

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



**DOTTORATO DI RICERCA IN
FISIOPATOLOGIA CLINICA E SPERIMENTALE**

XVI Ciclo – 2001 - 2005

Coordinatore: Prof. Gianni Marone

Tesi di Dottorato

**Caratteristiche cliniche e strumentali associate allo stato di
non-responder nel trattamento dell' Ipertensione arteriosa**

**TUTORE
Prof. Bruno Trimarco**

**CANDIDATO
Dr. Roberto Trotta**

INDICE

| | |
|---------------------------------|-------|
| Introduzione | p. 4 |
| Metodi | p. 7 |
| Popolazione | p. 7 |
| ECG | p. 10 |
| Fondo oculare | p. 12 |
| Ecocardiogramma | p. 13 |
| Ecocolordoppler carotideo | p. 16 |
| Analisi statistica | p. 18 |
| Risultati | p. 20 |
| Discussione | p. 26 |
| Bibliografia | p. 37 |
| Tabella 1 | p. 49 |
| Tabella 2 | p. 50 |
| Tabella 3 | p. 51 |
| Tabella 4 | p. 52 |
| Tabella 5 | p. 53 |
| Tabella 6 | p. 54 |

Introduzione

Nei paesi più industrializzati, nell'età adulta, i valori di pressione e la prevalenza dell' ipertensione arteriosa aumentano con l' aumentare dell' età¹⁻³. Nel 2003, la Società Europea dell' Ipertensione Arteriosa (ESH)⁴, ha suddiviso questa patologia in categorie basate sia sui valori della pressione arteriosa sistolica (PAS) che di quella diastolica (PAD). Secondo le ultime linee guida, i valori più bassi della sistolica e della diastolica sono considerati ottimali, mentre quelli più alti comportano il rischio più elevato di morbilità e di mortalità cardiovascolare⁴. L' obiettivo della terapia antiipertensiva rimane quello di ridurre i valori della pressione arteriosa a livelli almeno inferiori a 140/90 mmHg.

Inoltre, numerosi studi osservazionali, eseguiti in paesi differenti, hanno dimostrato che tra soggetti ipertesi trattati farmacologicamente, la percentuale di coloro che sono ben controllati dalla terapia (“responders”) è inferiore al 30%^{5,6} mentre, una recente ricerca portata a termine nel Regno Unito, indica che tra gli ipertesi trattati, solo il 6% raggiunge valori inferiori al limite di 140/90 mmHg⁷.

Uno dei principali motivi utilizzati dalla comunità scientifica per spiegare risultati così scadenti risiede nella ridotta "compliance" dei pazienti che, generalmente, seguono il trattamento in maniera molto discontinua.

A tutto questo, si aggiunge che il medico di base, generalmente il primo operatore a trattare l'ipertensione arteriosa, non sempre si convince del tutto che i risultati dei grandi trials, che dimostrano i

benefici della riduzione pressoria al di sotto di 140/90 mmHg, siano applicabili alla popolazione di ipertesi che egli incontra quotidianamente nella sua pratica clinica.

Lo scopo di questo studio è stato quello di verificare: 1) quali caratteristiche differenziavano il gruppo dei "responders" da quello dei "non-responders" nell'ambito di una cohorte di pazienti ipertesi trattati farmacologicamente; 2) quali riflessi avesse la mancanza della normalizzazione pressoria sul danno d'organo secondario all'ipertensione arteriosa.

Tutto questo è stato possibile grazie al fatto che i soggetti reclutati formavano un vasto campione (n=2758) rappresentativo di quella fascia di età della popolazione all'interno della quale l'ipertensione è comune e il trattamento è protettivo⁸⁻¹².

Metodi

Popolazione

I pazienti sono stati esaminati presso il Centro Ipertensione dell' Università di Napoli "Federico II", uno dei centri di eccellenza dedicati allo studio dell' ipertensione arteriosa presenti nell' Italia meridionale, contando più di 20.000 pazienti arruolati dal 1980, anno della sua apertura, fino ai giorni nostri. La pressione arteriosa è stata misurata 3 volte, al braccio destro, in posizione supina e dopo un periodo di riposo di 10 minuti, usando un tradizionale sfigmomanometro manuale a mercurio. Nell' analisi è stata utilizzata

la media delle ultime due misurazioni. Per definire rispettivamente il valore della sistolica e della diastolica sono state considerate la prima e la quinta fase di Korotkoff. La pressione brachiale differenziale è stata calcolata come differenza aritmetica tra sistolica e diastolica. Le notizie riguardanti l' anamnesi familiare, la presenza di patologie concomitanti quali diabete e dislipidemia, il tabagismo (consumo abituale giornaliero di più di 10 sigarette) sono state raccolte mediante questionari standardizzati. Ciascun paziente è stato sottoposto a prelievo per esami emato-chimici di routine, ECG standard a 12 derivazioni ed esame del fondo oculare; in un sottogruppo di soggetti è stato effettuato anche l' ecocolordopplergrafia cardiaca (n=2131) e l' ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici (n=481). Lo studio è stato regolarmente approvato dal locale Comitato Etico e tutti i soggetti

reclutati hanno firmato il consenso informato al momento dell'arruolamento. Tutti i pazienti ipertesi e trattati farmacologicamente (n=2758) che sono stati seguiti presso il Centro tra il 2000 e il 2004 sono stati inclusi nello studio. Per definire la condizione di “responder” o “non-responder”, sono stati utilizzati i limiti proposti nel 2003 dalla Società Europea dell' Ipertensione Arteriosa nelle ultime linee guida⁴; di conseguenza i pazienti sono stati considerati “responders” quando la sistolica e la diastolica si riducevano rispettivamente al di sotto di 140 e 90 mmHg.

Inoltre, le variabili analizzate sono state divise in 2 categorie: nella prima, sono state incluse tutte le variabili che potevano avere una relazione di causa-effetto con la condizione di “non-responder” come l' età, il sesso e il body mass index; nella seconda, invece, sono stati

riuniti tutti i fattori che potevano rappresentare una conseguenza dello stato di "non-responder" come la frequenza cardiaca e l' ipertrofia ventricolare sinistra.

Infine, per quanto riguarda l' età, la popolazione è stata suddivisa in terzi: più giovani di 50 anni, tra 50 e 60 anni e più anziani di 60.

ECG

Un ECG standard a 12 derivazioni è stato acquisito in posizione supina mediamente per 16 secondi da ciascun paziente in accordo con le classiche raccomandazioni, utilizzando un' apparecchiatura Cardioline a tre canali, del tipo Delta 60 plus. Tutti i tracciati sono

stati esaminati da medici specialisti sulla base dei criteri di Minnesota¹³. In accordo con i criteri del pooling project¹⁴ le alterazioni ECGrafiche maggiori prese in considerazione sono state le seguenti: sottoslivellamento del tratto ST (codici Minnesota IV₁₋₂), inversione dell' onda T (codici V₁₋₂), blocco atrio-ventricolare di secondo grado o completo (codici VI₁₋₂), blocco completo della branca sinistra o destra (codici VII₁₋₂), battiti prematuri frequenti (codici VIII₁), fibrillazione atriale o flutter (codici VIII₃). Le alterazioni ECGrafiche minori, invece, includevano: onda T borderline (codice I₃), rotazione assiale sinistra o destra (codici II₁₋₂), complessi QRS di elevato voltaggio (codici III₁₋₂), depressione borderline del tratto ST (codici IV₃), onda T appiattita (codici V₃), e complessi QRS di basso voltaggio (codici IX₁).

Fondo oculare

Per la valutazione del danno retinico è stato eseguito nella maggioranza dei soggetti un esame del fondo oculare dopo aver provocato farmacologicamente una buona dilatazione della pupilla.

Tutti gli esami sono stati effettuati da un unico osservatore in singolo cieco. I segni della retinopatia ipertensiva (restringimento focale o generalizzato delle arteriole, incroci artero-venosi con eventuali schiacciamenti, accentuazione del riflesso arteriolare, presenza di emorragie , essudati retinici, microaneurismi o edema della papilla) sono stati ricercati attraverso osservazione diretta. In base alla classificazione di Keith-Wagener è stato determinato il grado della

retinopatia ipertensiva¹⁵. I pazienti in trattamento per glaucoma non sono stati studiati dal momento che può essere rischioso instillare le gocce di midriatico in questi soggetti, e allo stesso modo, non sono stati studiati i pazienti portatori di cataratta, perchè in costoro, è impossibile quantificare il danno retinico a causa di una eccessiva opacità del cristallino; come conseguenza, sono stati esclusi da questa valutazione 743 soggetti.

Ecocardiogramma

L' ecocolordoppler cardiaco è stato eseguito nella maggioranza dei partecipanti allo studio (n=2131), utilizzando un' apparecchiatura

regolarmente in commercio e una sonda elettronica da 2.5 MHz in accordo con le procedure standardizzate^{16,17}. L' impossibilità di ottenere misurazioni adeguate in M-mode, per ragioni logistiche o tecniche, ha portato alla mancata esecuzione dell' esame in tutta la popolazione studiata. I pazienti sono stati esaminati in decubito laterale sinistro attraverso l' approccio parasternale e successivamente apicale. Tutti gli ecocardiogrammi sono stati registrati su videocassetta (formato VHS) ed esaminati indipendentemente da due operatori esperti, i quali non erano a conoscenza delle condizioni cliniche dei pazienti. Le misurazioni dirette ed indirette del ventricolo sinistro sono state ottenute in tele-diastole ed in tele-sistole utilizzando le procedure stabilite dalla Penn convention¹⁸, incluso quelle per il calcolo della massa ventricolare sinistra (LV mass index), dello

spessore relativo di parete (RWT) e della frazione di accorciamento (ES). Le misure primarie sono state raccolte utilizzando un calibro elettronico dopo aver congelato l'immagine adatta utilizzando l'onda R dell'elettrocardiogramma per identificare la telediastole e includendo l'endocardio nella misurazione della cavità ventricolare sinistra¹⁶; la massa ventricolare sinistra è stata indicizzata in base alla superficie corporea¹⁹. La diagnosi di ipertrofia ventricolare sinistra (LVH), eccentrica o concentrica, è stata ottenuta in base ai criteri proposti da Ganau²⁰⁻²¹. Seguendo le medesime raccomandazioni, sono stati calcolati i volumi telediastolici e telesistolici del ventricolo sinistro²⁰⁻²¹.

Ecocolordoppler carotideo

In un sottogruppo di pazienti (n=481) è stato effettuato un esame ultrasonografico bi-dimensionale completato dall'analisi color-doppler. Durante l'esame, i pazienti si trovavano in posizione supina con la testa rivolta nella direzione opposta alla sonda e il collo in iperestensione, utilizzando un protocollo precedentemente standardizzato²²⁻²³. Lo studio è stato effettuato utilizzando un'apparecchiatura ultrasonografica regolarmente in commercio dotata di sonda elettronica ad elevata risoluzione da 7.5 MHz, con una risoluzione assiale di 0.1 mm, utilizzata da due operatori esperti e specializzati²⁴ che hanno lavorato senza conoscere il gruppo al quale appartenevano i pazienti. Gli esami ultrasonografici carotidei sono

stati registrati su videocassetta (formato S-VHS). Le immagini fornivano una soddisfacente panoramica dell' anatomia carotidea ed erano completate dalla determinazione degli spessori massimi del complesso intima-media (IMT) rilevati su 12 punti differenti della parete carotidea, incluso la parete laterale e mediale, anteriore e posteriore, tutti in ogni caso situati a 1 cm dalla biforcazione nel punto in cui la carotide comune si continua con la carotide interna. Il valore dell' IMT è stato misurato con un calibro elettronico utilizzando un' immagine congelata. Nell' analisi sono stati utilizzati i valori più elevati dell' IMT che risultavano dopo l' esame. Ogni registrazione era valutata da 2 operatori, e la media delle due misurazioni è stata utilizzata per lo studio. Le discrepanze nelle misurazioni dell' IMT superiori a 0.15 mm, sono state risolte da un terzo operatore che

lavorava in cieco. Scansioni e letture ripetute sono state utilizzate per evitare errori metodologici ed assicurare una completa riproducibilità intra- ed interoperatore. Utilizzando questa metodica la variabilità delle misurazioni è stata rispettivamente di 0.01 e 0.03 mm, come precedentemente descritto²⁵.

Per l' obiettivo di questo studio, un IMT >1 mm e ≤ 1.3 mm è stato considerato come "ispessimento", mentre un IMT >1.3 mm è stato considerato come "placca"²⁶.

Analisi statistica

Le caratteristiche cliniche e i valori biochimici della popolazione sono presentati come media \pm DS. Le variabili asimmetriche sono state

analizzate con una scala logaritmica al fine di rimuovere le anomalie positive, ma i dati non trasformati sono stati in ogni caso mostrati. Per la statistica descrittiva sono stati utilizzati l'analisi della Varianza e il Kruskal-Wallis per le variabili continue mentre il Chi-square e il test esatto di Fisher per le variabili categoriche. L'analisi di regressione logistica multivariata è stata utilizzata per determinare l'eventuale associazione tra i differenti fattori di rischio cardiovascolare e la condizione di non-responder. Tutti i calcoli sono stati effettuati utilizzando un software di analisi statistica SAS²⁷.

Risultati

Nel gruppo dei “responders”, l'età (media \pm DS) è stata di 52.5 ± 10.5 anni e la percentuale di donne è stata del 45.2%; al contrario, nel gruppo dei “non-responders”, l'età è stata di 52.8 ± 11.2 anni ($P=0.51$) con una percentuale di donne del 49.3% ($P<0.04$). Nell'analisi univariata, tra “responders” e “non-responders”, sono state riscontrate le seguenti differenze: BMI (27.6 vs 28.0 kg/m^2 ; $P=0.03$), durata dell'ipertensione arteriosa (6.4 vs 7.8 anni; $P<0.0001$), frequenza cardiaca (72 vs 76 bpm; $P<0.0001$), numero di fumatori (53.0% vs 47.9% ; $P=0.02$). Al contrario, non sono state rilevate differenze tra “responders” e “non-responders” riguardo a: familiarità per

ipertensione arteriosa, anamnesi personale di eventi cerebro-vascolari, diabete, colesterolemia e trigliceridemia. Nel gruppo dei “responders”, i valori medi di sistolica, diastolica e differenziale sono stati rispettivamente 127 mmHg, 81 mmHg e 45 mmHg; nel gruppo dei “non-responders” invece, le stesse medie sono state rispettivamente 154 mmHg, 96 mmHg e 58 mmHg (Tabella 1). Per quanto riguarda il danno d'organo secondario all'ipertensione arteriosa, sono state riscontrate significative differenze tra “responders” e “non-responders” nelle seguenti variabili: livelli ematici di creatinina (0.97 vs 1.01 mg/dl; $P=0.03$), alterazioni ECGrafiche (41.3% vs 48.6%; $P=0.003$), massa ventricolare sinistra (119 vs 124 g/m²; $P<0.0001$) e spessore relativo di parete del ventricolo sinistro (0.38% vs 0.39%; $P=0.004$). Nello stesso gruppo di variabili, non sono state rilevate

differenze riguardo a: incidenza di retinopatia ipertensiva, frazione di accorciamento del ventricolo sinistro e spessore del complesso intima-media carotideo (Tabella 2). Tutti i pazienti arruolati nello studio, sono stati trattati con terapia anti-ipertensiva. Soltanto il 31% della popolazione studiata, ha presentato valori normalizzati sia per la sistolica che per la diastolica; il 12.9% ha normalizzato soltanto i valori della sistolica mentre il 3.7% ha normalizzato soltanto quelli della diastolica. Nella tabella 3 sono riassunte le caratteristiche del trattamento anti-ipertensivo: nel gruppo dei “responders”, il 56.2% dei soggetti erano in terapia con un unico farmaco anti-ipertensivo, il 31.9% con una combinazione di 2 farmaci e l' 11.9% con 3 o più; le corrispondenti percentuali nel gruppo dei “non-responders” erano 52.3%, 33.7% e 13.9% rispettivamente. Non sono state riscontrate

differenze, tra "responders" e "non-responders", nell' utilizzo di ACE-inibitori, β -bloccanti, diuretici, AT1-antagonisti e α -bloccanti, mentre Ca-antagonisti e $\alpha\beta$ -bloccanti sono stati prescritti più frequentemente nei pazienti "non-responders" piuttosto che nei controlli (41.7% vs 37.0%, P=0.02 e 6.4% vs 3.6%, P=0.003, rispettivamente). Nel gruppo dei "responders", è stato riscontrato un maggiore utilizzo degli ACE-inibitori in monoterapia (18.5% vs 14.5%; P=0.008) mentre in quello dei "non-responders", gli $\alpha\beta$ -bloccanti sono stati utilizzati più frequentemente in combinazione (4.4% vs 2.3%; P=0.008).

Nell' analisi univariata, i pazienti "non-responders" avevano le seguenti caratteristiche: la loro distribuzione nel terzile medio (50-60 anni) dell' età era inferiore a quella dei controlli, la percentuale di donne era maggiore, il numero dei non-fumatori era più elevato,

avevano una storia di ipertensione più lunga, un body-mass index più alto così come i livelli di colesterolemia e trigliceridemia. Inoltre i “non-responders” presentavano: una frequenza cardiaca più elevata, una percentuale maggiore di alterazioni ECGrafiche e di ipertrofia ventricolare sinistra documentata ecocardiograficamente e livelli più alti di creatininemia. Non sono state riscontrate differenze tra “responders” e “non-responders” riguardo a: familiarità per ipertensione arteriosa, diabete mellito, incidenza di retinopatia ipertensiva, storia clinica di cardiopatia ischemica, clearance della creatinina, danno d'organo carotideo, frazione di eiezione, tipologia di ipertrofia ventricolare sinistra e frazione di accorciamento. Nell'analisi multivariata, in confronto ai pazienti con valori di pressione arteriosa sotto controllo, coloro che presentavano valori non

controllati dalla terapia si trovavano distribuiti meno frequentemente nel terzile medio dell' età (OR, 0.81; 95% CI, 0.67-0.98); inoltre, presentavano un body-mass index maggiore (OR, 1.23; 95% CI, 1.01-1.51), una storia di ipertensione più lunga (OR, 1.33; 95% CI, 1.06-1.67), una percentuale inferiore di eventi cerebro-vascolari nell' anamnesi (OR, 0.58; 95% CI, 0.37-0.91), una frequenza cardiaca più elevata (OR, 2.18; 95% CI, 1.75-2.72) ed infine un' incidenza maggiore di ipertrofia ventricolare sinistra (OR, 1.9; 95% CI, 1.5-2.4).

Riguardo al trattamento, nel gruppo dei "non-responders", sono stati utilizzati più frequentemente gli $\alpha\beta$ -bloccanti (OR, 1.85; 95% CI, 1.22-2.80) e i Ca-antagonisti (OR, 1.21; 95% CI, 1.01-1.46).

Discussione

Il tipo di popolazione sulla quale questa ricerca è stata basata, insieme all' architettura stessa dello studio, rendono questa analisi indubbiamente utile dal momento che estende le nostre conoscenze sul controllo dell' ipertensione arteriosa nell' Italia centro-meridionale in diversi ed importanti punti. Innanzitutto, i risultati indicano chiaramente che, nella pratica clinica, un buon controllo dei valori di pressione arteriosa si raggiunge in un numero limitato di pazienti. Inoltre, la percentuale di soggetti con una pressione ben controllata è più alta tra coloro che hanno un età compresa tra 50 e 60 anni. Questi risultati suggeriscono che sia il patrimonio genetico, preponderante

nel modulare la risposta al trattamento nelle prime decadi, sia i fattori ambientali, il cui ruolo inizia a manifestare il proprio peso in età avanzata, concorrono entrambi in misura determinante nell'influenzare l'efficacia del trattamento antiipertensivo. Per quanto concerne i pazienti più giovani, è anche possibile che questi ultimi, sottostimino la loro condizione di ipertesi, non considerandosi come soggetti a più elevato rischio cardiovascolare rispetto ai loro coetanei sani, e quindi, seguirebbero il trattamento antiipertensivo in maniera più discontinua. D'altro canto, non è difficile immaginare che anche il medico considera i giovani ipertesi come soggetti a basso rischio, e di conseguenza li tratta con minore determinazione o in maniera inadeguata. In secondo luogo, questo studio evidenzia un'associazione tra valori più elevati di body-mass index, una più lunga durata della

malattia ipertensiva e la condizione di "non-responder". E' ben documentato in letteratura, che obesità ed ipertensione arteriosa sono fattori di rischio cardiovascolare strettamente associati²⁸. Infatti, un incremento del body mass index è frequentemente seguito da un innalzamento dei valori di pressione arteriosa, mentre uno dei primi provvedimenti suggeriti dalle linee guida nel trattamento del paziente iperteso è rappresentato dal calo ponderale²⁹. Il primo risultato è in accordo con i maggiori studi³⁰⁻³² fin qui pubblicati sull' argomento e conferma che, il miglioramento dello stile di vita e quindi della dieta, dovrebbero rappresentare il primo approccio al paziente iperteso, quasi a rappresentare le fondamenta sulle quali costruire poi un' eventuale terapia antiipertensiva farmacologica, senza però dimenticare, che come suggerito dalle più elementari regole della

farmacocinetica, il trattamento farmacologico andrebbe aggiustato in base al peso del paziente. Il secondo risultato, invece, sottolinea come il medico dovrebbe fare uno sforzo maggiore per trattare quei pazienti che presentano una durata di malattia più lunga. E' stato ampiamente dimostrato³³⁻³⁵ come il principale problema nel controllo dell'ipertensione sia la ridotta compliance alla terapia e quindi risulta facile immaginare come questo aspetto diventi ancora più preponderante in quei pazienti che presentano una storia di malattia più lunga. Inaspettatamente, nel gruppo dei "non-responders", abbiamo riscontrato un minor numero di pazienti con storia di accidenti cerebro-vascolari, ma si potrebbe speculare su questo dato affermando che il background genetico del paziente riveste un ruolo di primo piano nell'influenzare lo sviluppo delle complicanze cerebro-vascolari

dell' ipertensione. Come seconda ipotesi, possiamo anche immaginare che il paziente iperteso con un pregresso ictus sia seguito e, a sua volta segua, con maggiore attenzione e motivazione il trattamento antiipertensivo, migliorando di conseguenza la compliance e la risposta al trattamento stesso. Inoltre, è stata riscontrata un' associazione tra mancato controllo dei valori di pressione arteriosa con una frequenza cardiaca più elevata rilevata durante la visita e con una maggiore prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra all' ecocardiografia. A tale riguardo, giova ricordare che una frequenza cardiaca mediamente più elevata è associata con un aumento del rischio di morte cardio-vascolare e non³⁶. In questo scenario, la frequenza cardiaca può essere considerata al tempo stesso sia un marker del rischio sia un fattore indipendente nell' induzione del

rischio³⁷. L'iperattività del sistema nervoso simpatico può essere chiamata in causa sia come uno dei possibili responsabili dell'incremento della frequenza cardiaca sia come uno degli artefici dell'innalzamento dei valori di pressione. Inoltre, va ricordato che, studi sperimentali effettuati su scimmie³⁸, hanno dimostrato che la frequenza cardiaca può esercitare un effetto aterogeno diretto sulle arterie attraverso un incremento dello stress parietale. Il risultato inedito di questo studio risiede nel fatto che, alla luce dei nostri risultati, l'ipertono simpatico potrebbe essere anche uno dei responsabili dello scarso controllo dei valori di pressione negli ipertesi trattati. Da questo punto di vista, la riduzione della frequenza cardiaca diventerebbe un obiettivo ulteriore della terapia antiipertensiva.

Riguardo alla maggiore prevalenza dell'ipertrofia ventricolare sinistra

nel gruppo dei casi, studi precedenti hanno dimostrato che l' inadeguato controllo dei valori di pressione ha importanti risvolti sul danno degli organi target dell' ipertensione arteriosa e si accompagna ad un incremento dell' incidenza di malattie cardiovascolari³⁹⁻⁴¹. Una caratteristica unica di questo studio deriva dal fatto che il danno d' organo non è stato indagato soltanto a livello cardiaco ma anche a livello di tutti gli altri possibili distretti: retina, arterie carotidi, rene.

Nel gruppo dei casi, è stato rilevato un moderato incremento della massa ventricolare sinistra, un lieve incremento dei valori di creatinemia, mentre non sono state riscontrate differenze tra i due gruppi riguardo al danno carotideo e a quello retinico. Questi risultati permettono di giungere a 3 conclusioni: (1) l' ipertrofia cardiaca rappresenta il danno d' organo più sensibile alla normalizzazione della

pressione. (2) La terapia farmacologica è in grado di invertire completamente le alterazioni cardiache riportando la massa ventricolare sinistra nel range di normalità. (3) In pazienti ipertesi, la retinopatia ipertensiva, l' incremento della creatininemia e le placche carotidee, possono essere frequentemente riscontrate sia in presenza che in assenza del controllo dei valori di pressione. Un altro risultato del nostro studio merita di essere menzionato: per quanto concerne il trattamento, nel gruppo dei "non-responders", i Ca-antagonisti e gli $\alpha\beta$ -bloccanti sono stati più frequentemente utilizzati mentre non sono state evidenziate significative differenze nell' utilizzo di β -bloccanti, diuretici, ACE-inibitori, AT1-antagonisti, α -bloccanti. Naturalmente, a causa del design retrospettivo (cross-sectional) del nostro studio, non è possibile stabilire con certezza associazioni di causalità e quest'

ultima informazione acquisisce soltanto un valore descrittivo. Tuttavia è possibile almeno formulare due ipotesi plausibili per spiegare quest'ultimo dato: (1) i Ca-antagonisti e gli $\alpha\beta$ -bloccanti non rappresentano certamente la prima scelta nel trattamento dell'ipertensione⁴² ed è possibile che essi siano stati utilizzati più frequentemente in pazienti selezionati che presentavano valori pressori mediamente più elevati, già "non-responder" a precedenti terapie e, di conseguenza, più difficili da normalizzare; (2) A causa della sua natura retrospettica, il nostro studio non poteva ottenere informazioni attendibili sulla durata del trattamento. Quindi, è possibile che la persistenza di elevati valori di pressione possa dipendere da un fattore tempo e che il trattamento non era stato seguito per un numero di settimane sufficienti a raggiungere la normalizzazione dei valori di pressione. Infine,

possiamo concludere affermando che i nostri risultati hanno importanti implicazioni riguardo alla salute pubblica. Innanzitutto, questo studio indica che la percentuale del controllo della pressione arteriosa nella popolazione generale dell' Italia centro-meridionale è inaccettabilmente bassa. Un miglioramento del controllo dell' ipertensione dovrebbe essere una priorità della salute pubblica al fine di ridurre il carico di morbilità e mortalità cardiovascolare legato a questa patologia. Per raggiungere un miglior controllo dei valori di pressione arteriosa, i medici dovrebbero prestare più attenzione ai pazienti più giovani ed a quelli più anziani, a coloro che presentano una storia di malattia più lunga e a quelli in sovrappeso, perchè queste persone hanno una maggiore probabilità di non rispondere alla terapia antiipertensiva. Infine, il miglioramento dello stile di vita, dovrebbe

essere sempre raccomandato in quanto rappresenta una componente fondamentale per raggiungere un buon controllo dell' ipertensione nella popolazione generale.

Bibliografia

1. Rodriguez BL, Labarthe DR, Huang B, Lopez-Gomez J Rise of blood pressure with age: new evidence of population differences. *Hypertension* 1994; 24: 779-85.
2. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the third national health and nutrition examination survey, 1988-91. *Hypertension* 1995; 25: 305-13.
3. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). *JAMA* 2003; 289:2560-2572.

4. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-53.

5. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population: data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension*, 1995; 26:60-69

6. Marques-Vidal P, Tuomilehto J. Hypertension awareness, treatment and control in the community: is the “rules of halves” still valid? *J Hum Hypertens*, 1997; 11:213-220.

7. Colhoun HM, Dong W, Poulter NR. Blood pressure screening, management and control in England: results from the health survey for England 1994. *J Hypertens*, 1998; 16:747-752.

8. Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana G, Zanchetti A. Blood pressure control in the hypertensive population. *Lancet*, 1997; 349: 454-457.
9. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, 2: short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drugs trial in their epidemiological context. *Lancet*, 1990; 335:827-839.
10. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-hypertension). *Lancet*, 1991; 338:1281-1285.
11. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*, 1991; 265:3255-3264.

12. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt C, De Leeuw P, Dollery C, Fletcher A, Forette F, Leonetti G, Nacheu C, O'Brien E, Rosenfield J, Rodicio J, Tuomilhto J, Zanchetti A. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*, 1997; 350:757-764.

13. Blackburn H, Keys A, Simonson E, et al. The electrocardiogram in population studies. A classification system. *Circulation*, 1960; 21:1160-75.

14. The Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habits, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the pooling project. *J Chron Dis*, 1978; 31:201-306.

15. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci*, 1939; 191:332-343.

16. Trimarco B, De Luca N, Rosiello G, Ricciardelli B, Marchegiano R, Condorelli G, Raponi M, Condorelli M. Effects of long-term antihypertensive treatment with tertatolol on diastolic function in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens*, 1989; 2(11 Pt 2):278S-283S.

17. Bonaduce D, Breglio R, Conforti G, De Luca N, Montemurro MV, Arrichiello P, Petretta M. Myocardial hypertrophy and left ventricular diastolic function in hypertensive patients: an echo Doppler evaluation. *Eur Heart J*, 1989; 10(7):611-621.

18. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55(4):613-618.

19. Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximative surface area if height and weight are known. *Arch Intern Med*, 1916; 17:863-871.
20. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, De Simone G, Pickering T, Saba P, Vargiu P, Simongini I, Laragh J. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 19:1550-1558.
21. De Simone G, Devereux RB, Ganau A, Hahn RT, Saba PS, Mureddu GF, Roman MJ, Howard BV. Estimation of left ventricular chamber and stroke volume by limited M-mode echocardiography and validation by two-dimensional and Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*, 1996; 78(7):801-807.
22. Mercuri M, Devi K. Quantitative ultrasonographic evaluation of the carotid arteries in hypertension. *J Cardiovasc Risk*, 1995; 2(1):27-33.

23. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol*, 1991; 134(3):250-256.
24. Tang R, Hennig M, Thomasson B, Scherz R, Ravinetto R, Catalini R, Rubba P, Zanchetti A, Bond MG. Baseline reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima-media thickness: the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*, 2000; 18(2):197-201.
25. Lembo G, De Luca N, Battagli C, Iovino G, Aretini A, Musicco M, Frati G, Pompeo F, Vecchione C, Trimarco B. A common variant of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) is an independent risk factor for carotid atherosclerosis. *Stroke*, 2001; 32(3):735-740.
26. Tang R, Hennig M, Thomasson B, Scherz R, Ravinetto R, Catalini R, Rubba P, Zanchetti A, Bond MG. Baseline

reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima-media thickness: the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*, 2000; 18(2):197-201.

27. SAS Institute Inc. SAS/STAT User Guide, Version 8.2 for Windows. Cary, NC: SAS Institute Inc. 1989
28. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, Ernst ND, Horan M. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obese Res*. 2000 Dec; 8(9):605-19.
29. Prichard BN, Vallance P. ESH/ESC guidelines. *J Hypertens*. 2004 Apr; 22(4):859-61.
30. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl. J Med*. 1997 Apr 17; 336(16):1117-24.

31. Svetkey LP, Simons-Morton D, Conlin PR, Ryan DH. Effects of dietary patterns on blood pressure: subgroup analysis of the Dietary Approaches to Stop Hypertension randomized clinical trial. *Arch Intern Med*. 1999 Feb 8; 159(3):285-293.
32. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS et. al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main result of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003 Apr 23-30; 289(16):2083-93.
33. Donald M. Lloyd-Jones, Jane C. Evans, Martin G. Larson, Daniel Levy. Treatment and control of Hypertension in the community. *Hypertension*, 2002; 40:640-646.
34. He J, Muntner P, Chen J, Roccella EJ, Streiffer RH, Whelton PK. Factors associated with Hypertension control in the general population of the United States. *Arch Intern Med*, 2002; 162:1051-1058.

35. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*, 2000; 36:594-599.
36. Benetos A. Hypertension-heart rate and cardiovascular risk. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2000 Nov; 93:1371-6.
37. Julius S, Palatini P, Nesbitt SD. Tachycardia: an important determinant of coronary risk in hypertension. *J Hypertens Suppl*, 1998 Jan; 16(1):S9-15.
38. Manuck SB, Kaplan JR, Adams MR, Clarkson TB. Effects of stress and the sympathetic nervous system on coronary artery atherosclerosis in the cynomolgus macaque. *Am Heart J*. 1988 Jul; 116(1 Pt 2):328-33.

39. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*, 1990; 332:1561-1566.
40. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension*, 2000; 35:580-586.
41. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Levy D, Anderson SJ, Stokes J, Feinleib M, Castelli WP. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham study. *Circulation*, 1987; 75 (suppl I): I-26-I-33-.
42. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003 May 21; 289(19):2534-44.

Tabella 1. Caratteristiche generali (N=2758)

| | Responders N=856 | | Non-responders N=1902 | | P value |
|---|-----------------------------|--------|----------------------------------|--------|----------------|
| Età (anni) | 52.5±10.5 | | 52.8±11.2 | | 0.51 |
| Sesso (numero di donne) | 387 | (45.2) | 938 | (49.3) | 0.04 |
| Body mass index (Kg/m ²) | 27.6±4.2 | | 28.0±4.0 | | 0.03 |
| Familiarità per ipertensione | 654 | (77.0) | 1468 | (77.6) | 0.72 |
| Anamnesi di accidenti cerebro-vascolari | 48 | (5.6) | 89 | (4.7) | 0.30 |
| Durata dell' ipertensione (anni) | 6.4±6.3 | | 7.8±7.3 | | .0001 |
| Pressione arteriosa sistolica (mmHg) | 127±8 | | 154±17 | | |
| Pressione arteriosa diastolica (mmHg) | 81±6 | | 96±10 | | |
| Pressione differenziale (mmHG) | 45±8 | | 58±17 | | |
| Frequenza cardiaca (bpm) | 72±10 | | 76±13 | | .0001 |
| Diabete mellito | 35 | (4.2) | 106 | (5.6) | 0.11 |
| Glicemia (mg/dl) | 97±19 | | 98±21 | | 0.47 |
| Colesterolo (mg/dl) | 211±39 | | 212±39 | | 0.82 |
| Trigliceridi (mg/dl) | 135±76 | | 142±84 | | 0.06 |
| Fumatori | 389 | (53.0) | 775 | (47.9) | 0.02 |

Tabella 2. Caratteristiche danno d' organo correlato all' ipertensione (n. 2758)

| | Responders N=856 | | Non-responders N=1902 | | P value |
|-----------------------------------|-----------------------------|--------|----------------------------------|--------|----------------|
| Retinopatia ipertensiva | 176 | (27.5) | 367 | (26.7) | 0.72 |
| Creatininemia (mg/dl) | 0.97±0.24 | | 1.01±0.42 | | 0.03 |
| Clearance creatinina | 92.4±31 | | 92.2±32 | | 0.96 |
| Alterazioni ECG | 236 | (41.3) | 680 | (48.6) | 0.003 |
| Funzione e geometria VS | N = 683 | | N = 1448 | | |
| LV mass index (g/m ²) | 119±23 | | 124±26 | | .0001 |
| Relative wall thickness | 0.38±0.04 | | 0.39±0.04 | | 0.004 |
| Frazione di accorciamento (%) | 35±3 | | 35±3 | | 0.39 |
| Valutazioni Carotide | N = 155 | | N = 323 | | |
| IMT max | 1.7±0.8 | | 1.7±0.7 | | 0.72 |
| IMT avg | 1.4±0.6 | | 1.3±0.4 | | 0.16 |
| IMT | | | | | |
| <1 mm | 37 | (23.7) | 65 | (20.0) | |
| 1-1.3 mm | 35 | (22.4) | 73 | (22.5) | |
| >1.3 mm | 84 | (53.8) | 187 | (57.5) | 0.62 |

Tabella 3. Caratteristiche trattamento antiipertensivo (n.2758)

| | Responders N=856 | | Non-responders N=1902 | | P value |
|--|-----------------------------|--------|----------------------------------|--------|----------------|
| ACE-inibitori | 369 | (43.1) | 772 | (40.6) | 0.21 |
| Ca-antagonisti | 317 | (37.0) | 793 | (41.7) | 0.02 |
| β -bloccanti | 246 | (28.7) | 513 | (27.0) | 0.34 |
| Diuretici | 234 | (27.3) | 558 | (29.3) | 0.28 |
| AT1-antagonisti | 94 | (11.0) | 224 | (11.8) | 0.54 |
| α -bloccanti | 62 | (7.2) | 158 | (8.3) | 0.34 |
| $\alpha\beta$ -bloccanti | 31 | (3.6) | 122 | (6.4) | 0.003 |
| Terapia con 1 farmaco | 481 | (56.2) | 995 | (52.3) | |
| Terapia con 2 farmaci | 273 | (31.9) | 642 | (33.7) | |
| Terapia con 3 o più farmaci | 102 | (11.9) | 265 | (13.9) | 0.13 |
| ACE-inibitori in monoterapia | 158 | (18.5) | 276 | (14.5) | 0.008 |
| ACE-inibitori in combinazione | 211 | (24.6) | 496 | (26.1) | 0.43 |
| Ca-antagonisti in monoterapia | 124 | (14.5) | 304 | (16.0) | 0.31 |
| Ca-antagonisti in combinazione | 193 | (22.5) | 489 | (25.7) | 0.07 |
| β -bloccanti in monoterapia | 108 | (12.6) | 195 | (10.2) | 0.07 |
| β -bloccanti in combinazione | 138 | (16.1) | 318 | (16.7) | 0.70 |
| Diuretici in monoterapia | 22 | (2.6) | 62 | (3.3) | 0.33 |
| Diuretici in combinazione | 212 | (24.8) | 496 | (26.1) | 0.46 |
| AT1-antagonisti in monoterapia | 37 | (4.3) | 79 | (4.1) | 0.84 |
| AT1-antagonisti in combinazione | 57 | (6.7) | 145 | (7.6) | 0.37 |
| α -bloccanti in monoterapia | 21 | (2.4) | 41 | (2.2) | 0.62 |
| α -bloccanti in combinazione | 41 | (4.8) | 117 | (6.1) | 0.15 |
| $\alpha\beta$ -bloccanti in monoterapia | 11 | (1.3) | 38 | (2.0) | 0.19 |
| $\alpha\beta$ -bloccanti in combinazione | 20 | (2.3) | 84 | (4.4) | 0.008 |

Tabella 4. Analisi multivariata: caratteristiche generali (n. 2758)

| | OR e 95% CI stato di non-responder |
|--------------------------------------|---|
| Età (anni) | |
| <50 | 1.00 |
| 50-60 | 1.04 (0.84-1.29) |
| >60 | 1.51 (1.14-2.01) |
| Sesso | 0.94 (0.79-1.12) |
| Body mass index (Kg/m ²) | |
| <25 | 1.00 |
| 25-30 | 0.99 (0.80-1.22) |
| >30 | 1.33 (1.04-1.70) |
| Durata dell' ipertensione (anni) | |
| <3 | 1.00 |
| 3-10 | 0.99 (0.80-1.22) |
| >10 | 1.37 (1.10-1.71) |
| Frequenza cardiaca (bpm) | |
| <70 | 1.00 |
| 70-80 | 1.02 (0.83-1.24) |
| >80 | 1.82 (1.49-2.23) |
| Trigliceridi (mg/dl) | |
| <100 | 1.00 |
| 100-140 | 0.94 (0.73-1.22) |
| >140 | 1.19 (0.93-1.52) |
| Fumatori | 0.87 (0.72-1.04) |

Tabella 5. Analisi multivariata: danno d' organo correlato all' ipertensione (n. 2758)

| | OR e 95% CI stato di non-responder |
|--|---|
| Creatininemia (mg/dl) | |
| <0.86 | 1.00 |
| 0.86-1.0 | 1.01 (0.77-1.31) |
| >1.0 | 1.45 (1.10-1.92) |
| Alterazioni ECG | 1.27 (1.04-1.56) |
| Funzione e geometria VS | |
| LV mass index (g/m²) | |
| <110 | 1.00 |
| 110-125 | 1.14 (0.90-1.44) |
| >125 | 1.57 (1.24-1.99) |
| Relative wall thickness | |
| <0.36 | 1.00 |
| 0.36-0.40 | 0.94 (0.75-1.19) |
| >0.40 | 1.12 (0.88-1.42) |
| Valutazioni Carotide | |
| IMT (mm) | |
| < 1 | 1.00 |
| 1-1.3 | 1.24 (0.64-2.41) |
| >1.3 | 1.49 (0.83-2.66) |

Tabella 6. Analisi multivariata: trattamento antiipertensivo (n. 2758)

| | OR e 95% CI stato di non-responder |
|--------------------------|---|
| ACE-inibitori | 0.96 (0.79-1.17) |
| Ca-antagonisti | 1.24 (1.03-1.49) |
| β -bloccanti | 0.98 (0.80-1.20) |
| Diuretici | 1.11 (0.92-1.33) |
| AT1-antagonisti | 1.07 (0.81-1.42) |
| α -bloccanti | 1.20 (0.88-1.63) |
| $\alpha\beta$ -bloccanti | 1.86 (1.23-2.81) |

Analisi multivariata: trattamento antiipertensivo negli uomini (n.1433)

| | |
|--------------------------|------------------|
| ACE-inibitori | 0.91 (0.70-1.19) |
| Ca-antagonisti | 1.13 (0.88-1.45) |
| β -bloccanti | 0.88 (0.67-1.15) |
| Diuretici | 1.22 (0.93-1.59) |
| AT1-antagonisti | 1.07 (0.72-1.61) |
| α -bloccanti | 0.89 (0.60-1.32) |
| $\alpha\beta$ -bloccanti | 1.64 (0.96-2.81) |

Analisi multivariata: trattamento antiipertensivo nelle donne (n.1325)

| | |
|--------------------------|------------------|
| ACE-inibitori | 1.02 (0.76-1.36) |
| Ca-antagonisti | 1.38 (1.05-1.81) |
| β -bloccanti | 1.11 (0.82-1.50) |
| Diuretici | 1.03 (0.79-1.33) |
| AT1-antagonisti | 1.08 (0.73-1.60) |
| α -bloccanti | 1.81 (1.07-3.05) |
| $\alpha\beta$ -bloccanti | 2.19 (1.15-4.19) |
