

QUAL È IL LIVELLO AUSPICABILE DI PRESSIONE ARTERIOSA?

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Periodicamente compaiono nuovi studi che affrontano il problema dei valori di pressione arteriosa (PA) che dovrebbero essere raggiunti per ottenere la miglior prevenzione primaria e secondaria degli eventi clinici collegati all'ipertensione arteriosa (IA).

Il legame fra IA e morbilità e mortalità è noto ed è chiaramente stato dimostrato da numerosi studi. Più difficile è capire qual è il livello di PA ottimale per ogni soggetto, come comportarsi in presenza di alcune patologie, quali sono gli obiettivi della terapia in termini di PA da raggiungere, quali sono i farmaci da utilizzare e come scegliere il trattamento più opportuno nel singolo paziente e nelle diverse fasi della sua vita.

C'è stato un continuo progresso dai primi studi verso una più precisa definizione di quali siano i valori di PA al di sopra dei quali è utile iniziare un trattamento preventivo. I dati della letteratura, però, non sono sempre concordanti.

Un primo problema è legato al fatto che i **disegni degli studi** sono profondamente diversi. Dagli anni '70 appare non etico utilizzare un braccio *placebo*. I trattamenti utilizzati nei gruppi di controllo sono talvolta prefissati e altre volte lasciati al giudizio dei medici curanti. Questo elemento non può essere considerato secondario alla luce di molti studi di confronto fra terapie diverse, che forniscono risultati differenti.

Gli studi, inoltre, sono avari di notizie per alcune **popolazioni**, come i pazienti molto anziani, sempre più rappresentati nella pratica clinica, le donne e le popolazioni non europee o nordamericane. Spesso i dati provengono da popolazioni a elevato rischio di complicanze dell'IA e hanno popolazioni che possono o meno avere fra i criteri di arruolamento comorbidità importanti, come diabete mellito (DM) o insufficienza renale (IR). Inoltre, poco studiato è il ruolo dei farmaci anti-ipertensivi dal punto di vista dell'insorgenza a distanza di patologie come il DM o disturbi degli elettroliti e della funzionalità renale.

Le **misurazioni della PA** avvengono negli ambulatori di Centri che si occupano di IA, ma noi sappiamo come la PA possa variare, sia per la presenza del noto effetto "camice bianco" sia di quello meno considerato chiamato "IA mascherata".

Un altro elemento che preoccupa chi analizza i dati è che sempre più frequentemente, in buona parte per ragioni economiche, gli **studi** vengono **interrotti** prima della data prevista, poiché sono guidati dal numero degli eventi. Ciò impedisce di comprendere gli effetti a lungo termine dei trattamenti.

Un altro atteggiamento che prevale è quello di considerare poco il numero e la qualità degli **eventi avversi**. Ciò è frutto di un'attenzione frettolosa ai messaggi provenienti dalle conclusioni dei *trial*, che spesso si accompagna a non leggere le pubblicazioni nella loro interezza. Gli eventi avversi sono di molti tipi, ma alcuni (come ad esempio l'ipotensione ortostatica) possono essere particolarmente importanti in alcune categorie di pazienti, come gli anziani.

Siamo inoltre molto attenti ai **rischi relativi**, più che a quelli **assoluti**.

Lo studio SPRINT

Pubblicato nel novembre 2015, ha reso il tema di nuovo caldo, con numerosi commenti successivi.

Sono stati arruolati **9361 pazienti**, con un **follow-up medio di 3.3 anni**, **randomizzati a un target di PA < 120 mm Hg vs un target fra 135 e 139 mm Hg**.

Un elemento non secondario è quello della modalità di misurazione della PA adottato nello studio, molto diverso da quello della comune pratica clinica (i tempi di misurazione erano in totale di circa 8 minuti), perché se misurati con tecniche usuali, i valori avrebbero potuto essere più alti in tutti i pazienti arruolati dello studio. Ciò vuol dire che estrapolare i dati ai pazienti che frequentano i nostri ambulatori, e che hanno una o più misurazioni in pochi minuti, sarebbe non corrispondente alle condizioni sperimentali.

Il farmaco consigliato in prima battuta era il clortalidone. Non solo i farmaci utilizzati erano in numero maggiore nel gruppo dei pazienti a trattamento intensivo, ma in questi più frequentemente venivano utilizzati farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, ritenuti più protettivi di altri gruppi di farmaci rispetto alle complicanze cardio-vascolari. Non è chiaro il ruolo delle differenze di terapie adottate sui risultati.



Luciano De Biase (luciano.debiase@uniroma1.it)

Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università Sapienza, Roma

La PA diastolica (PAD) all'arruolamento era di circa 75 mm Hg e lo studio si è dedicato a valutare in particolare la PA sistolica (PAS). La PAS media alla fine dello studio era di 121.4 mm Hg nel gruppo di trattamento intensivo vs 136.2 mm Hg nel gruppo di trattamento meno aggressivo. La differenza assoluta di eventi (infarto miocardico, sindrome coronarica acuta, *ictus*, scompenso cardiaco acuto e morte cardio-vascolare) era - 0.54%/anno (rispettivamente 243 eventi vs 319). Un evento avverso considerato serio si è verificato in 1793 pazienti vs 1736, rispettivamente. Nel gruppo in trattamento intensivo vi è stato un maggior numero di pazienti con riduzione della eGFR > 30% e iponatremia. Nel gruppo a *target* pressorio maggiore venivano spesso eseguite riduzioni della terapia, comportamento non abituale in pazienti asintomatici con PA ben controllata.

Lo studio SPRINT, che non ha arruolato pazienti diabetici o con pregresso *ictus*, conduce a risultati diversi rispetto allo **studio ACCORD**, che, pur avendo obiettivi uguali di terapia anti-ipertensiva, arruolava specificamente pazienti diabetici e includeva una randomizzazione per il trattamento anti-diabetico e per quello ipolipemizzante. Anche le età dei pazienti erano diverse (maggiori nello studio SPRINT).

Nello **studio HOT**, che ha studiato i risultati abbassando la PAD a < 90, < 85 e < 80 mm Hg, non vi sono sostanziali differenze quando la PAD è < 90 mm Hg.

Lo **studio SPS3**, che arruolava pazienti post-*ictus* e aveva due bracci di trattamento, uno con obiettivo pressorio 139-130 e uno < 130 mm Hg, non ha raggiunto la significatività statistica per una migliore prognosi nel gruppo a trattamento intensivo.

Molti commenti sono stati generati da queste differenze di risultati.

Come comportarci nel nostro lavoro quotidiano?

Possiamo tradurre automaticamente nella nostra pratica clinica i dati dei risultati dei *trial*? e di quali?

Le informazioni dello studio SPRINT indicano che il livello di PA cui puntare può essere < 140/90 mm Hg, come usualmente indicato nelle Linee Guida internazionali, ma che grande attenzione deve essere dedicata alle caratteristiche cliniche di base del paziente e alla ricerca attiva degli effetti collaterali.

La linea guida da adottare per il trattamento del paziente che abbiamo di fronte deve essere, a mio parere, l'applicazione di tutte le nostre conoscenze ed esperienze.

In generale, nella maggioranza dei pazienti un **obiettivo** di PAS fra 120 e 140 mm Hg può essere considerato accettabile, particolarmente se ben tollerato clinicamente. Attenzione a non indurre livelli di PAD < 70 mm Hg, soprattutto nei pazienti con storia di cardiopatia ischemica. Non dovremmo dimenticare che la riduzione del rischio cardio-vascolare si basa su molti aspetti e non solo sul controllo della PA.

Dobbiamo applicare i risultati degli studi solo nei **pazienti comparabili con quelli arruolati negli studi** che intendiamo utilizzare nella nostra pratica clinica e fare molta **attenzione alle generalizzazioni**.

Dobbiamo inoltre ricordarci che i risultati degli studi non sono tutti concordi e che i pazienti arruolati negli studi, come quelli della pratica clinica, non sono tutti uguali. È noto che non tutti i pazienti che giungono nei Centri partecipanti vengono arruolati negli studi, sia per i criteri di esclusione e inclusione, sia per altri motivi.

La **risposta** ai farmaci anti-ipertensivi (e ai *cocktail* oggi prescritti nella maggioranza dei pazienti) è **individuale**.

Quando prescriviamo una terapia, il nostro **traguardo temporale** non è quello dei pochi anni di uno studio, ma è molto più lungo.

È necessaria una grande **attenzione agli effetti collaterali**, anche quelli che si possono presentare a distanza.

I vantaggi di un trattamento aggressivo nello studio SPRINT sembrano conservati anche nelle età più avanzate (> 75 anni), ma i rischi di eventi avversi crescono con la fragilità dei soggetti. La **valutazione della fragilità** dei soggetti anziani deve entrare nella scelta dei trattamenti e nell'obiettivo che intendiamo raggiungere.

Ultima riflessione riguarda le modalità di misurazione della PA, elemento non secondario nel programmare un trattamento, sia per quello che riguarda le apparecchiature, che per le modalità di misurazione (ambiente, tempo di riposo prima della misurazione, posizione del paziente – seduto, in piedi, sdraiato –, ecc).

Bibliografia

1. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* [2015, 373: 2103-16](#).
2. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* [2010, 362: 1575-85](#).
3. Pfeffer MA, McMurray JJV. Lessons in uncertainty and humility — Clinical trials involving hypertension. *N Engl J Med* [2016, 375: 1756-66](#).
4. Guzik TJ. Heterogenous treatment effects: secrets for a reliable treat-to-target trial? *Cardiovasc Res* [2017, 113: e18-20](#).
5. Krakoff LR. A tale of 3 trials: ACCORD, SPRINT, and SPS3. What happened? *Am J Hypertens* [2016, 29: 1020-3](#).
6. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* [2013, 382: 507-15](#).
7. Mancia G, et al. 2013 ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [2013, 34: 2159-219](#).
8. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the panel members appointed to the eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* [2014, 311: 507-20](#).