

Aderenza e continuità terapeutica nell'ipertensione arteriosa: il problema e le possibili soluzioni

Massimo Volpe^{1,2}

con la collaborazione di Giovanna Gallo¹

¹ Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma, Ospedale Sant'Andrea, Roma; ² IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)

Adherence and therapeutic continuity in arterial hypertension: the issue and its possible solutions

Summary. Although arterial hypertension is a known cardiovascular risk factor and the effectiveness of antihypertensive therapy is widely recognized, therapeutic goals are achieved only in 40-50% of hypertensive subjects. Poor adherence to therapy, in combination with therapeutic inertia and difficulty in identifying effective treatment, is one of the main causes of this phenomenon. A useful strategy is the use of single-pill combination therapy in order to significantly reduce the number of tablets taken and dose-dependent adverse effects. Particular attention should be given to increase the awareness of benefits of pharmacological treatment and training of blood pressure measure systems and therapy adjustment at home. Finally, the collaboration of several professional figures is a key element for a more effective large-scale control of arterial blood pressure.

“Un giorno Ivan Ilyich si recò nello studio di un noto medico per consultarlo. Esattamente come in tribunale, il noto dottore aveva verso di lui il contegno che Ivan riservava agli imputati. Per Ivan c'era una sola cosa importante, sapere se la sua patologia fosse grave oppure no, ma il dottore ignorava quella richiesta inopportuna che, dal suo punto di vista, non meritava considerazione”.

Cosa sarebbe successo se il protagonista di questo noto romanzo di Tolstoj¹ fosse stato un paziente iperteso? Considerato il rapporto conflittuale con il suo medico, si sarebbe adattato alle sue indicazioni? Avrebbe assunto la terapia prescritta? Avrebbe raggiunto gli obiettivi terapeutici?

L'equilibrio fra le decisioni mediche e l'autonomia del paziente, che poi si esprime attraverso la compliance o meno alle prescrizioni del medico, ha un ruolo cruciale nel successo del trattamento di patologie croniche, quali l'ipertensione arteriosa, in particolar modo se esse sono caratterizzate dall'assenza di segni e sintomi evidenti che, preoccupando il paziente, possano convincerlo della necessità di iniziare e continuare una terapia per ridurre i livelli di pressione arteriosa.

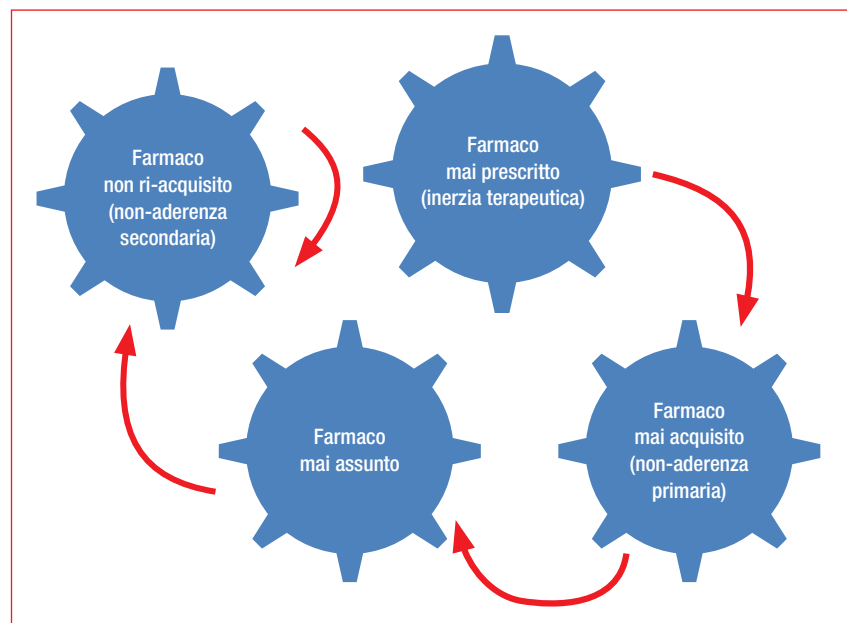
Nonostante l'efficacia dei trattamenti anti-ipertensivi sia oggi ben consolidata, gli obiettivi terapeutici sono raggiunti solo nel 40-50% dei pazienti, come riportato dall'analisi effettuata dalla *National Health and*

Nutrition Examination Survey (NHANES) sui dati raccolti dal 2011 al 2014² e anche dalle ripetute analisi condotte negli ultimi anni nel nostro Paese^{3,4}.

Per tale motivo, sconfiggere il “killer silen-

FIGURA 1.

Processo di mancata aderenza alla terapia.



zioso” rappresenta una sfida reale e un serio problema a livello mondiale, poiché l'ipertensione arteriosa scarsamente controllata è responsabile di un'aumentata incidenza di morte per cause cardiovascolari (CV), di infarto miocardico, ictus e scompenso cardiaco.

Ma, se anche riduzioni relativamente piccole dei valori di pressione arteriosa sono associate a una migliore prognosi, perché è così complicato ottenere risultati accettabili nella pratica clinica?

Il fallimento nel raggiungere gli obiettivi terapeutici può essere spiegato da quattro principali fenomeni: l'inerzia da parte dei medici nel prescrivere farmaci antipertensivi, anche quando realmente necessari, e nell'adeguare la prescrizione al raggiungimento degli obiettivi clinici; la difficoltà nell'individuare un regime terapeutico efficace; il rifiuto da parte del paziente di assumere i nuovi farmaci prescritti o di aumentare il dosaggio di quelli già assunti; ma, soprattutto, la scarsa aderenza alla terapia, che viene interrotta da circa la metà dei pazienti dopo appena un anno (Fig. 1). Numerosi studi hanno descritto come più del 50% dei soggetti, che non erano in grado di raggiungere un ottimale controllo dei valori pressori, avesse una scarsa aderenza alla terapia.

Abegas et al. hanno dimostrato come, fra gli ipertesi non controllati, l'83,7% non fosse aderente al regime terapeutico prescritto, mentre questa percentuale era significati-

vamente inferiore (59,7%), sebbene ancora inaccettabilmente bassa, negli ipertesi ben controllati⁵.

L'aderenza alla terapia è un processo dinamico che è importante sin dall'inizio del trattamento e fino alla persistenza del trattamento stesso, passando attraverso la titolazione dei dosaggi; tutte queste componenti sono indipendenti fra loro e possono essere responsabili di una scarsa aderenza. Comprendere i fattori correlati a bassi livelli di aderenza, quali l'età, il sesso, la presenza di comorbidità, la durata e il tipo di trattamento antipertensivo, gioca sicuramente un ruolo fondamentale nel migliorare la gestione clinica del paziente.

È stato dimostrato che i soggetti di sesso maschile sono più aderenti alla terapia, sebbene non siano ancora del tutto chiari i meccanismi alla base di queste osservazioni. Anche l'età avanzata è un importante fattore che condiziona questo fenomeno, soprattutto perché la presenza di numerose comorbidità può ridurre la compliance alla terapia. Tuttavia, alcuni studi hanno evidenziato come la correlazione fra comorbidità e scarsa aderenza si manifesti solo in pazienti con un elevato numero di patologie concomitanti (*Charlson Comorbidity Index* > 2), facendo presupporre che esista un limite ben preciso da superare, probabilmente correlato al numero crescente di farmaci da assumere⁵.

Particolare attenzione va posta nei confronti dei giovani-adulti, nei quali la diagnosi di

ipertensione arteriosa viene molto spesso ritardata. Inoltre, a questi soggetti vengono fornite indicazioni spesso insufficienti sulle modifiche dello stile di vita, sebbene rappresentino uno degli strumenti più importanti per ridurre i valori di pressione arteriosa. In aggiunta, i medici spesso iniziano una terapia farmacologica solo in caso di ipertensione moderata ($\geq 160/100$ mmHg) o severa ($\geq 180/110$ mmHg), che quindi richiede trattamenti più aggressivi che scoraggiano il paziente e inficiano la sua fiducia e la sua aderenza.

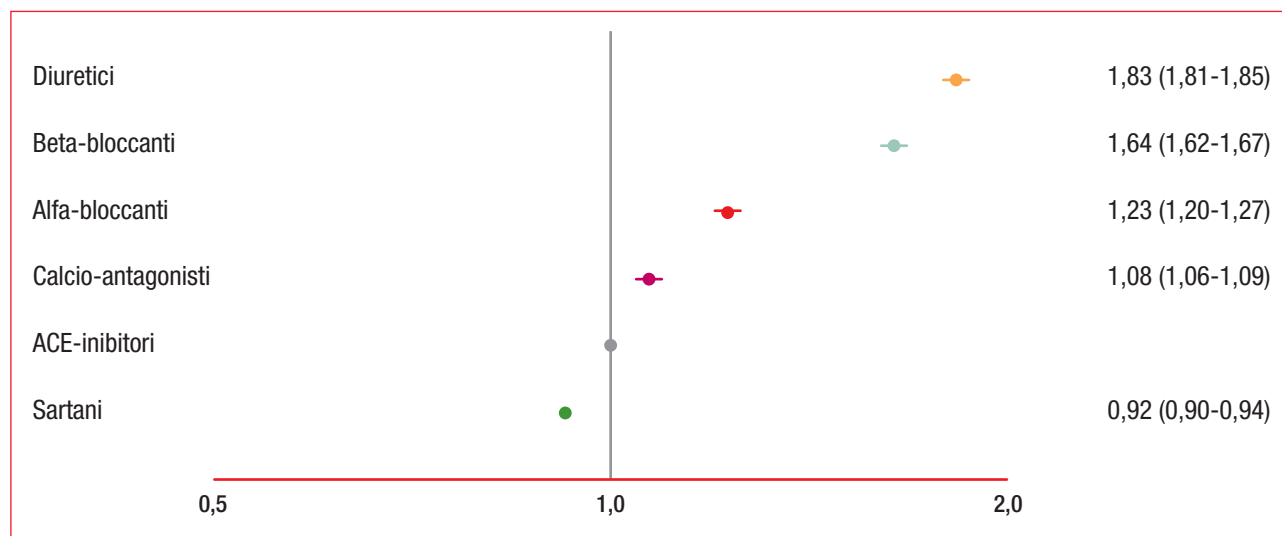
Oltre a ciò, i soggetti giovani sono più restii ad accettare di essere affetti da una patologia cronica e di dover assumere una terapia probabilmente “vita natural durante”, percependo questa condizione come la “fine della gioventù”.

Significative differenze nei livelli di aderenza sono state riscontrate anche fra gli ipertesi già noti e i soggetti che ricevono la diagnosi per la prima volta in quanto, come precedentemente sottolineato, è spesso difficile comprendere la necessità della terapia in assenza di sintomi o di danno d'organo manifesto, tanto più se il paziente non ha ancora sviluppato una propria percezione della patologia ed è fortemente preoccupato dai possibili effetti avversi dei farmaci, soprattutto se possono interferire con la vita privata e lavorativa⁵.

Un altro significativo fattore predittivo dell'aderenza alla terapia è la classe farmacologica impiegata (Fig. 2).

FIGURA 2.

Classi di farmaci e interruzione della terapia a un anno (da Corrao et al., 2008, mod.)⁶.



Gli antagonisti del recettore AT1 per l'angiotensina II (ARBs) sono caratterizzati dal miglior profilo di tollerabilità, in quanto non causano conseguenze metaboliche, raramente causano ipotensione marcata, tosse e angioedema, a differenza degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi).

I calcio-antagonisti (CCBs), invece, sono caratterizzati dalla frequente comparsa di edemi declivi a livello di piede o di gamba, dovuta alla loro azione vasodilatatrice soprattutto arteriolare, con un aumento del gradiente di pressione fra i capillari arteriosi e venosi e una conseguente essudazione di fluidi a livello interstiziale, aggravata dall'ortostatismo e dal caldo. Altri effetti collaterali sono l'ipotensione sintomatica, le palpitazioni e il *flushing*.

Tuttavia, le classi di farmaci associate a più bassi livelli di aderenza sono i beta-bloccanti e i diuretici.

I beta-bloccanti possono provocare astenia, depressione, bradicardia, peggioramento del controllo glicemico e del profilo lipidico e disfunzione erettile, causa frequente dell'interruzione della terapia soprattutto nei giovani.

Gli effetti avversi dei diuretici, dovuti al loro meccanismo d'azione, possono notevolmente peggiorare la qualità di vita e sono responsabili dei più bassi livelli di aderenza con questa classe farmacologica. Tra gli effetti collaterali più frequenti sono annoverati l'astenia, i crampi, la riduzione della performance sessuale, l'ipotensione, la disidratazione (soprattutto negli anziani fragili) e gli effetti metabolici.

L'aderenza alla terapia è ridotta anche quando viene effettuato un passaggio da una classe farmacologica a un'altra, in quanto emergono le preoccupazioni del paziente riguardo alla scarsa efficacia di una nuova terapia e ai possibili nuovi effetti collaterali. Anche i cambiamenti delle confezioni, nella forma, nel colore e nel gusto delle compresse possono influenzare l'aderenza soprattutto negli anziani e nei pazienti meno autosufficienti.

Numerosi studi hanno dimostrato che il numero di pillole assunte compromette l'aderenza alla terapia, indipendentemente dall'età, dal sesso e dalla classe farmacologica.

Sfortunatamente, peraltro, solo il 30-40% dei pazienti trattati con una monoterapia

raggiungono un adeguato controllo pressorio e ulteriori tentativi inefficaci con un solo farmaco, ma di una diversa categoria, possono ridurre la compliance.

È ben noto che terapie di combinazione di due farmaci di classi diverse sono molto più efficaci dell'aumento del dosaggio di un singolo agente, grazie a meccanismi fisiopatologici e farmacodinamici sinergici, che migliorano il profilo di tollerabilità e riducono gli effetti avversi.

Per esempio, l'aggiunta di un ARB alla terapia con diuretici tiazidici ne riduce gli effetti avversi metabolici, come l'ipopotassiemia, la comparsa di dislipidemia, iperglicemia e iperuricemia.

La capacità vasodilatatrice e diuretica dei CCBs provoca un incremento controregolatorio del sistema renina-angiotensina (RAS), con un conseguente aumento di efficacia di ARBs e ACEi.

Inoltre, i bloccanti del RAS causano dilatazione a livello sia delle arteriole che delle venule, aumentando il riassorbimento dei fluidi interstiziali e riducendo gli edemi periferici provocati dai CCBs.

Tuttavia, spesso anche le combinazioni di due farmaci non sono in grado di far raggiungere gli obiettivi terapeutici in una larga percentuale di pazienti, che è destinata ad aumentare se i ventilati benefici di un controllo pressorio più intensivo verranno confermati.

Lo studio SPRINT ⁷ (*Systolic Blood Pressure*

Intervention Trial) infatti ha analizzato gli effetti, in 9361 pazienti non diabetici a elevato rischio CV, del raggiungimento di valori di pressione arteriosa sistolica < 120 mmHg rispetto al target < 140 mmHg, durante un periodo di follow-up relativamente breve di 3,26 anni.

L'end-point primario composito di infarto miocardico, altri tipi di sindrome coronarica acuta, ictus, scompenso cardiaco e morte per cause CV è risultato significativamente ridotto nei pazienti che raggiungevano l'obiettivo terapeutico più ambizioso. Questi risultati, tuttavia, sono quasi interamente correlati alla riduzione dei casi di scompenso cardiaco.

Il trial HOPE-3 ⁸, invece, non ha mostrato una riduzione significativa degli eventi CV in una popolazione a rischio intermedio, senza coronaropatia, trattata con candesartan/idroclorotiazide rispetto al placebo.

Le divergenze fra questi due studi possono essere spiegate dalle differenti caratteristiche della popolazione arruolata nei due studi in termini di pressione arteriosa, livelli di rischio CV, diabete e sindrome metabolica. Una recente metanalisi ha dimostrato come la riduzione della pressione arteriosa sistolica al di sotto di 130 mmHg possa avere un effetto benefico addizionale in termini di eventi CV maggiori, coronaropatia, ictus e mortalità CV e per tutte le cause ⁹ (Fig. 3).

Questi dati sono stati confermati da un'altra metanalisi di quarantadue studi ¹⁰, che ha

FIGURA 3.

Forest plot degli eventi CV in pazienti con valori di pressione arteriosa sistolica < 130 mmHg (da Ettehad et al., 2016, mod.)⁹.

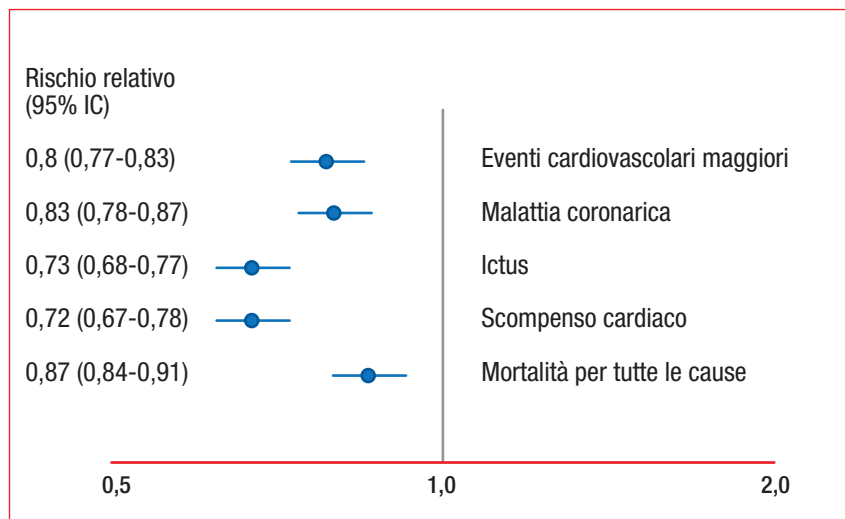


TABELLA I.

Confronto tra studi clinici di triplice terapia di combinazione.

	Trinity trial	BP-Crush trial	Excite trial	AML/OLM/HCTZ
Numero di pazienti	2492	999	9794	5831
Pressione arteriosa basale (mmHg)	168,5/100,9	153,7/91,9	166,0/97,7	162,1/93,6
Riduzione della pressione arteriosa sistolica (mmHg)	37,1	25,1	36,6	28,8
Pazienti che hanno raggiunto gli obiettivi terapeutici (%)	69,9	90,3	70,9	67,5

incluso 144.220 pazienti, che ha dimostrato un'associazione lineare fra la pressione sistolica media e il rischio CV. I pazienti che hanno raggiunto valori di pressione sistolica compresi fra 120 e 124 mmHg hanno avuto minore incidenza di eventi CV maggiori, anche quando confrontati con il gruppo che ha ottenuto valori compresi fra 130 e 134 mmHg, ben al di sotto del target raccomandato di 140 mmHg.

Questi risultati supportano in maniera definitiva i benefici di un controllo più intensivo della pressione arteriosa sistolica, indipendentemente dai livelli di rischio CV.

Numerosi studi hanno mostrato una maggiore riduzione dei livelli pressori con terapie di combinazione di tre farmaci, confrontate con regimi di due farmaci (Tab. I).

Lo studio TRINITY (*the Triple therapy with olmesartan medoxomil, amlodipine, and hydrochlorothiazide in hypertensive patients study*)¹¹, che ha arruolato 2492 con ipertensione di grado moderato o severo, ha valutato i benefici della triplice terapia di combinazione con olmesartan 40 mg, amlodipina 10 mg, e idroclorotiazide (HCTZ) 25 mg confrontata con la duplice terapia con ognuno dei composti. Dopo 12 settimane, una riduzione significativamente maggiore dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica è stata ottenuta con la triplice rispetto alla duplice terapia e una percentuale superiore di pazienti ha raggiunto gli obiettivi terapeutici.

Nello studio BP-CRUSH (*Blood Pressure Control in all subgroups with Hypertension*)¹², 999 pazienti hanno ricevuto olmesartan/amlodipina 20/5 mg, successivamente titolati a 40/5 mg e 40/10 mg, con l'aggiunta di HCTZ 12,5 mg, aumentato a 25 mg se

necessario. La percentuale di pazienti che ha raggiunto il target di pressione arteriosa sistolica < 140 mmHg è risultata significativamente maggiore nel gruppo trattato con la triplice terapia.

Un altro studio ha analizzato l'efficacia della triplice terapia di combinazione con valsartan, amlodipina e HCTZ in 408 pazienti con ipertensione moderata¹³. Dopo 4 settimane di duplice terapia con valsartan/amlodipina 160/10 mg o di monoterapia con amlodipina 10 mg, HCTZ 12,5 mg è stato aggiunto a entrambi i gruppi. Dopo 8 settimane complessive, i pazienti trattati con la triplice terapia hanno ottenuto riduzioni significativamente superiori della pressione arteriosa. Inoltre, la triplice terapia ha causato risultati migliori in termini di riduzione della pressione ambulatoriale delle 24 ore, diurna e notturna in pazienti con ipertensione moderata-severa¹⁴.

Risultati simili sono emersi da un altro trial multicentrico, prospettico, di non intervento, in cui il 67,5% di 5831 pazienti trattati con olmesartan/amlodipina/HCTZ ha raggiunto il target pressorio < 140/90 mmHg dopo 24 settimane di trattamento¹⁵.

È evidente come il medico debba bilanciare la necessità di prescrivere terapie con due, tre o più farmaci con la volontà del paziente di ridurre il numero di compresse assunte. La semplificazione del trattamento, basata su terapie di combinazione a dosaggio fisso (FDC) in pillola singola, può sicuramente contribuire a migliorare l'aderenza e il raggiungimento degli obiettivi terapeutici, consentendo di usare dosaggi più bassi dei singoli composti, con una conseguente riduzione degli effetti avversi dose-dipendenti; inoltre, sono stati dimostrati una più rapida

normalizzazione della pressione arteriosa e un minor tasso di interruzione della terapia rispetto a regimi di combinazione non in un'unica compressa.

La scelta dovrebbe ricadere su FDC disponibili con diverse combinazioni dei dosaggi dei singoli componenti e con un effetto antipertensivo di lunga durata, in modo da consentire una singola somministrazione. L'unico svantaggio delle FDC è che, qualora il paziente dimentichi di prendere la compressa, il numero di farmaci non assunto sarà superiore.

Volpe et al.¹⁶ hanno proposto una piattaforma, basata sulle evidenze disponibili, sulle raccomandazioni dalle linee guida e sulla migliore pratica, con lo scopo di supportare i medici nelle loro scelte terapeutiche.

Viene proposto un approccio individualizzato, basato sull'intensità necessaria della terapia antipertensiva, modulata sulla base del grado di ipertensione, dei concomitanti fattori di rischio e sull'evidenza di danno d'organo (Tabb. II, III).

La piattaforma suggerisce l'impiego in pillola singola di FDC di due o tre farmaci, in particolare un ARB, un CCB e un diuretico tiazidico, in quanto questa associazione farmacologica è la più raccomandata dalle linee guida internazionali.

La scelta di un regime basato su un ARB è dovuta al migliore profilo di aderenza e tollerabilità e all'effetto protettivo sullo sviluppo e la progressione del danno d'organo. Nella proposta in questione, prodotta nel 2014, la piattaforma è basata sull'ARB olmesartan, in quanto disponibile in Europa in multipli dosaggi in monoterapia, in terapia duplice con diuretico o CCB e in triplice terapia. Naturalmente l'approccio formulato nella piattaforma può essere usato con altri ARBs o ACEi.

Oltre al numero di pillole e alle comorbidi-tà, molte altre barriere paziente-specifiche sono responsabili della riduzione dell'aderenza, quali la depressione, il costo delle medicine, un inadeguato supporto sociale, noncuranza della propria salute e delle spese del Sistema Sanitario Nazionale.

Una volta individuate una o più cause di scarsa compliance, interventi sociali, di informazione e comportamentali devono essere messi in atto.

Sono stati provati numerosi approcci per analizzare l'assunzione della terapia, come

TABELLA II.

Piattaforma per il trattamento di pazienti con specifici fattori di rischio o danno d'organo subclinico (da Volpe et al., 2014, mod.)¹⁶.

Fattori di rischio/danno d'organo subclinico	GRADO 1 Pressione arteriosa sistolica 140-159 mmHg Pressione arteriosa diastolica 90-99 mmHg	GRADO 2 Pressione arteriosa sistolica 160-179 mmHg Pressione arteriosa diastolica 100-109 mmHg	GRADO 3 Pressione arteriosa sistolica ≥ 180 mmHg Pressione arteriosa diastolica ≥ 110 mmHg
Assenza di fattori di rischio	Olmesartan 10-20 mg	Olmesartan/amlodipina 20/5 mg	Olmesartan/amlodipina 20-40/10 mg
		Olmesartan/HCTZ 20/12,5 mg	Olmesartan/HCTZ 20-40/25 mg
Dislipidemia o sindrome metabolica	Olmesartan 10-20 mg	Olmesartan/amlodipina 20/5 mg	Olmesartan/amlodipina 20-40/10 mg
Anziani di età < 80 anni	Olmesartan 10-20 mg	Olmesartan/HCTZ 20/12,5 mg	Olmesartan/HCTZ 20-40/25 mg
Anziani fragili o di età > 80 anni	Considerare Olmesartan 10-20 mg	Olmesartan/HCTZ 10-20/12,5 mg	Olmesartan/HCTZ 20-40/25 mg
Aterosclerosi o arteriopatia periferica	Olmesartan 10-20 mg	Olmesartan/amlodipina 20-40/5 mg	Olmesartan/amlodipina 20-40/10 mg
Ipertrofia ventricolare sinistra	Olmesartan 20-40 mg	Olmesartan/HCTZ 20-40/12,5 mg	Olmesartan/HCTZ 20-40/25 mg
Microalbuminuria o proteinuria	Olmesartan 20-40 mg	Olmesartan/amlodipina 40/5 mg	Olmesartan/amlodipina 40/10 mg
Diabete mellito	Olmesartan 20-40 mg	Olmesartan/amlodipina 40/5 mg	Olmesartan/amlodipina 40/10 mg

TABELLA III.

Piattaforma per il trattamento di pazienti con danno d'organo clinicamente evidente (da Volpe et al., 2014, mod.)¹⁶.

Danno d'organo clinicamente evidente	GRADO 1 Pressione arteriosa sistolica 140-159 mmHg Pressione arteriosa diastolica 90-99 mmHg	GRADO 2 Pressione arteriosa sistolica 160-179 mmHg Pressione arteriosa diastolica 100-109 mmHg	GRADO 3 Pressione arteriosa sistolica ≥ 180 mmHg Pressione arteriosa diastolica ≥ 110 mmHg
Fibrillazione atriale	Olmesartan 20-40 mg	Olmesartan/HCTZ 20-40/12,5 mg	Olmesartan/HCTZ 20-40/25 mg
Insufficienza renale cronica stadio > 3	Olmesartan 20-40 mg	Olmesartan/amlodipina 40/5 mg	Olmesartan/amlodipina 40/10 mg
Malattia coronarica	Olmesartan 10-20 mg	Olmesartan/amlodipina 20-40/5 mg	Olmesartan/amlodipina 40/10 mg
Ictus o attacco ischemico transitorio	Olmesartan 10-20 mg	Olmesartan/amlodipina 20-40/5 mg	Olmesartan/amlodipina 40/10 mg
Scompenso cardiaco con ridotta frazione d'eiezione	Olmesartan/HCTZ 10-20/12,5 mg	Olmesartan/HCTZ 20-40/25 mg	Olmesartan/HCTZ 40/25 mg

questionari, contare il numero delle compresse, annotare il numero di prescrizioni. Tra i questionari disponibili, il *Morisky medication adherence scale-8* (MMAS-8) è il più utilizzato e validato. La scala consiste in otto domande sulla frequenza con cui il paziente

ha dimenticato la terapia, sull'interruzione del trattamento o sulla riduzione dei dosaggi senza parere medico, sul disagio nel seguire il trattamento.

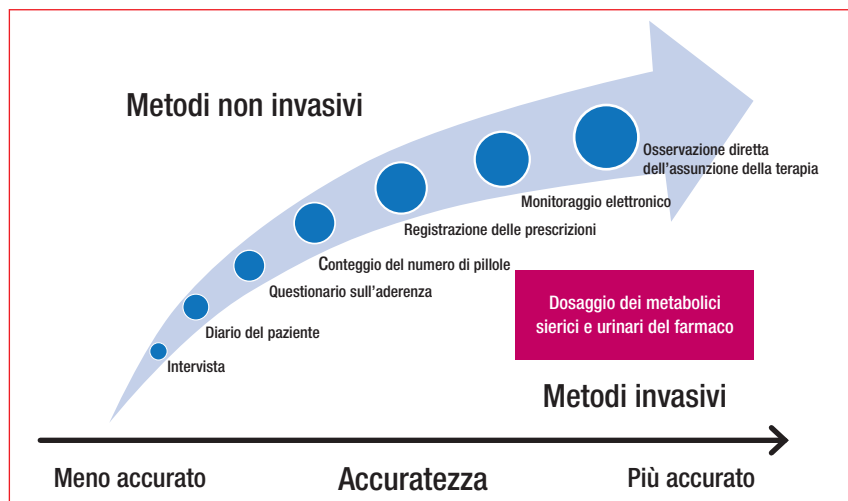
Sono stati individuati vari metodi, invasivi e non, per valutare l'aderenza, ma nessuno è

riconosciuto come gold standard (Fig. 4); i medici devono pertanto individuarne la migliore combinazione per misurare l'aderenza all'inizio, alla continuazione della terapia e all'aumento del dosaggio.

Numerosi sistemi elettronici, quali confe-

FIGURA 4.

Metodi per misurare l'aderenza (da Vrijens et al., 2017, mod.)¹⁷.



zioni dotate di microchip, possono essere impiegati, specialmente nei casi di ipertensione resistente.

Per esempio, il *Medication Event Monitoring System* registra la data e l'ora in cui il pacchetto è aperto per prendere le compresse. Tuttavia, questo metodo, nonostante sia uno fra i più accurati, non prova l'ingestione del farmaco. Altri sistemi includono sensori da ingerire e sistemi di osservazione wireless. Il dosaggio dei metaboliti del farmaco in campioni sierici e urinari può provare l'ingestione, ma è un metodo costoso, invasivo ed eticamente discusso, applicabile per ora soprattutto in studi clinici. Inoltre questo approccio non elimina l'"aderenza da camice bianco", limitata ai giorni precedenti alla visita; questo tipo di limite può essere ovviato mantenendo l'effetto sorpresa, non effettuando il test a ogni colloquio, e aumentando il numero di visite. In aggiunta, bassi livelli sierici del farmaco non devono essere inevitabilmente interpretati come scarsa aderenza, in quanto differenze nell'assorbimento e nel metabolismo devono essere prese in considerazione.

Un altro metodo per individuare una scarsa aderenza è l'osservazione diretta dell'assunzione della terapia (DOT), che però deve essere riservato ai casi di ipertensione difficile da controllare e a pazienti ben informati, in modo da evitare che venga interpretata come scarsa fiducia da parte del medico. Una questione fondamentale è la frequenza con cui effettuare il monitoraggio della tera-

pia. Il paziente dovrebbe essere interpellato a riguardo e dovrebbe avere sempre l'opportunità di confrontarsi con il curante riguardo agli aspetti del trattamento che lo preoccupano.

I medici, da parte loro, dovrebbero incoraggiare la collaborazione del paziente, impiegando più tempo nell'educazione sui vantaggi delle modifiche dello stile di vita e della terapia farmacologica, se necessaria, e insegnando come usare i sistemi di misurazione domiciliari, come controllare i livelli pressori e come adattare autonomamente la terapia. Infine, uno sforzo aggiuntivo è necessario per implementare gli interventi basati sulla collaborazione di diverse figure professionali, con infermieri e farmacisti al fianco dei medici, in quanto questa strategia rappresenta un elemento chiave per un controllo della pressione arteriosa su larga scala.

Bibliografia

- 1 Tolstoj LN. *La morte di Ivan Il'ic*. 1886.
- 2 Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. *Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2011-2014*. NCHS Data Brief 2015;(220):1-8.
- 3 Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, et al. *Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension*. J Hypertens 2012;30:1065-74.
- 4 Tocci G, Ferrucci A, Pontremoli R, et al. *Blood pressure levels and control in Italy: comprehensive analysis of clinical data from 2000-2005 and 2005-2011 hypertension surveys*. J Hum Hypertens 2015;29:651-2.
- 5 Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et

al. *Nonadherence to antihypertensive drugs. A systematic review and meta-analysis*. Medicine 2017;96:4(e5641).

- 6 Corrao G, Zambon A, Parodi A, et al. *Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy*. J Hypertens 2008;26:819-24.
- 7 The SPRINT Research Group. *A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control*. N Eng J Med 2015;373:22-35.
- 8 Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al.; HOPE-3 Investigators, et al. *Blood pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease*. N Eng J Med 2016;374:2009-20.
- 9 Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. *Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis*. Lancet 2016;387:957-67.
- 10 Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. *Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality. A systematic review and network meta-analysis*. JAMA Cardiol Published online May 31, 2017 [Epub ahead of print].
- 11 Oparil S, Melino M, Lee J, et al. *Triple therapy with olmesartan medoxomil, amlodipine besylate and hydrochlorothiazide in adult patients with hypertension: the TRINITY multicenter, randomized, double-blind, 12-week, parallel group study*. Clin Ther 2010;32:1252-69.
- 12 Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, et al. *A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan ± hydrochlorothiazide*. J Clin Hypertens 2011;13:404-12.
- 13 Cahoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT et al. *Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial*. Hypertens 2009;54:32-9.
- 14 Lacourcière Y, Crikelair N, Glazer RD, et al. *24-hour ambulatory blood pressure control with triple therapy amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension*. J Hum Hypertens 2011;25:615-22.
- 15 Bramlage P, Fronk EM, Wolf WP, et al. *Safety and effectiveness of a fixed dose combination of olmesartan, amlodipine and hydrochlorothiazide in clinical practice*. Vasc Health Risk Manag 2015;10:1-9.
- 16 Volpe M, de la Sierra A, Kreutz R, et al. *ARB-based single-pill platform to guide a practical therapeutic approach to hypertensive patients*. High Blood Press Cardio Prev 2014;21:127-47.
- 17 Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, et al. *Current situation of medication adherence in hypertension*. Frontiers in Pharmacology 2017;8:100.