenuta dalla riduzione dell'apporto sodico. Rose ha calcolato che, riducendo diffusamente la PA anche soltanto di 2-3 mmHg, si otterrebbe lo stesso effetto sui rischi globali dell'ipertensione che si avrebbe prescrivendo l'attuale terapia antipertensiva a tutti i pazienti con ipertensione accertata. Questo aspetto è eloquentemente sviluppato da Stamler (1998):

La strategia ad alto rischio degli ultimi 25 anni — che consisteva di diagnosi, valutazione e trattamento (di solito farmacologico) di decine di milioni di soggetti con una PA elevata già instaurata — per quanto possa essere stata utile, aveva gravi limitazioni, era tardiva, difensiva, ma soprattutto reattiva, dispendiosa in termini di tempo, accompagnata da effetti collaterali (inevitabili con i farma-

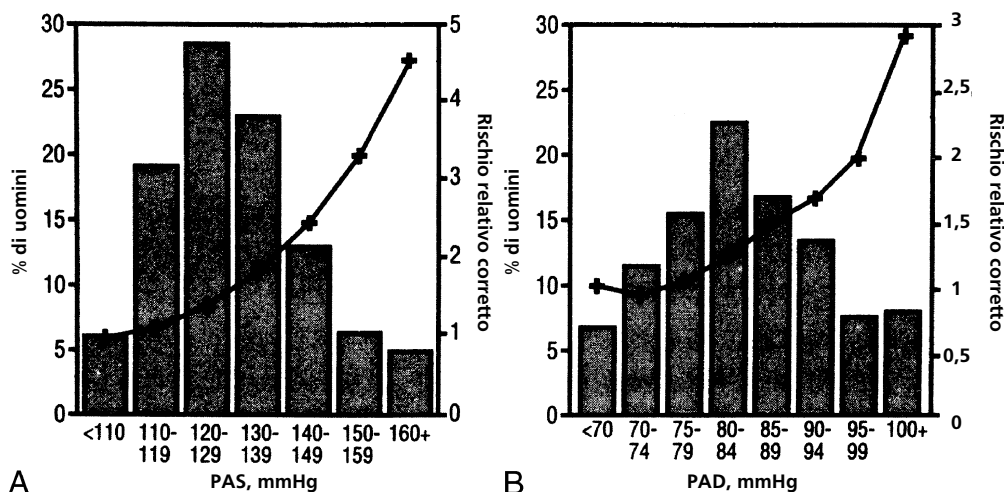


FIGURA 1-8 ● (A) Le colonne indicano la distribuzione percentuale di pressione arteriosa sistolica (PAS) negli uomini arruolati nel MRFIT di età compresa tra 35 e 57 anni senza storia di infarto del miocardio ($n = 347.978$). Le curve mostrano le corrispondenti mortalità cardiovascolari a 12 anni con livelli di PAS corretti per età, razza, colesterolo totale, sigarette fumate al giorno, uso di farmaci antidiabetici e reddito familiare. (B) Come la parte (A) con la distribuzione della pressione arteriosa diastolica (PAD) ($n = 356.222$). (Modificata da National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on primary prevention of hypertension. *Arch Intern Med* 1993;153:186-208.)

ci, per quanto dotata di rapporto rischio-beneficio favorevole) costosa, solo parzialmente efficace e destinata a durare a tempo indeterminato. Non offriva alcuna possibilità di arrestare l'epidemia di ipertensione. Invece, le attuali conoscenze consentono il raggiungimento dell'ulteriore obiettivo della prevenzione primaria dell'ipertensione, che è la soluzione all'epidemia di ipertensione. Per decenni, è stata raccolta un'ampia evidenza unanime da tutte le discipline di ricerca, che hanno dimostrato che elevato apporto di sodio, obesità, eccessivo consumo di alcolici, scarso apporto di potassio e stile di vita sedentario hanno tutti un effetto sfavorevole sui livelli di PA nella popolazione. Questo evidenzia il solido fondamento scientifico di ampliare le strategie per ottenere la prevenzione primaria dell'ipertensione, migliorando lo stile di vita a livello di popolazione.

Quest'approccio più ampio è quasi certamente corretto su base epidemiologica. Sono stati proposti approcci più facili, più efficaci e più utili dal punto di vista costo-beneficio: la Polypill somministrata a tutti i soggetti di età >55 anni, indipendentemente dallo stato di rischio pretrattamento (Wald e Law, 2003) o, ancora più curiosa, la proposta di un "polipasto" (Polymeal) per tutti (Franco et al., 2004). Tuttavia, fino a che (e se) queste strategie di massa non saranno implementate, non ci resta che trattare meglio quelli che hanno un'ipertensione instaurata.

DIAGNOSI E CONTROLLO DELL'IPERTENSIONE NELLA POPOLAZIONE

Come riportato nella Tabella 1-1, negli Stati Uniti le percentuali di soggetti consapevoli della loro ipertensione, in trattamento e ben controllati sono progressivamente aumentate negli ultimi 25 anni. Tuttavia, usando il livello soglia di 140/90 mmHg, la percentuale di soggetti degli Stati Uniti con ipertensione controllata nel 2000 era soltanto del 34%. Un controllo adeguato ugualmente scarso, o addirittura peggiore, è stato rilevato a livello mondiale (Whelton et al., 2004; Wolf-Maier et al., 2004).

Vantaggi del miglior controllo dell'ipertensione

Tuttavia, almeno in parte come risultato del controllo per certi versi migliorato dell'ipertensione, vi è stata una riduzione continua della mortalità per CHD e una riduzione ancora maggiore di quella per ictus negli Stati Uniti, a partire dal 1960 (Figura 1-9). La riduzione di mortalità da queste due malattie è avvenuta a scapito di quella da malattie non cardiovascolari ed è stata osservata negli uomini e nelle donne, nei bianchi e nei neri.

La spiegazione della ridotta mortalità da malattie cardiovascolari negli Stati Uniti resta incerta. Tuttavia, il contributo totale di tutti i miglioramenti dei fattori di rischio, compreso il controllo dell'ipertensione, sembra spiegare circa la metà della riduzione. Nei tre gruppi di soggetti del Framingham Heart Study, di età compresa tra 50 e 59 anni nel 1950, 1960 o 1970, la riduzione della mortalità cardiovascolare nei successivi intervalli di 20 anni era del 59% nelle coorti di donne e del 53% in quelle di uomini (Sytkowski et al., 1996a). Più di metà della riduzione della mortalità da CHD nelle donne e un terzo-metà della riduzione negli uomini sarebbe attribuibile al miglioramento dei fattori di rischio, compresa la riduzione di ipercolesterolemia, fumo e ipertensione. L'effetto del trattamento dell'ipertensione era una parte importante della riduzione globale del rischio, con un 60% di riduzione del rischio di mortalità a 10 anni da cause cardiovascolari nei pazienti con ipertensione trattati, rispetto a quelli non trattati (Sytkowski et al., 1996b).

Con un modello di simulazione al computer dell'intera popolazione degli Stati Uniti di età compresa tra 35 e 84 anni, Hunink et al. (1997) hanno ricavato queste stime delle cause di riduzione della mortalità da CHD dal 1980 al 1990: 43% da miglioramenti nel trattamento dei pazienti con CHD (ad es., per interventi di bypass); 29% per riduzione dei fattori di rischio, tra cui fumo, ipercolesterolemia e ipertensione nei pazienti con CHD e 25% per prevenzione primaria di questi fattori di rischio nei soggetti senza CHD preesistente. Per questo motivo, il contributo globale della riduzione dei fattori di rischio era leggermente superiore al 50%.

In un'accurata analisi delle cause di un'analoga riduzione relativa della mortalità da CHD in Inghilterra e Galles dal 1981 al 2000, Unal et al. (2004) hanno ottenuto risultati simili a quelli della precedente analisi negli Stati Uniti: 42% attribuibile al trattamento dei fattori di rischio individuali e 50% a riduzioni a livello di popolazione. Al miglior controllo dell'ipertensione era attribuito soltanto un contributo del 3,1% dal trattamento individuale, ma un livello di PA più basso del 7,7% nella popolazione contribuiva al 9,5% degli effetti della riduzione dei fattori di rischio (Unal et al., 2004).

Poiché l'ipertensione svolge un'azione ancora maggiore dell'ictus rispetto alla CHD e poiché la riduzione dell'ictus era maggiore della riduzione della CHD negli studi sulla terapia antipertensiva (Capitolo 5), è probabile che la riduzione della PA nel singolo e nella popolazione abbia contribuito ancora di più alla riduzione della mortalità da ictus rispetto a quella da CHD. Un confronto tra il follow-up della NHANES degli anni '70 rispetto a quella degli anni '80 mostra una riduzione ancora maggiore dell'incidenza di ic-

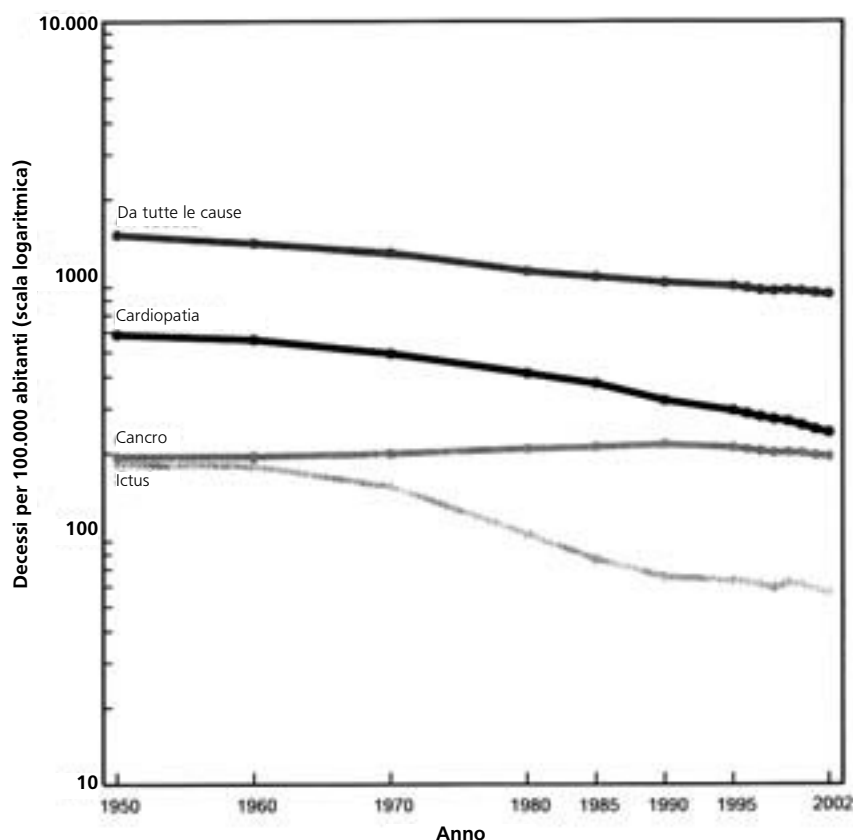


FIGURA 1-9 ● Variazioni di mortalità corretta per l'età da tutte le cause, cardiopatía, cancro e ictus su scala logaritmica negli Stati Uniti dal 1950 al 2002. (Da Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Figure 25 in Health, United States, 2004. <http://www.cdc.gov/hchs/hus.htm>.)

tus rispetto a quella della coronaropatía negli Stati Uniti (Ergin et al., 2004), suggerendo un contributo importante della prevenzione primaria e secondaria.

Qualunque sia stato l'impatto della terapia anti ipertensiva, gli Stati Uniti continuano a porsi al quindicesimo posto tra i 19 Paesi sviluppati per quanto riguarda l'aspettativa di vita e al sedicesimo per mortalità modificabile (Nolte e McKee, 2003). Inoltre, non dovremmo perdere di vista il continuo aumento di incidenza di due problemi fondamentali legati all'ipertensione: lo scompenso cardiaco congestizio e la malattia renale terminale (Chobanian et al., 2003). Per questo motivo, lunga è la strada da percorrere per ridurre la morbilità e la mortalità correlate all'ipertensione.

Problemi aperti

Molti sono i motivi addotti a giustificazione degli scarsi risultati del controllo dell'ipertensione:

- La natura peculiare dell'ipertensione: una condizione che dura tutta la vita, di solito asintomatica per molti anni, ma che richiede una terapia quotidiana che può indurre sintomi ed essere molto costosa.
- Scarsa percezione del rischio dei pazienti da parte dei medici (Mosca et al., 2005).
- Scarsa volontà da parte dei medici curanti di accettare la necessità del trattamento per livelli di PA chiaramente associati a significativo aumento del rischio, soprattutto negli anziani con ipertensione sistolica (Egan et al., 2003).
- Incapacità di intensificare la terapia per ottenere un controllo adeguato (Hicks et al., 2004).
- Incapacità dei pazienti di modificare stili di vita inadeguati, soprattutto l'eccessivo apporto di calorie e la scarsa attività fisica, che portano all'obesità (Hedley et al., 2004).
- Inadeguato accesso a una regolare erogazione di assistenza sanitaria (He et al., 2002).

Soluzioni individuali

Questi e altri motivi sono alla base della nostra attuale incapacità di controllare l'ipertensione. Devono essere incoraggiate modificazioni a livello di popolazione ma, nel frattempo, il singolo paziente deve essere meglio protetto. Il paziente e il medico devono prendere seriamente in considerazione il problema dell'ipertensione, almeno quanto i diabetici insulino-dipendenti fanno con la loro malattia. Le tipiche attitudini indulgenti attuali, *laissez-faire*, sono costituite da:

- vai dal medico per il controllo della PA ogni sei mesi,
- evita il rigore necessario per migliorare lo stile di vita,
- prendi le stesse pillole tutte le mattine

Questo approccio può funzionare con alcuni, ma probabilmente non ha mai funzionato nella maggior parte dei casi, e questo è il motivo per cui anche ipertesi "ben controllati" soffrono di un numero ancora elevato di ictus e muoiono precocemente rispetto ai non ipertesi.

Queste aspetti saranno affrontati in maggior dettaglio nel prossimo capitolo (necessità di monitoraggio più stretto), nel Capitolo 6 (necessità di modificare lo stile di vita) e nel Capitolo 7 (necessità di un controllo più individualizzato e più adeguato).

Soluzioni del medico curante

La necessità principale non è ora quella di diagnosticare o valutare, ma di migliorare la continuazione del trattamento, mantenendo i contatti e privilegiando l'assistenza nel follow-up. I miglioramenti nel trattamento a lungo termine possono essere ottenuti sia con approcci su vasta scala, sia con interventi individuali (Asch et al., 2004; Canzanello et al., 2005). Almeno nei pazienti in condizioni socioeconomiche più elevate sono stati ottenuti importanti miglioramenti del controllo facilitando l'accesso all'assistenza sanitaria, fornendo un regime di trattamento progressivo e l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa (Borzecki et al., 2003; Chen et al., 2003; Hicks et al., 2004; Mancina et al., 2004; Szirmai et al., 2005).

Il JNC-7 (Chobanian et al., 2003) descrive in dettaglio i seguenti approcci multifattoriali per ottimizzare il controllo:

- Migliorare la consapevolezza del curante della mancata aderenza alla terapia del paziente.
- Cercare di fornire una capillare assistenza sanitaria per trattare efficacemente gli ipertesi.
- Individualizzare e semplificare i regimi antipertensivi.

- Educare i pazienti alle intricate complessità del trattamento efficace.
- Utilizzare più operatori dell'assistenza sanitaria.
- Promuovere gli strumenti di supporto sociale.

Le manovre specifiche che si sono dimostrate efficaci nell'aumentare l'aderenza alla terapia nel lungo termine sono poche e comprendono il monitoraggio domiciliare della PA, la monosomministrazione giornaliera e il coinvolgimento di altri operatori per il mantenimento di una stretta sorveglianza (Canzanello et al., 2005; Schroeder et al., 2004). Maggiori dettagli sul miglioramento dell'aderenza e sul raggiungimento del controllo dell'ipertensione sono forniti nel Capitolo 7.

Al tempo stesso, sono state proposte linee guida per migliorare la salute cardiovascolare, al di là del controllo dell'ipertensione, da esperti statunitensi (Pearson et al., 2003) e internazionali (Smith et al., 2004).

POSSIBILITÀ DI PREVENZIONE

Una maggior consapevolezza delle cause e degli acceleratori dell'ipertensione può aiutare a raggiungere l'obiettivo vero: la prevenzione. Nonostante siano trattati in maniera più intensiva milioni di soggetti con ipertensione, poco è stato fatto per prevenirne l'esordio nella popolazione di anziani e di obesi, in cui l'incidenza (Vasan et al., 2001) e la prevalenza di ipertensione stanno aumentando (Fields et al., 2004).

Tuttavia, si accumulano evidenze sempre più solide a favore della possibilità di rallentare, se non prevenire, l'esordio dell'ipertensione (Whelton et al., 2002). Cruciale per questo sforzo è la prevenzione dell'obesità. Nella popolazione di Framingham, il 70% dell'ipertensione negli uomini e il 61% nelle donne erano direttamente attribuibili all'eccesso di adipe (Kannel, 2000b). Sfortunatamente, la prevalenza di obesità negli Stati Uniti è progressivamente aumentata sia negli adulti sia, ancora peggio, nei bambini, che stanno anche sviluppando un grado maggiore di ipertensione correlata all'obesità (Muntner et al., 2004).

L'aspetto della preipertensione

L'introduzione nel JNC-7 del termine "preipertensione", che copre altri 60 milioni di persone negli Stati Uniti, pone da sola sia un'opportunità, sia un problema: l'opportunità di sensibilizzare i medici curanti e i pazienti sulle necessità della prevenzione primaria e il problema di affidare un onere ulteriore a una professione sanitaria già molto gravata.

Questo aspetto è stato elegantemente affrontato da Tom Pickering (2004). Per prima cosa, ci ricorda i

dati del Chicago Heart Association Detection Program in Industry, che ha arruolato 10.874 uomini inizialmente di età compresa tra 18 e 39 anni, seguiti per 25 anni (Miura et al., 2001). La mortalità era la stessa in quelli con pressione sistolica compresa tra 120 e 129 e in quelli con sistolica <120 mmHg. La mortalità era >33% in quelli con sistolica compresa tra 130 e 139 mmHg, ma in termini assoluti la mortalità aumentava da $6,1 \times 10.000$ anni-paziente a $8,7 \times 10.000$ anni-paziente. Come dice Pickering, “in altre parole, su 100 pazienti con pressione sistolica <120 mmHg, ci sarebbero 1,5 morti cardiovascolari in 25 anni; nei soggetti con pressioni nel range ‘preipertensivo alto’ (130-139 mmHg) il numero salirebbe a 2,2”.

In secondo luogo, Pickering considera le conseguenze dell’assistenza a molti milioni di preipertesi, il cui livello di rischio è ancora abbastanza basso e si chiede:

Se, come medici, abbiamo successo nel ridurre la PA del paziente da 134 mmHg a 119 mmHg, che cosa abbiamo ottenuto? La risposta è nei numeri. Se potessimo farlo per tutta la popolazione di preipertesi, i vantaggi sarebbero enormi, ma se lo facessimo soltanto in un piccolo numero di pazienti, sarebbero insignificanti. Il tempo del medico è limitato e costoso e un buon principio per un uso migliore di esso sarebbe quello di ottenere “l’effetto maggiore possibile con i soldi a disposizione”. Stiamo facendo un lavoro scadente nel controllare la PA nei nostri pazienti ipertesi, che sono sicuramente a rischio elevato e sappiamo tutti che persuadere i pazienti ad assumere i farmaci è molto più facile che convincerli a cambiare stile di vita. Per questo motivo, se dobbiamo cominciare a darci degli obiettivi di PA nei nostri pazienti preipertesi, avremo sicuramente meno tempo per star dietro a problemi più urgenti.

I fornitori della prevenzione

Come diceva Pickering (2004), “se potessimo farlo per tutta la popolazione dei preipertesi, i vantaggi sarebbero enormi”. Di questa verità io darei una lettura diversa. Noi, i fornitori di assistenza sanitaria, non siamo gli unici a farlo, e non dobbiamo far altro che insistere che altri facciano bene il loro lavoro:

- Gli amministratori cittadini devono allestire marciapiedi e piste ciclabili.
- I provveditori scolastici favorire l’attività fisica durante l’orario di scuola e abolire le bevande in lattina e le merendine.
- Gli imprenditori e i commercianti smettere di produrre e pubblicizzare i prodotti ipercalorici, ad alto contenuto di grassi e sale. (L’affermazione che si deve poter vendere quello che i consumatori vo-

gliono finisce dritta con l’offrire le sigarette ai bambini.)

- I gestori televisivi smettere di bombardare i bambini con proposte di cibi malsani.
- I genitori prendersi cura del livello di attività fisica dei loro bambini.
- Gli adulti privarsi di piaceri momentanei in vista di vantaggi futuri.
- La società proteggere i giovani adulti immaturi - abbastanza vecchi per morire in Iraq - che continuano a bere, fumare e fare sesso non protetto. I modi consistono nel limitare la vendita di sigarette e alcol, inviare controllori ai party degli studenti e assicurare la disponibilità di preservativi e pillole del giorno dopo per prevenire gravidanze indesiderate. Gli adulti possono non gradire quello che fanno o giovani, ma non è sufficiente “solo dire no”.

Fino a che (e se) non arriverà questo nirvana, non ci resta che adeguarci alla terapia farmacologica, sia con l’approccio lento, misurato e consigliato da Julius et al. (2004), sia con la diffusione illimitata della Polypill, come suggerito da Wald e Law (2003). In qualunque modo lo si voglia fare, quando prenderemo in considerazione i problemi globali dell’ipertensione del singolo nei capitoli seguenti, dovremo tenere presente l’obiettivo della prevenzione.

BIBLIOGRAFIA

- Andersson OK, Almgren T, Persson B, et al. Survival of treated hypertension. *BMJ* 1998;317:167-171.
- Anonymous. Rise and fall of diseases [Editorial]. *Lancet* 1993;341:151-152.
- Asch SM, McGlynn EA, Hogan MM, et al. Comparison of quality of care for patients in the Veterans Health Administration and patients in a national sample. *Ann Intern Med* 2004;141:938-945.
- Asmar R, Rudnichi A, Blacher J, et al. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. *Am J Hypertens* 2001;14:91-97.
- Barrett-Connor E. Sex differences in coronary heart disease. *Circulation* 1997;95:252-264.
- Beavers DG. Epidemiological, pathophysiological and clinical significance of systolic, diastolic and pulse pressure. *J Human Hypertens* 2004;18:531-533.
- Berglund G, Anderson O, Wilhelmson L. Prevalence of primary and secondary hypertension. *BMJ* 1976;2:554-556.
- Borzecki AM, Wong AT, Hickey EC, et al. Hypertension control: how well are we doing? *Arch Intern Med* 2003;163:2705-2711.
- Boshuizen HC, Izaks GJ, van Buuren S, Ligthart GJ. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older. *BMJ* 1998;316:1780-1784.
- Brett AS. Ethical issues in risk factor intervention. *Am J Med* 1984;76:557-561.
- Bruce NG, Wannamethee G, Shaper AG. Lifestyle factors associated with geographic blood pressure variations among men and women in the UK. *J Hum Hypertens* 1993;7:229-238.
- Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hyper-

- tension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–91. *Hypertension* 1995;25:305–313.
- Canzanello VJ, Jensen PL, Schwartz LL, et al. Improved blood pressure control with a physician-nurse team and home blood pressure measurement. *Mayo Clin Proc* 2005;80:31–36.
- Cappuccio FP, Micah FB, Emmett L, et al. Prevalence, detection, management, and control of hypertension in Ashanti, West Africa. *Hypertension* 2004;43:1017–1022.
- Chen R, Tunstall-Pedoe H, Morrison C, et al. Trends and social factors in blood pressure control in Scottish MONICA surveys 1986–1995: the rule of halves revisited. *J Human Hypertens* 2003;17:751–759.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–1252.
- Clausen J, Jensen G. Blood pressure and mortality: an epidemiological survey with 10 years follow-up. *J Hum Hypertens* 1992;6:53–59.
- Coroni-Huntley J, LaCroix AZ, Havlik RJ. Race and sex differentials in the impact of hypertension in the United States. *Arch Intern Med* 1989;149:780–788.
- Danielson M, Dammström B-G. The prevalence of secondary and curable hypertension. *Acta Med Scand* 1981;209:451–455.
- Darne B, Girerd X, Safar M, et al. Pulsatile versus steady component of blood pressure. *Hypertension* 1989;13:392–400.
- Degl'Innocenti A, Elmfeldt D, Hofman A, et al. Health-related quality of life during treatment of elderly patients with hypertension: results from the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Human Hypertens* 2004;18:239–245.
- de Simone G, Roman MJ, Alderman MH, et al. Is high pulse pressure a marker of preclinical cardiovascular disease? *Hypertension* 2005;45:575.
- 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). *JAMA* 2002;287:2677–2683.
- Egan BM, Lackland DT, Cutler NE. Awareness, knowledge, and attitudes of older Americans about high blood pressure: implications for health care policy, education, and research. *Arch Intern Med* 2003;163:681–687.
- Ergin A, Muntner P, Sherwin R, He J. Secular trends in cardiovascular disease mortality, incidence, and case fatality rates in adults in the United States. *Am J Med* 2004;117:219–227.
- Ezzati M, Vander Hoorn S, Rodgers A, et al. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. *Lancet* 2003;362:271–280.
- Fields LE, Burt VL, Cutler JA, et al. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000. A rising tide. *Hypertension* 2004;44:398–404.
- Fox CS, Evans JC, Larson MG, et al. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:522–527.
- Franco OH, Bonneux L, de Laet C, et al. The Polymeal: a more natural, safer, and possibly tastier (than the Polypill) strategy to reduce cardiovascular disease by more than 75%. *BMJ* 2004;329:1447–1150.
- Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, et al. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly U.S. hypertensives. *Hypertension* 2001a;37:869–874.
- Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease change with aging? *Circulation* 2001b;103:1245–1249.
- Franklin SS, Wong ND, Kannel WB. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet* 2003;361:1389–1392.
- Gifford RW. Evaluation of the hypertensive patient with emphasis on detecting curable causes. *Milbank Memorial Fund Q* 1969;47:170–186.
- Gillum RF. The epidemiology of cardiovascular disease in black Americans. *N Engl J Med* 1996;335:1597–1599.
- Gluckman TJ, Baranowski B, Ashen MD, et al. A practical and evidence-based approach to cardiovascular disease risk reduction. *Arch Intern Med* 2004;164:1490–1500.
- Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999–2000. *Arch Intern Med* 2004;164:2113–2118.
- Grimm RH Jr, Grandits GA, Cutler JA, et al. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med* 1997;157:638–648.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011–1053.
- Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2003;138:10–16.
- Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003;290:199–206.
- He J, Muntner P, Chen J, et al. Factors associated with hypertension control in the general population of the United States. *Arch Intern Med* 2002;162:1051–1058.
- Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA* 2004;291:2847–2850.
- Hicks LS, Fairchild DG, Hornig MS, et al. Determinants of JNC VI guidelines adherence, intensity of drug therapy, and blood pressure control by race and ethnicity. *Hypertension* 2004;44:429–434.
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis. *BMJ* 2005;1059–1063.
- Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J, et al. Diuretics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1995;123:148–1487.
- Hunink MGM, Goldman L, Tosteson ANA, et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980–1990. *JAMA* 1997;277:535–542.
- Isaacs SL, Schroeder SA. Class—the ignored determinant of the nation's health. *N Engl J Med* 2004;351:1137–1142.
- Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, et al. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005;365:434–441.
- Joint National Committee. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997;157:2413–2446.
- Julius S. Trials of antihypertensive treatment. *Am J Hypertens* 2000;13:11S–17S.
- Julius S, Jamerson K, Mejia A, et al. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk. *JAMA* 1990;264:354–358.

- Julius S, Nesbitt S, Egan B, et al. Trial of preventing hypertension: design and 2-year progress report. *Hypertension* 2004;44:146–151.
- Kannel WB. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 2000a;85:251–255.
- Kannel WB. Risk stratification in hypertension. *Am J Hypertens* 2000b;13:3S–10S.
- Kannel WB. Hypertensive risk assessment: cardiovascular risk factors and hypertension. *J Clin Hypertens* 2004; 6:393–399.
- Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1971;27:335–346.
- Kaplan NM. Anxiety-induced hyperventilation. *Arch Intern Med* 1997;157:945–948.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004;22:11–19.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–223.
- Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, et al. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003;21:707–716.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
- Li C, Engström G, Hedblad B, et al. Blood pressure control and risk of stroke: a population-based prospective cohort study. *Stroke* 2005;36:725–730.
- Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, et al. Prevalence of hypertension in Hispanic and non-Hispanic white populations. *Hypertension* 2002;39:203–208.
- MacMahon S, Neal B, Rodgers A. Hypertension—time to move on. *Lancet* 2005;365:1108–1109.
- Madsen RER, Buch J. Long-term prognosis of transient hypertension in young male adults. *Aerospace Med* 1971; 42:752–755.
- Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Grassi G. Blood pressure control according to new guidelines targets in low- and high-risk hypertensives managed in specialist practice. *J Hypertens* 2004;22:2387–2396.
- Mena-Martin FJ, Martin-Escudero JC, Simal-Blanco F, et al. Health-related quality of life of subjects with known and unknown hypertension: results from the population-based Hortega study. *J Hypertens* 2003;21:1283–1289.
- Miura K, Daviglius ML, Dyer AR, et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in young adult men. *Arch Intern Med* 2001;161:1501–1508.
- Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, et al. National Survey of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation* 2005;111:449–510.
- Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1214–1218.
- Muntner P, He J, Cutler JA, et al. Trends in blood pressure among children and adolescents. *JAMA* 2004; 291:2107–2113.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on primary prevention of hypertension. *Arch Intern Med* 1993;153:186–208.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group. Update on the 1987 Task Force Report on high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 1996;98:649–658.
- Nawrot TS, Staessen JA, Thijs L, et al. Should pulse pressure become part of the Framingham risk score? *J Human Hypertens* 2004;18:279–286.
- Neaton JD, Wentworth D, Sherwin R, et al. Comparison of 10 year coronary and cerebrovascular disease mortality rates by hypertensive status for black and non-black men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) [Abstract]. *Circulation* 1989; 80(Suppl 2):II300.
- Nolte E, McKee M. Measuring the health of nations: analysis of mortality amenable to health care. *BMJ* 2003; 327:1129–1133.
- Pastor-Barriuso R, Banegas JR, Damián J, et al. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: an evaluation of their joint effect on mortality. *Ann Intern Med* 2003;139:731–739.
- Pearson TA, Bazzarre TL, Daniels SR, et al. American Heart Association guide for improving cardiovascular health at the community level: a statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science. *Circulation* 2003;107:645–651.
- Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972;52:570–583.
- Pickering TG. Isolated diastolic hypertension. *J Clin Hypertens* 2003;5:411–413.
- Pickering TG. Lowering the thresholds of disease—are any of us still healthy? *J Clin Hypertens* 2004;6:672–674.
- Primates P, Poulter NR. Hypertension management and control among English adults aged 65 years and older in 2000 and 2001. *J Hypertens* 2004;22:1093–1098.
- Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke. *Lancet* 1995;346:1647–1653.
- Ramirez AG. Hypertension in Hispanic Americans. *Public Health Rep* 1996;111(Suppl 2):25–26.
- Ramsay LE, Waller PC. Strokes in mild hypertension: diastolic rules. *Lancet* 1986;11:854–855.
- Rose G. Epidemiology. In: Marshall AJ, Barritt DW, eds. *The Hypertensive Patient*. Kent, UK: Pitman Medical, 1980:1–21.
- Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985;14:32–38.
- Rose G. *The Strategy of Preventive Medicine*. Oxford, UK: Oxford University Press, 1992.
- Rostrup M, Mundal MH, Westheim A, Eide I. Awareness of high blood pressure increases arterial plasma catecholamines, platelet noradrenaline and adrenergic responses to mental stress. *J Hypertens* 1991;9:159–166.
- Rudnick KV, Sackett DL, Hirst S, Holmes C. Hypertension in a family practice. *Can Med Assoc J* 1977;117:492–497.
- Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164:722–732.
- Shaper AG, Ashby D, Pocock SJ. Blood pressure and hypertension in middle-aged British men. *J Hypertens* 1988; 6:367–374.
- Sinclair AM, Isles CG, Brown I, et al. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med* 1987; 147:1289–1293.
- Smith SC Jr., Jackson R, Pearson TA, et al. Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the World Heart and Stroke Forum. *Circulation* 2004;109:3112–3121.
- Spillman BC, Lubitz J. The effect of longevity on spending

- for acute and long-term care. *N Engl J Med* 2000; 342:1409–1415.
- Stamler J. Setting the TONE for ending the hypertension epidemic. *JAMA* 1998;279:878–879.
- Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. *Arch Intern Med* 1993;153:598–615.
- Strandberg TE, Salomaa VV, Vanhanen HT, et al. Isolated diastolic hypertension, pulse pressure, and mean arterial pressure as predictors of mortality during a follow-up of up to 32 years. *J Hypertens* 2002;20:399–404.
- Swales JD. Systolic versus diastolic pressure. *J Hum Hypertens* 2000;14:477–479.
- Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger A, Kannel WB. Sex and time trends in cardiovascular disease incidence and mortality. *Am J Epidemiol* 1996a;143:338–350.
- Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. *Circulation* 1996b;93:697–703.
- Szirmai LA, Arnold C, Farsang C. Improving control of hypertension by an integrated approach: results of the "Manage it well!" programme. *J Hypertens* 2005;23:203–211.
- Thürmer HL, Lund-Larsen PG, Tverdal A. Is blood pressure treatment as effective in a population setting as in controlled trials? Results from a prospective study. *J Hypertens* 1994;12:481–490.
- Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003;362:1527–1545.
- Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation* 2004;109:1101–1107.
- van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000;342:1–8.
- Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287:1003–1010.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001a;358:1682–1686.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001b;345:1291–1297.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419–1423.
- Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new Joint National Committee guidelines. *Arch Intern Med* 2004; 164:2126–2134.
- Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288:1882–1888.
- Whelton PK, He J, Muntner P. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in North America, North Africa, and Asia. *J Human Hypertens* 2004;18:545–551.
- WHO/ISH Writing Group. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1983–1992.
- Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004—BHS IV. *J Human Hypertens* 2004;18:139–185.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in six European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289:2363–2369.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004;43:10–17.
- Wolz M, Cutler J, Roccella EJ, et al. Statement from the National High Blood Pressure Education Program: prevalence of hypertension. *Am J Hypertens* 2000;13:103–104.
- Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952.
- Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases. Part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001;104:2746–2753.

Sommario

<i>Prefazione</i>	ix
1 Ipertensione nella popolazione generale	1
2 Misurazione della pressione arteriosa	25
3 Ipertensione primitiva: patogenesi	50
4 Ipertensione primitiva: storia naturale e valutazione	122
5 Trattamento dell'ipertensione: perché, quando, per quanto tempo	161
6 Trattamento dell'ipertensione: modificazione dello stile di vita	192
7 Trattamento dell'ipertensione: terapia farmacologica	217
8 Crisi ipertensive	311
9 Ipertensione renale parenchimale	325
10 Ipertensione renovascolare	347
11 Ipertensione in gravidanza e pillola anticoncezionale	369
12 Feocromocitoma (con una prefazione sulle masse surrenaliche incidentali)	389
13 Iperaldosteronismo primitivo	410
14 Ipertensione indotta da cortisolo o deossicorticosterone	434
15 Altre forme identificabili di ipertensione	447
16 Ipertensione nell'infanzia e nell'adolescenza	465
<i>Appendice: informazioni per il paziente</i>	489
<i>Indice analitico</i>	491

NINTH EDITION

KAPLAN'S CLINICAL HYPERTENSION

Edizione Italiana

NORMAN M. KAPLAN, M.D.

Clinical Professor of Medicine
Department of Internal Medicine
University of Texas Southwestern Medical School
Dallas, Texas

con un capitolo a cura di

JOSEPH T. FLYNN, M.D.

Director, Pediatric Hypertension Program
Children's Hospital at Montefiore
Bronx, NY

Edizione Italiana a cura di

FRANCESCO QUARELLO

Direttore della Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi
Ospedale San Giovanni Bosco
Torino



Lippincott
Williams & Wilkins
a Wolters Kluwer business



Edizione originale:
Kaplan's Clinical Hypertension – 9th edition

© Copyright 2006 Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business

Edizione Italiana:
© Copyright 2007 Wolters Kluwer Health

Wolters Kluwer Health
Via Lanino 5 – 20144 Milano
Tel. +39.02.423.4562
Fax +39.02.422.1200
www.wkhealth.com

ISBN 0-7817-6198-0

Tutti i diritti riservati.

Realizzazione editoriale:
Adis International Ltd Italy, a Wolters Kluwer business
Project Management: Rosa Parrella

Traduzione, editing e coordinamento editoriale: Marita Bassano
Divisione Servizi Editoriali – Gruppo Grafico Canale S.p.A.

Sebbene la stesura di questo volume sia stata effettuata con la massima accuratezza e ogni sforzo sia stato fatto per assicurare l'esattezza e l'attualità dei farmaci e dei relativi dosaggi ivi indicati, l'Editore, gli Autori, i Traduttori e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella sua pubblicazione non possono essere considerati responsabili di eventuali inesattezze, errori od omissioni o di qualsiasi conseguenza derivata dall'applicazione delle informazioni contenute in questo libro.

È soprattutto in materia di terapia che si determinano i cambiamenti più rapidi, sia per l'avvento di nuovi farmaci e procedimenti sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità di impiego di quelli in uso da tempo.

Il lettore deve comunque sempre verificare l'esattezza delle indicazioni sulle fonti competenti e sui foglietti illustrativi allegati ai singoli farmaci.

Finito di stampare nel mese di dicembre 2006 presso Geca S.p.A.-Cesano Boscone (MI)