

# SIF Quaderni

ISSN 2039-9561

## **Iperensione arteriosa: controllo, aderenza e innovazione terapeutica**





**SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

Riconosciuta con D.M. del MURST  
del 02/01/1996 Iscritta nel registro delle Persone Giuridiche  
della Prefettura di Milano n. 467

SEDE LEGALE E OPERATIVA  
Via Giovanni Pascoli 3, 20129 Milano  
segreteria@sifweb.org  
www.sifweb.org

**Consiglio Direttivo**

PRESIDENTE  
Armando Genazzani

PRESIDENTE ELETTO  
Monica Di Luca

PAST PRESIDENT  
Giuseppe Cirino

SEGRETARIO  
Fabrizio Gardoni

CONSIGLIERI  
Mariasosaria Bucci, Vincenzo Calderone, Carmela Fimognari,  
Ferdinando Nicoletti, Marco Pistis, Patrizia Popoli

**SIF QUADERNI**

DIRETTORE RESPONSABILE  
Vincenzo Calderone

COMITATO DI REDAZIONE  
Andrea Ballerini  
Milo Gatti  
Davide Grisafi  
Pietro Nunnari  
Arianna Pani  
Eugenia Piragine  
Rossana Roncato  
Maria Elena Scamoni (Segreteria)  
Adele Tangolo (Segreteria)

COORDINAMENTO EDITORIALE  
Helyx Srl, Via Eritrea 21, Milano

EDITOR  
Barbara Bartolini

PROJECT MANAGER  
Silvia Minora

PROGETTO GRAFICO  
Marco Marsala

Pubblicazione iscritta nel Registro della Stampa,  
Tribunale di Milano in data 20 settembre 1997, n. 528

# SOMMARIO

- 2** **Prefazione editoriale**  
*A cura di Vincenzo Calderone*
  
- 4** **Evoluzione terapeutica nell'ipertensione arteriosa: attuali strategie di gestione e impatto clinico**  
*Cristina Giannattasio, Alessandro Maloberti*
  
- 12** **Iipertensione arteriosa: valore economico di controllo pressorio, aderenza e semplificazione terapeutica nel SSN**  
*Andrea Marcellusi*
  
- 18** **Aderenza terapeutica: un obiettivo condiviso tra clinica, organizzazione e territorio**  
*Gaetano D'Ambrosio, Francesco Lapi*
  
- 25** **Innovazione incrementale e future soluzioni terapeutiche per migliorare il controllo pressorio**  
*Maria Antonietta Riemma, Liberato Berrino*
  
- 30** **Conclusioni – Prospettive future nella gestione dell'ipertensione in Italia**  
*A cura della SIF – Armando Genazzani, Vincenzo Calderone*

*Le opinioni espresse in questa pubblicazione sono quelle degli autori e non necessariamente riflettono la posizione di SIF.*

*Il presente numero speciale di Quaderni della SIF può essere diffuso solo nella sua interezza.*

Pubblicazione realizzata grazie al contributo incondizionato di

**SERVIER** 

# Prefazione editoriale

## A cura di Vincenzo Calderone

Università di Pisa, Direttore Responsabile di SIF Quaderni

**N**el trattamento dell'ipertensione arteriosa, soprattutto nelle forme a controllo difficile o resistenti, il problema non è attualmente la scarsità di risorse terapeutiche né un'insufficiente comprensione dei meccanismi patogenetici. Il punto critico sta piuttosto nella distanza, ancora marcata, tra ciò che le conoscenze disponibili e le linee guida consentirebbero "in teoria" di ottenere e ciò che, nella pratica clinica, si traduce effettivamente in controllo pressorio stabile, protezione d'organo e riduzione del rischio cardiovascolare residuo. In questa prospettiva, questo numero di SIF Quaderni vuole far riflettere sull'idea che innovazione non significhi soltanto ricerca di nuove molecole o di nuovi bersagli farmacologici, ma anche capacità di riconoscere e correggere i punti in cui il potenziale delle terapie antipertensive già disponibili si disperde e si indebolisce lungo il percorso assistenziale.

Il contributo di Giannattasio e Maloberti colloca con precisione questa riflessione nel suo contesto clinico. L'ipertensione continua infatti a rappresentare, nel nostro Paese come su scala globale, il principale fattore di rischio cardiovascolare modificabile. La sua prevalenza resta elevata, aumenta con l'età, si associa frequentemente a multimorbilità, danno d'organo subclinico e fragilità, e continua a mostrare uno scarto rilevante tra possibilità terapeutiche e risultati conseguiti nella pratica reale. Né l'ampliamento dell'armamentario farmacologico, né l'adozione di target più stringenti, né il ricorso più precoce alle combinazioni hanno completamente risolto il problema del mancato controllo pressorio. Per questo, l'ipertensione non controllata non può più essere letta soltanto come espressione della complessità biologica o clinica del paziente. In una proporzione tutt'altro che marginale di casi, essa segnala piuttosto inerzia terapeutica, ritardi nell'intensificazione, uso non ottimale delle combinazioni razionali, persistenza insufficiente, aderenza incompleta o non verificata, frammentazione dei percorsi di cura. In altri termini, segnala una difficoltà nel tradurre in pratica conoscenze già disponibili. E la questione è tanto più rilevante nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, nei grandi anziani e nei soggetti con nefropatia, diabete, danno d'organo pregresso o con plurime comorbilità, nei quali ogni ritardo nel raggiungimento del target prolunga l'esposizione al rischio.

A questa lettura il contributo di Marcellusi aggiunge una dimensione essenziale: quella economica. L'ipertensione non controllata non produce soltanto un carico clinico maggiore, in termini di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari, progressione del danno d'organo e perdita di sopravvivenza libera da eventi, ma anche un elevato costo organizzativo per il Servizio Sanitario Nazionale (ad es. ospedalizzazioni). Le evidenze farmacoeconomiche disponibili nel contesto italiano convergono su un punto chiaro: il costo più oneroso non è quello del trattamento appropriato, ma quello del mancato controllo pressorio e del conseguente ricorso a risorse assistenziali ad alta intensità. Per questa ragione, aderenza, persistenza, semplificazione terapeutica e tempestività dell'intervento non riguardano soltanto la buona pratica clinica: sono anche variabili decisive di sostenibilità.

In questo quadro, il tema dell'aderenza, affrontato da D'Ambrosio e Lapi, assume un rilievo centrale. La mancata aderenza non può essere considerata un semplice "incidente di percorso" né può essere ridotta alla sola sfera comportamentale del paziente. Essa costituisce un determinante autonomo di inefficacia terapeutica, un fattore di rischio cardiovascolare, un moltiplicatore di pseudo-resistenza e, spesso, il punto di frattura tra la qualità formale della prescrizione e la sua efficacia reale nel tempo. In un ambito come quello antipertensivo, segnato da trattamenti di lunga durata e spesso inseriti in contesti di politerapia, il valore di una strategia farmacologica non si misura soltanto sulla sua efficacia intrinseca, ma anche sulla sua sostenibilità nella vita del paziente: continuità d'uso, tollerabilità, semplicità del regime, gestibilità nel lungo periodo. Da qui discende un ulteriore snodo, che riguarda il raccordo fra clinica, organizzazione e territorio. Il controllo pressorio non si realizza nel solo atto prescrittivo, ma lungo un percorso che comprende diagnosi accurata, distinzione tra vera resistenza e pseudo-resistenza, monitoraggio domiciliare e ambulatoriale, verifica dell'aderenza, rivalutazione tempestiva e integrazione tra specialista, medicina generale e farmacia territoriale. Ridurre il mancato controllo alla sola scelta del principio attivo significherebbe, in definitiva, misconoscere la natura sistemica della patologia ipertensiva e delle sue soluzioni.

È in questo spazio che il concetto di "innovazione incrementale" acquista pieno significato scientifico e sanitario. Ed il contributo di Riemma e Berrino ricorda infatti che, in un settore già ricco di opzioni efficaci, innovare significa certamente scrutare nuovi orizzonti attraverso l'identificazione di nuove classi di farmaci e nuovi target molecolari; ma significa anche rendere più concreta, tempestiva e continua l'applicazione delle terapie già note, collaudate e disponibili. Nelle patologie croniche ad alta prevalenza, l'innovazione incrementale coincide spesso con la forma di progresso più capace di produrre effetti misurabili: ridurre il *pill burden*, favorire la persistenza, abbreviare il tempo al controllo, attenuare l'inerzia terapeutica, semplificare l'intensificazione, migliorare l'aderenza attraverso combinazioni a dose fissa e assetti prescrittivi più razionali. In tale prospettiva, la semplificazione terapeutica è una vera e propria strategia che incide direttamente sull'efficacia. Le combinazioni precostituite ne sono un esempio paradigmatico. Le linee guida più recenti hanno infatti spostato il baricentro dalla monoterapia sequenziale all'impiego precoce delle associazioni, riconoscendo nella *single-pill combination* uno strumento capace di migliorare sia il tempo al controllo sia la persistenza terapeutica. A sostegno di questa impostazione convergono oggi dati di *real-world evidence*, farmacoeconomia e gestione del rischio cardiovascolare residuo. E poiché il paziente iperteso reale è spesso anziano, pluritrattato e gravato da comorbidità, trascurare il valore clinico della semplificazione significherebbe adottare un'idea astratta di appropriatezza, poco aderente alla pratica.

Il messaggio complessivo che emerge da questi contributi è chiaro: nell'ipertensione, e in particolare nelle forme resistenti o di difficile controllo, la qualità della cura non dipende soltanto dalla correttezza e appropriatezza iniziale della scelta farmacologica, ma anche dalla capacità del sistema assistenziale di garantire continuità terapeutica, verificare l'assunzione reale del trattamento, intensificare con tempestività e fare dell'innovazione incrementale uno strumento concreto di trasferimento delle evidenze nella pratica clinica. ■

# Evoluzione terapeutica nell'ipertensione arteriosa: attuali strategie di gestione e impatto clinico

**Cristina Giannattasio**

Università degli Studi di Milano-Bicocca  
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

**Alessandro Maloberti**

Università degli Studi di Milano-Bicocca  
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

## ABSTRACT

L'ipertensione arteriosa rappresenta il principale fattore di rischio modificabile per la morbilità e la mortalità cardiovascolare su scala globale, con una prevalenza stimata tra il 30% e il 40% nella popolazione adulta. Sebbene la comprensione dei meccanismi emodinamici risalga all'antichità, l'evidenza scientifica del XX secolo ha stabilito una correlazione lineare tra elevati valori pressori e incidenza di eventi cerebrovascolari e coronarici. L'evoluzione farmacologica, iniziata con molecole a tollerabilità limitata, è progredita verso classi farmacologiche razionali quali beta-bloccanti, diuretici, calcio-antagonisti e inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Le attuali evidenze cliniche e le più recenti linee guida internazionali propongono un cambio di paradigma verso l'impiego precoce di associazioni precostituite in singola compressa (*single-pill combination*, SPC), al fine di contrastare l'inerzia terapeutica, migliorare l'aderenza del paziente e garantire il raggiungimento tempestivo dei target pressori. La revisione presentata analizza criticamente l'evoluzione delle strategie terapeutiche, l'impatto del danno d'organo mediato dall'ipertensione e le nuove frontiere nella gestione dell'ipertensione resistente.

## Parole chiave

Ipertensione arteriosa; sistema renina-angiotensina-aldosterone; *single-pill combination*; aderenza terapeutica; danno d'organo; ipertensione resistente.

## Introduzione e inquadramento epidemiologico

A dispetto delle indicazioni delle principali Linee guida nazionali e internazionali, come quelle pubblicate a livello europeo dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) e dalla Società Europea dell'Ipertensione (ESH), e dell'importante armamentario terapeutico di cui ormai disponiamo, l'ipertensione arteriosa resta un fattore di rischio cardiovascolare molto rilevante [1,2]. Secondo le stime del *Global Burden of Disease Study* infatti, l'ipertensione arteriosa rimane il principale fattore di rischio modificabile per la mortalità cardiovascolare

a livello globale e causa circa 10,8 milioni di decessi ogni anno [3]. Con una prevalenza stimata tra il 30% e il 40% della popolazione europea costituisce, di fatto, il determinante maggiormente correlato agli eventi cardiovascolari, che rappresentano ancora oggi la prima causa di morte a livello mondiale [1,3]. Tra le ragioni utili a spiegare un così importante impatto clinico vi sono certamente le difficoltà che i pazienti incontrano nella gestione dell'ipertensione arteriosa. Recenti stime dell'ESC e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) indicano che l'ipertensione colpisce circa 1,4 miliardi di persone nel mondo e che, soprattutto, solo 1 paziente su 5 riesce a mantenere questo disturbo sotto



Shutterstock/FaceStock

controllo [4]. Da un'analisi a livello globale sulle percentuali di raggiungimento dei target previsti dalle Linee guida internazionali, si ritrova conferma al dato precedente: le percentuali risultano inferiori al 20% nei Paesi a basso e medio reddito e sono comprese tra il 30% e il 50% nei contesti ad alto reddito [5].

Rispetto al contesto internazionale, il quadro italiano non è poi molto diverso: circa il 31% della popolazione interessata da questo disturbo e un ulteriore 17% in condizioni borderline; la prevalenza aumenta significativamente con l'età, superando il 50% negli over 75 [6]. Un parallelismo che si conferma inevitabilmente anche rispetto alle principali cause di mortalità nella popolazione italiana, in cui le malattie cardiovascolari rappresentano il 30,8% di tutti i decessi nel Paese (2021) con una distribuzione del 28,1% tra gli uomini e del 33,4% tra le donne [7,8]. Si tratta di pazienti che spesso non hanno consapevolezza della propria condizione clinica o che, qualora diagnosticati, si curano poco e per periodi limitati, indipendentemente dalla natura cronica di questo disturbo [9,10].

Dati epidemiologici consolidati confermano che elevati valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica sono

responsabili di una quota significativa di anni di vita persi per disabilità (DALY) e rimangono la causa sottostante della maggior parte dei decessi per cardiopatia ischemica e ictus [3,11]. Il ruolo dell'ipertensione nella patogenesi dell'aterosclerosi è multifattoriale: essa agisce in sinergia con altri fattori, come le dislipidemie, nel promuovere la disfunzione endoteliale e la crescita della placca arteriosa. In Italia, le rilevazioni ISTAT confermano che l'impatto della morte cardiaca da infarto miocardico non accenna a ridursi, sottolineando l'urgenza di incrementare l'attività di prevenzione sia attraverso corretti stili di vita sia con un adeguato approccio farmacologico [9]. Pertanto, il raggiungimento dei target pressori indicati dalle Linee guida non è solo un obiettivo clinico, ma una priorità di salute pubblica per modificare l'andamento epidemiologico delle patologie cardiovascolari.

### **Evoluzione storica dell'ipertensione e introduzione delle Linee guida**

La pratica clinica moderna è stata resa possibile alla fine del XIX secolo grazie a Scipione Riva-Rocci e

**Figura 1.** Misura della pressione arteriosa con i primi strumenti derivati da Riva-Rocci/Korotkoff.



Nikolai Korotkoff, che hanno permesso di correlare i valori millimetrici di mercurio alla prognosi clinica [12]. Al secondo, in particolare, va associata la metodica di misurazione nonché l'invenzione dei cosiddetti "toni di Korotkoff" [12] (**Figura 1**). La reale rivoluzione, che ha poi posto le basi al concetto attuale di ipertensione arteriosa nonché alla definizione di una strategia di trattamento, va fatta risalire alla seconda metà del '900, quando studi come il *Framingham Heart Study* hanno evidenziato come la riduzione farmacologica della pressione si traducesse in una riduzione diretta della mortalità [13,14] (**Figura 2**). L'impatto clinico di queste evidenze ha alimentato fortemente lo sviluppo delle opzioni farmacologiche fino all'armamentario attuale.

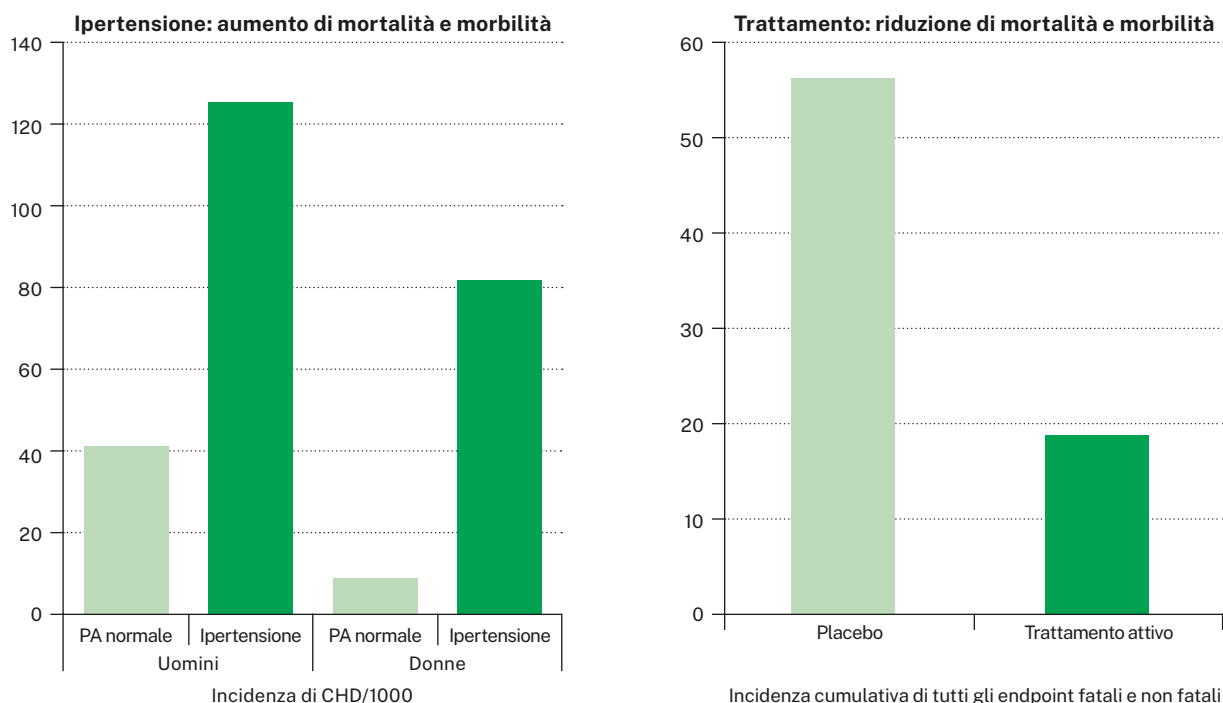
Dopo i primi tentativi con molecole gravate da pesanti effetti collaterali (come tiocianato o reserpina), la metà del XX secolo ha visto l'introduzione dei diuretici e dei beta-bloccanti; in particolare questi ultimi rappresentano i primi farmaci disegnati in laboratorio in modo "razionale" [15]. Successivamente, la comprensione dei meccanismi fisiopatologici ha portato alla scoperta dei calcio-antagonisti e degli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), cioè ACE-inibitori e sartani, capaci di inter-

ferire direttamente con i sistemi ormonali regolatori della pressione [15].

Parallelamente alla comparsa delle diverse opzioni farmacologiche, abbiamo assistito nel tempo al rilascio delle prime Linee guida per la gestione dell'ipertensione arteriosa. L'evoluzione delle Linee guida ha origine con i primi documenti di consenso volti a standardizzare la diagnosi e il trattamento. Se le prime Linee guida storiche si limitavano a definire le soglie di intervento, a partire dagli anni 2000 (Linee guida ESH-ESC 2003) si è assistito a un progressivo affinamento dei target terapeutici e della stratificazione del rischio [16]. Da un approccio iniziale basato sulla monoterapia sequenziale, si è passati a strategie di intervento sempre più precoci. Le Linee guida più recenti (ESH 2023, ESC 2024) hanno abbassato ulteriormente i target, enfatizzando la necessità di raggiungere il controllo pressorio (spesso <130/80 mmHg) entro tempi brevi (1-3 mesi) per ridurre il tempo di esposizione al rischio [2,17] (**Tabella 1**).

Dal punto di vista dei trattamenti ci si avvale poi di un approccio integrato, di cui le misure non farmacologiche (dieta iposodica, esercizio fisico, controllo del peso) restano il primo step. A questo passaggio si affianca l'approccio farmacologico caratterizzato da

**Figura 2.** Effetto della pressione arteriosa (PA) elevata e del suo trattamento sulla mortalità cardiovascolare. Tappe storiche fondamentali: lo studio Framingham (a sinistra) e lo studio Veterans (a destra) (adattata da [14] e [15]). CHD, malattia coronarica.



**Tabella 1.** Definizioni di ipertensione basate sui valori di pressione arteriosa (PA) rilevati nello studio medico, mediante monitoraggio delle 24h e domiciliari secondo le ultime Linee guida 2024 (adattata da [17]). PAS, PA sistolica; PAD, PA diastolica.

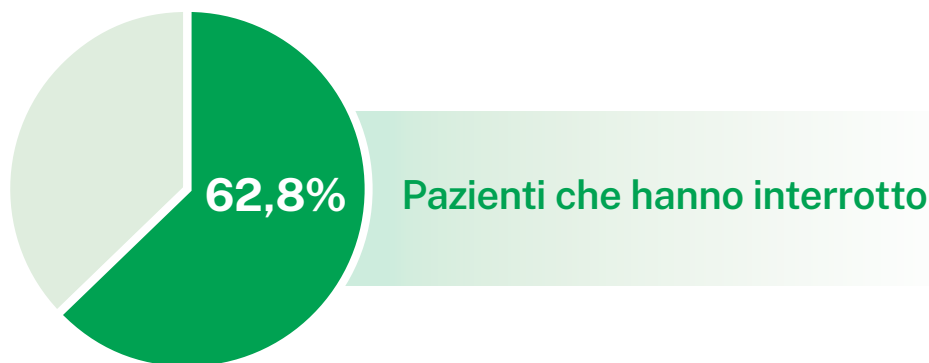
Categoria	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA nello studio medico	≥ 140	e/o	≥ 90
PA monitoraggio ambulatorio 24h			
diurna (da svegli), media	≥ 135	e/o	≥ 85
notturna (durante il sonno), media	≥ 120	e/o	≥ 70
media delle 24 h	≥ 130	e/o	≥ 80
PA domiciliare media	≥ 135	e/o	≥ 85

una strategia multi-step per un controllo più rapido ed efficace [2,17]: sia le Linee guida ESH 2023 che ESC 2024 raccomandano di iniziare il trattamento con una duplice associazione di farmaci, preferibilmente in una *single-pill combination* (SPC) (salvo casi di estrema fragilità o pazienti molto anziani nei quali la monoterapia rimane un'opzione). Le combinazioni

d'elezione prevedono un inibitore del RAAS (ACE-inibitore o sartano) associato a un calcio-antagonista o a un diuretico [2]. In caso di mancato raggiungimento del target pressorio con la duplice terapia, il passaggio successivo prevede l'impiego di una triplice associazione (RAAS-inibitore + calcio-antagonista + diuretico), sempre privilegiando la SPC per mas-

**Figura 3.** Dati di Regione Lombardia: interruzione del trattamento antipertensivo in Lombardia (793.000 pazienti con prescrizione iniziale di monoterapia\*).

\*Per interruzione si intende nessun rinnovo della prescrizione da  $\geq 90$  giorni



simizzare l'aderenza [2,17] (**Figura 3 e Figura 4**).

Un elemento di forte novità riguarda la velocità di intervento. Se in passato si procedeva con cautela, le attuali Linee guida raccomandano di valutare l'upgrading farmacologico dopo un periodo breve, generalmente tra 1 e 3 mesi, per evitare l'inerzia terapeutica e ridurre il tempo di esposizione del sistema cardiovascolare a regimi pressori critici [2]. L'obiettivo principale è raggiungere valori pressori  $<130/80$  mmHg nella maggior parte dei pazienti, personalizzando l'approccio in base alla tollerabilità e alle comorbidità [17]. Questo approccio strutturato è fondamentale per contrastare precocemente il danno d'organo (*hypertension-mediated organ damage*) – che colpisce cuore, vasi e reni – e per identificare tempestivamente l'ipertensione resistente, per la quale è richiesta l'aggiunta di un quarto farmaco essendo una condizione caratterizzata dalla persistenza di valori pressori elevati nonostante la triplice terapia [18,19].

### Strategie di trattamento e razionale della single-pill combination

L'evoluzione delle Linee guida ESC/ESH ha spostato l'attenzione dall'impiego della monoterapia all'uso precoce della terapia di associazione. Il razionale risiede nella natura multifattoriale della patologia: agire su diversi sistemi fisiopatologici simultaneamente permette di ottenere un effetto sinergico [20]. Ad esempio, l'associazione di un RAAS-inibitore con un calcio-antagonista o con un diuretico permette di contrastare le attivazioni contro-regolatorie del sistema [21]. In tal senso, l'impiego delle SPC rappresenta il pilastro delle attuali strategie terapeutiche. Il passaggio dalla monoterapia sequenziale all'uso precoce della SPC

risponde a diverse necessità cliniche e fisiopatologiche evidenziate dalla letteratura scientifica. Il vantaggio sinergico garantito dalle SPC rappresenta solo uno dei punti di forza di questi trattamenti.

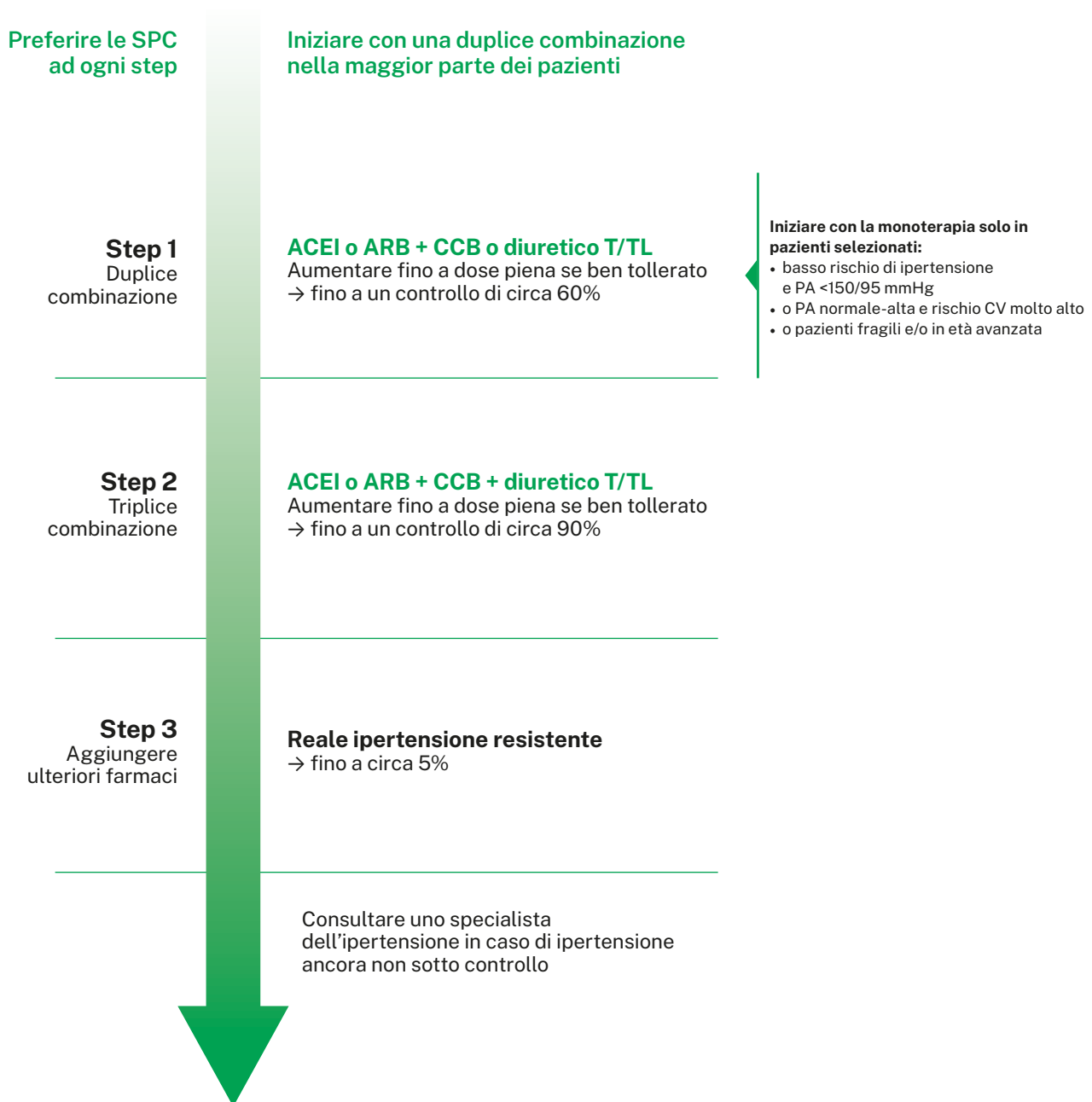
Un altro punto fondamentale a vantaggio delle associazioni precostituite è rappresentato dalla capacità di queste soluzioni farmacologiche di contrastare l'inerzia terapeutica. L'evidenza clinica, infatti, dimostra che il trattamento con un singolo principio attivo spesso non è sufficiente a proteggere adeguatamente il paziente. L'inizio precoce con SPC favorisce il raggiungimento dei valori pressori consigliati, riducendo il tempo in cui il sistema cardiovascolare rimane esposto a regimi critici. L'adozione delle SPC, inoltre, permette una semplificazione dello schema terapeutico che migliora significativamente l'aderenza del paziente al trattamento stesso, riducendo il rischio di interruzioni precoci, frequenti nelle terapie croniche asintomatiche come quella antipertensiva [22].

Infine, l'utilizzo delle associazioni precostituite, grazie al controllo pressorio più rapido e costante, si riflette indirettamente sulla protezione degli organi bersaglio (cuore, vasi e reni), contrastando la progressione della rigidità vascolare, dell'ipertrofia ventricolare e del danno renale [2,17].

### Aderenza terapeutica e persistenza

Aderenza e persistenza rappresentano per la comunità scientifica due punti chiave nella strategia. Questo perché, pur essendo disponibili approcci farmacologici efficaci e scientificamente validati, la gestione dell'ipertensione arteriosa si scontra con dati allarmanti: circa il 50% dei pazienti interrompe

**Figura 4.** Strategia farmacologica per il trattamento dell'ipertensione (tratta da [2]). ACEI, ACE-inibitori; ARB (sartani), antagonisti del recettore dell'angiotensina II; CCB, calcio-antagonisti; CV, cardiovascolare; PA, pressione arteriosa; SPC, associazioni precostituite in un'unica pillola; T/TL, tiazidico/simil-tiazidico.



il trattamento entro il primo anno [10]. Se l'aderenza indica quanto il paziente segue le prescrizioni mediche (dosaggi e orari), la persistenza invece definisce la durata del trattamento nel tempo. Entrambi questi parametri sono fondamentali, come evidenziato dalla loro carenza che impedisce di fatto il raggiun-

gimento dei target pressori annullando i benefici della prevenzione cardiovascolare. Parimenti è stato messo in evidenza come sia possibile ridurre l'insorgenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali ottimizzando questi due parametri [23]. L'adozione della SPC agisce direttamente su questi



Shutterstock/Viktoriia Lomtjeva

fattori attraverso una drastica riduzione del *pill burden*, semplificando il regime terapeutico e diminuendo la complessità percepita dal paziente. Questa semplificazione si traduce in una maggiore probabilità che il trattamento venga proseguito nel lungo periodo, contrastando le dimenticanze e le sospensioni arbitrarie. Inoltre, la SPC permette di bilanciare i profili di tollerabilità delle molecole, come nel caso della neutralizzazione degli effetti sul potassio tra RAAS-inibitori e diuretici, riducendo gli abbandoni legati a effetti collaterali. Il raggiungimento rapido dei target pressori garantito dalla sinergia d'azione funge anche da rinforzo psicologico per il paziente, aumentandone la fiducia nella terapia.

In un'ottica di sanità pubblica, l'ottimizzazione di aderenza e persistenza non solo migliora la prognosi individuale, ma riduce significativamente i costi legati alle ospedalizzazioni per eventi acuti.

## Conclusioni

L'analisi dell'evoluzione terapeutica nell'ipertensione arteriosa evidenzia come il successo clinico dipenda oggi da una strategia proattiva e tempestiva. I nuovi dati epidemiologici sottolineano l'urgenza di questo approccio: con 10,8 milioni di decessi annui a livello globale [3] e una situazione italiana in cui le malattie cardiovascolari causano oltre il 30% dei decessi totali [7,8], l'ipertensione rimane la sfida di salute pubblica più pressante. Il fatto che solo 1 pa-

ziente su 5 nel mondo riesca a mantenere il controllo pressorio [4] e che in Italia la prevalenza superi il 50% negli over 75 [6] evidenzia un divario critico tra le potenzialità terapeutiche e la realtà clinica.

L'evidenza storica e scientifica ha chiarito nel tempo come l'ipertensione non sia un fattore di rischio isolato, ma il motore di un danno d'organo progressivo che coinvolge cuore, vasi e reni; pertanto il superamento dell'inerzia terapeutica deve essere considerato l'obiettivo primario del clinico.

In questo contesto, la SPC emerge come lo strumento d'elezione, validato dalle più recenti Linee guida ESH 2023 ed ESC 2024. La capacità delle SPC di garantire un controllo pressorio efficace in tempi brevi (1-3 mesi), minimizzando gli effetti collaterali e massimizzando l'aderenza del paziente, rappresenta un cambio di paradigma necessario rispetto alla vecchia monoterapia sequenziale. Solo attraverso un approccio che integri la diagnosi precoce, la semplificazione del regime terapeutico e il monitoraggio costante della persistenza sarà possibile ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari fatali e migliorare la qualità di vita dei pazienti, rispondendo concretamente ai dati allarmanti che vedono l'ipertensione ancora come il principale motore del danno d'organo e della mortalità globale. In tal senso, la sfida futura risiede nell'implementazione sistematica di queste strategie per colmare il divario tra le raccomandazioni delle Linee guida e la realtà della pratica clinica quotidiana. ■

## Bibliografia

---

1. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104.
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071.
3. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1223-1249.
4. Kario K, Okura A, Oshide S, Mogi M. The WHO Global Report 2023 on hypertension warning the emerging hypertension burden in globe and its treatment strategy. *Hypertens Res.* 2024;47(5):1099-1102.
5. Mishra SR, Satheesh G, Khanal V et al. Closing the gap in global disparities in hypertension control. *Hypertension.* 2025;82(3):407-410.
6. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Prevalence of arterial hypertension in the Italian population. Heart Project. 2024. [https://www.epicentro.iss.it/ben/2002/settembre02/2\\_en](https://www.epicentro.iss.it/ben/2002/settembre02/2_en)
7. ISTAT. Goal 3: Ensure health and well-being for all and all ages. 2021.
8. Istituto Superiore di Sanità (ISS). World Heart Day. 2024.
9. Corrao G, Parodi A, Zambon A et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens.* 2010;28(7):1584-1590.
10. 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(4):819-824.
11. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155,722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10226):795-808.
12. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: Blood pressure measurement. Part II-conventional sphygmomanometry: technique of auscultatory blood pressure measurement. *BMJ.* 2001;322:1043-1047.
13. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961;55:33-50.
14. Veterans Administration Cooperative Study Group. Effects of treatment on morbidity in hypertension II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA.* 1970;213(7):1143-1152.
15. Moser M. Historical perspective on the management of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006;8(8 Suppl 2):15-20.
16. 2003 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21:1011-1053.
17. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018.
18. Carey RM, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2018;72(5):e53-e90.
19. Rimoldi SF, Messerli FH, Bangalore S, Scherrer U. Resistant hypertension: what the clinician needs to know. *Eur Heart J.* 2015;36(40):2686-2695.
20. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009;122(3):290-300.
21. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417-2428.
22. Parati G, Kjeldsen S, Coca A et al. Adherence to single-pill combination versus free-equivalent combination therapies in hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2021;77(2):692-705.
23. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation.* 2009;120(16):1598-1605.

# Ipertensione arteriosa: valore economico di controllo pressorio, aderenza e semplificazione terapeutica nel SSN

**Andrea Marcellusi**

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche (DISFARM), Università degli Studi di Milano

## ABSTRACT

L'ipertensione arteriosa è una condizione cronica ad alta prevalenza, il cui impatto sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN) dipende in larga misura dal controllo pressorio ottenuto nella pratica clinica e dalla continuità delle terapie nel tempo. È stata condotta una revisione sistematica (PubMed; PRISMA) delle evidenze economico-sanitarie disponibili per l'Italia nell'ottica del SSN, includendo 14 studi su burden e utilizzo di risorse, conseguenze economiche della scarsa aderenza/persistenza e valore di strategie di semplificazione terapeutica (*single-pill combination*, SPC). Le analisi italiane di costo di malattia mostrano che i costi diretti non sono riconducibili al solo farmaco, ma riflettono soprattutto l'assorbimento di risorse legato a complicanze e ricoveri. Un modello con stime per l'Italia attribuisce alla scarsa aderenza un burden di ~6,36 Mld € in 10 anni e stima che portare l'aderenza al 70% possa evitare circa 24.000 eventi cardiovascolari. Studi real-world e valutazioni economiche modellistiche indicano che la semplificazione in SPC può migliorare la continuità terapeutica e risultare favorevole nel rapporto costi-benefici. In discussione si considera inoltre il ruolo della compartecipazione alla spesa (ticket), eterogenea tra Regioni, come fattore che può attenuare o amplificare tali dinamiche nella pratica.

## Parole chiave

Ipertensione; aderenza; burden; costo-efficacia; Servizio Sanitario Nazionale.

## Introduzione

L'ipertensione arteriosa è una condizione cronica con alta prevalenza che, pur essendo spesso asintomatica, può generare un impatto economico rilevante per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN): richiede trattamenti continuativi, follow-up e monitoraggi, e soprattutto determina costi elevati quando il controllo pressorio è insufficiente e aumentano eventi e complicanze cardiovascolari. In questo contesto, le principali criticità economiche riguardano la sostenibilità della gestione di lungo periodo, la frammentazione dei percorsi di cura e la perdita di valore legata a bassa aderenza e persistenza terapeutica. Il presente contributo, con taglio di *Health Technology Assessment* (HTA) ed economia sanitaria, mira a rispondere a domande operative:

- qual è il profilo di burden economico e di utilizzo risorse associato all'ipertensione in Italia;
- quale quota di costi è potenzialmente evitabile migliorando aderenza e controllo;
- quale valore economico possono offrire strategie di semplificazione e innovazione terapeutica (per es. *single-pill combination*, SPC) rispetto a regimi più complessi.

L'obiettivo è fornire una sintesi divulgativa, SSN-oriented, delle evidenze selezionate per supportare una lettura decisionale e identificare i principali gap informativi.

## La letteratura disponibile in Italia

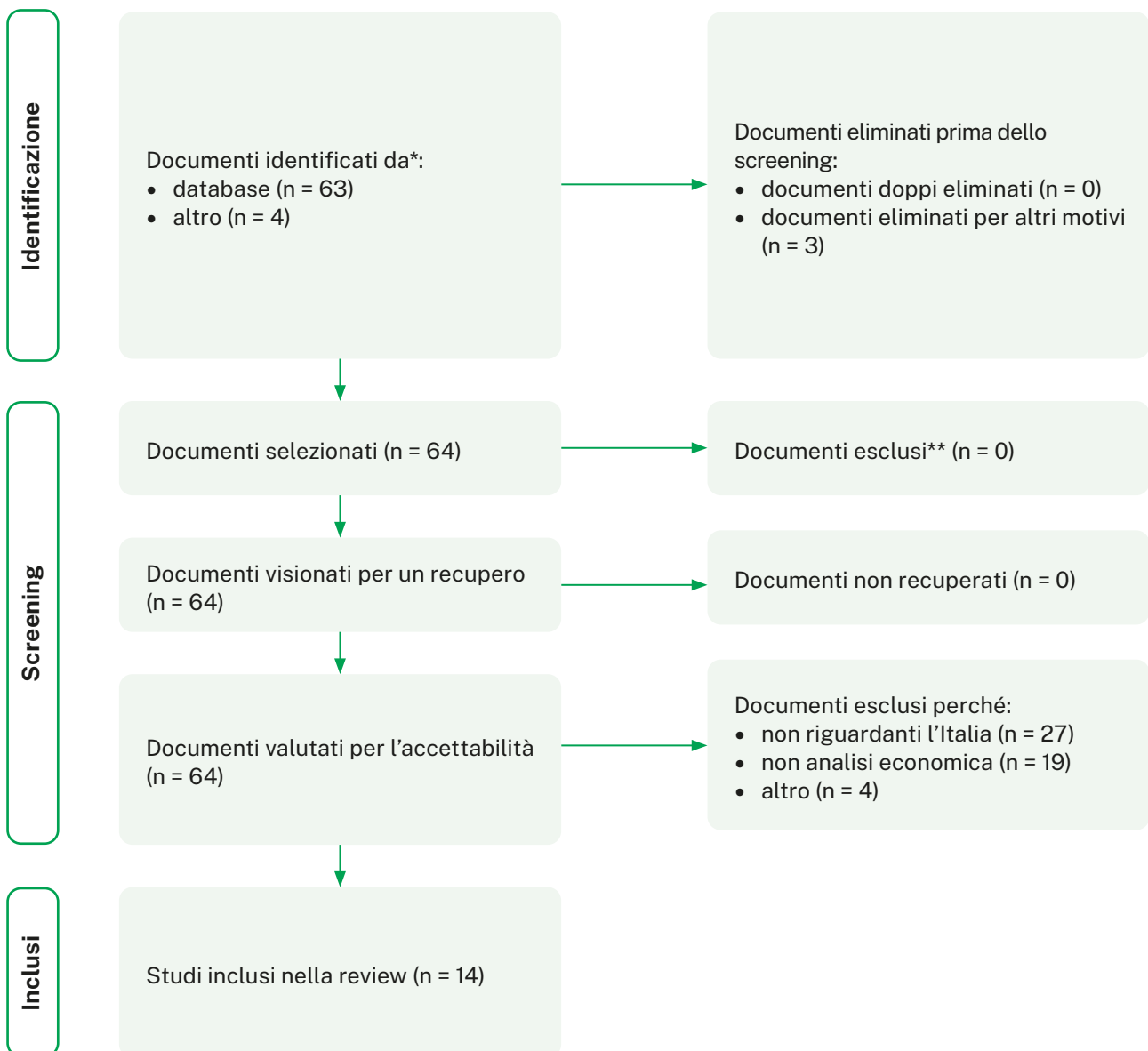
Per inquadrare in modo rigoroso gli aspetti economici associati all'ipertensione arteriosa, è stata

condotta una revisione sistematica della letteratura con l'obiettivo di identificare e sintetizzare le evidenze disponibili nel contesto italiano nell'ottica del SSN. In particolare, sono stati selezionati studi che riportassero dati su costi diretti e indiretti, utilizzo di risorse sanitarie, burden economico e valutazioni economiche (per es. analisi costo-efficacia/costo-utilità) relativi alla gestione dell'ipertensione.

Il processo di identificazione, selezione e inclusione degli studi è stato condotto e riportato secondo

le raccomandazioni delle linee guida PRISMA. La ricerca è stata effettuata su PubMed (unica banca dati), utilizzando la seguente stringa (come da protocollo di ricerca): ("Hypertension"[Mesh] OR hypertens\*[tiab] OR "high blood pressure"[tiab] OR "arterial hypertension"[tiab] OR "essential hypertension"[tiab]) AND ((cost\*[tiab]AND ("resource use"[tiab] OR "healthcare utilization"[tiab] OR burden[tiab] OR "economic evaluation"[tiab])) OR "cost of illness"[tiab] OR "cost-effectiveness"[tiab] OR "cost-utility"[tiab] OR "budget impact"[tiab]) AND

**Figura 1.** Diagramma di flusso PRISMA della selezione degli studi. Identificazione degli studi tramite database di PubMed.



("Italy"[Mesh] OR Italy[tiab] OR Italia[tiab] OR Italian\*[tiab] OR "Servizio Sanitario Nazionale"[tiab] OR SSN[tiab]) NOT ("Hypertension, Pulmonary"[Mesh] OR "pulmonary hypertension"[tiab]).

Dopo uno screening di titolo/abstract e valutazione full-text, sono stati inclusi studi sull'ipertensione arteriosa rilevanti per l'Italia/SSN con dati economici e/o di utilizzo di risorse (**Tabella 1**); il processo è riportato nel diagramma di flusso PRISMA (**Figura 1**) ed è stato supportato da un secondo revisore *blinded* tramite strumenti di intelligenza artificiale (es. SciSpace).

## Risultati

### 1) Il peso economico: che cosa misurano davvero gli studi

Gli studi italiani sul "peso economico" dell'ipertensione arteriosa aiutano soprattutto a capire dove si concentrano i costi e perché aumentano. Le analisi di *cost-of-illness* del progetto PANDORA, basate su dati di medicina generale, mostrano che la spesa non è riconducibile a un'unica voce: nel campione, i farmaci rappresentano circa il 43-46% dei costi diretti sanitari, mentre i ricoveri pesano per circa il 25-28%, quota che tende a crescere quando aumentano il rischio clinico e le complicanze [1,2]. Sempre nel progetto PANDORA, il costo medio annuo risulta più alto nei pazienti più anziani e nei pazienti già noti (prevalenti), con valori indicativi di ~236 € *versus* ~375 € tra incidenti e prevalenti e un gradiente che supera ~600 € nei sottogruppi più anziani [2].

### 2) Aderenza e persistenza: perché sono un outcome economico (non solo clinico)

Aderenza e persistenza sono determinanti dell'efficacia nella pratica clinica e quindi degli eventi prevenibili. Un modello europeo con stime per l'Italia rende il concetto molto concreto: nei pazienti diagnosticati e trattati, la scarsa aderenza è associata a un *burden* complessivo di ~6,36 Mld € in 10 anni, e portare l'aderenza a livelli più alti (per es. 70%) è associato a circa 24.058 eventi cardiovascolari in meno e a una riduzione di spesa stimata nell'ordine di ~95 milioni di € [3]. In parallelo, una valutazione costo-efficacia italiana sugli interventi per aumentare l'aderenza in prevenzione primaria riporta l'*incremental cost-effectiveness ratio* (ICER) nell'ordine di ~73-76 mila € per ospedalizzazione cardiovascolare maggiore evitata in scenari base, con valori molto più favorevoli in scenari conservativi (~25 mila €) [4]. Evidenze real-world italiane sulla durata in terapia confermano, inoltre, che la persistenza varia tra regimi e che queste differenze hanno implicazioni

pratiche per assistenza e risorse [5].

### 3) Semplificazione terapeutica: il "perché" economico della SPC

La semplificazione tramite SPC ha un rationale economico intuitivo: meno complessità può tradursi in maggiore continuità terapeutica e, di conseguenza, meno eventi e costi. Sul piano pragmatico, un'analisi italiana di minimizzazione dei costi mostra che alcune associazioni fisse possono risultare competitive (o favorevoli) rispetto alle combinazioni estemporanee già sul solo costo di acquisizione [6]. Nel real-world italiano, lo studio su bisoprololo/perindopril evidenzia, ad esempio, meno ospedalizzazioni cardiovascolari con SPC rispetto alla combinazione libera (5,3% vs 7,4%) e minori costi sanitari totali annui (-1.999 € vs ~2.359 €) [7]. Risultati coerenti sono riportati anche per la tripletta perindopril/indapamide/amlodipina, con evidenze real-world italiane su esiti e costi assistenziali a favore dell'approccio *single-pill* rispetto al *multiple-pill* [8]. Le valutazioni economiche modellistiche sono coerenti: per perindopril/amlodipina/indapamide la SPC mostra un guadagno di circa 0,069 QALY (*quality-adjusted life year*) e costi totali inferiori di ~376 € nel base-case, oltre a una riduzione di eventi stimata per coorti simulate [9]; nella microsimulazione italiana sulla tripla terapia, l'approccio SPC mostra +0,86 anni di vita con un differenziale di costo medio pari a -12 € [10]. Un contributo nazionale di sintesi collega questi elementi a considerazioni di appropriatezza e sostenibilità nel contesto italiano [11].

### 4) Complessità clinica e comorbilità: dove il burden cresce e la priorità cambia

Quando l'ipertensione arteriosa si associa a quadri ad alto rischio (es. sindrome metabolica), il *burden* economico cresce e la priorità assistenziale diventa più stringente. Nei modelli con risultati per l'Italia, l'associazione ipertensione-sindrome metabolica è collegata a un carico economico annuale stimato di ~4,88 Mld € e a proiezioni di incremento molto rilevanti nel tempo (nell'ordine di +150% nello scenario riportato dagli autori) [12]; il *cost-modelling* conferma che una quota importante dei costi complessivi si concentra proprio in questi sottogruppi di pazienti più complessi [13]. In questa prospettiva, anche la stratificazione del rischio può avere una lettura economica: la valutazione sull'ecocardiografia per identificare l'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) suggerisce che il valore del test dipende dal profilo di rischio e dall'appropriatezza d'impiego [14].

**Tabella 1.** Studi inclusi e principali output economici. CEA, *cost-effectiveness analysis*; COI, *cost-of-illness*; ICER, *incremental cost-effectiveness ratio*; MMG, medici di medicina generale; QALY, *quality-adjusted life year*; SSN, Servizio Sanitario Nazionale; SPC, *single-pill combination*.

Primo autore (anno)	Titolo	Tipologia / prospettiva	Principali output economici (commento)	Fonte
Degli Esposti (2001)	The PANDORA project: results of the cost of illness analysis.	COI - Italia	Stima del <b>peso economico</b> dell'ipertensione e ripartizione dei <b>costi diretti sanitari</b> per componenti (es. farmaci, visite, ricoveri) in contesto italiano.	[1]
Berto (2002)	The PANDORA project: cost of hypertension from a general practitioner database.	COI / real-world (database MMG) - Italia	Stima del <b>costo per paziente</b> e descrizione dell' <b>utilizzo di risorse</b> (visite, prescrizioni ecc.) da database di medicina generale.	[2]
Degli Esposti (2004)	Pharmacoeconomics of antihypertensive drug treatment: an analysis of how long patients remain on various antihypertensive therapies.	Real-world / amministrativo - Italia	Analisi di <b>persistenza</b> e relativi <b>costi farmaceutici</b> ; evidenzia l'impatto economico dei pattern di continuità terapeutica.	[5]
Cuspidi (2006)	Left ventricular hypertrophy and cardiovascular risk stratification: impact and cost-effectiveness of echocardiography in recently diagnosed essential hypertensives.	CEA diagnostica - setting clinico	Valutazione costo-efficacia dell' <b>ecocardiografia</b> nella stratificazione del rischio (LVH) e nelle conseguenze economiche legate a percorsi/decisioni cliniche.	[14]
Wille (2010)	Modelling the costs of care of hypertension in patients with metabolic syndrome and its consequences, in Germany, Spain and Italy.	Modellistica costi / burden - stime per Paese	Modello di <b>costi di gestione e conseguenze</b> in ipertesi con <b>sindrome metabolica</b> , con risultati anche per l'Italia.	[13]
Scholze (2010)	Epidemiological and economic burden of metabolic syndrome and its consequences in patients with hypertension in Germany, Spain and Italy; a prevalence-based model.	Prevalence-based COI model - stime per Paese	Quantifica <b>burden epidemiologico ed economico</b> della sindrome metabolica negli ipertesi e relative conseguenze; include stime per Italia.	[12]
Bellone (2013)	Analisi di minimizzazione dei costi della terapia di combinazione nel trattamento dell'ipertensione: associazioni fisse vs associazioni estemporanee.	Cost-minimization - SSN (costi di acquisizione)	Confronto <b>associazioni fisse vs associazioni estemporanee/monocomponenti</b> : focus su <b>costi giornalieri di terapia</b> e possibili risparmi di acquisizione.	[6]
Scotti (2013)	Cost-effectiveness of enhancing adherence to therapy with blood pressure-lowering drugs in the setting of primary cardiovascular prevention.	CEA - Italia (prevenzione primaria)	CEA di strategie per <b>incrementare l'aderenza</b> : ICER espresso come <b>€/evento cardiovascolare evitato</b> , con costi farmacologici e impatto sugli eventi.	[4]
Mennini (2014)	Cost of poor adherence to anti-hypertensive therapy in five European countries.	Burden model (decision tree) - National payer, 10 anni (include Italia)	Stima il <b>costo della scarsa aderenza</b> e l'impatto economico di scenari con aderenza più alta; include risultati specifici per l'Italia.	[3]
Snyman (2023)	A real-world analysis of outcomes and healthcare costs of patients on perindopril/indapamide/amlodipine single-pill vs. multiple-pill combination in Italy.	Real-world / utilization & cost - Italia (coerente SSN)	Confronto tra <b>semplificazione del regime</b> (SPC) e alternative: outcome di <b>aderenza/persistenza</b> , utilizzo risorse e implicazioni di costo.	[8]
Bruno (2024)	Il ruolo delle combinazioni a dose fissa in ambito cardiovascolare in Italia: aspetti farmacoeconomici, appropriatezza d'uso e aderenza di terapie antipertensive in single-pill (associazione fissa).	Articolo di taglio clinico-economico	Sintesi "quadro Paese" su <b>peso economico, appropriatezza e sostenibilità</b> .	[11]

Primo autore (anno)	Titolo	Tipologia / prospettiva	Principali output economici (commento)	Fonte
Masi (2024)	A retrospective observational real-world analysis of the adherence, healthcare resource consumption and costs in patients treated with bisoprolol/perindopril as single-pill or free combination.	Real-world – Italia	Valuta l'associazione tra <b>SPC</b> e indicatori di <b>aderenza/persistenza</b> con possibili ricadute su utilizzo risorse/costi (impostazione “semplificazione terapeutica”).	[7]
Levy (2024)	Cost-effectiveness analysis comparing single-pill combination of perindopril/amlodipine/indapamide to the free equivalent combination in patients with hypertension from an Italian National Health System perspective.	CEA – SSN Italia	Confronto <b>SPC vs combinazione libera</b> : costi diretti SSN, esiti (QALY/eventi) e ICER (con scenari/sensibilità).	[9]
Morabito (2024)	Cost-effectiveness of single-pill and separate-pill administration of antihypertensive triple combination therapy: a population-based microsimulation study.	CEA, microsimulazione – SSN Italia	La strategia <b>SPC</b> risulta più efficiente vs multi-pill nel modello; output di anni di vita/QALY ed esiti economici con probabilità di costo-efficacia.	[10]

## Conclusioni

La letteratura economica disponibile sull'ipertensione arteriosa nel contesto italiano converge su un messaggio chiaro: la sostenibilità non si gioca sul “prezzo della compressa”, ma sulla capacità del sistema di prevenire eventi e ricoveri attraverso una gestione efficace e continuativa. Dal punto di vista economico, questa condizione è un esempio paradigmatico di “malattia ad alta prevalenza e rischio modulabile”: piccoli scarti nella qualità della gestione clinico-organizzativa si amplificano su milioni di persone, generando differenze rilevanti in eventi cardiovascolari, ricoveri e consumo di risorse. In altre parole, il vero driver di spesa non è il trattamento in sé, ma la quota di complicanze prevenibili che si manifesta quando il percorso di cura non riesce a mantenere continuità e controllo nel tempo.

In questo quadro, un elemento spesso sottovalutato è la compartecipazione alla spesa (ticket), che in Italia presenta una marcata eterogeneità regionale per livelli, modalità applicative (quota per ricetta e/o per confezione) ed esenzioni. Dal punto di vista economico il ticket svolge una funzione ambivalente. Da un lato può rappresentare uno strumento di governo della domanda e di contenimento della spesa pubblica nel breve periodo, con un potenziale ruolo di indirizzo verso opzioni più efficienti e di maggiore appropriatezza. Dall'altro, agisce come una “frizione” sul percorso di cura: aumentando la spesa *out-of-pocket* può influenzare il comportamento di acquisto e la continuità terapeutica, soprattutto nelle patologie croniche e spesso asintomatiche come l'ipertensione, dove anche barriere

modeste ma ripetute nel tempo possono tradursi in ritardi nel rinnovo, interruzioni o assunzione non ottimale. In questa prospettiva, l'effetto netto del ticket dipende dal suo disegno: se calibrato e accompagnato da tutele (esenzioni e protezioni per fragilità e cronicità), può contribuire a sostenibilità e appropriatezza; se invece è eterogeneo o poco prevedibile per il paziente, rischia di amplificare discontinuità, disuguaglianze e, nel medio periodo, la quota di eventi e costi evitabili. Ne deriva che aderenza e persistenza vanno interpretate come variabili economiche, non solo cliniche: sono il “ponte” tra investimento corrente (farmaci e follow-up) e costi futuri (eventi e ospedalizzazioni). Quando questo ponte è fragile, il sistema paga due volte: prima per terapie non pienamente efficaci nella pratica, e poi per gestire le conseguenze della mancata prevenzione. Coerentemente, le stime sul burden della scarsa aderenza evidenziano quanto il fenomeno possa tradursi in eventi evitabili e costi rilevanti su orizzonti pluriennali [3]. In questo senso, le politiche di co-payment non sono neutre: possono attenuare o amplificare la capacità del sistema di “trasformare” una prescrizione in beneficio reale.

Per questo, le strategie con il migliore profilo di sostenibilità sono spesso quelle che riducono la complessità e la frizione quotidiana del trattamento. La semplificazione terapeutica (per esempio tramite SPC) può essere letta come un intervento di “ingegneria del percorso”: non aggiunge intensità clinica, ma aumenta la probabilità che la cura funzioni davvero nella vita reale. In presenza di ticket applicati per ricetta o per confezione, ridurre il numero di confezioni/ritiri può

anche ridurre la frizione economica per il paziente e rafforzare ulteriormente l'effetto sulla continuità terapeutica; al contrario, regole legate al prezzo o differenziali sugli equivalenti possono attenuare tale vantaggio. Nel complesso, le evidenze real-world e modellistiche supportano un profilo favorevole delle SPC in termini di continuità terapeutica ed esiti economici attesi [7,9,10].

Un ulteriore elemento economico chiave è la segmentazione del rischio. L'ipertensione non ha un costo "medio" utile per decidere: il burden si concentra nei sottogruppi di pazienti ad alto rischio e con comorbidità, dove la probabilità di eventi è maggiore e quindi il valore atteso di interventi mirati (monitoraggio, intensificazione appropriata, supporto alla continuità) è più alto [12,13]. In quest'ottica, la sostenibilità non coincide con "spendere meno", ma con

"spendere dove rende di più": prevenire anche una quota relativamente piccola di eventi in popolazioni complesse può generare un ritorno rilevante in termini di risorse evitate.

In sintesi, la leva economica più robusta nell'ipertensione arteriosa è la riduzione degli eventi evitabili attraverso tre scelte di sistema:

- governare la continuità terapeutica,
- semplificare quando appropriato,
- prioritizzare i pazienti a maggiore rischio.

È un approccio che sposta l'attenzione dal prezzo alla performance del percorso e dalla spesa frammentata alla sostenibilità misurata sugli esiti, tenendo conto anche dei determinanti di contesto, come la variabilità regionale dei ticket, che possono modificare in modo sostanziale l'efficacia reale delle strategie proposte. ■

## Bibliografia

1. Degli Esposti E, Berto P, Ruffo P et al. The PANDORA project: results of the cost of illness analysis. *J Hum Hypertens*. 2001;15:329-334. doi.org/10.1038/sj.jhh.1001178.
2. Berto P, Degli Esposti E, Ruffo PF et al. The PANDORA project: cost of hypertension from a general practitioner database. *Blood Press*. 2002;11(3):151-156. doi:10.1080/080370502760050386.
3. Mennini FS, Marcellusi A, Graf von der Schulenburg JM et al. Cost of poor adherence to anti-hypertensive therapy in five European countries. *Eur J Health Econ*. 2015;16(1):65-72. doi:10.1007/s10198-013-0554-4.
4. Scotti L, Baio G, Merlino L et al. Cost-effectiveness of enhancing adherence to therapy with blood pressure-lowering drugs in the setting of primary cardiovascular prevention. *Value Health*. 2013;16:318-324.
5. Degli Esposti L, Di Martino M, Saragoni S et al. Pharmacoeconomics of antihypertensive drug treatment: an analysis of how long patients remain on various antihypertensive therapies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6:76-84. doi: 10.1111/j.1524-6175.2004.03044.x.
6. Bellone M, Sbarra P. A cost-minimization analysis of combination therapy in hypertension: fixed-dose vs extemporaneous combinations. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*. 2013;14(4):153-160. https://doi.org/10.7175/fe.v14i4.886
7. Masi S, Kobalava Z, Veronesi C et al. A retrospective observational real-world analysis of the adherence, healthcare resource consumption and costs in patients treated with bisoprolol/perindopril as single-pill or free combination. *Adv Ther*. 2024;41:182-197. doi:10.1007/s12325-023-02707-7.
8. Snyman JR, Bortolotto LA, Degli Esposti L et al. A real-world analysis of outcomes and healthcare costs of patients on perindopril/indapamide/amlodipine single-pill vs. multiple-pill combination in Italy. *J Hypertens*. 2024;42(1):136-142. doi:10.1097/HJH.0000000000003570.
9. Levy P, Lemański T, Crossan C et al. Cost-effectiveness analysis comparing single-pill combination of perindopril/amlodipine/indapamide to the free equivalent combination in patients with hypertension from an Italian National Health System perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2024;24(8):967-975. doi:10.1080/14737167.2024.2365988.
10. Morabito G, Gregorio C, Ieva F et al. Cost-effectiveness of single-pill and separate-pill administration of antihypertensive triple combination therapy: a population-based microsimulation study. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1808. doi:10.1186/s12889-024-19346-4.
11. Bruno GM, Di Matteo S, Martinotti C et al. Il ruolo delle combinazioni a dose fissa in ambito cardiovascolare in Italia: aspetti farmacoeconomici, appropriatezza d'uso e aderenza di terapie antipertensive in single-pill (associazione fissa). *ClinicoEconomics*. 2024;19:33-52.
12. Scholze J, Alegria E, Ferri C et al. Epidemiological and economic burden of metabolic syndrome and its consequences in patients with hypertension in Germany, Spain and Italy; a prevalence-based model. *BMC Public Health*. 2010;10:529. doi:10.1186/1471-2458-10-529.
13. Wille E, Scholze J, Alegria E et al. Modelling the costs of care of hypertension in patients with metabolic syndrome and its consequences, in Germany, Spain and Italy. *Eur J Health Econ*. 2011;12:205-218. doi:10.1007/s10198-010-0223-9.
14. Cuspidi C, Meani S, Valerio C et al. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular risk stratification: impact and cost-effectiveness of echocardiography in recently diagnosed essential hypertensives. *J Hypertens*. 2006 Aug;24(8):1671-7. doi: 10.1097/01.hjh.0000239305.01496.ca.

# Aderenza terapeutica: un obiettivo condiviso tra clinica, organizzazione e territorio

**Gaetano D'Ambrosio**

*Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG) - Area delle cronicità*

**Francesco Lapi**

*Health Search, Centro di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie*

## ABSTRACT

L'aderenza alla terapia farmacologica rappresenta uno dei principali determinanti dell'*effectiveness* reale delle cure cardiovascolari ed è oggi riconosciuta come un fattore di rischio indipendente, comparabile ai tradizionali fattori di rischio modificabili. Evidenze derivate da studi randomizzati, metanalisi e dati real-world dimostrano che una scarsa aderenza è associata a un significativo incremento di eventi cardiovascolari maggiori, mortalità e ospedalizzazioni, nonché a un rilevante aumento dei costi sanitari diretti e indiretti. L'aderenza è un fenomeno complesso e multifattoriale, determinato dall'interazione di fattori legati al paziente, alla terapia, alla patologia e all'organizzazione del sistema sanitario. In questo contesto, la complessità dei regimi terapeutici, il carico farmacologico e i costi a carico del paziente rappresentano determinanti centrali e potenzialmente modificabili. Le evidenze, incluse quelle provenienti da studi italiani di ampie dimensioni, indicano che strategie di semplificazione terapeutica, modelli assistenziali integrati e il coinvolgimento strutturato del territorio possono migliorare significativamente l'aderenza e gli outcome clinici. L'aderenza terapeutica dovrebbe pertanto essere considerata non solo come un comportamento individuale, ma come un obiettivo condiviso tra clinica, organizzazione e sistema di cure, con implicazioni rilevanti per la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale.

## Parole chiave

Aderenza terapeutica; impatto epidemiologico; *effectiveness* farmacologica; prevenzione cardiovascolare; modelli assistenziali integrati; territorio e cure primarie.

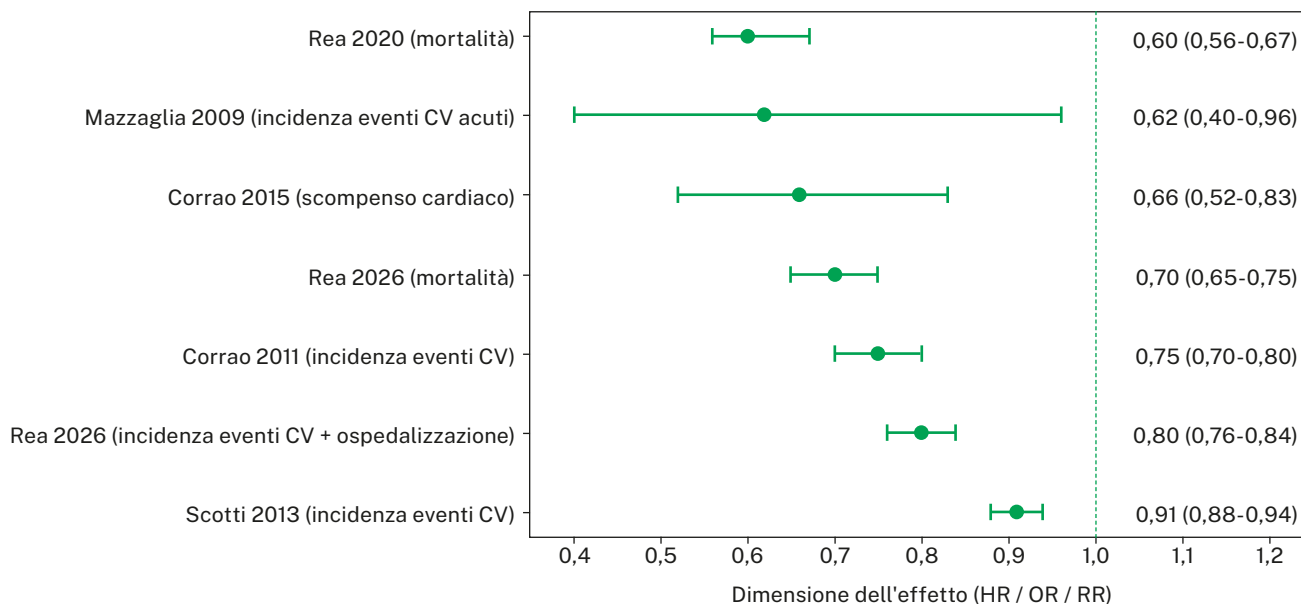
## Aderenza terapeutica come fattore di rischio cardiovascolare indipendente, alla pari degli altri principali fattori modificabili, per il miglioramento degli outcomes

L'aderenza alla terapia farmacologica è oggi riconosciuta come uno dei principali determinanti degli esiti cardiovascolari (CV) nonché in qualità di fattore di rischio indipendente, comparabile agli altri fattori modificabili tradizionali. La letteratura internazionale ha dimostrato che la mancata assunzione regolare delle terapie CV riduce l'efficacia dei trattamenti, anche con farmaci ad elevata efficacia. Metanalisi hanno evidenziato che una buona aderenza ai farmaci anti-

pertensivi, ipolipemizzanti e antiaggreganti si associa a una riduzione significativa degli eventi CV maggiori e della mortalità per tutte le cause, con stime di riduzione del rischio tra il 20% e il 30% negli aderenti rispetto ai non aderenti, indipendentemente dalla classe farmacologica e dal setting clinico [1,2].

Alla luce di tali evidenze, l'importanza dell'aderenza terapeutica è stata anche riconosciuta nelle Linee guida internazionali. A tal proposito, l'*European Society of Cardiology* (ESC) sull'ipertensione e prevenzione CV [3] identifica la scarsa aderenza come una delle cause principali di mancato controllo dei fattori di rischio, raccomandando interventi per migliorarla, tra cui la semplificazione dei regimi terapeutici e l'uso di combinazioni di principi attivi a dosaggi precostitu-

**Figura 1.** Ricerche italiane mostrano che un'elevata aderenza alla terapia antipertensiva ( $\geq 75-80\%$ ) si associa a una riduzione significativa del rischio relativo di eventi cardiovascolari (CV). I risultati sono riportati come media accompagnata dall'intervallo di confidenza al 95%. HR, *hazard ratio*; OR, *odds ratio*; RR, rischio relativo.



iti (*single-pill combination*, SPC). L'aderenza non viene più considerata solo un problema comportamentale, ma un determinante clinico centrale che condiziona l'efficacia delle terapie raccomandate e gli outcome CV nella popolazione.

Queste evidenze sono state consolidate da studi osservazionali e metanalisi basate su dati real-life, mostrando una relazione dose-risposta tra aderenza e riduzione del rischio CV, suggerendo che l'aderenza rappresenta un vero fattore causale modificabile. La ricerca real-world riveste un ruolo fondamentale, colmando il divario tra l'efficacia nei trial randomizzati e quella nella pratica clinica. I database clinici e amministrativi permettono di valutare l'impatto dell'aderenza in popolazioni non selezionate, con comorbidità multiple e lunghi follow-up, fornendo informazioni difficilmente ottenibili attraverso i trial clinici.

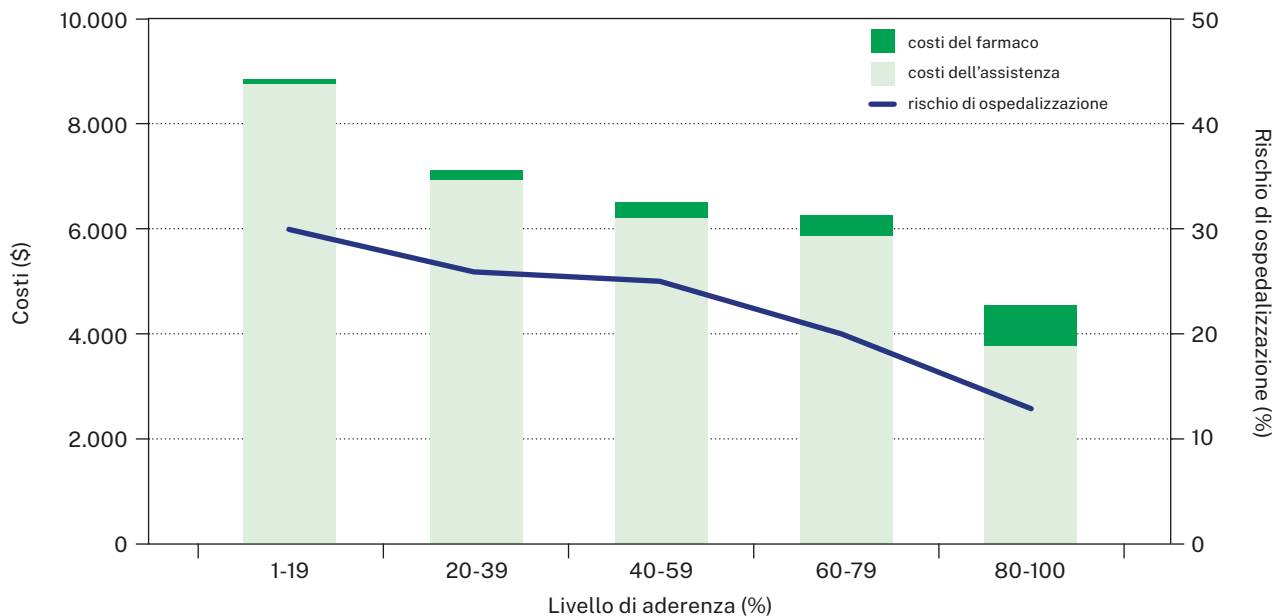
In questo quadro si inseriscono in modo particolarmente rilevante numerosi studi italiani, che rappresentano un contributo di assoluto rilievo per numerosità campionaria, qualità metodologica e pertinenza in particolare per il setting delle cure primarie. Come mostrato nella **Figura 1**, le evidenze prodotte in Italia documentano in modo coerente che un'elevata aderenza alla terapia antipertensiva ( $\geq 75-80\%$ ) si associa a una riduzione del rischio di eventi CV maggiori compresa tra il 20% e il 40%. In una vasta coorte di adulti di età 40-55 anni, l'aderenza si è tradotta in una riduzione di circa il 20% delle ospedalizzazioni

per cause CV [4]. Analogamente, una riduzione del 34% del rischio di scompenso cardiaco è stata osservata nei pazienti altamente aderenti [5]. Nei soggetti anziani e fragili, l'aderenza elevata è risultata associata a una riduzione della mortalità per tutte le cause fino al 40%, con benefici evidenti anche sulla mortalità CV [6]. Risultati coerenti emergono inoltre in prevenzione primaria e in medicina generale [7,8].

### Conseguenze economiche della scarsa aderenza alle terapie

Oltre alle conseguenze cliniche, la scarsa aderenza alla terapia farmacologica cronica determina rilevanti effetti economici negativi, sia per i sistemi sanitari sia per la società nel suo complesso. Numerose analisi hanno dimostrato che la non aderenza è associata a un incremento dei costi sanitari diretti, legato principalmente all'aumento di ricoveri ospedalieri, accessi in Pronto soccorso, prestazioni specialistiche e gestione delle complicanze prevenibili. A tali costi si sommano quelli indiretti, dovuti a perdita di produttività, assenteismo lavorativo, disabilità precoce e maggiore ricorso all'assistenza sociale. Paradossalmente, una migliore aderenza può comportare un aumento della spesa farmaceutica, ma questo incremento è ampiamente compensato dalla riduzione dei costi legati all'utilizzo di risorse sanitarie ad alta intensità assistenziale, determinando una

**Figura 2.** Effetti economici dell'aderenza alla terapia. Una ricerca su pazienti con condizioni croniche (diabete, ipertensione, ipercolesterolemia e scompenso cardiaco congestizio) mostra che una maggiore aderenza comporta un aumento della spesa farmaceutica ampiamente compensato dalla riduzione del costo complessivo dell'assistenza, nonché del rischio di ospedalizzazione.



riduzione dei costi complessivi di sistema (**Figura 2**) [9]. In questa prospettiva, la non aderenza rappresenta una forma di inefficienza allocativa, che riduce l'*effectiveness* reale delle terapie e limita il ritorno dell'investimento pubblico nell'innovazione farmaceutica. Per tali ragioni, l'aderenza è oggi riconosciuta come una variabile chiave anche nelle valutazioni economiche e negli *Health Technology Assessment*, configurandosi come un determinante essenziale della sostenibilità dei sistemi sanitari.

### Cause della non aderenza e modelli di intervento efficaci (coinvolgimento del MMG, PDTA, farmacie territoriali)

La non aderenza alla terapia CV è un fenomeno multifattoriale, determinato dall'interazione di elementi legati al paziente, al medico e al contesto assistenziale. Numerosi studi osservazionali e revisioni sistematiche hanno dimostrato come fattori individuali quali politerapia, presenza di comorbidità (diabete, depressione, fibrillazione atriale), età avanzata e svantaggio socioeconomico siano associati a una maggiore probabilità di interruzione o assunzione irregolare delle terapie [7,10,11]. In particolare, la complessità dei regimi terapeutici e il carico farmacologico rappresentano barriere rilevanti, mentre la semplificazione della terapia attraverso combinazioni a dose fissa si associa a livelli di aderenza significativamente più elevati [12,13]. Un ruolo centrale è svolto dal medico di medicina generale (MMG), che rappresenta il principale punto di riferimen-

to per la continuità assistenziale. La mancata adozione di strumenti strutturati di monitoraggio dell'aderenza, la limitata integrazione di sistemi di supporto decisionale e la cosiddetta inerzia terapeutica contribuiscono in modo sostanziale alla persistenza di bassi livelli di controllo pressorio e di aderenza nel mondo reale [14,15]. Al contrario, modelli organizzativi che prevedono percorsi diagnostici terapeutici assistenziali (PDTA) condivisi, audit clinici e feedback prescrittivi, nonché l'implementazione di sistemi di reminding all'interno dei gestionali del MMG, possono favorire una maggiore appropriatezza e persistenza terapeutica.

Infine, il contesto geografico e territoriale esercita un'influenza non trascurabile. Studi italiani hanno mostrato come la densità abitativa, l'accessibilità ai servizi sanitari e la vicinanza delle farmacie territoriali siano associati a differenze significative nei tassi di aderenza, con risultati talora migliori nelle aree meno urbanizzate [16,17]. In questo scenario, il coinvolgimento attivo delle farmacie, attraverso programmi di counseling, reminder e screening opportunistici, emerge come un modello promettente per migliorare l'aderenza e rafforzare l'integrazione tra assistenza primaria e territorio [18].

### Strumenti di semplificazione e supporto al paziente cronico; individuazione dei pazienti ad alto rischio

La gestione del paziente cronico, in particolare nel



Shutterstock/Vitalii Vodolazskiy

contesto della prevenzione CV, richiede l'adozione di strumenti di semplificazione terapeutica e di supporto continuativo, capaci di migliorare l'aderenza e di ridurre il rischio di eventi nel lungo periodo. L'aderenza rappresenta infatti uno degli anelli più critici della catena assistenziale, soprattutto nei pazienti ad alto rischio CV, che spesso presentano politerapia, comorbilità multiple e una maggiore probabilità di interruzione o assunzione irregolare dei trattamenti. Le Linee guida ESC sull'ipertensione e sulla prevenzione CV, in particolare per quanto concerne la prevenzione primaria, sottolineano l'importanza di identificare precocemente i pazienti a rischio elevato, non solo sulla base del profilo clinico e del rischio globale, ma anche considerando indicatori indiretti di fragilità terapeutica quali il numero di farmaci assunti, la storia di scarsa persistenza e il mancato raggiungimento dei target pressori. In questo contesto, la semplificazione dei regimi terapeutici, in particolare attraverso l'uso di SPC, rappresenta uno degli strumenti più efficaci per favorire la continuità di cura, ridurre il carico gestionale per il paziente e supportare il medico nella pratica clinica quotidiana. Le evidenze real-world provenienti da studi italiani confermano che strategie di semplificazione sono associate a livelli di aderenza significativamente più elevati rispetto ai regimi complessi. In particolare, l'impiego di SPC si associa a una maggiore probabilità di mantenere una copertura terapeutica adeguata nel tempo, soprattutto nei pazienti inizialmente trattati con politerapia libera e successivamente stabilizzati su formulazioni fisse equivalenti [12,13,19]. Accanto alla semplificazione farmacologica risultano fondamentali strumenti di supporto al paziente

cronico, quali il coinvolgimento strutturato del MMG, l'integrazione nei PDTA territoriali e l'utilizzo di indicatori di aderenza derivati dai dati amministrativi per identificare precocemente i soggetti a rischio di non aderenza. Studi italiani hanno dimostrato che i pazienti con bassa aderenza presentano un rischio significativamente più elevato di eventi CV e mortalità, rafforzando il valore prognostico dell'aderenza come criterio di stratificazione del rischio [4,5].

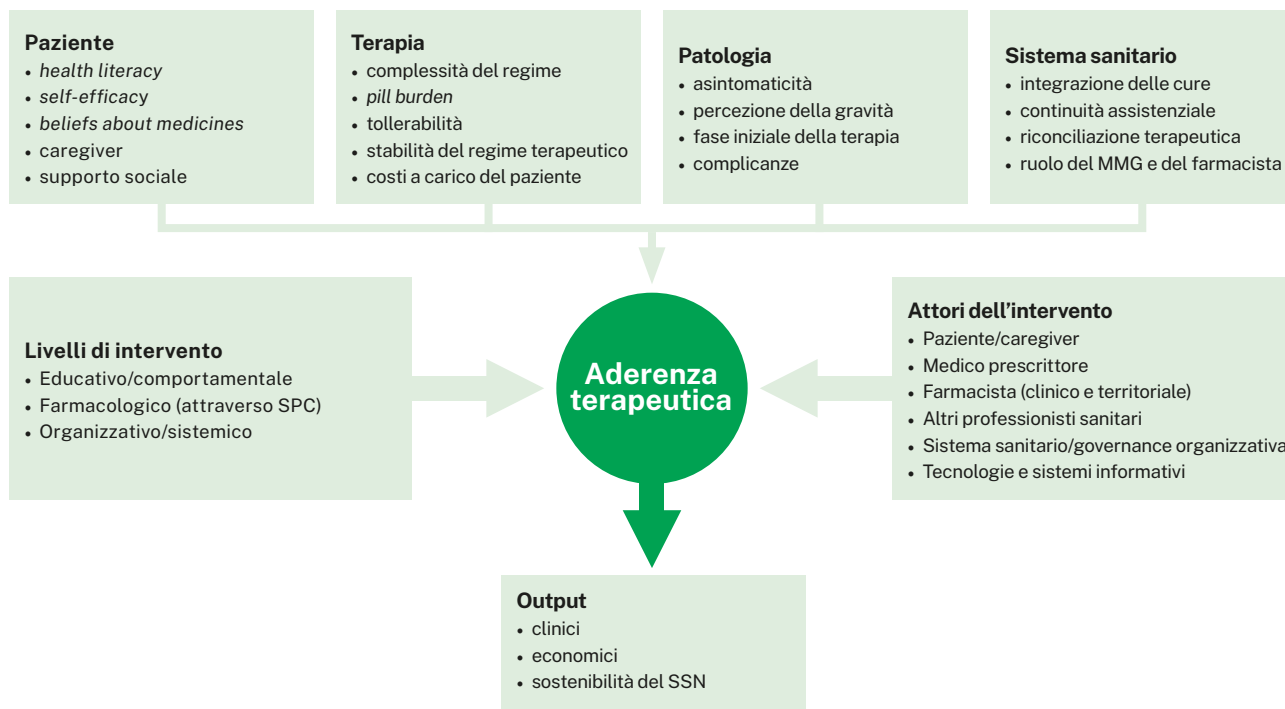
### **Predittori di non aderenza e possibili soluzioni organizzative**

La non aderenza alla terapia rappresenta un fenomeno complesso, multifattoriale e largamente prevedibile, che incide in modo sostanziale sull'efficacia clinica dei trattamenti e sugli outcome clinici. Numerose evidenze indicano che la non aderenza non è un comportamento casuale, ma il risultato dell'interazione tra fattori legati al paziente, alla terapia prescritta, alle caratteristiche della malattia e all'organizzazione del sistema sanitario (**Figura 3**) [20].

#### **1) Predittori paziente-correlati**

Tra i determinanti più frequentemente associati a non aderenza figurano fattori sociodemografici (età più giovane, basso livello socio-economico e culturale), limitata *health literacy*, disturbi cognitivi o affettivi e specifiche convinzioni sui farmaci. In particolare, le *beliefs about medicines* e il bilanciamento soggettivo tra benefici attesi e rischi percepiti influenzano in modo significativo il comportamento terapeutico. Un elemento ricorrente nella letteratura è la discrepanza tra rischio clinico oggettivo e rischio percepito

**Figura 3.** Determinanti multidimensionali ed esiti dell'aderenza terapeutica, livelli di intervento e attori coinvolti nelle azioni di miglioramento.



dal paziente, soprattutto nelle patologie croniche a decorso paucisintomatico come l'ipertensione. In tali contesti, la non aderenza intenzionale emerge come una scelta razionale dal punto di vista del paziente, ma clinicamente inappropriata, sottolineando il ruolo centrale della comunicazione e della decisione condivisa nella relazione di cura e l'azione di sostegno all'aderenza che il MMG può esercitare non solo in fase di prima prescrizione ma anche nei contatti successivi col paziente.

Il riconoscimento dei predittori paziente-correlati dell'aderenza ha rilevanti implicazioni pratiche, poiché consente di orientare interventi selettivi e potenzialmente più efficaci rispetto ad approcci uniformi. In particolare, una bassa *health literacy* e una ridotta *self-efficacy* identificano pazienti che possono beneficiare di interventi educativi strutturati, di strategie di semplificazione comunicativa e di strumenti di supporto continuativo. Le convinzioni negative sui farmaci rappresentano un target privilegiato per interventi di counselling personalizzato e per modelli di decisione condivisa, finalizzati a riallineare la percezione del beneficio terapeutico con il rischio clinico reale. Analogamente, la presenza di sintomi depressivi o di scarso supporto sociale suggerisce la necessità di un approccio multi-professionale, in cui l'intervento farmacologico sia integrato con il

supporto organizzativo e relazionale. In questa prospettiva, l'identificazione sistematica dei predittori paziente-correlati consente di superare una visione reattiva della non aderenza e di adottare strategie proattive, migliorando l'*effectiveness* reale delle terapie e l'efficienza complessiva dei percorsi di cura.

## 2) Predittori terapia-correlati

Le caratteristiche del regime terapeutico rappresentano tra i determinanti più forti e modificabili dell'aderenza alle terapie farmacologiche croniche. Numerose evidenze indicano che la complessità dello schema posologico, espressa in termini di numero di farmaci, frequenza delle somministrazioni e variabilità nel tempo delle prescrizioni, è inversamente associata all'aderenza e alla persistenza terapeutica. Anche la presenza di effetti indesiderati, inclusi quelli di lieve entità ma percepiti come fastidiosi, contribuisce in modo significativo all'interruzione o all'assunzione irregolare del trattamento. Studi recenti confermano inoltre che cambi frequenti di molecola, formulazione o dosaggio, se non adeguatamente condivisi e spiegati al paziente, aumentano il rischio di non aderenza.

Oltre alla complessità posologica e alla tollerabilità, il costo della terapia, e in particolare la quota a carico del paziente, è un predittore importante di non

aderenza. Una maggiore partecipazione ai costi di terapia può ridurre la probabilità di assunzione continuativa, mentre la disponibilità di regimi meno costosi o con minori oneri economici per il paziente si associa a una maggiore persistenza terapeutica.

Dal punto di vista operativo, tali evidenze supportano strategie farmacologiche orientate alla semplificazione terapeutica, quali la riduzione del *pill burden*, l'adozione di regimi a somministrazione unica giornaliera e, ove appropriato, l'impiego di SPC, che si sono dimostrate associate a un miglioramento significativo dell'aderenza e dell'*effectiveness* clinica. In questa prospettiva, la scelta del regime terapeutico non dovrebbe basarsi esclusivamente su considerazioni di efficacia e sicurezza, ma includere sistematicamente l'impatto potenziale sull'aderenza come criterio di appropriatezza prescrittiva e di valutazione farmacologica complessiva.

### 3) Predittori malattia-correlati

Le caratteristiche intrinseche della patologia influenzano in modo significativo l'aderenza alle terapie farmacologiche croniche. In particolare, condizioni a decorso asintomatico o paucisintomatico, una bassa percezione della gravità della malattia e l'assenza di complicanze clinicamente manifeste sono costantemente associate a livelli inferiori di aderenza e persistenza terapeutica. Si pensi per esempio a patologie croniche, quali l'ipertensione arteriosa e il diabete mellito, che per una lunga parte del loro decorso sono asintomatiche. Al contrario, la presenza di eventi clinici maggiori, di danno d'organo o di comorbidità rilevanti tende a migliorare l'aderenza, suggerendo che l'esperienza diretta delle conseguenze della malattia rappresenti un potente driver comportamentale.

Un ulteriore elemento critico è rappresentato dalle fasi iniziali del trattamento, durante le quali il rischio di interruzione è particolarmente elevato, indipendentemente dalla classe farmacologica utilizzata. Dal punto di vista operativo, queste evidenze indicano la necessità di un'attenzione specifica alle patologie croniche "silenti" e alle fasi precoci della terapia, attraverso strategie di comunicazione mirate, follow-up ravvicinati e valutazioni sistematiche dell'aderenza prima di attribuire una risposta subottimale a inefficacia farmacologica. In tale contesto, il riconoscimento che una quota rilevante di apparente refrattarietà terapeutica possa essere attribuibile a non aderenza parziale o intermittente ha importanti implicazioni sia cliniche sia farmacologiche, evitando intensificazioni inappropriate del trattamento e migliorando l'interpretazione dell'*effectiveness* reale dei farmaci. Sotto questo aspetto il ruolo del MMG appare cruciale.

### 4) Predittori sistema-correlati

I fattori legati all'organizzazione del sistema sanitario rappresentano determinanti rilevanti e potenzialmente modificabili dell'aderenza alle terapie farmacologiche croniche. La frammentazione dei percorsi assistenziali, la presenza di molteplici prescrittori non coordinati, la carenza di follow-up strutturati e le transizioni di cura non governate (in particolare dimissioni ospedaliere e passaggi tra setting assistenziali) sono costantemente associate a una ridotta persistenza terapeutica. A ciò si aggiungono la discontinuità informativa e la mancata riconciliazione terapeutica, problemi che potrebbero essere più efficacemente affrontati se disponessimo in tutte le Regioni di un fascicolo sanitario elettronico efficiente, costantemente alimentato e interoperabile con i sistemi gestionali di tutti i contesti assistenziali.

Dal punto di vista operativo, tali evidenze supportano modelli assistenziali integrati e multiprofessionali, nei quali il medico prescrittore, il farmacista e altre figure sanitarie collaborano in modo strutturato. In particolare, l'integrazione dei dati di prescrizione e dispensazione, la *medication review* sistematica e l'inclusione dell'aderenza tra gli indicatori di qualità dei percorsi di cura consentono di intercettare precocemente i pazienti a rischio e di intervenire in modo proattivo.

## Conclusioni

La letteratura scientifica e l'esperienza clinica convergono nel considerare l'insufficiente aderenza terapeutica non solo come un fattore di rischio, ma come una condizione cronica complessa a elevato impatto sociale. La sua rilevanza epidemiologica, clinica ed economica ne fa un problema centrale nella gestione delle patologie croniche e nella valutazione dell'*effectiveness* reale delle terapie farmacologiche. L'aderenza è il risultato di un'eziologia multifattoriale e dinamica, che richiede interventi personalizzati fondati su un'attenta identificazione dei determinanti nel singolo paziente. Tra questi, la complessità dei regimi terapeutici rappresenta uno dei fattori più rilevanti e pur non essendo sempre facilmente modificabile, costituisce un ambito concreto di intervento farmacologico e organizzativo.

In questa prospettiva, la non aderenza non deve essere interpretata come una responsabilità individuale del paziente, ma come l'esito di un'azione – o di una mancata integrazione – di tutti gli attori coinvolti nel sistema di cura e come un indicatore sensibile delle criticità organizzative e della capacità del sistema di tradurre l'efficacia farmacologica in benefici clinici reali. ■

## Bibliografia

---

1. Chowdhury R, Khan H, Heydon E et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2940-2948. doi: 10.1093/eurheartj/eh295.
2. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006 Jul 1;333(7557):15. doi: 10.1136/bmj.38875.675486.55.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Nov 7;43(42):4468. doi: 10.1093/eurheartj/ehac458.
4. Rea F, Morabito G, Corrao G, Mancía G. Antihypertensive treatment in young adults and cardio-vascular risk: a population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2026 Jan 16;47(3):346-355. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf744.
5. Corrao G, Rea F, Ghirardi A et al. Adherence with antihypertensive drug therapy and the risk of heart failure in clinical practice. *Hypertension*. 2015 Oct;66(4):742-749. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05463.
6. Rea F, Cantarutti A, Merlino L et al. Antihypertensive treatment in elderly frail patients: evidence from a large Italian database. *Hypertension*. 2020;76:442-449. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14683.
7. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1598-1605. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830299.
8. Corrao G, Parodi A, Nicotra F et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2011 Mar;29(3):610-618. doi: 10.1097/HJH.0b013e328342ca97.
9. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005 Jun;43(6):521-530. doi: 10.1097/01.mlr.0000163641.86870.af.
10. Lombardi N, Crescioli G, Simonetti M et al. Adherence to triple-free-drug combination therapies among patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2020 May 1;125(9):1429-1435. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.01.036.
11. Biffi A, Rea F, Iannaccone T et al. Sex differences in the adherence of antihypertensive drugs: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*. 2020 Jul 8;10(7):e036418. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036418.
12. Levi M, Pasqua A, Cricelli I. Patient adherence to olmesartan/amlodipine combinations: fixed versus extemporaneous combinations. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016 Mar;22(3):255-262. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.3.255.
13. Rea F, Savaré L, Franchi M et al. Adherence to treatment by initial antihypertensive mono and combination therapies. *Am J Hypertens*. 2021 Oct 27;34(10):1083-1091. doi: 10.1093/ajh/hpab083.
14. Mancía G, Rea F, Corrao G, Grassi G. Two-drug combinations as first-step antihypertensive treatment. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1113-1123. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313294.
15. Corrao G, Mancía G. Research strategies in treatment of hypertension: value of retrospective real-life data. *Eur Heart J*. 2022 Sep 14;43(35):3312-3322. doi: 10.1093/eurheartj/ehab899.
16. Mancía G, Fagard R. Have we attained the right control of hypertension? Consequences of the 2013 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology and Eighth Joint National Committee recommendations. *J Hypertens*. 2014 Sep;32(9):1907. doi: 10.1097/HJH.0000000000000277.
17. Del Pinto R, Desideri G, Ferri C, Agabiti Rosei E. Real-world antihypertensive treatment patterns, treatment adherence, and blood pressure control in the elderly: an Italian awareness-raising campaign on hypertension by Senior Italia FederAnziani, the Italian Society of Hypertension and the Italian Federation of General Practitioners. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021 Sep;28(5):457-466. doi: 10.1007/s40292-021-00465-7.
18. Khan R, Mubarak N, Waqar MA. A comprehensive global review on pharmacist-led strategies to support medication therapy in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2025 Dec;39(12):809-821. doi:10.1038/s41371-025-01081-x.
19. Rea F, Morabito G, Savaré L et al. Adherence and related cardiovascular outcomes to single pill vs. separate pill administration of antihypertensive triple-combination therapy. *J Hypertens*. 2023 Sep 1;41(9):1466-1473. doi:10.1097/HJH.00000000000003497.
20. World Health Organization (2003). Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/42682>.

# Nuove strategie per il controllo dell'ipertensione: dalle combinazioni fisse alle terapie innovative. Migliorare l'aderenza terapeutica nel paziente iperteso

**Maria Antonietta Riemma**

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

**Liberato Berrino**

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

## ABSTRACT

L'ipertensione arteriosa rappresenta il principale fattore di rischio cardiovascolare e, nonostante l'ampia disponibilità di farmaci efficaci, il controllo pressorio rimane ampiamente insoddisfatto con un aumento del rischio di infarto del miocardio, ictus, scompenso cardiaco, malattia renale cronica e demenza. Negli ultimi anni l'attenzione si è concentrata sull'identificazione di nuove strategie terapeutiche destinate a migliorare la *compliance* del paziente e ottenere un controllo pressorio stabile a lungo termine. Sono due gli approcci identificati: da un lato, l'innovazione incrementale, dall'altro lo sviluppo di farmaci innovativi. Il primo mira a ottimizzare l'impiego dei farmaci già disponibili, adottando soluzioni che permettano di semplificare gli schemi terapeutici, favorire l'aderenza alla terapia e sfruttare l'azione delle sue componenti in modo sinergico — come ad esempio attraverso l'utilizzo delle combinazioni a dose fissa di più principi attivi in un'unica compressa (*single-pill combination*) — il tutto accompagnato da interventi di follow-up regolari e un'educazione all'auto-misurazione. Relativamente allo sviluppo di farmaci innovativi, l'obiettivo è quello di arrivare a intervenire in modo più specifico su alcuni nodi fisiopatologici importanti nella patologia ipertensiva. Tra le molecole più recenti, e ancora in fase di sperimentazione, troviamo Zilebesiran, uno *small interfering RNA* dell'angiotensinogeno, e Baxdrostat, il primo inibitore dell'aldosterone-sintasi; invece Aprocitan, un antagonista duale non selettivo dei recettori dell'endotelina, è il primo farmaco innovativo di questa classe a essere stato approvato dall'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency, EMA*) nel 2024 per il trattamento dell'ipertensione resistente in associazione agli altri farmaci antipertensivi. Nel complesso, l'integrazione tra le strategie di ottimizzazione della terapia e le nuove opzioni farmacologiche potrebbe contribuire a migliorare il controllo dell'ipertensione e, di conseguenza, a ridurre il rischio cardiovascolare.

## Parole chiave

Ipertensione, innovazione incrementale, polipillola, farmaci innovativi

## Introduzione

L'ipertensione arteriosa, il principale fattore di rischio cardiovascolare, rappresenta una delle principali sfide di sanità pubblica a livello globale. L'ipertensione non controllata contribuisce in modo sostanziale alla mortalità cardiovascolare, aumentando in maniera significativa il rischio di infarto del miocardio, ictus, scompenso cardiaco, malattia renale cronica e demenza [1]. Definita un "killer silenzioso" per la lunga assenza di

sintomi clinicamente evidenti, l'ipertensione arteriosa impone una vera e propria corsa contro il tempo per intercettare precocemente i pazienti a rischio e prevenire l'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori. Dalla seconda metà del secolo scorso, si è verificata una crescente e sempre più diversificata disponibilità di farmaci per il controllo dell'ipertensione arteriosa, tra cui  $\beta$ -bloccanti,  $\alpha_2$ -stimolanti centrali,  $\alpha$ -litici, diuretici, calcio-antagonisti (CCB), ACE-inibitori (ACEI), antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB).



Nonostante questa disponibilità di terapie efficaci e consolidate, il controllo pressorio rimane ancora oggi ampiamente insufficiente, delineando un evidente paradosso clinico: una patologia facilmente diagnosticabile e trattabile che continua a essere responsabile di un elevato impatto in termini di morbidità, mortalità e costi sanitari evitabili. Questo *gap* tra diagnosi e cura si traduce in un importante carico di malattia.

Le difficoltà nel controllo dell'ipertensione derivano da una combinazione di fattori clinici, organizzativi e legati allo stile di vita dei pazienti. L'aderenza a regimi farmacologici complessi può ridursi del 50% entro il primo anno e il mancato incremento della terapia, anche in presenza di valori pressori persistentemente superiori ai valori soglia, contribuisce in modo sostanziale al non raggiungimento degli obiettivi terapeutici. Ne deriva una discrepanza significativa tra l'efficacia dimostrata nei trial clinici controllati e la *real-world effectiveness*.

L'introduzione delle nuove Linee guida 2024 della Società Europea di Cardiologia (*European Society of Cardiology, ESC*) e della Società Europea di Ipertensione (*European Society of Hypertension, ESH*) segna un cambio di paradigma nella cura di tale patologia [2,3]. In particolare, nelle Linee guida ESC 2024 l'approccio non si limita più esclusivamente alla misurazione dei valori numerici della pressione arteriosa, ma inquadra il paziente globalmente, prendendo in considerazione le sue caratteristiche individuali come l'età, il genere, le fragilità e le comorbidità. Non si parla più di "normotensione" *versus* "ipertensione" ma piuttosto di un "continuum del rischio", ossia anche valori pressori lievemente elevati, se persistenti, possono contribuire al

danno d'organo e all'aumento del rischio cardiovascolare [2]. Inoltre, la modifica del titolo delle Linee guida da "gestione dell'ipertensione arteriosa" a "gestione della pressione arteriosa elevata e dell'ipertensione" segnala proprio questo cambio concettuale: si passa da una visione rigidamente centrata sulla valutazione dei valori pressori con una soglia di 140/90 mmHg, all'adozione di un modello basato sulla valutazione del rischio cardiovascolare complessivo. In questo modo, la nuova categoria di "pressione arteriosa elevata", corrispondente a valori di 120-139/70-89 mmHg, permette di intercettare precocemente i soggetti a rischio con una possibilità maggiore di intervenire prima e in maniera personalizzata [2]. Pertanto, quando il rischio cardiovascolare è elevato o i valori pressori sono  $\geq 140/90$  mmHg (o  $\geq 130/80$  mmHg nei soggetti ad alto rischio), si raccomanda di iniziare la terapia farmacologica con l'utilizzo di combinazioni a dose fissa di due farmaci: ACEI o ARB associato a CCB o diuretico tiazidico [2]. Se dopo 1-3 mesi l'ipertensione risulta non controllata, si passa alla triplice terapia: (ACEI o ARB) + CCB + diuretico tiazidico. In una specifica sottopopolazione di pazienti, quelli definiti con "ipertensione resistente", caratterizzati da valori pressori elevati nonostante l'impiego di farmaci di prima linea, è attualmente indicata l'aggiunta dello spironolattone, un diuretico risparmiatore di potassio, in associazione alla triplice terapia purché i livelli di potassio e la funzione renale lo consentano. Qualora poi quest'ultimo non fosse tollerato, è possibile prendere in considerazione l'aggiunta di un  $\beta$ -bloccante o di un  $\alpha$ -bloccante [2]. Le Linee guida introducono inoltre, per la prima volta in



Shutterstock/Pixel-Shot

modo strutturato, la possibilità di ricorrere alla denerazione renale in pazienti accuratamente selezionati e seguiti in centri specializzati [2].

Un altro punto chiave nella stesura delle nuove Linee guida è la raccomandazione di rivalutare clinicamente il paziente a 1-3 mesi dall'inizio o dalla modifica della terapia, e di proseguire poi con un attento monitoraggio e con un'educazione all'auto-misurazione della pressione arteriosa [2].

### **Innovazione incrementale e semplificazione terapeutica**

In continuità con questo cambio di paradigma, l'innovazione nella gestione della pressione arteriosa deve essere declinata in una prospettiva più ampia. Anche se lo sviluppo di nuovi farmaci rappresenta un progresso fondamentale nel trattamento dell'ipertensione, la riduzione dell'impatto clinico e socio-economico associato a questa patologia non dipende solo dall'introduzione di nuove classi farmacologiche. Un contributo rilevante può derivare dall'adozione di strategie di innovazione incrementale, cioè interventi pratici che rendano le terapie già disponibili più efficaci, di semplice gestione, con un netto miglioramento dell'aderenza terapeutica.

Tra le strategie di innovazione incrementale rientrano in questa categoria le soluzioni farmacologiche note come *single-pill combination* (SPC), combinazioni a dose fissa di più principi attivi in un'unica compressa, che portano il paziente a essere più collaborativo nell'assumere la terapia, superando la percezione di

complessità legata all'assunzione di 3-4 compresse al giorno e favorendo, di conseguenza, un migliore controllo pressorio a lungo termine. Tra le soluzioni che si sono dimostrate efficaci nel favorire un utilizzo più razionale dei farmaci disponibili vi è anche l'impiego di strumenti di telemonitoraggio, l'adozione di programmi di follow-up regolari e la realizzazione di iniziative educative rivolte al paziente per favorire l'auto-misurazione. In questo modo, rendiamo le evidenze scientifiche dei benefici clinici reali e sostenibili, miglioriamo l'efficacia dei trattamenti disponibili e contribuiamo significativamente alla riduzione del rischio cardiovascolare nella popolazione.

Sempre in quest'ottica, le SPC rappresentano uno strumento imprescindibile per migliorare l'aderenza terapeutica nella popolazione più anziana, trattandosi di pazienti complessi nella loro gestione, in cui la mancanza di un'assunzione regolare di farmaci si traduce in una compromissione dell'efficacia terapeutica e del controllo pressorio. Queste formulazioni, come detto, associano due o più farmaci antipertensivi in un'unica compressa, integrando meccanismi d'azione complementari per ottenere una riduzione più efficace della pressione arteriosa rispetto all'approccio tradizionale graduale, che prevede l'inizio con monoterapia, la successiva titolazione del dosaggio e, se necessario, l'aggiunta sequenziale di altri principi attivi.

Dal punto di vista farmacodinamico, l'utilizzo di molecole con meccanismi sinergici consente non solo un maggiore effetto antipertensivo, ma anche una migliore tollerabilità, grazie alla possibilità di utilizzare dosaggi inferiori dei singoli componenti e di minimizzare alcuni effetti indesiderati. Fino ad oggi le SPC si caratterizzavano per l'utilizzo di 2 o 3 principi attivi. Tuttavia, è da ritenere prossimo lo sviluppo di SPC caratterizzate dalla presenza di più di 3 principi attivi in contemporanea. Infatti, la recente pubblicazione dello studio internazionale multicentrico di fase III, QUADRO, condotto su 183 pazienti con ipertensione resistente, ha dimostrato, per la prima volta, l'efficacia e la sicurezza di una SPC quadruplica che combina, in un'unica compressa, 4 farmaci antipertensivi "classici" tra cui un  $\beta$ -bloccante (bisoprololo) che si va ad aggiungere a farmaci con altri meccanismi d'azione (ACEI, CCB e diuretico). In particolare, dallo studio è emerso un miglioramento significativo del controllo pressorio rispetto alla terapia triplice separata (66% dei pazienti con quadruplica vs 43% con triplice) [4]. Questo studio è la dimostrazione che la semplificazione terapeutica abbatte la scarsa aderenza, fattore di rischio cardiovascolare "nascosto", riduce il carico giornaliero di assunzione dei farmaci e mantiene un profilo di sicurezza favorevole che è fondamentale per prevenire le



gravi complicanze legate all'ipertensione.

Una categoria particolare di SPC è rappresentata dalle polipillole. Si tratta sempre di trattamenti di combinazione a dose fissa, in cui però si impiegano molecole che agiscono su più fattori di rischio cardiovascolare, come ad esempio farmaci per il trattamento dell'ipertensione in associazione con principi attivi antiaggreganti o ipocolesterolemizzanti. Si tratta di soluzioni innovative, che offrono un approccio integrato per la riduzione del rischio cardiovascolare complessivo attraverso un'azione mirata su meccanismi fisiopatologici differenti. Rimangono tuttavia alcune limitazioni nell'impiego della polipillola, come la disponibilità di dosaggi modulabili e il rischio che il paziente, assumendo una sola compressa al giorno, possa sentirsi "guarito" e trascurare le modifiche dello stile di vita.

Attraverso l'utilizzo di soluzioni di questo tipo è possibile assecondare il nuovo orientamento delle Linee guida ESC, che raccomanda di guardare al paziente nella sua interezza avendo come target ultimo la sua protezione cardiovascolare e non la riduzione del singolo parametro, sia esso pressorio o metabolico [2].

## Terapie innovative

Recentemente si stanno sviluppando dei farmaci innovativi con meccanismi d'azione altamente selettivi, capaci di intervenire su nodi strategici nella regolazione della pressione arteriosa, rappresentando un complemento alle terapie convenzionali e ampliando

le possibilità di trattamento per i pazienti con ipertensione resistente.

Tra questi, Zilebesiran rappresenta un approccio innovativo che utilizza la tecnologia del silenziamento genico: uno *small interfering RNA* (siRNA) a lunga durata d'azione che determina un'inibizione >90% dell'angiotensinogeno epatico, la proteina precursore dell'angiotensina, bloccando a monte il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). I trattamenti con siRNA hanno come obiettivo quello di impedire la sintesi della proteina bersaglio, degradando l'RNA messaggero (mRNA) prima che la proteina venga prodotta. In particolare, il farmaco coniugato con residui di N-acetilgalattosamina (GalNAc) si lega selettivamente ai recettori dell'asialoglicoproteina (ASGPR) abbondantemente espressi sugli epatociti, con conseguente degradazione dell'mRNA dell'angiotensinogeno epatico. Tale meccanismo garantisce un'elevata selettività e una prolungata durata d'azione, che si traduce nella possibilità di utilizzare dosi più basse di farmaco ugualmente efficaci e meglio tollerate. Lo studio KARDIA-3, trial clinico di fase II, randomizzato e controllato con placebo in doppio cieco, ha arruolato 270 pazienti con pressione arteriosa non controllata e già in trattamento con 2-4 farmaci antipertensivi, dimostrando che una singola dose sottocutanea di Zilebesiran 300 mg, ogni 3-6 mesi, ha determinato una riduzione della pressione arteriosa sistolica (PAS) ambulatoriale nelle 24h di circa 5 mmHg rispetto al placebo, con un profilo di sicurezza favorevole [5]. Sulla base dei risultati del KARDIA-3, è attualmente in corso lo studio di fase III

ZENITH, che prevede l'arruolamento di circa 11.000 pazienti con ipertensione non controllata, ad alto rischio cardiovascolare, da trattare con Zilebesiran 300 mg sottocute ogni 6 mesi o placebo, il cui endpoint primario comprenderà morte cardiovascolare, infarto non fatale, ictus non fatale e scompenso cardiaco [6].

Un altro esempio di farmaco antipertensivo innovativo è il Baxdrostat, il primo inibitore selettivo dell'aldosterone sintasi (CYP11B2), capace di ridurre la biosintesi di aldosterone senza interferire significativamente con la produzione di cortisolo. Nel trial clinico di fase III, BaxHTN, condotto su 796 pazienti con ipertensione non controllata o resistente, dosi orali di 1-2 mg/die in aggiunta alla terapia standard hanno abbassato la PAS ambulatoriale nelle 24h di circa 9 mmHg in 12 settimane [7]. Il trattamento si è dimostrato ben tollerato, con pochissimi casi di iperkaliemia, anche tra i pazienti con malattia renale cronica. Questa terapia offre un'alternativa più mirata rispetto ai tradizionali antagonisti dei mineralcorticoidi, agendo in modo specifico sull'enzima CYP11B2.

Un'altra opzione emergente è Aprocitentan, un antagonista duale non selettivo dei recettori dell'endotelina A e B (ETRA/ETRB) che agisce contrastando la vasocostrizione e la proliferazione vascolare mediate dall'endotelina-1. Nel trial di fase III PRECISION, che ha arruolato 730 pazienti con ipertensione resistente, dosi orali di 12,5-25 mg/die hanno prodotto una riduzione della PAS ambulatoriale nelle 24h di 4-6 mmHg dopo 4 settimane,

con mantenimento dell'effetto fino a 40 settimane [8]. Il farmaco è stato approvato dall'EMA a giugno 2024 per il trattamento dell'ipertensione resistente in associazione ai già disponibili farmaci antipertensivi, con un profilo di sicurezza favorevole e una buona gestione clinica.

Nel complesso, queste tre strategie innovative, il silenziamento genico dell'angiotensinogeno, l'inibizione selettiva della sintesi di aldosterone e il blocco duale dei recettori dell'endotelina, intervengono su *pathways* complementari della regolazione pressoria. L'introduzione di tali nuovi farmaci nella pratica clinica, in particolare nei pazienti con ipertensione resistente ad alto rischio cardiovascolare, potrebbe ridefinire il programma terapeutico futuro con potenziale impatto sugli *outcomes* cardiovascolari a lungo termine.

## Conclusioni

In un modello assistenziale orientato alla personalizzazione della terapia, la gestione dell'ipertensione non si limita al solo controllo dei valori pressori, ma punta a una visione globale del paziente e del suo rischio cardiovascolare, dando priorità alla semplificazione terapeutica, alla personalizzazione della terapia con follow-up regolari e al monitoraggio domiciliare. In conclusione, l'integrazione di terapie innovative con strategie organizzative efficaci consente di tradurre le evidenze scientifiche in benefici concreti e sostenibili per i pazienti e per la società. ■

## Bibliografia

1. Farrar J, Frieden T. WHO global report on hypertension 2025. *Lancet*. 2025 Nov 15;406(10517):2318-2319. doi: 10.1016/S0140-6736(25)02208-1.
2. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024 Oct 7;45(38):3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178. Erratum in: *Eur Heart J*. 2025 Apr 7;46(14):1300. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf031. Erratum in: *Eur Heart J*. 2025 Dec 1;46(45):4949. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf659.
3. Kreutz R, Brunström M, Burnier M et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur J Intern Med*. 2024 Aug;126:1-15. doi: 10.1016/j.ejim.2024.05.033. Epub 2024 Jun 24.
4. Taddei S, Narkiewicz K, Bricout-Hennel S et al. Quadruple vs triple therapy for resistant hypertension: the QUADRO trial. *Eur Heart J*. 2026 Feb 11;ehag022. doi: 10.1093/eurheartj/ehag022.
5. Neha J Pagidipati: KARDIA-3: Zilebesiran as add-on therapy in adults with hypertension and established cardiovascular disease or at high cardiovascular risk presented during HOT LINE 4 on 30 August 2025 at 16:30 to 16:40 in Madrid (Main Auditorium). <https://www.escardio.org/news/press/press-releases/KARDIA-3-trial-examines-blood-pressure-lowering-effects-of-zilebesiran-in-hypertensive-patients-at-high-cardiovascular-risk/>
6. Zenith: Zilebesiran in Patients with Hypertension Not Adequately Controlled and with Either Established Cardiovascular Disease or High Risk for Cardiovascular Disease (ZENITH). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07181109?term=ZENITH&rank=1>
7. Flack JM, Azizi M, Brown JM et al. Efficacy and safety of baxdrostat in uncontrolled and resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2025 Oct 9;393(14):1363-1374. doi: 10.1056/NEJMoa2507109.
8. Schlaich MP, Bellet M, Weber MA et al. PRECISION investigators. Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Dec 3;400(10367):1927-1937. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02034-7.

## Conclusioni

### Armando Genazzani

Università di Torino, Presidente della Società Italiana di Farmacologia (SIF)

### Vincenzo Calderone

Università di Pisa, Direttore Responsabile di SIF Quaderni

La gestione dell'ipertensione in Italia si trova oggi in una fase di maturità e, allo stesso tempo, di incompiutezza. Di maturità, perché il quadro fisiopatologico della malattia è ben delineato, l'armamentario farmacologico è ampio e consolidato, e le linee guida hanno progressivamente chiarito target, sequenze terapeutiche, ruolo delle combinazioni e criteri di intensificazione. Di incompiutezza, perché a tale maturazione non corrisponde ancora, in misura soddisfacente, un controllo pressorio stabilmente efficace nella pratica clinica ordinaria. Il problema, dunque, non riguarda tanto la disponibilità delle conoscenze, quanto la loro traduzione nella pratica e la tenuta dei percorsi assistenziali lungo la cronicità.

È precisamente in questo scarto fra efficacia attesa ed *effectiveness* osservabile che si collocano le sfide dei prossimi anni. Per lungo tempo l'ipertensione è stata considerata una patologia comune, di diagnosi relativamente agevole, trattabile con numerose classi farmacologiche e quindi teoricamente ben governabile. Oggi appare sempre più chiaro quanto questa rappresentazione, pur non priva di fondamento, sia riduttiva. L'ipertensione è infatti una condizione cronica ad alta prevalenza e ad elevata complessità clinico-organizzativa, nella quale il successo terapeutico dipende dalla capacità di tenere insieme stratificazione del rischio, appropriatezza decisionale, tempestività dell'intervento, continuità assistenziale, aderenza e semplificazione del regime. Quando anche una sola di queste componenti si indebolisce, il controllo pressorio perde stabilità e il rischio residuo tende nuovamente ad ampliarsi.

Una prima priorità riguarda il superamento dell'inerzia terapeutica. La persistenza di valori subottimali per mesi o per anni, soprattutto nei pazienti ad alto rischio, non può più essere considerata un'area grigia "fisiologica". Il ritardo nell'*up-titration* o nell'aggiunta di una combinazione efficace prolunga infatti l'esposizione al rischio, favorisce la progressione del danno d'organo e aumenta la probabilità di eventi cardiovascolari, cerebrovascolari e renali. Questo aspetto assume un rilievo ancora maggiore nella popolazione anziana e nei pazienti con nefropatia cronica, diabete, pregresso evento cardiovascolare o profilo di rischio molto elevato, nei quali la rapidità del controllo costituisce un vero determinante prognostico. Il tempo terapeutico dovrebbe dunque essere considerato, a pieno titolo, un indicatore di qualità della cura.

Un secondo punto, strettamente connesso al precedente, riguarda la necessità di distinguere con maggiore accuratezza la vera ipertensione resistente dalla pseudo-resistenza. Letteratura e pratica clinica mostrano da tempo quanto spesso il mancato controllo, anche in presenza di triplice terapia, possa dipendere da misurazione non standardizzata, effetto camice bianco, aderenza incompleta o intermittente, schemi terapeutici non ottimizzati, titolazione insufficiente o mancata esclusione di cause secondarie. La gestione dell'ipertensione resistente dovrà quindi diventare più rigorosa sul piano fenotipico, attraverso il ricorso al monitoraggio pressorio *out-of-office*, la valutazione affidabile dell'aderenza, l'esclusione delle forme secondarie, l'uso appropriato del quarto farmaco e, nei casi selezionati, l'accesso a percorsi specialistici strutturati. In assenza di questa chiarificazione metodologica, il rischio è duplice: sovrastimare la resistenza vera e, insieme, sottoutilizzare gli strumenti realmente efficaci.

In questo quadro, l'aderenza terapeutica rappresenta probabilmente il tema più sottovalutato e, al tempo stesso, uno dei più decisivi. I dati discussi in questo numero mostrano con chiarezza che essa non può essere trattata come una variabile accessoria né come semplice riflesso del comportamento individuale del paziente. L'aderenza è parte integrante della valutazione di efficacia di una strategia terapeutica. Uno schema ad alta efficacia teorica, ma con bassa persistenza o eccessivo *pill burden*, può risultare nel mondo reale meno performante di una soluzione farmacologicamente equivalente ma meglio tollerata e più gestibile nel lungo periodo. Ne consegue che la prescrizione antipertensiva dovrebbe incorporare fin dall'inizio una valutazione di praticabilità terapeutica: numero di compresse, frequenza di somministrazione, interferenza con

la politerapia, tollerabilità, impatto sulla routine quotidiana, probabilità concreta di continuità.

È qui che la semplificazione terapeutica cessa di essere un criterio secondario e assume il profilo di un obiettivo clinico primario. Le combinazioni precostituite, e più in generale tutte le strategie capaci di ridurre la complessità prescrittiva, rispondono infatti a una razionalità insieme farmacologica, clinica ed economica. Non si tratta soltanto di facilitare l'assunzione del trattamento, ma di aumentare la probabilità che una terapia efficace venga realmente assunta, mantenuta e intensificata quando necessario. La *single-pill combination*, nelle sue diverse articolazioni, pur con i limiti legati alla sua intrinseca rigidità, è sostenuta da un corpus crescente di evidenze che ne documenta la superiorità rispetto alle combinazioni libere in termini di aderenza e persistenza, con ricadute favorevoli anche sul tempo al controllo e sugli esiti cardiovascolari. È quindi difficile immaginare che la futura gestione dell'ipertensione in Italia possa prescindere da una più ampia valorizzazione di questo paradigma prescrittivo.

Per le istituzioni e per il sistema sanitario, il nodo si presenta in forma diversa ma convergente: ridurre la variabilità ingiustificata dei percorsi di presa in carico. L'ipertensione continua a essere gestita, nel nostro Paese, entro contesti regionali e locali caratterizzati da significativa eterogeneità dei modelli organizzativi, dell'intensità del follow-up, dell'accesso ai percorsi specialistici, del grado di integrazione tra ospedale e territorio e della capacità di utilizzare dati prescrittivi e indicatori di performance. In una patologia che coinvolge milioni di cittadini e incide direttamente su eventi, ricoveri e mortalità, tale variabilità non rappresenta un semplice dato amministrativo, ma un vero determinante di esiti. Le prospettive future richiedono pertanto percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali realmente operativi, sistemi di audit e feedback, interoperabilità dei dati clinici e prescrittivi, strumenti di monitoraggio dell'aderenza e della persistenza, nonché una più chiara valorizzazione del ruolo della medicina generale e della farmacia territoriale come snodi attivi della continuità terapeutica.

La sostenibilità economica non coincide con la sola compressione della spesa farmaceutica. Le analisi indicano in modo convincente che il costo più gravoso per il SSN deriva dal mancato controllo pressorio: eventi prevenibili, ricoveri, progressione verso quadri clinici più complessi, incremento del fabbisogno assistenziale. Per questa ragione, aderenza, persistenza e semplificazione non costituiscono soltanto variabili di esito clinico, ma anche leve di governo del sistema. In una patologia ad alta prevalenza, una strategia terapeutica o organizzativa capace di ridurre anche solo in misura modesta la quota di pazienti non controllati può produrre un ritorno rilevante in termini di risorse evitate. La vera questione farmacoeconomica non è dunque il costo unitario della terapia appropriata, bensì la capacità del sistema di massimizzarne il valore d'uso.

In questa cornice si colloca il tema dell'innovazione incrementale che, nelle patologie croniche ad alta prevalenza, rappresenta spesso la modalità attraverso cui il progresso farmacologico diventa concretamente misurabile sugli esiti.

Il caso dell'ipertensione è, sotto questo profilo, particolarmente esemplare. Disponiamo di molecole efficaci, combinazioni validate, solide evidenze di *real-world effectiveness* e di una crescente integrazione tra dati clinici, amministrativi e farmacoeconomici. Ciò che spesso manca non è tanto l'elemento farmacologico in sé, quanto la capacità di rendere quel potenziale realmente spendibile nella quotidianità clinica. L'innovazione incrementale interviene precisamente in questo passaggio: rende più probabile che la scelta giusta sia assunta dal "paziente giusto", con la giusta continuità nel tempo.

Ciò non significa, naturalmente, contrapporre l'innovazione incrementale alla ricerca di nuove opzioni terapeutiche. La gestione futura dell'ipertensione, soprattutto nelle forme resistenti, richiederà anche l'apporto di farmaci fondati su meccanismi innovativi e su target fisiopatologici più selettivi (ad esempio l'inibizione dell'angiotensinogeno mediante siRNA o l'inibizione selettiva dell'aldosterone sintasi). Si tratta di linee di ricerca destinate verosimilmente a incidere soprattutto nei pazienti con ipertensione resistente, elevato rischio cardiovascolare e risposta non soddisfacente ai regimi convenzionali. Tuttavia, anche qualora tali approcci entrino stabilmente nella pratica, il loro impatto dipenderà dalla capacità del sistema di collocarli entro percorsi appropriati, verificarne la persistenza d'uso e integrarli in modelli di presa in carico coerenti.

È inoltre plausibile che la ricerca dei prossimi anni si orienti sempre più verso disegni di studio capaci di cogliere in modo più accurato non solo gli *endpoint* tradizionali, ma anche quelli in grado di descrivere la persistenza, il *patient-reported burden*, la *real-world adherence*, il rapporto tra semplificazione terapeutica ed esiti, l'effetto dei modelli organizzativi sul raggiungimento dei target, il valore economico associato alla continuità terapeutica.

Un ulteriore sviluppo riguarda il ruolo della digitalizzazione. Telemonitoraggio domiciliare, sistemi di supporto decisionale, *reminder* integrati, interazione sul fascicolo sanitario elettronico, analisi dei flussi prescrittivi e della dispensazione possono contribuire a individuare precocemente i pazienti a rischio di non aderenza o di mancato controllo. Anche qui, tuttavia, è opportuno evitare letture ingenuamente tecnologiche del problema. Gli strumenti digitali producono valore solo quando siano incorporati in modelli assistenziali chiari, con responsabilità definite e concreta capacità di intervento:

- a) per il clinico, ridurre il tempo al controllo, intensificare con maggiore tempestività, verificare sistematicamente l'aderenza, distinguere con più rigore la resistenza vera dalla pseudo-resistenza, utilizzare in modo più coerente combinazioni precostituite e strategie di semplificazione;
- b) per le istituzioni: ridurre l'eterogeneità dei percorsi, integrare i livelli assistenziali, misurare esiti e continuità terapeutica oltre i soli volumi prescrittivi, sostenere modelli organizzativi che valorizzino il territorio e il monitoraggio proattivo;
- c) per il sistema nel suo complesso: riconoscere che il controllo pressorio rappresenta un obiettivo di salute pubblica ad alta priorità, nel quale qualità clinica, farmacoeconomia e governo dei servizi devono necessariamente coincidere.

In conclusione, il futuro della gestione dell'ipertensione in Italia non dipenderà soltanto dall'arrivo di nuovi farmaci, né potrà essere affidato alla sola reiterazione delle raccomandazioni e delle linee guida. Dipenderà piuttosto dalla capacità di saldare con maggiore rigore farmacologia e organizzazione dei percorsi. In questa prospettiva, la ricerca farmacologica dovrà continuare a esplorare nuovi bersagli e nuovi strumenti per i fenotipi più complessi, ma dovrà farlo tenendo insieme, fin dall'origine, il tema della loro effettiva applicabilità. Parallelamente, l'innovazione incrementale dovrà essere riconosciuta per ciò che realmente è: non un'innovazione "di serie B", ma una delle forme più efficaci di saldatura fra valore farmacologico e valore d'uso attraverso cui il progresso terapeutico può tradursi, su larga scala, in controllo pressorio, riduzione del rischio e sostenibilità del sistema. ■





**SOCIETÀ ITALIANA  
DI FARMACOLOGIA**