

Università degli Studi di Milano Bicocca

Corso di Dottorato di Ricerca in:

Ipertensione e Prevenzione del Rischio

Cardiovascolare

***IL MONITORAGGIO EMODINAMICO NON INVASIVO
COME GUIDA AL TRATTAMENTO ANTIPERTENSIVO IN
PAZIENTI CON IPERTENSIONE ARTERIOSA NON
CONTROLLATA: LO STUDIO BEAUTY***

Tesi di Specializzazione di:

Sabrina Salerno

Matricola: 031630

Relatore: Chiar.mo Prof. Guido Grassi

Correlatore: Prof. Gianfranco Parati

Anno Accademico 2013-2014

INDICE

1. Introduzione	3
1.1 Ipertensione arteriosa: definizione e dimensioni del problema.....	3
1.2 La pressione arteriosa: un parametro emodinamico.....	5
1.3 Regolazione dell'omeostasi pressoria.....	6
1.4 Meccanismi di sviluppo dell'ipertensione arteriosa.....	9
1.5 Assetti emodinamici nei soggetti ipertesi.....	10
1.6 Correlazione tra assetto emodinamico e prognosi.....	11
1.7 L'impedenziometria.....	13
2. Lo studio Beauty	16
2.1 Materiali e metodi.....	17
2.1 A Impedenziometria con sistema HOTMAN®.....	20
2.1 B Misurazione della PA in ambulatorio e al monitoraggio delle 24 ore.....	25
2.1 C Effetti collaterali e qualità della vita.....	27
2.1 D Flusso dello studio e mascheramento degli investigatori.....	28
2.1 E Monitoraggio e gestione dei dati.....	30
2.1 F Analisi statistica.....	31
2.2 Risultati.....	33
3. Discussione e conclusioni	41
4. Bibliografia	47

1. INTRODUZIONE

1.1. IPERTENSIONE ARTERIOSA: definizione e dimensioni del problema

L'ipertensione arteriosa è una condizione caratterizzata da valori di pressione arteriosa sistolici e/o diastolici persistentemente elevati, cioè superiori a un livello soglia arbitrariamente stabilito sulla base di studi di popolazione, nei quali i valori di pressione sono stati messi in relazione con il rischio di sviluppo di eventi cardio e cerebrovascolari e alla mortalità (1,2) .

Il valore soglia oltre il quale si definisce un soggetto iperteso è stato stabilito essere quello associato a un raddoppiamento del rischio cardiovascolare a lungo termine rispetto alla popolazione che presenta valori pressori più bassi ed è stato individuato in un valore di PA $\geq 140/90$ mmHg.

E' stato dimostrato che i pazienti ipertesi hanno una probabilità di insorgenza di stroke, scompenso cardiaco congestizio, malattia coronarica e vasculopatia periferica significativamente maggiore rispetto ai normotesi; tale rischio aumenterebbe di circa il 30% per ogni aumento di 10 mmHg. (1,2)

L'ipertensione arteriosa costituisce un importante problema di salute pubblica in tutto il mondo. Il Rapporto Tecnico dell'OMS definisce l'ipertensione arteriosa come "il più frequente disordine cardiovascolare" presente in circa il 20% della popolazione adulta in molti paesi (3), la cui prevalenza e incidenza aumentano con il crescere dell'età.

E' pertanto probabile che anche i costi a essa riconducibili aumenteranno nel prossimo futuro. La prevalenza di ipertensione nella popolazione italiana tra 65 e 84 anni è risultata essere superiore al 60% (4) e non appare mutata nel tempo. Gli studi Euroaspire I e II hanno infatti rilevato una prevalenza di ipertensione arteriosa in Italia del 57,7% nel

biennio 1995-96 e del 56,6% nel 2000-2001 in una popolazione di pazienti ≤ 70 anni ricoverati per cardiopatia ischemica (4,5).

La pressione arteriosa tende ad aumentare sia negli uomini che nelle donne in ragione dell'esposizione a fattori ambientali associati con lo 'sviluppo': aumento della vita media, abitudini alimentari comportanti un eccesso di assunzione di sale, calorie, grassi e alcool da una parte, e riduzione di assunzione di frutta e vegetali e di esercizio fisico dall'altra. Fino ai 60 anni di età l'ipertensione è più comune negli uomini che nelle donne, ma dopo tale età la prevalenza è maggiore nelle donne. Quanto alle prospettive future relative alla prevalenza dell'ipertensione arteriosa, si consideri che la popolazione del mondo cresce, che l'80% di essa è in via di sviluppo e che la vita media aumenta. Tutto questo comporta l'attesa dell'aumento, nei prossimi vent'anni, non solo del numero di soggetti affetti da ipertensione ma anche della prevalenza globale di ipertensione nel mondo.

Il paziente iperteso è sovente portatore di altri fattori di rischio cardiovascolari e la presenza di più fattori di rischio per la malattia aterosclerotica, accentua in maniera esponenziale il rischio delle complicazioni a essa connesse (6,7). Particolarmente stretta risulta essere l'associazione dell'ipertensione con l'ictus cerebrale (8). Inoltre, si verificano ogni anno 183.000 casi di scompenso cardiaco, dei quali una larga percentuale è attribuibile all'ipertensione arteriosa, come già hanno indicato i dati provenienti dal Framingham Heart Study (9).

A dispetto di quanto detto tuttavia non sempre l'ipertensione arteriosa è correttamente diagnosticata e adeguatamente trattata .

Come indicato dalla vecchia "regola della metà" infatti, solo il 50% degli ipertesi è a conoscenza del proprio stato ipertensivo e di questi, solo la metà viene trattato; infine fra i pazienti trattati, solo la metà di essi presenta valori di pressione ben controllati (12,5% del totale).

In Italia i soggetti ipertesi sono circa 15 milioni: tra di essi quindi, solo 1 su quattro ha la pressione ben controllata e circa 250000 soggetti muoiono ogni anno di malattie cardiovascolari causate dall'ipertensione.

La presenza di una significativa percentuale di soggetti non trattati o trattati in modo non adeguato rappresenta pertanto un importante problema di salute pubblica, con risvolti economici non indifferenti; da qui l'importanza della ricerca sull'ipertensione arteriosa e in particolare sulla ricerca di nuove strategie terapeutiche sempre più efficaci.

Facciamo però un passo indietro e cerchiamo di capire quali siano i meccanismi fisiologici che regolano l'omeostasi pressoria e quali gli squilibri che sono alla base dell'insorgenza dell'ipertensione arteriosa.

1.2 LA PRESSIONE ARTERIOSA: UN PARAMETRO EMODINAMICO

La pressione arteriosa (PA) esprime la forza che il sangue esercita sulle pareti delle arterie ; essa è pulsante, cioè fluttua tra un valore massimo (PA sistolica) e un valore minimo (PA diastolica) e varia lungo tutto l'apparato vascolare, diminuendo progressivamente dal ventricolo sinistro alle arteriole.

La PA media è ottenibile sommando la pressione diastolica al terzo del polso pressorio.

$$PAM = P_d + \frac{1}{3} (P_s - P_d)$$

Essendo il valore di PA facilmente acquisibile nella pratica clinica, esso è uno dei parametri più comunemente utilizzati quale indicatore della funzionalità cardiovascolare di un paziente, pur rappresentandone tuttavia un indicatore grossolano; sappiamo infatti che il valore di PA è in realtà il risultato di altre numerose variabili emodinamiche, non così

facilmente misurabili, che possiamo riassumere in due grossi parametri : la gettata cardiaca e le resistenze vascolari periferiche .

La gettata cardiaca è la quantità di sangue che il cuore immette nel torrente circolatorio ogni minuto; quest'ultima dipende a sua volta da diversi fattori:

- La forza di contrazione del cuore (inotropismo cardiaco)
- Il volume di sangue presente nel ventricolo sinistro in telediastole (precarico)
- La frequenza cardiaca.

Le resistenze vascolari sono invece influenzate dai seguenti fattori :

- Il tono vascolare , cioè dal grado di vasocostrizione/ vasodilatazione delle arterie
- La compliance arteriosa, cioè l'elasticità delle pareti dell'aorta e delle grandi arterie; quest'ultima tende a ridursi con l'avanzare dell'età o in presenza di alcune patologie

Dall'interazione di tutti questi fattori ne risulta il valore di pressione arteriosa in ogni istante in ciascun individuo.

1.3 REGOLAZIONE DELL'OMEOSTASI PRESSORIA

Il mantenimento dei valori pressori entro determinati limiti è essenziale per consentire un'adeguata perfusione di sangue a tutti i distretti corporei da un lato, ed evitare i danni vascolari provocati da una pressione troppo elevata dall'altro.

Esistono dunque dei sistemi di regolazione della pressione sanguigna che possono agire con differente rapidità: entro pochi secondi, minuti o entro ore e giorni. Ad ogni variazione di pressione questi meccanismi intervengono determinando una risposta che modifica l'assetto emodinamico del soggetto:

A. Meccanismi di controllo di prima linea.

Entrano in funzione entro pochi secondi da possibili variazioni della pressione arteriosa, con il risultato di riportarla verso i suoi valori normali. I meccanismi di questo tipo sono tre:

- I baro riflessi arteriosi: sono messi in moto a partire da zone riflessogene presenti principalmente a livello del seno carotideo e, in seconda istanza, nell'arco aortico e nel ventricolo di sinistra. Queste zone "sentono" l'aumentata o diminuita sollecitazione meccanica che si ha quando si verificano delle variazioni della pressione in eccesso o in difetto e inviano segnali adeguati al sistema nervoso centrale. Da quest'ultimo vengono emessi degli impulsi efferenti, attraverso il vago e il simpatico. In presenza di valori pressori elevati, si ha una inibizione del simpatico ed un'attivazione del vago, con conseguente riduzione della frequenza cardiaca e dilatazione arteriolare periferica. In caso contrario, si ha stimolazione del simpatico, con incremento dell'attività cardiaca e vasocostrizione periferica. Questo meccanismo, di tipo omeostatico, è finalizzato al mantenimento dei valori pressori a livelli più costanti possibile.

E' opportuno rilevare però che questo sistema sembra strutturato per intervenire nel breve periodo, onde affrontare variazioni nuove e repentine della pressione sanguigna, come il passaggio dal clino all'ortostatismo, ma è dimostrato che con il passare del tempo il meccanismo sembra adeguarsi alle nuove condizioni variate, andando in contro al fenomeno dell'adattamento (resetting recettoriale). Questo giustifica in parte lo stabilizzarsi di valori pressori elevati, una volta che questi siano occorsi.

- Ischemia del sistema nervoso centrale

L'ischemia del sistema nervoso centrale si verifica ogni qualvolta che, per effetto di una significativa diminuzione della pressione arteriosa, il flusso ematico al cervello diviene troppo basso per mantenere la normale attivazione dei neuroni cerebrali. Un centro

nervoso situato nel bulbo risponde con una intensa stimolazione simpatica che tende a riportare alla norma la pressione arteriosa.

- Attività di chemocettori arteriosi:

I chemocettori arteriosi sono piccoli gruppi di cellule raccolte in minuti ammassi (pochi millimetri di diametro) situati in prossimità dei barocettori e vengono stimolati dalla riduzione dell'O₂, dall'aumento della CO₂ e dalla riduzione del PH del sangue conseguenti a riduzioni di flusso provocate da diminuzioni di PA. Questo meccanismo interviene per valori di PA <80 mmHg e provoca una stimolazione simpatica con conseguente vasocostrizione, aumento della gettata cardiaca, contrazione della diuresi e quindi aumento della pressione arteriosa.

B. Meccanismi di controllo a medio-lungo termine: controllo della Volemia

- Sistema renina Angiotensina: Il sistema RAS è un asse ormonale che rappresenta il principale regolatore dell'escrezione renale di sale e acqua. La renina è un enzima proteolitico prodotto a livello dell'apparato iuxtaglomerulare renale che svolge la sua azione convertendo l'angiotensinogeno (prodotto a livello epatico) in angiotensina I. Questa viene quindi convertita dall'enzima ACE (Angiotensin converting enzyme), presente in molti tessuti ma soprattutto a livello polmonare, nella sua forma attiva: l'angiotensina II. L'angiotensina II ha un forte effetto ipertensivo determinato attraverso differenti meccanismi d'azione. È, infatti, in grado di agire direttamente a livello della muscolatura delle arteriole determinando una risposta vasocostrittoria, a livello renale aumenta il riassorbimento di sodio e, infine, è in grado di agire a livello della corteccia surrenalica stimolando la produzione di aldosterone. Questo ormone di origine surrenalica aumenta il riassorbimento di sodio attraverso un meccanismo esercitato a diversi livelli del tubulo renale ed è il principale fattore di regolazione del metabolismo del potassio poiché ne aumenta l'eliminazione urinaria. I complessi meccanismi di regolazione della volemia,

della quantità di sali eliminati e riassorbiti a livello renale e, quindi, gli effetti sulla pressione arteriosa determinati da questi ormoni, spiegano l'importante azione farmacologica svolta da farmaci quali gli inibitori dell'enzima ACE (ACE inibitori) e dagli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (sartani) nell'ambito della terapia per l'ipertensione arteriosa.

- ADH (vasopressina): l'ormone antidiuretico ADH o vasopressina è prodotto a livello della neuroipofisi ed è un importante regolatore dell'equilibrio idroelettrolitico dell'organismo. La secrezione di ADH viene stimolata dall'aumento dell'osmolarità plasmatica, cioè dall'aumento della concentrazione nel sangue del sodio e degli altri soluti. L'azione dell'ormone consiste nel ripristinare il bilancio idrosalino aumentando il riassorbimento dell'acqua a livello dei tubuli renali; al contrario, in condizioni di ridotta osmolarità, la secrezione di ADH diminuisce consentendo l'aumento dell'escrezione dell'acqua. Inoltre agisce anche a livello della muscolatura liscia delle arteriole provocandone vasocostrizione.
- ANP (peptide natriuretico atriale): secreto dai miociti atriali in seguito distensione, determina riduzione della volemia e quindi della PA, agendo a livello renale, dove stimola natriuresi e diuresi; l'effetto è anche mediato dall'inibizione della liberazione di renina, di ADH e di aldosterone.

1.4 MECCANISMI DI SVILUPPO DELL' IPERTENSIONE ARTERIOSA

Sappiamo che nella grande maggioranza dei casi (il 95%), gli accertamenti diagnostici più comunemente utilizzati, non evidenziano alcuna patologia che possa essere considerata responsabile dell'ipertensione arteriosa. In questi pazienti, l'ipertensione è definita essenziale ed è generalmente imputabile al funzionamento difettoso dei meccanismi che hanno il compito di mantenere in equilibrio i valori pressori. Vi è generalmente in questi

individui una predisposizione genetica che si associa anche all'influenza di fattori ambientali quali il tipo di alimentazione, il sovrappeso e lo stile di vita sedentario.

Fino ad oggi la scelta del trattamento antipertensivo in questi pazienti ha avuto come principale razionale l'abbassamento dei valori di PA al di sotto del valore soglia per il rischio CV. La precisa valutazione tuttavia dei meccanismi emodinamici sottostanti il rialzo pressorio potrebbe essere di valido aiuto, non solo per una più fine classificazione diagnostica dei soggetti ipertesi, ma anche per guidare il medico nella scelta di un trattamento antipertensivo più mirato. A parità di valori pressori, infatti, è possibile riconoscere nei pazienti ipertesi quadri emodinamici differenti, la cui conoscenza potrebbe far optare per un trattamento più a misura del singolo soggetto e pertanto più efficace.

1.5 ASSETTI EMODINAMICI NEI SOGGETTI IPERTESI

Numerosi studi, che hanno utilizzato sia tecniche invasive che non invasive, hanno dimostrato la presenza di differenti assetti emodinamici all'interno dell'eterogenea popolazione affetta da ipertensione arteriosa.

Julius et al studiando una popolazione di ipertesi nel Michigan nel 1991, con tecnica ecocardiografica e tramite la valutazione della frequenza cardiaca e la misurazione della concentrazione di norepinefrina plasmatica, hanno riscontrato che il 37% di pazienti studiati presentava un quadro emodinamico ipercinetico caratterizzato dall'aumento di indice cardiaco, frequenza cardiaca, flusso di sangue a livello dell'arto superiore e aumentata concentrazione di norepinefrina plasmatica (10).

La curva di distribuzione del valore di indice cardiaco nella popolazione studiata ha corroborato la tesi della presenza di diversi scenari emodinamici nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa.

Studi successivi hanno mostrato come alcuni fattori quali l'età, il sesso, la razza e la presenza di copatologie, correlino con specifici cambiamenti nell'assetto emodinamico.

In generale l'invecchiamento è associato a un decremento della gittata cardiaca e ad un incremento delle resistenze vascolari (11).

I parametri emodinamici inoltre sembrano differire anche tra gli uomini e le donne ipertese: a dispetto di valori di pressione uguali, Messerli et al hanno riscontrato in un campione di 200 soggetti, la presenza nel sesso femminile rispetto a quello maschile, di un incremento dei valori di GC, PP e la riduzione delle resistenze vascolari. Le differenze tra i due sessi erano confinate solo all'età premenopausale, come a suggerire un ruolo significativo degli ormoni estrogeni sulle risposte cardiovascolari ed emodinamiche dei pazienti ipertesi (12).

Le donne in menopausa e gli uomini sembrano inoltre mostrare un incremento delle resistenze periferiche in risposta ad un evento stressante acuto o all'ingestione di caffeina (13) , a differenza delle donne in premenopausa che rispondono invece allo stress con un incremento pressorio prevalentemente relato all'aumento della gittata cardiaca .

Oltre all'età e al sesso anche la presenza di alcune patologie può influenzare l'assetto emodinamico dei soggetti; alcuni studi hanno infatti mostrato come nelle prime fasi dello sviluppo di ipertensione, in soggetti diabetici o obesi, questa è associata alla presenza di un pattern ipercinetico caratterizzato da un incremento della gittata cardiaca , con valori invece di resistenze vascolari relativamente normali (14) .

Infine, si possono riscontrare anche differenze nei parametri emodinamici in soggetti ipertesi di diverse etnie. Hinderliter ha evidenziato come negli uomini afro-americani ipertesi vi fosse la presenza di resistenze vascolari incrementate e di una riduzione della gittata cardiaca associata ad un maggior rimodellamento cardiaco rispetto ai soggetti caucasici di entrambi i sessi, a dispetto di valori pressori similari (15). Nei soggetti afro-

americani normotesi Calhoun ha anche riscontrato una maggior risposta vasocostrittiva ad uno stress mentale o al freddo, postulando l'ipotesi che tale meccanismo fosse alla base dell'insorgenza di ipertensione nei soggetti predisposti (16).

1.6 CORRELAZIONE TRA ASSETTO EMODINAMICO E PROGNOSI

Sappiamo che il substrato emodinamico nei soggetti ipertesi è il risultato di alterazioni strutturali e funzionali dell'apparato cardiovascolare che possono avere un diverso impatto prognostico in termini di mortalità e incidenza di eventi cardiovascolari.

Fagart et al (17) attraverso misurazioni ottenute con cateterismo cardiaco , hanno dimostrato come i valori di pressione arteriosa sistolica e le resistenze vascolari periferiche misurate in fase di riposo , correlano con il rischio di eventi cardiovascolari e la mortalità; nello stesso studio le sole resistenze vascolari periferiche sotto sforzo, ma non il valore di pressione arteriosa durante esercizio, costituivano un valore prognostico aggiunto rispetto ai parametri misurati a riposo, suggerendo che le variabili emodinamiche oltre che il valore di pressione arteriosa potevano avere un forte significato prognostico indipendente.

Un successivo studio condotto dallo stesso gruppo (18) ha messo in relazione il rapporto tra la differenza di PA sisto-diastolica (PP) e la gittata pulsatoria con la mortalità e l'incidenza di eventi cardiovascolari evidenziando un maggior valore predittivo nel rapporto dei due valori rispetto alla semplice differenza dei valori di pressione sisto-diastolica.

Anche il valore di compliance arteriosa (19) inteso come rapporto tra GP e PP ha mostrato una maggior correlazione con lo sviluppo di ipertrofia miocardica nei soggetti ipertesi, rispetto al singolo valore di pressione arteriosa.

Infine, fin dal 1913 si è osservato come nel sesso femminile l'ipertensione arteriosa tendeva ad avere una prognosi migliore rispetto al sesso maschile (20). Recenti studi

hanno mostrato come questa differenza possa essere correlata con i differenti substrati emodinamici presenti nei due generi.

Per valori pressori sovrapponibili infatti, nelle donne son presenti resistenze vascolari periferiche più basse rispetto agli uomini (12). La prognosi avversa in questi ultimi quindi potrebbe essere determinata dai cambiamenti strutturali a livello cardiaco e vascolare conseguenti all'aumentato stress di parete quali il rimodellamento concentrico, lo sviluppo di cardiopatia ipertrofica concentrica o eccentrica e l'aumento di spessore e di fibrosi dei vasi arteriosi (21).

Questi studi suggeriscono che la conoscenza del substrato emodinamico dei pazienti ipertesi può essere d'aiuto non solo per la scelta del trattamento più adatto al singolo paziente, ma anche per le informazioni di carattere prognostico che ne possono derivare. Nonostante le affinità evidenziate però, sappiamo che esiste una grossa eterogeneità degli assetti emodinamici anche all'interno dei diversi gruppi di popolazione studiati, così che non è comunque possibile dedurre a priori dall'età, dal genere, dall'etnia o dalla presenza di patologie, lo specifico quadro emodinamico di un paziente. Poiché tale informazione non può essere ricavata dalla semplice misurazione della pressione arteriosa o dalla visita medica, diventa necessario uno strumento di facile utilizzo e non invasivo che possa effettuare misurazioni di parametri emodinamici nei pazienti ipertesi.

1.7 IMPEDENZIOMETRIA

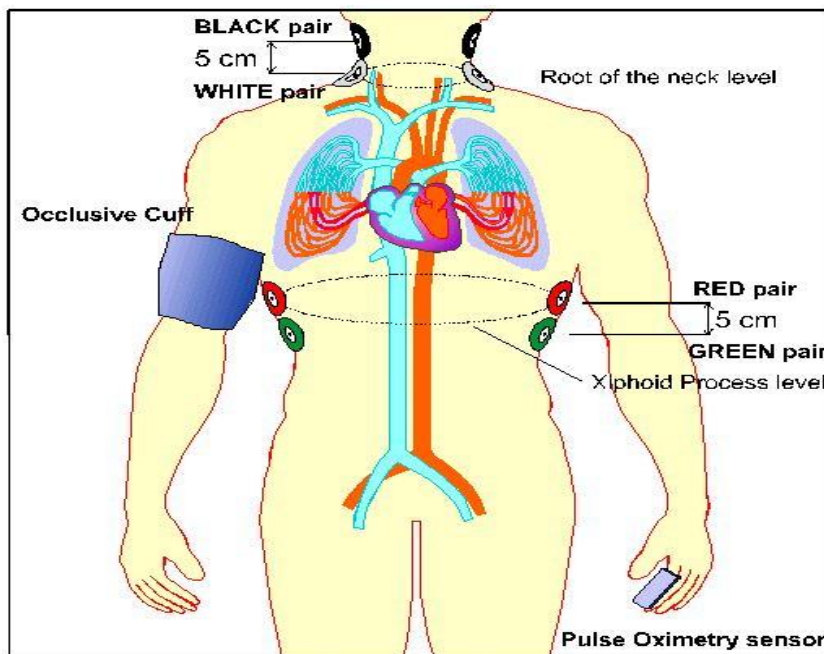
Fino a qualche anno fa era impensabile eseguire una valutazione emodinamica nella pratica clinica dei pazienti ipertesi, poiché questa era possibile solo tramite tecniche invasive quali il cateterismo cardiaco destro, ed era quindi riservata solo a pazienti con patologie critiche, ricoverati in reparti di terapia intensiva.

Negli ultimi anni è emersa una nuova metodica per la valutazione emodinamica non invasiva che, per le sue caratteristiche, è apparsa subito molto vantaggiosa:

l'impedenziometria toracica.

Si tratta, infatti, di una metodica semplice in termini di esecuzione e interpretazione dei dati forniti, rapidamente eseguibile in pochi minuti, con una buona accettabilità da parte dei pazienti e costi contenuti, che si è dimostrata sicura, affidabile e in grado di fornire dati riproducibili.

Fig. 1



Essa applica la legge di Ohm, assimilando il torace ad un tronco di cono: attraverso due coppie di elettrodi applicati al collo e al torace, l'impedenziometro misura le variazioni istantanee del segnale elettrico attraverso la cavità toracica. Poiché le variazioni di impedenza toracica durante il ciclo cardiaco sono fortemente dipendenti dai cambiamenti di volume di sangue all'interno dell'aorta toracica, l'impedenziometro è in grado di calcolare a quanto ammonta la quantità di sangue eiettata dal ventricolo sinistro (GP). Dal prodotto della GP x la frequenza cardiaca (FC) ne risulta la GC. Inoltre, i parametri

misurati, relati ai cambiamenti di impedenziometria toracica, sono associabili alla velocità con cui il sangue procede all'interno dell' aorta e alla sua accelerazione e utilizzando anche una registrazione elettrocardiografica simultanea, l'impedenziografo può misurare il periodo presistolico e il tempo di eiezione di VS fornendo anche indicazioni circa stato di inotropismo cardiaco e la performance cardiaca.

Se correttamente eseguita e interpretata quindi, l'impedenziometria toracica consente una valutazione non invasiva dei liquidi toracici extravascolari, ma anche della contrattilità e del riempimento del cuore, della gittata sistolica, della gittata cardiaca, dell'indice cardiaco e delle resistenze periferiche (22).

Esiste un'ampia letteratura che dimostra come i dati ottenuti mediante impedenziometria toracica correlino con i dati ottenuti mediante cateterismo delle sezioni cardiache destre (23-27). In particolare, in uno studio multicentrico, Shoemaker et al. definiscono come le misure impedenziometriche ottenute con gli apparecchi commerciali più recenti correlino in misura decisamente soddisfacente con le misure ottenute con la termodiluizione (28) .

L'impedenziometria toracica presenta tuttavia alcuni limiti: non vi sono per esempio sufficienti studi che ne dimostrano l'affidabilità in alcuni modelli di soggetti quali quelli con peso eccessivamente alto o basso (>155Kg e <30Kg) o in soggetti portatori di insufficienza aortica severa nei quali l'analisi potrebbe non essere affidabile.

Alcuni modelli di pace maker inoltre utilizzano la tecnica impedenziometrica per misurare la ventilazione/minuto per la funzione di rate-responsive. Se tale funzione del PM è attivata, la frequenza di stimolazione del PM potrebbe incrementare in conseguenza del segnale ricevuto dall'impedenziometro da noi applicato; in questi pazienti dovrebbe quindi essere disattivata la funzione rate responsive prima di eseguire il test.

Infine nei pazienti affetti da fibrillazione atriale o che presentano frequenti extrasistoli la marcata irregolarità del ritmo cardiaco potrebbe alterare la raccolta dei dati e l'analisi delle forme d'onda.

2. LO STUDIO BEAUTY (the better control of blood pressure in hypertensive patients monitored using the hotman system)

Scopo dello studio è stato quello di valutare come l'utilizzo di un monitoraggio non invasivo dei parametri emodinamici in combinazione con un algoritmo di selezione di farmaci (gestione emodinamica integrata-IHM) possa migliorare il trattamento dell'ipertensione rispetto ad una selezione convenzionale della terapia.

Sappiamo che il 10-20% circa dei pazienti ipertesi trattati presenta valori di pressione arteriosa elevati nonostante il trattamento farmacologico (29,30); questa percentuale di pazienti diventa approssimativamente del 7,5% se si considera nel calcolo la presenza di valori oltre soglia al monitoraggio pressorio continuo delle 24 ore (ABPM) (30) in corso di trattamento con molteplici farmaci.

L'ipertensione arteriosa non controllata nonostante il trattamento costituisce un grosso problema e i meccanismi che sottendono a questa condizione possono essere multipli.

Raramente indagini più approfondite dimostrano una patologia sottostante allo sviluppo di ipertensione arteriosa (1-5% casi); nella maggior parte dei casi l'ipertensione non controllata si associa a problematiche differenti, quali per esempio la resistenza o l'inerzia da parte del medico ad aumentare o modificare le prescrizioni anche laddove queste siano inadeguate (31) o la presenza di una scarsa compliance del paziente al trattamento somministrato. Sappiamo che uno dei motivi principali di scarsa aderenza alla terapia

risulta essere l'insorgenza di effetti collaterali correlati ai farmaci utilizzati (32-34), ed è possibile che gli effetti collaterali o l'inefficacia terapeutica vengano aumentati dalla scelta di un trattamento che non tiene conto della reale situazione emodinamica del paziente. L'utilizzo di un sistema non invasivo in grado di raccogliere parametri emodinamici con tecnica impedenziografica potrebbe nel guidare il clinico nella scelta del trattamento, contrastare i problemi sopra menzionati e permettere di ottenere un miglior controllo pressorio (35,36).

Nel nostro studio, abbiamo testato questa ipotesi utilizzando per la prima volta uno strumento nuovo di monitoraggio emodinamico non invasivo, in grado di elaborare i dati emodinamici con un algoritmo predefinito di selezione dei farmaci.

2.1 MATERIALI E METODI

Lo studio BEAUTY è uno studio multicentrico, prospettico e randomizzato che si è svolto in parallelo in cinque differenti centri di eccellenza per l'ipertensione arteriosa in Europa: Gdansk (Polonia), Milano (Italia), Oslo (Norvegia), Parigi (Francia) e Tllin (Estonia). Lo studio è stato supervisionato da un comitato direttivo composto da cinque ricercatori di alto livello in rappresentanza di tutti i siti (SEK, MV, KN, GP, SL).

Obiettivo primario dello studio è stato quello di indagare come il monitoraggio non invasivo di parametri emodinamici e l'applicazione successiva di un algoritmo predefinito per la selezione di farmaci (i.e. IHM) attraverso il sistema HOTMAN®, potesse migliorare il controllo della pressione arteriosa sistolica (PAS) diurna al monitoraggio pressorio delle 24 ore (ABPM) in pazienti ipertesi non controllati, rispetto alla selezione con metodo classico dei farmaci (i.e. senza IHM), durante sei mesi di programma intensivo di trattamento.

Obiettivo secondario dello studio è stato di esplorare come l'utilizzo di IHM potesse migliorare il controllo della pressione diastolica all'ABPM, della PA notturna e della PA

misurata in ambulatorio e se potesse anche ottimizzare l'assetto emodinamico dei pazienti riducendo il numero di effetti collaterali relati ai farmaci.

Lo studio è stato svolto tra gennaio del 2011 e dicembre del 2012.

I pazienti, di età compresa tra i 18 e gli 85 anni, di entrambi i generi, sono stati reclutati dai 5 principali centri, attraverso invio da parte dei medici di medicina generale, oppure direttamente in risposta ad annunci sui giornali o su proposta degli stessi specialisti che incontravano i pazienti negli ambulatori di patologia.

L'ipertensione non controllata era definita come la presenza di un valore di PAS misurata in ambulatorio > 140 mmHg a dispetto dell'assunzione regolare di 2-4 farmaci antipertensivi da almeno due settimane continuative (verso la fine del reclutamento abbiamo accettato fino a 7 farmaci, ma solo in pochi pazienti, che si rifletteva in una media totale di 3 farmaci). Inoltre i pazienti dovevano anche presentare un valore di PAS media diurna all'ABPM > 135 mmHg.

I criteri di esclusione sono elencati nella tabella 1.

Lo studio è stato approvato da tutte le commissioni competenti per l'etica della ricerca clinica nei paesi partecipanti e dal comitato di ricerca istituzionale di tutti i 5 ospedali.

Tutti i pazienti hanno sottoscritto il consenso informato per la partecipazione allo studio e la pubblicazione dei risultati ottenuti.

Le spese sono state in gran parte coperte dagli ospedali e in parte da sovvenzioni fornite da uno sponsor (Hemo Sapiens Inc. European Office, Bucharest, Romania) ; i pazienti non sono stati pagati.

La randomizzazione è stata condotta utilizzando un programma di randomizzazione predeterminato 2 x 2, attraverso un sito web organizzato dal monitor dello studio (Sintesi Research, Milano, Italia)

Tabella 1. Criteri di esclusione

1. Gravidanza o allattamento
2. Diabete tipo 1
3. Portatori di pace maker cardiaco
4. Insufficienza aortica severa
5. Ipertensione arteriosa severa (PAS \geq 180 mmHg e/o PAD \geq 110 mmHg)
6. Ipertensione arteriosa resistente con necessità di terapia con almeno 5 farmaci antipertensivi
7. Ipertensione arteriosa secondaria ad altre patologie
8. Patologie severe che potrebbero limitare la possibilità di valutazione di efficacia e sicurezza del protocollo quali disordini cerebrovascolari, cardiovascolari, renali, respiratori, epatici, gastrointestinali, endocrini, metabolici, ematologici, oncologici, neurologici e psichiatrici.
9. Storia di patologie recenti incorse negli ultimi sei mesi :
 - infarto miocardico
 - angina instabile
 - intervento di rivascolarizzazione percutanea coronarica
 - intervento di rivascolarizzazione chirurgica coronarica
 - scompenso cardiaco stadio III-IV
 - blocco di branca sinistro
 - fibrillazione atriale
 - encefalopatia ipertensiva
 - ictus
10. Obesità severa (BMI > 35)
11. morte (prima dell'arruolamento)
12. Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno di grado severo
13. Abuso di alcool o droghe nei due anni precedenti
14. Ricoveri programmati nel periodo di studio

2.1. A. Impedenziografia con sistema HOTMAN®, (hemodynamic and oxygen transport management)

La terapia del gruppo IHM è stata modificata all'inizio del trattamento e dopo ogni visita, da ricercatori esperti in accordo con le ultime linee guida europee del 2007 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, guidati dall'utilizzo di un monitoraggio emodinamico non invasivo con tecnica impedenziometrica con il sistema Hotman, così come era stato effettuato in un precedente studio basato su una tecnologia differente (35); in sintesi questa procedura mira ad adattare il trattamento antipertensivo a quella che è l'alterazione emodinamica principale sottostante, suggerendo al clinico l'incremento della dose per esempio di diuretico in caso di ipervolemia o una maggior dose di vasodilatatori in pazienti con alte resistenze periferiche o la riduzione, in caso di ipoinotropismo, della dose di beta-bloccanti (35,36).

Il sistema HOTMAN®, validato con l'utilizzo della tecnica invasiva della termodiluizione (36), permette la misurazione non invasiva dell'assetto emodinamico del paziente, presentando due importanti migliorie rispetto ad altri sistemi simili precedentemente utilizzati: innanzitutto utilizza una quantità di corrente molto bassa ($7 \mu\text{A}$), 300-400 volte inferiore di quella utilizzata da altri prodotti, rendendo il sistema più sicuro per i pazienti; in secondo luogo utilizza un nuovo elaboratore dei segnali e un migliore algoritmo matematico.

Se confrontato con la classica impedenziometria cardiografica che misura l'indice cardiaco (CI), l'indice di gittata (SI, cioè la gittata pulsatoria/superficie corporea), il contenuto di fluidi toracici (TFC) e l'indice di resistenze vascolari periferiche (SVRI), il sistema HOTMAN® ha qualche caratteristica differente: esso misura infatti l'SVRI per ogni battito e cioè lo SSVRI (stroke systemic vascular resistance index) che è un indice di

vasoattività, che non viene valutato dai classici sistemi. Inoltre, il volume intravascolare non viene stimato attraverso l'analisi del contenuto fluido intratoracico (misura che sappiamo essere soggetta a errori di sovrastima come per esempio nei pazienti affetti da malattia polmonare cronica ostruttiva o in soggetti obesi, a causa dell'interferenza dei liquidi presenti nel torace) ma viene calcolato come componente di contrattilità totale ai sensi della Legge di Frank-Starling. Nello specifico, il volume intravascolare è calcolato secondo la seguente equazione: $\text{contrattilità totale (TC)} = \text{Volemia (IV)} + \text{inotropismo (I)}$, così che $\text{IV} = \text{TC} - \text{I}$ (dove TC è misurata attraverso il left ventricular stroke work index). (37).

Le registrazioni con il sistema HOTMAN® sono state eseguite nei pazienti in posizione supina e a riposo da almeno 5 minuti e la misurazione non invasiva dell'impedenza toracica è stata effettuata attraverso il posizionamento di quattro coppie di specifici sensori di bioimpedenza elettrica toracica, posizionati lateralmente sul collo e nella parte inferiore del torace (Figura 1).

I cambiamenti di impedenza elettrici sono digitalizzati per calcolare le diverse variabili emodinamiche: CI, SI, HR, inotropi State Index (ISI), SSVRI, e IV.

L'acquisizione non invasiva della pressione arteriosa è stata eseguita con un manicotto occlusivo di dimensioni appropriate avvolto attorno al braccio. La pressione arteriosa è stata misurata da un dispositivo oscillometrico convalidato e i valori di PAS e PAD sono stati inseriti manualmente nel computer HOTMAN®. (figura 1,2)

Fig. 2



Anche se l'accuratezza delle misurazioni del sistema HOTMAN® è già stata dimostrata in precedenza attraverso un approccio invasivo (36), il suo utilizzo all'interno di un reparto di terapia intensiva è qualcosa di molto differente rispetto al farne uno strumento di guida al trattamento in pazienti ipertesi afferenti ad un ambulatorio , che è alla base delle necessità di questo studio.

Nel gruppo di pazienti avviati al braccio IHM, gli adeguamenti farmacologici che potevano comportare il cambiamento della classe dei farmaci o l'aggiustamento del loro dosaggio (Figura 3), sono stati eseguiti sotto la guida di un algoritmo prestabilito sulla base delle caratteristiche emodinamiche dei pazienti, ovvero le resistenze vascolari, la volemia e il grado di inotropismo cardiaco.

Viceversa nel gruppo controllo le modifiche farmacologiche sono state eseguite da parte di specialisti, sulla base della loro esperienza e in accordo con le linee guida per la cura dell'ipertensione ESH/ESC 2007 . I ricercatori erano liberi nella scelta dei farmaci e nessuna istruzione specifica è stata fornita per non creare un errore di intervento esterno (38).

Nello specifico nel gruppo IHM i clinici si trovavano a decidere la terapia con la guida di un algoritmo che suggeriva le modifiche terapeutiche più opportune a seconda dei diversi quadri emodinamici ottenuti: per esempio in caso di vasodilatazione era suggerito l'incremento della dose di calcio antagonisti diidropiridinici, ACE-I e sartani, con predilezione per i calcio antagonisti in presenza di inotropismo >20%; in caso di ipervolemia l'uso di diuretici era raccomandato e il clinico era lasciato libero nella scelta del tipo di diuretico da somministrare. Quando presente iperintotropismo e normovolemia i farmaci consigliati erano i beta bloccanti o i calcio antagonisti diidropiridinici; in presenza di una componente anche di ipovolemia associata a iperintotropismo invece, era suggerito, quando presente, la sospensione del diuretico e l'utilizzo preferibilmente di calcio antagonista al posto di beta-bloccante e di ACE I e sartano.

Infine, se presente ipointotropismo, il suggerimento dato era quello di sospendere i beta-bloccanti ed eventualmente preferire verapamil e diltiazem ai calcio antagonisti diidropiridinici, per mantenere invariato lo stato di cronotropismo del soggetto. Quest'ultimo non è stato incluso nell'algoritmo ed è stato lasciato alla valutazione dei singoli operatori (Figura 4).

Fig 3. Farmaci antipertensivi utilizzati

I medici erano liberi di scegliere tra questi farmaci:

- DIU: tiazidici, indapamide, spironolattone, furosemide
- CCB-DHP: amlodipina, barnidipina, felodipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nitrendipina, etc
- CCB-V= verapamil
- CCB-D= diltiazem
- ACEI: qualsiasi
- ARB: qualsiasi
- VD-BB (con proprietà vasodilatatrice): carvedilolo, celiprololo, nebivololo
- Non VD-BB: atenololo, bisoprololo, betaxololo, metoprololo

La riduzione o la sospensione del farmaco era raccomandata se:

- BB (sia VD che non VD) quando inotropismo < -20%
- DIU quando volemia < -20%
- CCB quando inotropismo < -20%
- CCB, ACEI, e ARB quando vasodilatazione > 100%

Fig 4. Algoritmo di somministrazione dei farmaci

Stato emodinamico	Farmaci antipertensivi	
VASOCOSTRIZIONE	Se +34 to +100%, usare dose normale di CCB-DHP, ACEI, ARB	Se > +100%, usare alto dosaggio di CCB-DHP, ACEI, ARB
	- Se inotropismo > +20% : CCB-DHP - Se inotropismo normale (-20% to +20%) o basso (< 20%): ACEI or ARB	
IPERVOLEMIA	Se normale (-20 to +20%), non usare DIU	Se > +20% usare DIU
	dal +20% al +50%, usare una dose normal di DIU Se > +50%, usare alte dosi di DIU	
IPERINOTROPISMO	con volemia normale	
	Dal +20% al +60%, usare VD-BB	Se > +60%, usare non VD-BB
IPOINOTROPISMO	Stop BB , prediligere CCB-V or CCB-D al posto di CCB-DHP	

2.1. B. Misurazione della pressione in ambulatorio e al monitoraggio delle 24 ore

Ai pazienti è stata misurata la pressione in ambulatorio al 1°, 2°, 4° e 6° mese di trattamento, mentre il monitoraggio pressorio delle 24 ore (ABPM) è stato effettuato solo due volte, in basale prima della randomizzazione e dopo 6 mesi di follow-up. In ogni centro, tutti i pazienti e tutte le misurazioni della PA durante il follow-up, sono state gestite dagli stessi medici specialisti e sono state acquisite con gli stessi dispositivi calibrati e validati. Sia i valori pressori in ambulatorio che all'ABPM sono stati misurati con un dispositivo oscillometrico convalidato (Microlife WatchBPTM O3, Microlife Salute Management Ltd., Cambridge, UK).

Le registrazioni ABPM avevano durata di 24 ore e il dispositivo era programmato per gonfiare e registrare valori di PA ai seguenti intervalli pre-specificati: ogni 15 min dalle 6:00 alle 22:00 (periodo diurno) e ogni 20 minuti dalle 22:00 alle 6:00 (periodo notturno). È stato stabilito inoltre che la percentuale minima di misurazioni PA valide necessarie all'ABPM dovesse essere $\geq 70\%$. Durante la registrazione dell'ABPM ai pazienti è stato chiesto di astenersi da inusuali e/o intense attività fisiche.

Le misurazioni di pressione in ambulatorio sono state eseguite con il paziente in posizione seduta, per tre volte consecutive, con intervallo di un minuto tra una misurazione e la successiva. La prima misurazione era esclusa, mentre veniva considerato il valore medio tra la seconda e la terza misurazione come valore di riferimento. Le misurazioni venivano effettuate con lo stesso strumento oscillometrico in entrambi i gruppi e anche durante le registrazioni impedenziografiche con il sistema HOTMAN®.

E' stato chiesto infine ai pazienti di misurarsi la pressione al domicilio per una settimana prima di ogni visita di studio secondo le direttive delle linee guida ESH 2008 sul monitoraggio della pressione domiciliare.

La normalizzazione della PA è stata definita come il raggiungimento di livelli di PA dopo 6 mesi di follow-up al di sotto di queste soglie: PAS diurna <135mmHg, PAS in ambulatorio <140 mmHg, PAS notturna <120 mmHg, 24h PAS <130mmHg, PAD diurna <85mmHg, PAD in ambulatorio <90 mmHg, PAD notturna <70mmHg, o 24h PAD <80mmHg, PAS domiciliare <135 mmHg, Casa PAD domiciliare <85 mmHg , secondo le Linee Guida ESH 2007.

La Variabilità della PA Visita-Visita (VVV) è stata calcolata come deviazione standard (SD) della media dei valori pressori in ambulatorio dal tempo zero alla fine dello studio.

2.1. C. Effetti collaterali e qualità della vita

Gli effetti collaterali sono stati regolarmente esaminati ad ogni visita, dando ai partecipanti un questionario scritto da compilare autonomamente (figura 5) nel quale erano segnati i 30 effetti collaterali più comuni associati ai farmaci antipertensivi.

Fig. 5

<p>SELF-QUESTIONNAIRE: SIDE EFFECTS DIARY TO BE GIVEN TO YOUR PHYSICIAN AT EACH VISIT</p>

Use this page to record any changes in your health that could be related to side effects. You may not get any side effects but if you do, then this diary will be useful. The most common side effects are listed below but include others even if they are not listed here.

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Feeling tired/weakness 2. Stomach upset 3. Nausea/vomiting 4. Diarrhoea 5. Constipation 6. Changes in taste or appetite 7. Thirst 8. Changes in weight 9. Trouble heart beating (tachycardia/ bradycardia) 10. Symptoms during effort 11. Thoracic pain 12. Headache 13. Dizziness/ lightheadedness 14. Blackout 15. Dry mouth/eye | <ol style="list-style-type: none"> 16. Rush/Itching 17. Flushing 18. Oedema 19. Trouble breathing 20. Dry Cough 21. Sexual problems 22. Raynaud phenomenon 23. Muscle cramps 24. Bruising 25. Swarming/pricking sensations 26. Eyesight Changes 27. Yellow eyes or skin 28. Sleep disturbance 29. Mood swings 30. Other(s) specify |
|---|---|

Side effect	Date	Duration	Scale				
			1=Mild, 2=Mild/Moderate, 3=Moderate, 4=Moderate/Severe, 5=Severe				
			1	2	3	4	5
			1	2	3	4	5
			1	2	3	4	5
			1	2	3	4	5
			1	2	3	4	5
			1	2	3	4	5
			1	2	3	4	5
			1	2	3	4	5

Other comments and questions to ask your doctor:

La qualità della vita è stata valutata ad ogni visita tramite l'utilizzo di una scala analogica visiva.

L'evento avverso (EA) è stato definito come qualsiasi evento avverso occorso in un soggetto a cui è stato somministrato un prodotto farmaceutico (sia il monitoraggio Hotman che i farmaci selezionati) senza che vi fosse necessariamente un rapporto causale con questo prodotto. Il rapporto di causalità degli EA con i farmaci selezionati è stato classificato come definito, probabile, possibile, improbabile o non collegato. La gravità di un EA è stata classificata come: lieve (disagio notato ma nessuna interruzione della normale attività quotidiana), moderata (disagio sufficiente a ridurre o influenzare la normale attività quotidiana) o grave (incapacità di lavorare o svolgere le normali attività quotidiane).

Un evento avverso serio è stato definito come qualsiasi evento avverso che ha provocato la morte o ha determinato un pericolo di vita per il soggetto.

Per meglio rispecchiare la natura degli eventi avversi incorsi e il proponimento di questo studio, alcuni endpoint sono stati definiti di particolare interesse e tra questi si annoverano la fibrillazione atriale, l'infarto miocardico, le palpitazioni, la tachicardia, il dolore toracico, l'edema, l'aumento della creatinina nel sangue, la gotta, l'iperkaliemia, la sincope e l'insufficienza renale.

Ad ogni visita è stato anche registrato il numero e il tipo di farmaci antipertensivi prescritti.

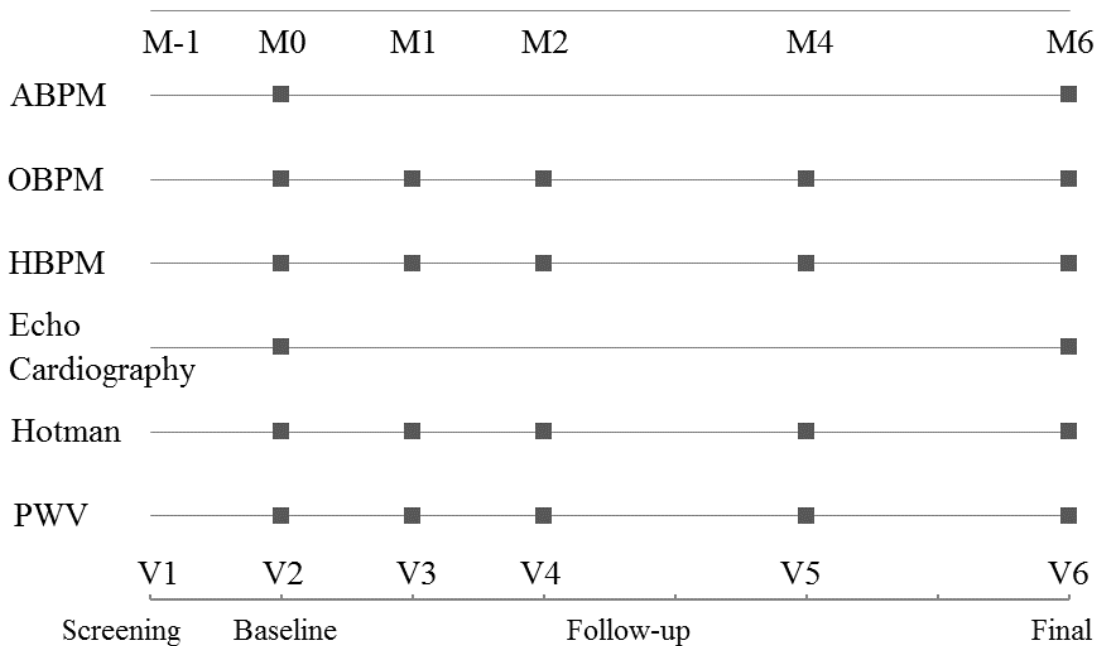
2.1 D. Flusso dello studio e mascheramento degli investigatori

Tutte le variabili di efficacia primarie e secondarie (dati ABPM, dati di PAM domiciliare, dati di PA in ambulatorio, dati IHM, PWV, PA centrale e dati ecocardiografici) sono state

misurate da infermieri, tecnici, ingegneri o medici, in modo indipendentemente rispetto al tipo di trattamento.

In entrambi i gruppi , IHM e il gruppo di controllo, l'ABPM e l'ecocardiografia sono stati effettuati al tempo zero e dopo 6 mesi di trattamento, mentre la valutazione emodinamica, la misurazione della PA in ambulatorio , la compilazione del diario della pressione a casa e la misurazione della PWV sono stati effettuati al tempo zero e dopo ogni visita di follow-up (Figura 6).

Fig. 6



In entrambi i gruppi, i medici hanno potuto scegliere tra tutti i farmaci antipertensivi, basandosi sulle indicazioni fornite dalle Linee guida ESH-ESC 2007, e basandosi sui dati di pressione arteriosa misurati in ambulatorio, sul diario pressorio domiciliare e sull'ABPM eseguita alla visita di randomizzazione . Per quanto riguarda le misurazioni

emodinamiche, queste erano visualizzabili subito solo nel gruppo IHM, mentre non venivano rese disponibili al medico del gruppo controllo. In entrambi i gruppi i risultati delle misurazioni PWV erano mascherati al medico.

Nell'ottimizzazione della terapia, il medico ha preso in considerazione diversi parametri(Figura 2), ma l'obiettivo più importante era comunque il raggiungimento di una PAS target in ambulatorio <140 mmHg. Tra i vari parametri più utili al medico per prendere decisioni relative alla titolazione, vi sono stati la PA in ambulatorio e i valori di PAS ottenuti durante la valutazione emodinamica.

2.1 E. Monitoraggio e gestione dei dati

Lo studio è stato monitorato da Sintesi Research (Milano, Italia), una società indipendente, senza rapporto con lo sponsor. Sintesi Research ha monitorato ogni centro secondo gli standard della buona pratica clinica, ha assemblato tutte le caratteristiche basali dei pazienti, la PA ambulatoriale, la PA domiciliare, le ABPM, le misurazioni IHM e gli altri dati clinici che sono stati raccolti durante il follow-up; ha verificato la risposta a ciascuna domanda aperta durante la raccolta dati, prima di trasferire gli stessi alla banca dati centrale a Milano e prima di bloccare il data base per l'effettuazione dell'analisi statistica. Tutte le impedenziografiche e i valori di PAS media alle ABPM sono stati memorizzati, insieme a tutti i dati raccolti, in una banca dati centralizzata presso l'Istituto Auxologico Italiano, Dipartimento di Cardiologia, Milano, Italia. Tutte le analisi statistiche incluse in questo lavoro sono state eseguite da medici statistici indipendenti (PR, XL, MV) dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca.

2.1. F . Analisi statistica

La dimensione del campione è stata calcolata in modo da poter rilevare una differenza significativa nella riduzione della PAS diurna al MAP dal tempo zero alla fine dello studio e tra i due gruppi di studio: il gruppo IHM e quello avviato ad una selezione classica della terapia. 108 soggetti per gruppo erano necessari per poter rilevare una differenza di 5 mmHg con una potenza dell'80% e una probabilità di errore del 5% in un t-test bidirezionale, assumendo una deviazione standard (SD) di 13 mmHg. Per esser sicuri di terminare lo studio con almeno 108 soggetti per gruppo, è stato raccomandato l'arruolamento di 250 soggetti per gruppo e la randomizzazione di almeno 125 soggetti per gruppo.

L'analisi di efficacia è stata eseguita all'interno dell'analisi completa dei dati in tutti i soggetti randomizzati nei quali è stato verificato l'endpoint primario. Per l'analisi di sicurezza sono stati invece utilizzati tutti i soggetti randomizzati che avevano effettuato almeno una valutazione di sicurezza e una visita di follow-up.

Le variabili continue sono state espresse in ciascun gruppo di trattamento come medie con SD, mentre per le variabili categoriche sono stati utilizzati numeri assoluti e le loro frequenze. Le variazioni di PA sono espresse come la differenza fra la PA al sesto mese e il valore al basale (il valore negativo sta a significare un decremento) con intervallo di confidenza del 95%, e tra queste la variazione della PAS all'ABPM rappresentava l'endpoint primario.

L'endpoint primario è stato valutato attraverso un t-test a due campioni.

Un modello di regressione lineare sul valore di PAS all'ABPM effettuata al sesto mese, corretto per il valore basale di PAS al MAP 24 ore e per il centro di studio, il sesso, l'età e l'indice di massa corporea (BMI), è stato applicato per tenere conto di eventuali fattori confondenti. Gli end-point secondari di efficacia sono stati valutati con un t-test a due

campioni per le variazioni di PA e con test del chi-quadro con un grado di libertà per la percentuale di normalizzazione della PA. Il tasso di riduzione (pendenza con il tempo) della PA in ambulatorio nel corso delle cinque visite, è stato analizzato da una analisi longitudinale. Un modello misto è stato applicato includendo (come variabile di risposta) tutte le misurazioni della PA disponibili dal basale alla fine dello studio per ogni paziente nell'analisi completa dei dati. La dipendenza tra le misure sullo stesso soggetto è stata contabilizzata con l'inclusione di una intercettazione casuale nel modello. Il modello include come regressori, il numero di visita, il braccio di randomizzazione, l'interazione tra il braccio e il numero di visita. La variabilità della PA visita-visita (VVV) è stato log convertita prima di applicare il t-test. La distribuzione dei tipi di farmaci antipertensivi (classificati come agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina, beta-bloccanti, calcio-antagonisti, diuretici e altri) alla fine dello studio è stata confrontata nei due bracci con un test chi-quadro con quattro gradi di libertà. Il numero di EA in ogni gruppo è stato confrontato con un modello di Poisson, conteggiando il tempo totale di follow-up nell'analisi dati completa. Il tasso di incidenza (IRR= incidence rate ratio) tra il gruppo IHM e il gruppo di controllo è stato calcolato per gli eventi avversi generici, quelli seri, quelli farmaco-correlati e per quelli di speciale interesse per l'end point e per quelli gravi. La qualità della vita è stata confrontata con un t-test. Tutti i test sono stati bilaterali con $\alpha = 0,05$. I dati sono stati registrati in un database SAS e analizzati utilizzando SAS 9.2. I dati relativi alle misurazioni della PA domiciliare, Hotman, PWV e all'ecocardiografia e le loro analisi non sono presentate in questo documento e saranno incluse in una pubblicazione successiva.

2.2 RISULTATI

315 pazienti sono stati sottoposti a screening per lo studio. Di questi, 148 pazienti sono stati esclusi a causa di motivi riassunti nel diagramma di flusso in (Figura 7). 102 uomini e 65 donne, in età compresa tra i 28 e gli 84 anni, con BMI tra 19,9 e 35,0 KG/m², sono stati randomizzati. Le caratteristiche basali dei 167 pazienti randomizzati in doppio cieco al braccio-IHM (n = 83) e al gruppo controllo (n = 84) sono riassunte in (Tabella 1). I due gruppi non differivano in modo significativo nelle caratteristiche demografiche, nella storia della malattia e nel numero di farmaci antipertensivi in corso.

Essi erano in terapia con una media di 3,1 farmaci antiipertensivi (da 2 a 7) (Tabella 1). 80 pazienti appartenenti al gruppo IHM e 81 al gruppo controllo avevano effettuato almeno una valutazione della sicurezza al follow-up e sono stati quindi inclusi nell'analisi di sicurezza. Tra questi, 77 soggetti nel gruppo IHM e 79 nel gruppo controllo hanno completato i 6 mesi di follow-up e sono stati inclusi nell'analisi completa dei dati

Fig.7

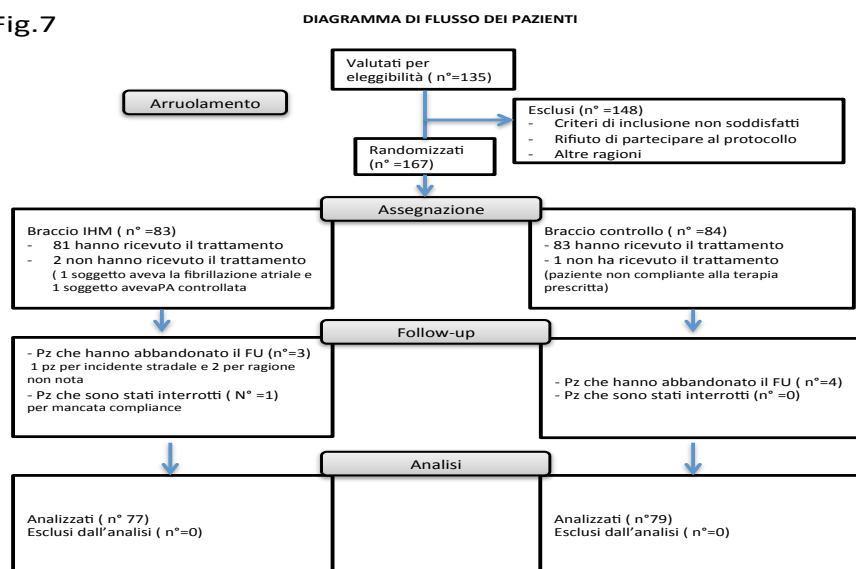


Tabella 1. Dati demografici dei pazienti randomizzati

		N° totale	IHM N°(%)	Controllo N°(%)
Tutti		167	83 (100)	84 (100)
N°sogg./centro	Francia	3	1 (1)	2 (2)
	Italia	22	11 (13)	11 (13)
	Polonia	37	16 (19)	21 (25)
	Estonia	52	29 (35)	23 (37)
	Norvegia	53	26 (31)	27 (32)
Sesso	Maschi	102	53 (64)	49 (58)
	Femmine	65	30 (36)	35 (42)
BMI	≤ 24,9	32	16 (19)	16 (19)
	25-29,9	66	38 (46)	28 (33)
	≥ 30	69	29 (35)	40 (48)
Età (anni)			64 (11)	62 (12)
Etnia	Caucasica	164	82 (98)	82 (98)
	Nera	3	1 (1)	2 (2)
Tabagismo	NO	149	76 (92)	73 (87)
	1-3 sig/die	4	2 (2)	2 (2)
	4-6 sig/die	5	4 (5)	1 (1)
	7-9 sig/die	1	.	1 (1)
	≥ 10 sig/die	8	1 (1)	7 (8)
Alcool	NO	18	7 (8)	11 (13)
	occasionale	128	65 (78)	63 (75)
	1 bicch/die	13	7 (8)	6 (7)
	2 bicch/die	7	4 (5)	3 (4)
	>2 bicch/die	1	.	1 (1)
N° antipertens. baseline	2	56	34 (41)	22 (26)
	3	49	20 (24)	29 (35)
	4	43	21 (25)	22 (26)
	5	12	6 (7)	6 (7)
	6	6	1 (1)	5 (6)
	7	1	1 (1)	0
PAS (mmHg)	PAS diurna		150 (12)	150 (12)
	PAS nott		130 (14)	133 (15)
	PAS 24 h		143 (11)	145 (12)
	PAS office		157 (20)	156 (15)
	PAS casa		151 (16)	149 (12)

Nota: i dati sono espressi come numeri (percentuale) per le variabili di categoria e come media (DS) per le variabili continue

2.2. A. Le variazioni di pressione arteriosa tra il tempo zero e la fine dello studio; il tasso di normalizzazione dei valori di PA a fine studio e la variabilità pressoria visita-visita durante il follow-up

Tutti i risultati di efficacia primari e secondari sono stati valutati nell'analisi dati completa.

La PA misurata in ambulatorio e l'ABPM sono stati ottenuti in tutti i pazienti inclusi nell'analisi dati completa.

Il valore di PAS media diurna all'ABPM è passato da $150,3 \pm 11,6$ e $149,9 \pm 11,4$ mmHg al basale a $134,5 \pm 12,0$ e $134,5 \pm 12,5$ mmHg a fine studio, rispettivamente nel gruppo IHM e nel gruppo controllo, senza alcuna differenza (d) tra i due gruppi: $d = -0.38$, 95% Intervallo di confidenza = $(- 5.00, 4.25)$ $p = 0.87$. L'applicazione di un modello di regressione lineare corretto secondo le variabili relative al valore di PAS media diurna al basale, al centro di reclutamento, all'età, al sesso e al BMI hanno confermato che non vi era alcuna differenza tra i due gruppi (SBP IHM-Control = -0.29 , 95% Intervallo di confidenza = $(- 3.90, 3.32)$ mmHg, $p = 0.87$).

Il valore medio della PA in ambulatorio è passato da $158,5 \pm 19,9$ e $155,1 \pm 15,0$ mmHg al basale a $137,3 \pm 15,5$ e $137,9 \pm 14,2$ mmHg alla fine dello studio, rispettivamente nel gruppo IHM e nel gruppo controllo, $d = -4,03$, il 95% Intervallo di confidenza = $(- 9.83, 1,78)$, $p = 0,17$.

Non vi era differenza significativa tra le variazioni dei valori di PAS media all'ABPM e le variazioni di PA misurate in ambulatorio nei due gruppi, tra il tempo zero e il sesto mese di trattamento. (tabella 2)

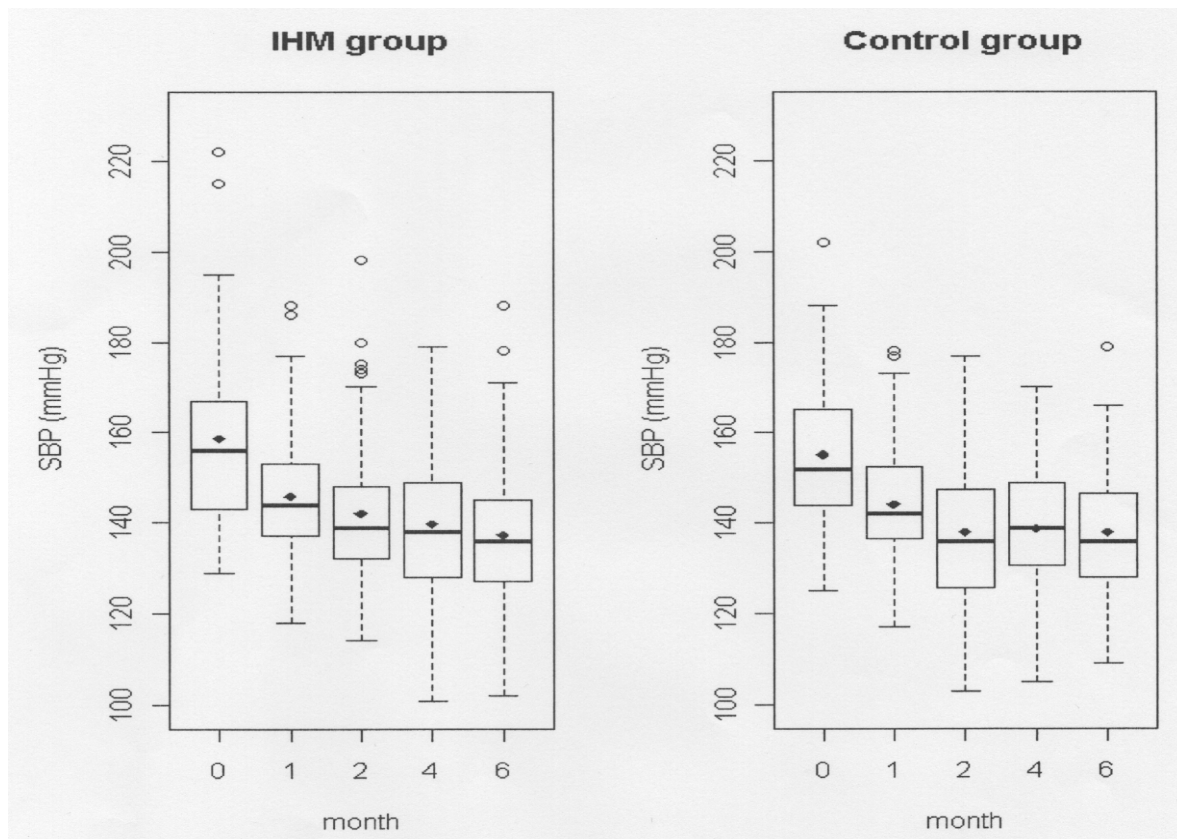
Table 2. Primary and secondary outcomes in full analysis set (n=156)

Changes in BP (visit6-visit2)	IHM group (N=77)	Control group (N=79)	Diff (IHM-Control)	
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (95% CI)	p(t-test)
Daytime SBP	-15.8 (14.8)	-15.4 (14.5)	-0.38 (-5.00,4.25)	0.871
Daytime DBP	-6.8 (7.2)	-7.6 (8.1)	0.82 (-1.60,3.24)	0.504
Night SBP	-13.0 (16.8)	-10.6 (14.0)	-2.36 (-7.25,2.53)	0.341
Night DBP	-6.6 (8.5)	-5.7 (8.6)	-0.92 (-3.63,1.78)	0.501
24h SBP	-14.9 (13.9)	-13.1 (12.7)	-1.81 (-6.03,2.41)	0.398
24h DBP	-6.9 (6.5)	-6.5 (6.5)	-0.44 (-2.49,1.61)	0.671
Office SBP	-21.2 (20.6)	-17.2 (15.9)	-4.03 (-9.83,1.78)	0.174
Office DBP	-7.4 (10.0)	-6.3 (9.5)	-1.10 (-4.18,1.99)	0.483
Home SBP**	-21.1 (17.7)	-10.2 (13.0)	-10.90 (-17.77,-4.02)	0.002
Home DBP**	-7.6 (9.0)	-6.9 (10.6)	-0.67 (-4.91,3.58)	0.756

Note: * is the primary outcome, the others are the secondary outcomes.

**The numbers of patients with home BP are 38 in control group and 46 in IHM group.

Fig.8



I valori longitudinali di PA in ambulatorio per ogni visita sono rappresentati separatamente per i due gruppi nella (Figura 8) La riduzione della PAS misurata in ambulatorio in rapporto al tempo è stata analizzata tramite un modello misto che comprendeva tutti i valori di PAS misurati dal tempo zero alla fine dello studio, per ogni paziente.

In entrambi i gruppi ogni visita era associata ad una riduzione significativa sia della PAS che della PAD misurate in ambulatorio (nel gruppo di controllo la diminuzione per visita è stata di -4,86 mmHg (95% intervalli di confidenza: -5,76, -3,96) per PAS, e -1,69 mmHg (95% intervalli di confidenza: -2,18 , -1.20) per la PAD ($p < 0,0001$), mentre non vi era una differenza significativa tra i due gruppi nel grado di riduzione di PA per visita ($p = 0,18$ e $p = 0,56$ per SBP e DBP, rispettivamente).

Abbiamo anche analizzato la differenza tra i due gruppi nel tasso di normalizzazione della PA (Tabella 3). Mentre non è stata trovata alcuna differenza significativa tra i due gruppi, rispetto al tasso di normalizzazione nella PA diurna e delle 24 ore all'ABPM e della pressione misurata in ambulatorio; vi era invece tasso di normalizzazione significativamente maggiore dei valori di PAD notturna all'ABPM, nel gruppo IHM ($p = 0,002$ e $0,045$, rispettivamente); dato che tuttavia non si è confermato dopo aggiustamento per molteplici variabili.

Abbiamo ulteriormente esplorato la VVV nell'analisi completa dei dati , impostata come la deviazione standard delle medie dei valori di PA nelle diverse visite. Il valore di VVV risultava essere pari a 13.59 ± 6.99 e 13.02 ± 5.29 rispettivamente nel gruppo IHM e controllo, e la differenza tra i due gruppi non era statisticamente significativa ($p = 0,931$).

Table 3. Normalization of BP at visit 6 in absolute number and percentage

Normalization of BP at Visit 6	IHM group	Control group	P (chi square test)
	N (%)	N (%)	
All	77 (100)	79 (100)	-
Day-time SBP(<135mmHg)	42 (55)	39 (49)	0.518
Day-time DBP(<85mmHg)	63 (82)	62 (78)	0.602
Night-time SBP(<120mmHg)	43 (56)	37 (48)	0.260
Night-time DBP(<70mmHg)	60 (78)	50 (63)	0.045
24h SBP(<130mmHg)	42 (55)	39 (49)	0.518
24h DBP(<80mmHg)	62 (81)	57 (72)	0.219
Office SBP(<135mmHg)	35 (45)	38 (48)	0.741
Office DBP(<85mmHg)	58 (75)	58 (73)	0.785
Home SBP (<135mmHg)	30 (65)	12 (32)	0.002
Home DBP (<80mmHg)	34 (74)	27 (71)	0.770

Note: N is the number of patients whose BP was normalized, percentage is of those patients among their group.

2.2. B. Numero e tipologia di farmaci utilizzati

Il numero medio di farmaci antipertensivi usati dai pazienti inclusi nell'analisi completa dati erano dal tempo zero al sesto mese 3.1, 3.8, 4.0, 4.1, 4.2 nel gruppo IHM e 3.4, 3.8, 4.0, 4.1, 4.1 nel gruppo di controllo, che indica un leggero aumento nel numero di farmaci prescritti nel corso del follow-up, senza però una differenza tra i due gruppi. Il numero di farmaci antipertensivi è diminuito solo in 6 pazienti del gruppo IHM e in 7 del gruppo di controllo; la distribuzione invece delle categorie di farmaci è risultata simile nei due bracci al tempo zero mentre è significativamente cambiata tra i due gruppi alla fine dello studio (= 25.4, $p < 0,0001$).

In particolare, possiamo dire che i farmaci più frequentemente utilizzati in entrambi i gruppi erano agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina, (più del 40% dei farmaci totali utilizzati sia al basale e alla fine dello studio). La frequenza di calcio-antagonisti era di circa il 20% al basale, con una leggera riduzione nel loro utilizzo alla fine dello studio in

entrambi i gruppi. Andamenti simili sono stati trovati per i beta-bloccanti, i quali tuttavia hanno mostrato una tendenza ad essere meno utilizzati alla fine dello studio solo nel gruppo IHM. Infine, dal tempo zero alla fine dello studio, l'uso dei diuretici è rimasto ad una frequenza di circa il 15% nel gruppo di controllo, mentre è aumentato dal 13% al 31% nel gruppo IHM (Tabella 4).

Table 4. Number of patients with at least one prescription of Agents acting on the renin-angiotensin system, Beta blocking agents, Calcium channel blockers and Diuretics at Visit 6

Type of drugs	Control Group, N* (%)	IHM Group N* (%)
All	79(100)	77(100)
Agents acting on the RAS**	78(99)	74(96)
Beta blocking agents	47(59)	32(42)
Calcium channel blockers	60(76)	45(58)
Diuretics	41 (52)	65 (84)

Note: N* is the total number of antihypertensive drug at the baseline or visit 6.

**RAS: renin-angiotensin system

2.2.C. Analisi di sicurezza

L'analisi di sicurezza ha incluso 80 pazienti del gruppo IHM e 81 del gruppo controllo. È stato confrontato il numero medio di EA nei due gruppi e il tasso di incidenza (IRR) è risultato di 0.63 per il totale degli EA (95% intervallo di confidenza: 0,45-0,89, $p = 0.008$) e di 0.62 per gli EA farmaco-correlati (95% intervallo di confidenza: 0,41-0,93, $P = 0,021$), mostrando un minor numero di AE in IHM rispetto ai controlli (Tabella 5).

Sono stati anche confrontati tra i due gruppi i valori assoluti ottenuti alla scala VAS, indicatore utilizzato per la valutazione della qualità di vita, nelle diverse visite dal tempo zero alla fine del follow-up .

Il punteggio è aumentato dal basale alla fine dello studio di 10.38 ± 21.26 nel gruppo IHM e di 5.93 ± 18.94 nel gruppo di controllo, non riuscendo a raggiungere una significatività statistica ($p = 0,164$) nella differenza tra i due bracci.

Table 5. Mean number of adverse events in Safety Analysis set

Type of Adverse Event (AE)	Control group	IHM group	Poisson model	
	Mean (SD)	Mean (SD)	IRR* (95%CI)	P-value
No. of overall AE	1.91 (2.09)	1.18 (1.17)	0.63 (0.45-0.89)	0.008
No. AE of Endpoint Special Interest**	0.31 (0.54)	0.31 (0.61)	1.04 (0.59-1.84)	0.896
No. Drug related AE	1.22 (1.66)	0.74 (0.96)	0.62 (0.41-0.93)	0.021
No. Serious AE	0.23 (0.58)	0.11 (0.36)	0.49 (0.20-1.17)	0.110
No. Severe AE	0.04 (0.19)	0.05 (0.22)	0.99 (0.61-1.63)	0.979

IRR : Incidence rate ratio.

**Endpoint Special Interest includes Atrial fibrillation, Myocardial infarction, Palpitations, Tachycardia, Chest pain, Oedema, Serum creatinine increased, Gout, Hyperkalaemia, Syncope, Renal impairment.

3. DISCUSSIONE

Sono stati valutati 315 pazienti con ipertensione arteriosa non controllata ; di questi 148 pazienti sono stati esclusi in quanto non soddisfacevano i criteri di inclusione, mentre 167 pazienti che presentavano ipertensione arteriosa non controllata verificata all'ABPM sono stati studiati.

Essi sono stati randomizzati prospetticamente ad un braccio nel quale il trattamento era guidato dall' utilizzo di un sistema integrato con monitoraggio emodinamico non invasivo per la guida alla scelta del farmaco, contro un braccio nel quale il trattamento veniva scelto in modo classico, e sono stati seguiti in 5 centri europei di eccellenza per la cura dell'ipertensione arteriosa. Durante i 6 mesi di follow-up in entrambi i gruppi vi è stata una riduzione marcata e simile dei valori di pressione misurati in ambulatorio e all'ABPM. Il valore di PAD notturna ha mostrato invece una riduzione significativamente maggiore nel gruppo IHM, rispetto al gruppo di controllo. L'uso di diuretici è risultato più alto e il numero di eventi avversi durante i 6 mesi di follow-up sono risultati significativamente minori nel gruppo IHM.

Vantaggi dell'utilizzo di un sistema di guida al trattamento antipertensivo basato su IHM
In tutti i soggetti del nostro studio i farmaci antipertensivi sono stati selezionati sulla base delle linee guida dell'ipertensione arteriosa ESH/ESC. Tuttavia, mentre nel gruppo di controllo questo è stato fatto in modo convenzionale, sulla base dell'esperienza clinica dei medici, nel gruppo IHM i medici sono stati guidati dall'impedenziografia cardiaca attraverso il Sistema Hotman [35,36]. L'impedenziografia cardiaca è una tecnologia di diagnostica e monitoraggio emodinamico non invasivo che ha dimostrato la sua utilità e la sua riproducibilità nel corso degli ultimi anni [40-43] in diverse popolazioni, tra cui pazienti con ipertensione e/o malattia coronarica. Dati preliminari suggeriscono che, quando si

seleziona una classe farmacologica di antipertensivi senza tenere conto dello stato emodinamico del paziente, la riduzione della PA è limitata, ritardata e gli effetti collaterali possono verificarsi più frequentemente. Per contro, i dati disponibili suggeriscono anche che, quando la classe farmacologica di trattamento antipertensivo è adattata sullo stato emodinamico (ad esempio, i diuretici per ipervolemia, calcio-antagonisti, inibitori dell'enzima di conversione o bloccanti del recettore alfa per un aumento delle resistenze periferiche o beta-bloccanti per iperinetotropismo), la riduzione della PA avviene più rapidamente e in misura maggiore. Questa prova è stata ottenuta in pazienti con ipertensione resistente [35], e in pazienti con ipertensione lieve-moderata [44-46]. Il valore dell'utilizzo dei dati emodinamici derivati dall'impedenziografia in supporto alla terapia decisionale nel trattamento dell'ipertensione è stato sostenuto in una meta-analisi [45], che ha dimostrato come gli approcci basati sull'impedenziografia cardiaca siano in linea con strategie già sostenute che incorporano terapie farmacologiche personalizzate per paziente, basate sulla pratica clinica e di facile applicazione, per migliorare ulteriormente il grado di controllo dell'ipertensione arteriosa.

Tuttavia, gli studi precedenti su questo tema si sono basati su dispositivi di impedenza cardiografica caratterizzati da una precisione discutibile nella definizione dello stato emodinamico dei pazienti [47,48]. Viceversa, il nostro è il primo studio ad affrontare questo problema mediante l'uso del sistema Hotman, che è stato convalidato in modo indipendente nella sua capacità di quantificare lo stato emodinamico rispetto a valutazioni invasive basate sulla tecnica di termodiluizione [36]. Inoltre, il sistema Hotman offre altri vantaggi unici, cioè permette una valutazione completa non invasiva dello stato emodinamico del paziente con due importanti miglioramenti rispetto ad altri dispositivi precedenti: l'uso più sicuro di una corrente molto bassa, e l'uso di una nuova elaborazione

del segnale dati insieme a un migliore algoritmo matematico che caratterizza in modo più preciso lo stato emodinamico del soggetto, come descritto nella sezione Metodi [37].

Il nostro studio inoltre si aggiunge ad altri studi precedenti che hanno utilizzato approcci diversi per la gestione del trattamento antipertensivo, come ad esempio lo studio randomizzato BP GUIDE Study, che ha utilizzato il valore di PA centrale come guida per il trattamento [49]. Anche se questo approccio è interessante, va sottolineato che data la difficoltà di calibrare la PA centrale, la sua applicabilità clinica attuale è molto discutibile, al contrario dell'approccio seguito nel nostro studio, basato su una valutazione emodinamica più solida per la selezione dei farmaci.

3.1 CONSIDERAZIONI SUI NOSTRI RISULTATI

Un problema che deve essere affrontato, interpretando i nostri risultati, è il capire perché nonostante i vantaggi teorici di una selezione di farmaci e titolazione basata sul metodo IHM, nessuna differenza nella riduzione e nella normalizzazione della PAS all'ABPM e alla PA in ambulatorio è stata osservata tra il gruppo IHM e il gruppo controllo. Anche se il nostro studio non può fornire una spiegazione precisa di questo risultato, esso potrebbe essere stato influenzato dal numero relativamente modesto di soggetti reclutati.

Abbiamo tuttavia reclutato dei campioni vicini a quelli utilizzati per l'analisi della potenza statistica e i risultati sono stati sostanzialmente identici, a sostegno dell'assenza di vere differenze.

Una possibile ipotesi è che l'analisi grossolana del solo dato pressorio in pazienti con ipertensione arteriosa non controllata, non abbia dato risultati differenti nei due gruppi, essendo questi pazienti gestiti in centri di eccellenza per la cura dell'ipertensione arteriosa; in questa tipologia di pazienti infatti, come abbiamo già ricordato, tra i motivi alla base dei valori di PA non controllati poteva esservi l'inadeguata o errata titolazione

farmacologica oltre che la possibile presenza di una scarsa compliance alla terapia. In questi casi la gestione della terapia da parte di personale altamente qualificato ha implicato che anche nel gruppo di controllo, la selezione dei farmaci e la loro titolazione fosse fatta con alti standard di precisione, che possono aver ridotto al minimo la differenza tra i due gruppi nel raggiungimento del target pressorio. Inoltre durante il periodo di studio, vista la stretto monitoraggio effettuato, i pazienti erano più motivati a seguire il trattamento prescritto non evidenziandosi un grosso problema di compliance.

Un effetto superiore del trattamento guidato da IHM tuttavia può non essere completamente escluso dai risultati ottenuti: vi è stato infatti nel gruppo IHM una significativa maggiore normalizzazione della PAD notturna rispetto al gruppo di controllo, vale a dire in una condizione comportamentale standardizzata come il sonno. Quest'ultimo dato tuttavia non conserva la sua significatività statistica dopo aggiustamenti multivariati.

Un dato interessante del nostro studio è che gli eventi avversi erano significativamente inferiori nel gruppo IHM rispetto al gruppo di controllo, in particolare se si considerano gli eventi avversi correlati ai farmaci. Questo risultato suggerisce che la scelta del trattamento antipertensivo basato sul profilo emodinamico del paziente potrebbe condurre alla somministrazione di farmaci più accettabili e meglio tollerati, che possono favorire una maggiore compliance del paziente e, alla fine, migliorare il controllo dell'ipertensione. In particolare, l'aumento dell'uso di diuretici dal 13 al 31% in questo braccio di studio può essere significativo da questo punto di vista.

Un importante risultato finale del nostro studio è che l'approccio basato su IHM ha portato ad una scelta significativamente diversa dei farmaci antipertensivi durante il follow-up rispetto al gruppo controllo; in particolare ad un uso maggiore dei diuretici e ad un minor uso di beta-bloccanti, senza differenze significative nella prescrizione di altre classi di

farmaci, probabilmente anche per l'alto standard di cura nei Centri per l'ipertensione coinvolti.

E' possibile che queste differenze e la minore incidenza di eventi avversi sia legata all'ottenimento di un profilo emodinamico migliore, dato che è stato effettivamente riscontrato in una analisi preliminare di confronto dei parametri emodinamici dei diversi pazienti nei due gruppi al tempo zero e al termine de follow-up. Sebbene infatti, per i singoli parametri emodinamici valutati separatamente, non sembra esservi una differenza significativa nel trend tra i due gruppi, nel complesso lo stato emodinamico globale dei soggetti sembrerebbe migliorare in misura maggiore nel gruppo IHM rispetto al gruppo controllo, al termine dei sei mesi di trattamento.

3.3 I LIMITI DELLO STUDIO

Dobbiamo riconoscere alcuni limiti del nostro studio. In primo luogo, non siamo riusciti a raggiungere la dimensione del campione pianificato. Tuttavia, il numero di soggetti analizzati era abbastanza alto per mantenere il potere statistico e virtualmente non abbiamo riscontrato alcuna differenza tra la PA in ambulatorio e all'ABPM tra i due gruppi , a supporto dei risultati principali. In secondo luogo, il nostro studio è stato effettuato come già detto, in centri europei di eccellenza per la cura dell'ipertensione, e l'alta qualità di cura fornita al paziente potrebbe non corrispondere pienamente a ciò che accade nella pratica quotidiana. Sarebbe interessante in futuro verificare se vi possa essere un maggior beneficio nell'avere un trattamento guidato da IHM per la cura dell'ipertensione arteriosa non controllata, nella pratica quotidiana .

Infine, nonostante il miglioramento tecnologico del sistema Hotman e nonostante la sua validazione con studi emodinamici invasivi, è probabile che anche questo strumento fosse

limitato dai noti problemi intrinseci della impedenziografia cardiaca, che possono averne limitato l'accuratezza circa la valutazione emodinamica del paziente.

3.4 CONCLUSIONI

In conclusione, i nostri risultati mostrano che l'utilizzo di un facile strumento come il monitoraggio non invasivo dei parametri emodinamici associato ad un algoritmo predefinito di selezione dei farmaci, quando utilizzato in centri europei di eccellenza per la cura dell'ipertensione, induce riduzioni analoghe nei valori di PA delle 24h e diurna all'ABPM e di PA misurata in ambulatorio, rispetto alla selezione dei farmaci convenzionale in pazienti con ipertensione non controllata. Tuttavia, la gestione dell'ipertensione IHM-guidata è stata associata ad un maggior uso di diuretici in risposta alle necessità emodinamiche e ad una minore incidenza di effetti collaterali rispetto alla gestione convenzionale, che può eventualmente favorire una migliore aderenza al trattamento prescritto. Noi crediamo che la gestione IHM-guida dovrebbe essere ulteriormente indagata in condizioni meno restrittive nella pratica quotidiana.

4. BIBLIOGRAFIA

1. Wilson OWF, Kannel WB: Hypertension, other risk factors, and the risk of cardiovascular disease. Hypertension: patho- physiology, diagnosis, and management, 2nd edition. New York, Raven Press, 1995; 99-114.
2. Neaton JD, et al: Impact of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular mortality. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management, 2nd edition. New York, Raven Press, 1995; 127-144.
3. Agabiti-Rosei E, Giovannini E, Mancia G, Novo S et al. Ipertensione arteriosa e patologia cardiaca. Linee guida diagnostico-terapeutiche a cura della Commissione congiunta ANMCO-SIC-SIIA. G Ital Cardiol 1999; 29: 341-356
4. Marzari C, Maggi S, Manzato E, Destro C, Noale M, Bianchi D, Minicuci N, Farchi G, Baldereschi M, Di Carlo A, Crepaldi G : Depressive symptoms and development of coronary heart disease events: the Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA). Journal of Gerontology 2005,60A,85-92
5. EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Lancet 2001; 357: 995-1001.
6. Mancia G. Total cardiovascular risk: a new treatment concept. Journal of Hypertension 2006; 24 (suppl) 2: 17-S24

7. Mancia G, Volpe R, Boros S; Ilardi M, Giannattasio C. Cardiovascular risk profile and blood pressure control in Italian hypertensive patients under specialist care” *J of Hypertension* 2004; 22 (1) :51-57
8. Wolf-Mayer K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kautarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilhto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363-2369.
9. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275:1557–1562
10. Julius S, Krause L, Schork NJ, Mejia AD, Jones KA, Van de Ven C, Johnson EH, Sekkarie MA, Kjeldsen SE, Petrin J; Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991; 9:77-84
11. Lund-Johansen P: Hemodynamic patterns in the natural history of borderline hypertension. *J Cardiovasc Pharm* 1986;8 (Suppl 5):S8-S14
12. Messerli FH, Garavaglia GE, Schmieder RE, Sundgaard-Riise K, Nunez BD, Amodeo C: Disparate Cardiovascular findings in men and women with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1987;107;158-161
13. Hartley TR, Livallo WR, Whitsett TL, : Cardiovascular effects of caffeine in men and women. *AM J Cardiol* 2004; 93:1022-1026
14. Davidson RC, Ahmad S: Hemodynamic profiles in essential and secondary hypertension, in Izzo JL, Black HR (eds): *Hypertension Primer: The essentials of High Blood Pressure*. Council on High Blood Pressure Research (American Heart Association), Dallas, 2003, pp 349-351. Third Edition

15. Hinderliter A, Blumenthal J, Waugh R, Chilukuri M, Sherwood A: Ethnic differences in left ventricular structure: relations to hemodynamics and diurnal blood pressure variation. *Am J Hypertens* 2004; 17:43-49
16. Calhoun DA, Mutinga ML, Collins AS, Wyss JM, Oparil S: normotensive blacks have heightened sympathetic response to cold pressor test. *Hypertension* 1993;22:801-805
17. Fagard HR, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L: prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension* 1996; 28:31-36
18. Fagard HR, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L: the pulse pressure-to-stroke index ratio predicts cardiovascular events and death in uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:227-31
19. De Simone G, Roman MJ, Koren MJ, Mensah GA, Ganau A, Devereux RB: Stroke Volume/pulsepressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertension* 1999;33:800-805
20. Janway TC: A clinical study of hypertensive cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 1913;12:755-798
21. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, De Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH: Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550-1558
22. P. Rosemberg, C.W. Yancy. Noninvasive Assessment of Hemodynamics: an Emphasis on Bioimpedance Cardiography. *Current Opinion in Cardiology* 2000, 15: 151-155.

23. Albert N, Hail M, LiJ, Young J: Equivalence of bioimpedance and thermodilution in measuring cardiac output and index in patients with advanced, decompensated chronic heart failure hospitalized in critical care. *Am J Cardiol* 2002;89:993-995
24. Drazner M, Thompson B, Rosemberg P, Kaiser PA, Boehrer JD, Baldwin BJ, Dries DL, Jancy CW: Comparison of impedance cardiography with invasive hemodynamic measurements in patients with heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;89:993-995
25. Ziegler D, Grotti L, Krucke G: Comparison output measurements by TEB vs. intermittent bolus thermodilution in mechanical ventilated patients (Abstract). *Chest* 1999; 116:281S
26. Sageman WS, Riffenurgh RH, Spiess BD: Equivalence of bioimpedance and thermodilution in measuring cardiac index after cardiac surgery. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 2002;16:8-14
27. Yung G, Fedullo P, Kinninger K, Johnson W, Channick R: comparison of impedance cardiography to direct Fick and thermodilution cardiac output determination in pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail* 2004;10 (Suppl):7-10
28. W. C. Shoemaker, H. Belzberg, C.C.J. Wo, D.P. Milzman, M.D. Pasquale, L. Baga et al. Multicenter Study of Noninvasive Monitoring Systems as Alternatives to Invasive Monitoring of Acutely Ill Emergency Patients. *Chest* 1998, 114:1643-1652.
29. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*. 2011; 124: 1046-1058.

30. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011; 57: 889-890.
31. Redón J, Coca A, Lázaro P, Aguilar MD, Cabañas M, Gil N, et al. Factors associated with therapeutic inertia in hypertension: validation of a predictive model. *J Hypertens*. 2010; 28: 1770-7.
32. Gifford RW. An algorithm for the management of resistant hypertension. *Hypertension*. 1988; 11: 171-175.
33. Klein LE. Compliance and blood pressure control. *Hypertension*. 1988; 11: 161-164.
34. Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, Bima M, Pelouch R, Solar M. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res*. 2011; 34: 87-90.
35. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension*. 2002; 39: 982-988.
36. Faini A, Omboni S, Tifrea M, Bubenek S, Lazar O, Parati G. Cardiac index assessment: Validation of a new non-invasive very low current thoracic bioimpedance device by thermodilution. *Blood Press*. 2014 Apr;23(2):102-8.
37. Bo Sramek. Systemic hemodynamics and hemodynamic management. *Instantpublisher.com*. 2002, Pages 45-75.
38. Pletcher MJ, Pignone M. Evaluation the clinical utility of a biomarker. A review of methods for estimating health impact. *Circulation* 2011; 123: 1116-1124.
39. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Biló G, de Leeuw P, Imai Y, et al ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines

- for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008; 26: 1505-1526.
40. Abdelhammed AI, Smith RD, Levy P, Smits GJ, Ferrario CM. Noninvasive hemodynamic profiles in hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2005; 18 (Pt 2):51S- 59S.
41. Sanford T, Treister N, Peters C. Use of noninvasive hemodynamics in hypertension management. *Am J Hypertens*. 2005; 18 (Pt 2):87S-91S.
42. Treister N, Wagner K, Jansen PR. Reproducibility of impedance cardiography parameters in outpatients with clinically stable coronary artery disease. *Am J Hypertens*. 2005; 18 (Pt 2):44S-50S.
43. Ventura HO, Taler SJ, Strobeck JE. Hypertension as a hemodynamic disease: the role of impedance cardiography in diagnostic, prognostic, and therapeutic decision making. *Am J Hypertens*. 2005; 18 (Pt 2):26S-43S.
44. Smith RD, Levy P, Ferrario CM. Consideration of noninvasive hemodynamic monitoring to target reduction of blood pressure levels study group. *Hypertension*. 2006; 47: 771-777.
45. Ferrario CM, Flack JM, Strobeck JE, Smits G, Peters C. Individualizing hypertension treatment with impedance cardiography: a meta-analysis of published trials. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2010; 4: 5-16.
46. Krzesiński P, Gielerak GG, Kowal JJ. A “patient-tailored” treatment of hypertension with use of impedance cardiography: A randomized, prospective and controlled trial. *Med Sci Monit*. 2013; 19: 242-250.
47. Bernstein DP1, Lemmens HJ, Brodsky JB. Limitations of impedance cardiography. *Obes Surg*. 2005; 15(5):659-60.

48. Wang DJ¹, Gottlieb SS. Impedance cardiography: more questions than answers. *Curr Heart Fail Rep.* 2006; 3(3):107-13.
49. Sharman JE, Marwick TH, Gilroy D, Otahal P, Abhayaratna WP, et al, on behalf of the BP GUIDE study investigators. Randomized trial of guiding hypertension management using central aortic blood pressure compared with best-practice care. Principal findings of the BP GUIDE Study. *Hypertension* 2013; 62: 1138-1145.