

CHE RISCHIO COMPORTA “IPERTRATTARE” L’IPERTESO

F. Rozza, V. Trimarco^o, P. Gallo*, M. V. Manzi*, R. Izzo*, B. Trimarco**

***Cattedra e Divisione di Cardiologia,
Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate,
^oDipartimento di Neuroscienze,
*Centro Interdipartimentale per l’Ipertensione Arteriosa
e Patologie Associate, Università degli Studi Federico II, Napoli.**

La correlazione lineare tra valori di pressione arteriosa ed eventi cardiovascolari ottenuta in ampi studi epidemiologici ¹ ha fatto a lungo ritenere che un trattamento “aggressivo” dell’ipertensione arteriosa potesse comportare un maggiore beneficio prognostico ²⁻⁵. Questa ipotesi è stata verificata dallo studio Hypertension Optimal Treatment (HOT) ⁶, che ha dimostrato che una differenza di soli 2 mmHg nella pressione diastolica giustifica una significativa variazione dell’incidenza di ictus, anche se gli eventi coronarici rimangono immutati. Lo stesso studio ha suggerito, però, che riduzioni della pressione diastolica al di sotto degli 80 mmHg non comportano ulteriori riduzioni del rischio di ictus.

Più recentemente, l’osservazione che, soprattutto nella popolazione con più di 60 anni di età, la forma d’ipertensione più frequente è l’ipertensione sistolica isolata, ha determinato la necessità di esplorare l’ipotesi che una riduzione più marcata della pressione arteriosa sistolica possa stabilire una migliore prognosi cardiovascolare.

Questa ipotesi è stata corroborata dai risultati di una metanalisi, pubblicata su Lancet nel 2014 dal gruppo Blood Pressure Lowering Trialist Collaboration che, utilizzando 26 studi randomizzati, che hanno incluso oltre 60.000 pazienti, ha dimostrato che la riduzione dei valori pressori, anche nell’ambito del range di normalità, comporta un beneficio che cresce all’innalzarsi del rischio globale basale dei pazienti ⁷.

Successivamente, lo studio Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) ⁸ ha dato ulteriore supporto a questa possibilità randomizzando 9.361 pazienti con valori di pressione arteriosa sistolica superiore a 130 mmHg ed un rischio cardiovascolare elevato, ma senza diabete mellito, a raggiungere una pressione sistolica inferiore a 120 mmHg (trattamento intensivo) o a 140 mmHg (trattamento standard) e valutando l’incidenza di infarto del miocardio o altre sindromi coronariche acute, ictus cerebrale, scompenso car-

diaco o morte per cause cardiovascolari. Dopo un anno di trattamento, il primo gruppo ha mostrato una pressione sistolica media di 121.4 mmHg mentre nel gruppo trattamento standard la pressione sistolica media è risultata 136.2 mmHg e lo studio è stato interrotto precocemente, dopo circa 3 anni di follow-up, per un'incidenza di eventi significativamente più bassa nel gruppo sottoposto a trattamento antiipertensivo intensivo.

Questa osservazione conferma che nei pazienti ad alto rischio, ma senza diabete mellito, ridurre la pressione arteriosa sistolica a 120 mmHg migliora la prognosi cardiovascolare ma aumenta l'incidenza di eventi avversi quali ipotensione e sincope, insufficienza renale acuta, iposodiemia ed ipopotassiemia, ed ha portato come corollario la conclusione che anche nei pazienti ipertesi ad alto rischio cardiovascolare, così come descritto nei soggetti normali, tanto più basso è il livello di pressione arteriosa raggiunto, tanto più marcata è la riduzione degli eventi cardiovascolari, almeno fino a valori di 115 mmHg per la pressione sistolica e 75 mmHg per la pressione diastolica.

Linee Guida per la gestione dell'Ipertensione Arteriosa

Tuttavia, queste conclusioni non sono state accettate dagli estensori delle Linee Guida. Infatti, quelle Nord-Americane del Joint National Committee VIII (JNC VIII) raccomandano di ridurre la pressione arteriosa al di sotto dei 140/90 mmHg, con obiettivi più ambiziosi (<130/80 mmHg) nei pazienti diabetici ed in quelli con proteinuria⁹. Le Linee Guida Europee sono state sostanzialmente in linea su questa posizione fino al 2013, quando è stato pubblicato un aggiornamento che ha rivisto "al rialzo" gli obiettivi pressori. Le ultime Linee Guida ESH/ESC sul trattamento dell'ipertensione arteriosa consigliano di ridurre la pressione arteriosa al di sotto dei 140/90 mmHg in tutti i pazienti ipertesi, tranne che nei diabetici, nei quali l'obiettivo da raggiungere è <140/85 mmHg. Negli anziani ipertesi il trattamento farmacologico è consigliato quando la pressione arteriosa sistolica è ≥ 160 mmHg, mentre gli obiettivi pressori sono una pressione arteriosa sistolica <140 mmHg negli anziani in buone condizioni con età <80 anni. Negli ultraottantenni con valori di pressione sistolica ≥ 160 mmHg è raccomandato di ridurre la pressione arteriosa tra 150 mmHg e 140 mmHg dopo aver verificato che essi siano in buone condizioni fisiche e mentali¹⁰. Queste apparenti discrepanze tra medicina delle evidenze e Linee Guida sono sostenute dal buon senso, da studi di fisiopatologia e dai risultati di studi osservazionali di grandi dimensioni condotti in soggetti a rischio cardiovascolare elevato, che sollevano dubbi sull'opportunità di ipertattare alcune categorie di pazienti ipertesi¹¹.

Ipotesi della curva J

La possibilità che possa esistere una curva J per descrivere il rapporto tra valori pressori ed incidenza di eventi cardiovascolari è stata avanzata per la prima volta nel 1979 su Lancet da Stewart¹² e poi dimostrata negli anni '80 da Cruickshank¹³, sulla stessa rivista, con l'osservazione di un aumento della mortalità cardiovascolare quando in pazienti con rischio cardiovascolare globale elevato la pressione diastolica viene ridotta al di sotto degli 85 mmHg.

La relazione tra incidenza di eventi morbosi e variazioni di pressione viene così ad assumere un aspetto a “J” (detto anche a “U”): gli eventi si riducono linearmente al decrescere della pressione per aumentare poi bruscamente quando questa raggiunge i valori più bassi.

La spiegazione del fenomeno è facilmente rinvenibile nel concetto che deve necessariamente esistere un valore di pressione arteriosa al di sotto del quale la perfusione e la funzione degli organi vengono compromessi. A livello cardiaco, va considerato che la perfusione coronarica avviene esclusivamente durante la diastole, per cui un'eccessiva riduzione dei valori della pressione diastolica mette più a rischio quest'organo comportando un marcata riduzione del flusso coronarico, soprattutto quando esiste danno d'organo come l'ipertrofia. Il problema, quindi, non è l'esistenza di una curva J, che certamente esiste con una branca ascendente che raggiunge il 100% degli eventi a livello zero di pressione, ma qual è il livello a cui il rischio di eventi inizia a crescere nuovamente o, meglio, quali sono i livelli soglia per i differenti organi e per i diversi tipi di pazienti ¹⁴.

Evidenze a favore della curva J

Un gran numero di studi osservazionali, la maggior parte dei quali ottenuti da analisi post-hoc di studi clinici d'intervento, randomizzati e controllati, hanno dimostrato un aumento del rischio di eventi coronarici, soprattutto infarto del miocardio, nei sottogruppi dei pazienti ipertesi con valori pressori più bassi, o almeno, la scomparsa degli effetti protettivi indotti dalla riduzione dei valori pressori rispetto a valori basali elevati ¹⁵⁻¹⁷. Tale rischio aumenta maggiormente in presenza di condizioni concomitanti, come precedente storia di malattia ischemica cardiaca, diabete mellito o insufficienza renale.

Nell'INternational VERapamil-Trandolapril Study (INVEST) i 22.576 pazienti ipertesi con malattia coronarica hanno mostrato che l'incidenza di morbidità e mortalità coronarica si riduce quando la pressione diastolica scende tra 80 e 89 mmHg, poi aumenta progressivamente quando si raggiungono valori inferiori a 80 e 70 mmHg ¹⁸.

Più recentemente, nell'ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET), il rischio di sviluppare eventi coronarici è risultato aumentato nei pazienti ipertesi ad elevato profilo di rischio cardiovascolare che hanno raggiunto valori pressori più bassi. Sono stati arruolati 25.620 pazienti di età >55 anni ad alto od altissimo rischio per presenza di malattia vascolare (coronaropatia, ictus, attacco ischemico transitorio, arteriopatia periferica) o diabete, che sono stati randomizzati in tre bracci, di oltre 8.500 pazienti ciascuno, a ricevere ramipril 10 mg/die o telmisartan 80 mg/die o una combinazione dei due farmaci, con un follow-up di durata media di 55 mesi. Durante il periodo di studio, l'incidenza di eventi cardiovascolari si è ridotta quando la pressione è scesa da 145/82 a 133/76 mmHg, ma è aumentata nuovamente nei gruppi in cui il trattamento ha raggiunto valori più bassi (125/72 e 116/68 mmHg). La più marcata riduzione dei valori pressori è gravata anche da un maggior numero di eventi avversi, come ipotensione (4.8% vs. 1.7%), sincope (0.3% vs. 0.2%), disfunzione renale (13.5% vs. 10.2%), iperpotassiemia ed incremento del rischio di sviluppare disfunzione renale ¹⁹⁻²¹.

Limiti delle evidenze a favore della curva J

Un'analisi post-hoc dei dati dello studio ONTARGET ha fatto rilevare un andamento a J del rapporto tra i valori medi della pressione arteriosa sistolica e diastolica durante il trattamento ed il rischio aggiustato di mortalità cardiovascolare a 4.5 anni, ma non di infarto del miocardio ed ictus. In pazienti con valori basali di pressione arteriosa sistolica inferiori a 130 mmHg un'ulteriore riduzione dei valori pressori indotta dal trattamento si è associata ad un aumento della mortalità cardiovascolare¹⁹. Tuttavia, anche in questo studio come in altri analoghi, nonostante gli aggiustamenti statistici per molti potenziali elementi confondenti, i pazienti con valori più bassi di pressione arteriosa presentano un fenotipo generalmente peggiore: più alta prevalenza di soggetti di sesso maschile e di pazienti con pregresso infarto del miocardio e storia di rivascolarizzazione coronarica (tutte $p < 0.001$). Questa osservazione, che è riscontrabile in molti altri studi, trova conferma in un'analisi di metaregressione condotta da Reboldi²² su 31 studi di intervento che hanno incluso 73.913 pazienti con diabete mellito tipo 2. Il rischio di ictus si riduce del 13% ($p < 0.002$) per ogni riduzione di 5 mmHg di pressione sistolica, e di 11.5% ($p < 0.001$) per ogni riduzione di 2 mmHg di pressione diastolica. In contrasto, il rischio di infarto del miocardio non mostra alcuna correlazione con l'entità della riduzione dei valori di pressione arteriosa sistolica o diastolica.

Questo risultato rimuove la potenziale pericolosità di un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa nei confronti dell'infarto del miocardio, suggerendo che bassi livelli di pressione arteriosa possono essere posti come obiettivo del trattamento antiipertensivo nella pratica clinica, in quanto il beneficio che essi determinano in termini di riduzione del rischio di ictus non viene annullato da un aumento della probabilità di sviluppare infarto del miocardio, almeno entro i valori registrati nello studio.

Nei pazienti dello studio ONTARGET, Verdecchia e coll.²³ hanno anche valutato l'effetto dell'entità della riduzione della pressione arteriosa indotta dal trattamento farmacologico sul rischio di sviluppare ictus cerebrale o infarto del miocardio. In particolare, questi Autori hanno selezionato 19.102 pazienti con cardiopatia ischemica documentata all'atto dell'arruolamento tra i 25.620 randomizzati nello studio ONTARGET. La pressione arteriosa all'ingresso è stata 141/82 mmHg, ed il decremento medio durante il follow-up è risultato di 7/6 mmHg. Considerando la pressione arteriosa come variabile collegata al tempo e correggendo per diversi potenziali fattori confondenti si riscontra che una riduzione rispetto al valore basale di -34/-21 mmHg (10° percentile) si associa ad un decremento del rischio di ictus, senza un significativo incremento del rischio di infarto del miocardio. Al contrario, un aumento della pressione arteriosa sistolica/diastolica di 20/10 mmHg (90° percentile) rispetto al valore basale si accompagna ad un aumentato rischio di ictus, mentre il rischio di infarto del miocardio aumenta con il crescere della pressione sistolica ma non di quella diastolica.

In conclusione, in pazienti con malattia coronarica ed inizialmente senza insufficienza cardiaca, una riduzione marcata della pressione arteriosa rispetto al valore basale ha scarso effetto sul rischio di infarto del miocardio ma induce un più basso rischio di ictus, mentre un aumento della pressione arteriosa sistolica potenzia sia il rischio di ictus cerebrale che di infarto del miocardio.

In pazienti coronaropatici, una riduzione della pressione arteriosa indotta dalla terapia antiipertensiva che sia contenuta nell'ambito del range esplorato nello studio ONTARGET risulta assolutamente sicura.

Queste osservazioni suggeriscono che un rischio cardiovascolare iniziale più elevato porti ad una maggiore caduta della pressione arteriosa e ad un più alto numero di eventi. A supporto di questa ipotesi sta anche il fatto che il fenomeno della curva J è stato riscontrato anche in gruppi trattati con placebo^{24,25} e riguarda non solo gli eventi cardiovascolari ma anche quelli non cardiovascolari, che non dovrebbero essere influenzati dai valori pressori raggiunti.

Evidenze contro i rischi dell'ipertrattare l'ipertensione

D'altra parte, non tutte le post-hoc analisi di grandi studi d'intervento hanno dimostrato un aumento dell'incidenza di eventi cardiovascolari in pazienti in cui la pressione arteriosa è stata controllata più aggressivamente²⁶. Questo è il caso dello studio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure (ACCORD)²⁷, disegnato per valutare se esiste una curva J nei pazienti con diabete mellito. Lo scopo dello studio è stato quello di definire i vantaggi ottenibili in termini di riduzione del numero di eventi cardiovascolari in una popolazione di pazienti ipertesi ad elevato rischio cardiovascolare ed affetti da diabete di tipo 2, con un trattamento intensivo volto a raggiungere livelli di pressione sistolica <120 mmHg. Partendo in condizioni basali da valori pressori comparabili, dopo un periodo di osservazione di circa 1 anno, il gruppo trattato con la terapia più "aggressiva" ha raggiunto valori di pressione arteriosa sistolica pari a 119.3 mmHg, mentre il gruppo "trattamento convenzionale" si è attestato su valori di pressione arteriosa sistolica pari a 133.5 mmHg. L'importante diminuzione dei livelli pressori nel gruppo trattato in maniera intensiva non è, tuttavia, risultata correlata con una diminuzione dell'incidenza degli eventi inclusi nell'obiettivo primario (infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e morte per cause cardiovascolari). Un'analisi dettagliata dei risultati, inoltre, ha fatto rilevare che il trattamento intensivo non ha portato benefici sul tasso di eventi cardiovascolari maggiori, né sulla mortalità sia per cause cardiovascolari che non cardiovascolari (entrambe hanno mostrato anzi una tendenza ad aumentare), mentre si è riscontrata una diminuzione del tasso di incidenza degli ictus cerebrali, fatali e non fatali, ed un peggioramento significativo della funzione renale. Va comunque sottolineato che per dimostrare l'esistenza della curva J è necessario avere disponibili più di 2 gruppi di studio. Infatti, l'osservazione che nello studio ACCORD²⁷ non ci fosse differenza nell'incidenza di eventi nonostante diversi livelli di pressione raggiunti nei due gruppi in studio, non esclude la possibilità che la presenza di un terzo gruppo randomizzato a raggiungere un livello pressorio più basso avrebbe potuto consentire di rilevare un incremento degli eventi cardiovascolari.

Effetti dell'ipertrattamento dell'ipertensione sui diversi organi bersaglio

Il fenomeno della curva J è stato dimostrato inizialmente per gli eventi coronarici, ma non possiamo escludere che fenomeni analoghi possano essere descritti a carico di altri organi con livelli di pressione differenti ed in pazien-

ti con diverso grado di rischio cardiovascolare globale. Ad esempio, è ben noto che riduzioni marcate della pressione arteriosa riducono l'escrezione urinaria di proteine^{20,28}, ritardano l'insorgenza della nefropatia, come definita dall'insorgenza di micro-albuminuria o proteinuria²⁹, ed attenuano il progressivo declino della funzione renale che caratterizza la malattia renale³⁰. Tuttavia, osservazioni recenti sembrano indicare che ridurre la pressione a meno di 130 o 120 mmHg può peggiorare la funzione renale ed accrescere il rischio di insufficienza renale terminale³¹, corroborando l'esperienza clinica che una massiccia riduzione della pressione arteriosa può indurre un aumento della creatinina sierica, espressione di un'alterazione della funzione renale. Così, nello studio VALIANT³², condotto in pazienti con infarto acuto del miocardio e disfunzione ventricolare sinistra o insufficienza cardiaca, l'interruzione del trattamento per ipotensione o disfunzione renale è stata significativamente più alta nel gruppo in trattamento con l'associazione valsartan 80 mg/captopril 50 mg. Questi risultati sono in linea con quelli di due metanalisi che hanno dimostrato che in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra sintomatica la terapia di associazione ACE-I/Antagonisti dei recettori AT1 dell'Angiotensina II aumenta la disfunzione renale, l'iperpotassiemia anche grave, e l'ipotensione sintomatica rispetto al placebo o all'ACE-I in monoterapia, oltre al rischio totale di non aderenza alla terapia.

Anche se la maggioranza degli studi dimostra che il rischio di ictus si riduce parallelamente alla caduta dei livelli pressori, alcuni dati epidemiologici hanno fatto rilevare un aumento del rischio di ictus nelle popolazioni con livelli più bassi di pressione³³, e la correlazione tra riduzione della pressione ed ictus osservata negli studi clinici d'intervento sembra essere più complessa di quella lineare, con un ruolo importante per le condizioni del paziente, il momento in cui viene iniziata la terapia antiipertensiva, la velocità con cui si ottiene la riduzione dei valori pressori ed il tipo di evento cerebrovascolare preso in considerazione. Ad esempio, è ben noto che una riduzione dei valori di pressione arteriosa ottenuta nelle prime ore dopo l'insorgenza di un ictus ischemico può avere un effetto deleterio, ed un aumento della probabilità di ricorrenza dell'ictus è stato descritto con una pressione arteriosa sistolica tra 130 e 120 mmHg ottenuta instaurando la terapia antiipertensiva qualche settimana dopo l'insorgenza dell'evento acuto³⁴. Attualmente, la relazione lineare tra caduta dei valori pressori e riduzione del rischio di ictus sembra consolidata soprattutto per l'ictus emorragico, come documentato nello studio PROGRESS³⁵, in cui il trattamento antiipertensivo ha portato la pressione sistolica <120 mmHg, un livello che è associato con la più bassa incidenza di emorragie intracraniche anche nei pazienti che praticano terapia con anticoagulanti³⁶.

Ipotensione nell'anziano

Le evidenze attualmente disponibili suggeriscono una certa cautela nella riduzione dei valori pressori oltre i limiti considerati normali in popolazioni di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare. Tale cautela è stata ribadita anche per la popolazione dei pazienti ipertesi anziani o molto anziani, come quelli inclusi nello studio HYVET (HYpertension in the Very Elderly Trial)³⁷, nei quali la strategia terapeutica basata su ACE-Inibitori (perindopril) e diuretici (indapamide) ha determinato una significativa riduzione della mortalità cardio-

vascolare e per tutte le cause ed una significativa riduzione della morbilità cardiovascolare, legata particolarmente ad una ridotta incidenza di ictus cerebrale, grazie ad una contenuta riduzione dei valori pressori.

L'anziano è un soggetto particolarmente fragile, a causa della frequenti comorbilità. Nell'aggiornamento 2013 delle Linee Guida Europee dell'ipertensione arteriosa, questo concetto è stato ben sottolineato: la stratificazione del rischio cardiovascolare globale è diventata la base per un'efficace gestione del paziente, nell'ottica di un adeguato trattamento, la cui intensità dipende appunto dall'entità del rischio cardiovascolare globale¹⁰. Nel paziente anziano, sono frequenti le patologie croniche che fanno aumentare notevolmente il rischio cardiovascolare globale, basti pensare ad esempio all'elevatissima prevalenza di moderata insufficienza renale (clearance della creatinina stimata <60 ml/min), che le nuove Linee Guida inseriscono a tutti gli effetti come fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo.

Se l'anziano iperteso è un paziente a rischio cardiovascolare medio-elevato per definizione, è vero anche che il trattamento dell'ipertensione arteriosa in questo paziente presenta diverse criticità.

In primo luogo, molto frequentemente, l'ipertensione arteriosa si associa ad episodi ipotensivi (spesso post-prandiali o notturni) che sono una delle principali cause di sincope e cadute nel paziente anziano, mentre lo stesso trattamento antiipertensivo negli anziani ipertesi potrebbe causare ipotensione ortostatica con sintomi associati quali capogiri, astenia o sincope. Quindi, lo stesso effetto ipotensivante dei farmaci potrebbe essere la causa di cadute, con conseguenti fratture, disabilità, perdita di indipendenza e anche morte.

Recentemente, dall'analisi del database dell'Ontario Drug Benefit Program (ODBP), che include ben 301.591 soggetti di età superiore ai 66 anni, è risultato che nei primi 45 giorni dall'inizio di una terapia antiipertensiva, il rischio di fratture dell'anca aumenta del 43%. Il rischio è maggiore subito dopo l'inizio della terapia, è indipendente dalle fasce di età, non è associato a particolari classi di farmaci, ma è causato principalmente dall'ipotensione ortostatica³⁸. L'ipertensione arteriosa è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di deficit cognitivo. Diversi studi hanno evidenziato che elevati valori di pressione arteriosa sia sistolica che diastolica sono associati ad un'aumentata prevalenza di decadimento cognitivo e di malattia di Alzheimer^{39,40}. È stato anche dimostrato che elevati valori di pressione arteriosa in età adulta sono predittivi di incidenza di demenza in età avanzata⁴¹. Parallelamente, è noto che in età avanzata i bassi valori pressori sono associati e spesso anticipano l'insorgenza di decadimento cognitivo, verosimilmente da attribuire all'ipoperfusionione cerebrale⁴².

Recentemente, è stato pubblicato uno studio condotto su 172 pazienti anziani con decadimento cognitivo conclamato. Questo studio ha dimostrato che valori ridotti di pressione arteriosa sistolica media diurna (PAS <128 mmHg) si associano ad un declino cognitivo significativamente maggiore⁴³. In particolare, il peggioramento della performance cognitiva è stato osservato nel sottogruppo di pazienti con valori di pressione arteriosa sistolica più bassi e sottoposti a trattamento antiipertensivo intensivo. In accordo con tali dati, esistono in letteratura diversi studi. Nello studio Leiden 85 plus, condotto su soggetti di età superiore agli 85 anni, di cui il 65% affetti da decadimento cognitivo, dopo 3 anni di follow-up, è stato osservato, nei soggetti con valori di

pressione arteriosa più elevati, un minor declino cognitivo⁴⁴. Il peggioramento cognitivo di anziani dementi con buon controllo pressorio può essere spiegato in vari modi. Da un lato l'ipotensione potrebbe essere secondaria ad un processo degenerativo tipico dello stato di demenza o predemenza. Una seconda possibile spiegazione può far riferimento ad un possibile effetto deleterio della terapia antiipertensiva, che potrebbe mettere a rischio di un maggior declino cognitivo mediante un meccanismo di ipoperfusione accentuato dalla rigidità vascolare associata all'età e all'alterazione dei sistemi di autoregolazione del flusso cerebrale.

Conclusioni

Il ruolo fondamentale della pressione di perfusione dei vari organi rappresenta il presupposto fondamentale per evitare l'ipertrattamento dell'ipertensione arteriosa perché è evidente che esiste per tutti gli organi e per tutti gli individui un valore di pressione di perfusione al di sotto del quale le conseguenze negative prevalgono sugli effetti benefici della riduzione pressoria.

Gli studi osservazionali a causa delle limitazioni prima descritte non riescono a dimostrare con chiarezza quali sono i valori di pressione soglia per i diversi organi e per i diversi pazienti. D'altra parte è difficile realizzare, condurre ed interpretare studi clinici d'intervento disegnati con questo obiettivo⁴⁵, per cui la decisione del medico deve prima di tutto cautelare il paziente tenendo conto che i pericoli dell'ipertrattamento dell'ipertensione arteriosa certamente esistono. Questo principio è stato riconosciuto anche nelle recenti Linee Guida per la gestione dell'ipertensione arteriosa, che hanno privilegiato la sicurezza innalzando gli obiettivi da raggiungere nelle diverse popolazioni di pazienti e soprattutto negli anziani. Infine, è importante ricordare che oggi è ben documentato che una parte del danno d'organo è indipendente dai valori pressori⁴⁶ e che è possibile una protezione degli organi bersaglio anche indipendentemente dalla semplice caduta dei valori pressori, in tal modo la migliore protezione del paziente iperteso non implicherà la necessità di correre i rischi dell'ipertrattamento.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Lewington S 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(9349):1903-13
- 2) [No authors listed] Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970; 213(7):1143-52
- 3) [No authors listed] MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291(6488):97-104
- 4) *Amery A et al.* Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1(8442):1349-54
- 5) [No authors listed] Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. III. Reduction in stroke incidence among persons with high blood pres-

- sure. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA* 1982; 247(5):633-8
- 6) *Hansson L et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351(9118): 1755-62
 - 7) *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists.* Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014; 384(9943):591-8
 - 8) *Group SR et al.* A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2103-16
 - 9) *James PA 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(5):507-520
 - 10) *Mancia G et al.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31(7):1281-357
 - 11) *Mancia G, Grassi G.* Aggressive blood pressure lowering is dangerous: the J-curve: pro side of the argument. *Hypertension* 2014; 63(1):29-36
 - 12) *Stewart IM.* Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet* 1979; 1(8121):861-5
 - 13) *Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ.* Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987; 1(8533):581-4
 - 14) *Zanchetti A.* Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. *Eur Heart J* 2010; 31(23):2837-40
 - 15) *Messerli FH et al.* Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144(12):884-93
 - 16) *Bangalore S et al.* J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J* 2010; 31(23): 2897-908
 - 17) *Alderman MH et al.* Treatment-induced blood pressure reduction and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1989; 262(7):920-4
 - 18) *Cooper-DeHoff RM et al.* Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304(1):61-8
 - 19) *Sleight P et al.* Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009; 27(7):1360-9
 - 20) *Mancia G et al.* Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation* 2011; 124(16):1727-36
 - 21) *Redon J et al.* Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(1):74-83
 - 22) *Reboldi G et al.* Blood pressure lowering in diabetic patients. *J Hypertens* 2012; 30(2):438-9
 - 23) *Verdecchia P et al.* Systolic and diastolic blood pressure changes in relation with myocardial infarction and stroke in patients with coronary artery disease. *Hypertension* 2015; 65(1):108-14
 - 24) *Boutitie F et al.* J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hy-

- pertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002; 136(6):438-48
- 25) *Fagard RH et al.* On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2007; 167(17):1884-91
 - 26) *Farnett L et al.* The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA* 1991; 265(4):489-95
 - 27) *Group AS et al.* Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17):1575-85
 - 28) *Schrier RW et al.* Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61(3):1086-97
 - 29) *Peterson JC et al.* Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123(10):754-62
 - 30) *Bakris GL et al.* Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(3):646-61
 - 31) *Jafar TH et al.* Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139(4):244-52
 - 32) *Pfeffer MA et al.* Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349(20):1893-906
 - 33) *Vishram JK et al.* Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension* 2012; 60(5):1117-23
 - 34) *Ovbiagele B et al.* Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA* 2011; 306(19):2137-44
 - 35) *Group PC.* Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358(9287):1033-41
 - 36) *Arima H et al.* Effects of blood pressure lowering on intracranial and extracranial bleeding in patients on antithrombotic therapy: the PROGRESS trial. *Stroke* 2012; 43(6):1675-7
 - 37) *Beckett NS et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358(18):1887-98
 - 38) *Butt DA et al.* The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med* 2012; 172(22):1739-44
 - 39) *Tzourio C et al.* Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology* 1999; 53(9):1948-52
 - 40) *Nagai M, Hoshida S, Kario K.* Hypertension and dementia. *Am J Hypertens* 2010; 23(2):116-24
 - 41) *Sierra C et al.* Silent cerebral white matter lesions and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17(6):529-34
 - 42) *Ruitenberg A et al.* Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12(1):33-9
 - 43) *Mossello E et al.* Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med* 2015; 175(4):578-85
 - 44) *Sabayan B et al.* High blood pressure and resilience to physical and cognitive decline in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(11):2014-9

- 45) *de Simone G, Izzo R, Verdecchia P.* Are observational studies more informative than randomized controlled trials in hypertension? Pro side of the argument. *Hypertension* 2013; 62(3):463-9
- 46) *Izzo R et al.* Development of new atherosclerotic plaque in hypertensive patients: an observational registry study from the Campania-Salute network. *J Hypertens* 2015; 33(12):2471-6