

**LINEE GUIDA DELLA SOCIETÀ ITALIANA DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA (SIIA)
SULLA MISURAZIONE CONVENZIONALE E AUTOMATICA DELLA PRESSIONE
ARTERIOSA NELLO STUDIO MEDICO, A DOMICILIO E NELLE 24 ORE.**

Autori

- Gianfranco Parati (Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università di Milano-Bicocca e Divisione di Cardiologia, Ospedale San Luca, IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Milano)
- Stefano Omboni (Istituto Italiano di Telemedicina, Varese)
- Paolo Palatini (Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Padova, Padova)
- Damiano Rizzoni (Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Spedali Civili, Università di Brescia, Brescia)
- Grzegorz Bilo (Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università di Milano-Bicocca e Ospedale San Luca, IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Milano)
- Mariaconsuelo Valentini (Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università di Milano-Bicocca e Divisione di Cardiologia, Ospedale San Luca, IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Milano)
- Enrico Agabiti-Rosei (Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Spedali Civili, Università di Brescia, Brescia)
- Giuseppe Mancina (Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università di Milano-Bicocca, Monza, Milano)

Revisori

- Antonio Maria Agrati (Medicina II, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano)
- Guido Garavelli (Medicina Interna, Ospedale di Cremona)
- Dario Manfellotto (Medicina Interna, Ospedale Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma)
- Claudio Pini (Centro Ipertensione, Ospedale S. Anna, Como)

Pubbligate su Ipertensione e Prevenzione Cardiovascolare 2008;15:63-115

INDICE

INTRODUZIONE	4
PARTE 1. Aspetti generali della misurazione della PA	6
1.1 Accuratezza degli apparecchi per la misurazione della PA	6
1.2 Raccomandazioni pratiche per ottenere misurazioni accurate della PA.....	7
1.2.1 Rilassamento del paziente.....	8
1.2.2 Impatto emotivo della misurazione della PA effettuata da un medico (effetto camice bianco).....	8
1.2.3 Spiegazione della procedura e istruzioni al paziente	11
1.2.4 Raccomandazioni per l'osservatore	12
1.2.5 Posizione del paziente.....	12
1.2.6 Supporto per il braccio e posizione del braccio	12
1.2.7 Scelta del braccio	13
1.2.8 Il bracciale e la camera d'aria	14
1.3 Fattori individuali che influenzano la misurazione della PA	15
1.3.1 Bambini.....	15
1.3.2 Soggetti anziani.....	16
1.3.3 Soggetti obesi.....	17
1.3.4 Soggetti con aritmie	17
1.3.5 Donne in gravidanza	18
1.3.6 Pazienti in trattamento	18
1.3.7 PA sotto sforzo.....	18
PARTE 2. Misurazione della PA nello studio medico con metodo convenzionale auscultatorio o con strumenti automatici o semiautomatici	20
2.1 Problemi correlati all'osservatore	20
2.2 Sfigmomanometri.....	20
2.2.1 Tossicità da mercurio	22
2.2.2 Manometri aneroidi.....	23
2.2.3 Alternative allo sfigmomanometro a mercurio	23
2.2.3.1 Strumenti non automatici	23
2.2.3.2 Strumenti automatici o semiautomatici	24
2.3 Addestramento degli osservatori	25
2.4 Posizione del manometro.....	25
2.5 Applicazione del bracciale	25
2.6 Misurazione palpatoria	25
2.7 Procedura di misurazione.....	26
2.7.1 Fenomeni auscultatori.....	26
2.7.2 Identificazione della PA diastolica	27
2.7.3 Numero di misurazioni	27
2.8 Registrazione della PA	28
PARTE 3. Misurazione della PA al di fuori dello studio medico con strumenti automatici o semi-automatici	29
3.1 Scelta e validazione dello strumento	29
3.1.1 Strumenti da polso o da braccio.....	31
3.2 Requisiti o problemi tecnici, gestione dei dati, analisi statistica.....	32
3.2.1 Problemi tecnici	32
3.2.1.1 Controindicazioni assolute al monitoraggio automatico della PA.....	32
3.2.1.2 Controindicazioni relative al monitoraggio automatico della PA.....	33
3.2.1.3 Possibili fonti di misurazioni artefattuali.....	34
3.2.2 Gestione dei dati ed analisi statistica	35
3.2.2.1 Editing dei dati	35

3.2.2.2	Requisiti minimi per l'analisi statistica	37
3.2.2.3	Analisi delle misurazioni ambulatorie della PA	37
3.2.2.4	Valutazione degli effetti della terapia antipertensiva	40
3.2.2.5	Analisi delle registrazioni domiciliari della PA	43
3.3	<i>Indicazioni e standard per un uso appropriato</i>	44
3.3.1	Monitoraggio ambulatorio della PA	44
3.3.1.1	Applicazione dello strumento al paziente	45
3.3.1.2	Frequenza delle misurazioni	45
3.3.1.3	Momento di inizio	46
3.3.1.4	Accuratezza dei valori di PA in un determinato soggetto	46
3.3.1.5	Istruzioni al paziente	47
3.3.2	Automisurazione domiciliare della PA	48
3.3.2.1	Utilizzo in medicina generale	49
3.3.2.2	Frequenza e tempistica dell'automisurazione della PA	49
3.3.2.3	Fattori che influenzano l'accuratezza dell'automisurazione della PA	50
3.4	<i>Limiti di normalità</i>	51
3.4.1	Monitoraggio ambulatorio della PA	51
3.4.2	Automisurazione della PA	52
3.5	<i>Applicazione negli studi di popolazione</i>	53
3.5.1	Vantaggi del monitoraggio ambulatorio della PA	53
3.5.2	PA misurata secondo il metodo convenzionale e con il monitoraggio ambulatorio in analisi trasversali	54
3.5.3	Variazioni circadiane della PA	56
3.5.4	Variabilità della PA	57
3.5.5	Il monitoraggio ambulatorio della PA per l'identificazione dell'ipertensione mascherata	58
3.5.6	Il controllo della PA nella popolazione ipertesa	60
3.5.7	Frequenza cardiaca ambulatoria e domiciliare	61
3.5.8	Vantaggi e limiti del monitoraggio ambulatorio della PA in studi di popolazione	62
3.6	<i>Indicazioni cliniche e utilizzo clinico</i>	64
3.6.1	Indicazioni cliniche al monitoraggio ambulatorio della PA	65
3.6.1.1	Pazienti con sospetta ipertensione da camice bianco	65
3.6.1.2	Effetto camice bianco	69
3.6.1.3	Ipertensione mascherata	69
3.6.1.4	Ipertensione resistente	71
3.6.1.5	Pazienti anziani in cui si deve prendere in considerazione il trattamento	71
3.6.1.6	Sospetta ipertensione notturna	71
3.6.1.7	Gravidanza	72
3.6.1.8	Diabete	72
3.6.1.9	Ipotensione accertata con il monitoraggio ambulatorio	72
3.6.2	Indicazioni cliniche all'automisurazione della PA	73
3.6.2.1	Ipertensione da camice bianco	73
3.6.2.2	Anziani	74
3.6.2.3	Gravidanza	74
3.6.2.4	Diabete	74
3.6.2.5	Ipertensione resistente	74
3.6.2.6	Miglioramento della compliance al trattamento	75
3.6.2.7	Predizione di eventi	75
3.7	<i>Valutazione del trattamento</i>	75
3.7.1	Monitoraggio ambulatorio della PA	75
3.7.2	Automisurazione della PA	76
3.8	<i>Telemonitoraggio della PA</i>	77
3.9	<i>L'automisurazione della PA: istruzioni per utenti o pazienti</i>	80

INTRODUZIONE

Una misurazione accurata della pressione arteriosa (PA) è un prerequisito essenziale per una gestione appropriata dell'ipertensione, indipendentemente dalla tecnica impiegata. Tuttavia, diversi problemi possono influire sulle varie tecniche di misurazione. Sebbene l'approccio convenzionale di Riva-Rocci-Korotkoff rappresenti ancora la pietra miliare della gestione diagnostica e terapeutica dell'ipertensione arteriosa, nel corso degli anni sono sorte diverse perplessità circa la sua capacità di riflettere in modo accurato e affidabile il carico pressorio esercitato sul sistema cardiovascolare dei singoli pazienti (Tabella 1) [1].

Tabella 1. Motivi di inadeguatezza della misurazione tradizionale della PA [1].

-
- Limitata accuratezza della stima della PA diastolica (evento non raro nei soggetti obesi, anziani, ecc.)
 - Frazione microscopica dei valori pressori delle 24 ore
 - Reazione di allarme:
 - Sovrastima della pressione arteriosa iniziale
 - Sottostima dell'effetto del trattamento
 - PA altamente variabile
-

Tutto questo ha condotto non solo a raccomandazioni dettagliate su come fare un miglior uso di questo rispettabile approccio, ma anche allo sviluppo di nuove tecniche per una misurazione automatica della PA. Queste tecniche possono risolvere i problemi generati dal cosiddetto “effetto camice bianco” e possono anche consentire di ottenere profili pressori in una data condizione piuttosto che affidarsi a misurazioni isolate in circostanze che possono di per sé influenzare il livello di PA registrata. Tra queste tecniche sono comprese quelle per l'automisurazione della PA (Self Blood Pressure Measurement, SBPM) a casa o sul posto di lavoro e per il monitoraggio ambulatorio della PA (Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM) mediante strumenti automatici. L'uso di questi diversi approcci può in effetti condurre a una migliore valutazione dei livelli “reali” della PA del paziente, purché si adotti il metodo più appropriato ad una data condizione e l'approccio selezionato sia implementato con la necessaria attenzione metodologica. Questo documento è il risultato di una attività coordinata tra membri del Gruppo di Studio sul Monitoraggio della Pressione Arteriosa della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa e si prefigge lo scopo di fornire ai medici e ai ricercatori le informazioni necessarie per una misurazione adeguata della PA in condizioni cliniche e sperimentali diverse, a prescindere dalla tecnica impiegata. Queste raccomandazioni si basano sia

sulle recenti indicazioni pubblicate dal Gruppo di Studio sul Monitoraggio della Pressione Arteriosa della European Society of Hypertension (ESH) [2] sia sull'esperienza raccolta da numerosi ricercatori italiani che sono impegnati nella ricerca su queste problematiche da decenni [3]. Questo articolo comprende tre sezioni principali:

La Parte 1 affronta numerosi aspetti generali della misurazione della PA, a prescindere dalla tecnica impiegata;

La parte 2 si concentra sulla misurazione della PA in ambulatorio, cioè sulla misurazione pressoria convenzionale secondo il metodo auscultatorio (Conventional Blood Pressure Measurement, CBPM) o sulla misurazione eseguita con apparecchi automatici o semiautomatici;

La Parte 3 affronta la misurazione della PA fuori del contesto dell'ambulatorio medico con apparecchi automatici o semiautomatici, considerando separatamente il suo impiego con il monitoraggio ambulatorio della PA nelle 24 ore e con l'automisurazione della PA.

PARTE 1. Aspetti generali della misurazione della PA

1.1 Accuratezza degli apparecchi per la misurazione della PA

Il primo importante passo quando si affronta la misurazione della PA è volto ad assicurarsi dell'affidabilità e della sicurezza nel tempo degli apparecchi per la misurazione della PA [4]. Questo comprende la manutenzione dei manometri a mercurio, la calibrazione e la manutenzione degli apparecchi aneroidi e l'identificazione e la selezione di apparecchi automatici accurati. La loro accuratezza deve essere testata e provata non solo basandosi sulle affermazioni dei produttori, ma attraverso studi di validazione indipendenti, i cui risultati siano stati pubblicati su riviste sottoposte alla revisione di esperti (*peer reviewed*) [5]. Gli Stati Europei sono obbligati per legge ad ottenere la certificazione CE sulla sicurezza e sui requisiti minimi di precisione per gli apparecchi per la misurazione della pressione [6-8]. Tuttavia, tutto questo indica solo una specie di convalida "tecnica" e non se ne possono trarre conclusioni su una convalida "clinica". In effetti, l'Unione Europea raccomanda una valutazione clinica indipendente degli apparecchi per la misurazione della PA in base a protocolli internazionalmente riconosciuti [9-12]. Tuttavia, almeno fino al momento attuale, tale convalida non è un requisito obbligatorio. Pertanto la convalida degli apparecchi per la misurazione della PA deve seguire i protocolli proposti da associazioni ad hoc riconosciute internazionalmente. Una di esse è l'Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI), che nel 1987 ha pubblicato lo standard per la valutazione di sfigmomanometri automatici e aneroidi, tra cui un protocollo per la valutazione dell'accuratezza degli apparecchi [13]. Nel 1990, a queste raccomandazioni ha fatto seguito il protocollo della British Hypertension Society (BHS) [14]. Gli standard e le raccomandazioni di questi protocolli sono stati aggiornati nel 1993 [9-10]. Questi due protocolli, che sono stati sinora usati per valutare un numero considerevole di apparecchi [5], sono caratterizzati da importanti differenze nelle loro raccomandazioni. Tuttavia essi hanno come obiettivo comune la standardizzazione di procedure di validazione, volte a stabilire standard minimi di precisione e prestazione e a facilitare i confronti tra gli apparecchi. Un limite comune a entrambi questi protocolli è la loro difficile applicazione ad una valutazione di routine degli apparecchi per la misurazione della PA. Nel tentativo di risolvere questo problema, il Gruppo di Studio sul Monitoraggio della Pressione Arteriosa dell'ESH ha recentemente pubblicato un protocollo

semplificato per facilitare il processo di valutazione [11]. Un elenco degli apparecchi per la misurazione della PA che sono stati oggetto di validazione è stata pubblicata e aggiornata nel corso degli anni [5,15,16]. Tutte queste rassegne, tuttavia, sono presto state superate. È per questo motivo che in questa monografia non vi è nessun elenco di apparecchi validati. Queste informazioni possono essere ottenute da siti web come quelli dell'ESH [17] o della BHS [18] o dal sito web approvato dalla Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (www.pressionearteriosa.net) [19] o dallo European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring (www.dableducational.org) [20], entrambi contenenti informazioni più recenti. Un ulteriore sviluppo in questo settore è rappresentato dalla recente proposta di una validazione integrata di apparecchi automatici che comprenda non solo la valutazione della loro accuratezza, ma anche la valutazione della loro praticità e applicabilità nella vita quotidiana [21]

1.2 Raccomandazioni pratiche per ottenere misurazioni accurate della PA

La difficoltà di ottenere misurazioni accurate della PA dipende non solo dalle specifiche di accuratezza degli apparecchi selezionati, ma anche dalle caratteristiche del segnale della PA. In effetti, la PA è un parametro emodinamico estremamente variabile che può essere influenzato da numerosi fattori fisici, psicologici e ambientali che influiscono su di essa durante il giorno [4,22-25]. Il non tenere conto di queste diverse influenze che agiscono sulla PA può determinare diagnosi errate e una gestione inadeguata dell'ipertensione [26-29].

Tra le raccomandazioni ritenute in genere atte ad assicurare le migliori condizioni possibili per la misurazione della PA si annoverano quelle riepilogate nella Tabella 2.

Tabella 2. Condizioni per una misurazione ottimale della PA

-
- Fornire al paziente una spiegazione completa della procedura e istruzioni appropriate
 - Atteggiamento corretto del paziente e dell'osservatore
 - Posizione corretta del paziente
 - Supporto per il braccio
 - Posizionamento del braccio all'altezza del cuore
 - Scelta adeguata del braccio
 - Scelta di un bracciale e di una camera d'aria di dimensioni adeguate
-

1.2.1 Rilassamento del paziente

Prima di misurare la PA, occorre permettere al paziente di rimanere a riposo per un breve periodo (almeno 5 minuti) in un ambiente tranquillo a una temperatura confortevole. Qualunque motivo impedisca di rispettare questa esigenza deve essere annotato insieme con la misurazione della PA che è stata ottenuta. Inoltre, si deve avvisare il paziente di non parlare prima e durante la misurazione e di non tenere le gambe accavallate (Tabella 3).

Tabella 3. Atteggiamento corretto del paziente per la misurazione della PA

-
- Misurare la PA in un ambiente tranquillo
 - Il paziente deve rimanere a riposo per almeno 5 minuti prima della misurazione
 - Il paziente deve evitare di parlare prima e durante la misurazione della PA
 - Il paziente non deve accavallare le gambe
-

1.2.2 Impatto emotivo della misurazione della PA effettuata da un medico (effetto camice bianco)

E' noto da decenni che la misurazione della PA da parte di un medico induce una reazione pressoria nel paziente. Il verificarsi di un aumento transitorio della PA durante le misurazioni sfigmomanometriche in ambiente clinico è stata per la prima volta descritta nel 1897 da Scipione Riva-Rocci ["...la semplice applicazione dello strumento (lo sfigmomanometro) può causare un rialzo temporaneo della PA. È di conseguenza necessario non effettuare una sola misurazione, ma diverse, una successiva all'altra, per esempio 3 in tre minuti o 5 in cinque minuti, finché non si ottiene una pressione media costante..."] [30]. Tuttavia, l'importanza quantitativa di questo fenomeno non è stata pienamente riconosciuta fino all'inizio degli anni 80 del secolo scorso, quando, con l'avvento delle tecniche di monitoraggio ambulatorio intra-arteriose, è divenuta possibile la valutazione precisa delle variazioni dinamiche della PA, che si verificano in diverse condizioni comportamentali. Uno dei primi tentativi di descrivere quantitativamente l'effetto pressorio della visita medica è stato fatto nel 1983 da Mancina et al. usando il sistema Oxford di misurazione ambulatoria intra-arteriosa della pressione [25,31]. Essi osservarono che l'aumento della PA associato a questo fenomeno i) si rende evidente sin dall'inizio della visita medica, spesso prima dell'effettiva

misurazione della PA con il bracciale, ii) persiste per circa 10-15 minuti (ovvero per la durata della visita medica) e iii) si accompagna ad un aumento parallelo della frequenza cardiaca [25,32-36]. Questa osservazione è stata interpretata come il risultato emodinamico di una reazione di allarme da parte del paziente nei confronti dell'esame medico, una reazione che più tardi è stata denominata "effetto camice bianco" [34]. La potenziale importanza clinica di questo fenomeno è stata accentuata dall'osservazione che i) esso è di ampiezza considerevole, poiché l'aumento massimo della PA sistolica e diastolica intra-arteriosa osservato nei primi 2-4 minuti della visita medica è in media di 27/14 mm Hg [25,36], ii) la sua entità mostra ampie differenze interindividuali [25,36], rendendolo difficilmente prevedibile nel singolo paziente, iii) non si attenua facilmente nel tempo: tale aumento è infatti risultato di ampiezza paragonabile in occasione di quattro visite consecutive (effettuate sempre dallo stesso medico) ripetute nell'arco di un periodo di registrazione della PA intra-arteriosa di 48 ore [36].

Tuttavia, le tecniche invasive utilizzate negli studi pionieristici condotti su questa problematica non sono applicabili, per ovvie ragioni pratiche, a studi clinici che includano ampi gruppi di pazienti. Di conseguenza, per la quantificazione di questo fenomeno, sono state proposte soluzioni non invasive "sostitutive" più facilmente applicabili sia alla ricerca epidemiologica sia in ambito clinico. L'introduzione di tecniche automatiche intermittenti e non invasive di monitoraggio della PA ha reso in effetti possibile acquisire, al di fuori dello studio medico, valori della PA che non subiscono quindi l'influenza delle condizioni stressanti associate alla misurazione in ambiente clinico [35]. Questo fatto ha portato a ritenere che la differenza tra i valori pressori rilevati nello studio medico e i valori medi derivanti dal monitoraggio pressorio ambulatorio o domiciliare potesse consentire una valutazione più facile, ancorché indiretta, dell'"effetto camice bianco" [34]. In base a questi presupposti, anche se con un limitato supporto sperimentale, la condizione caratterizzata da una PA persistentemente elevata in ambiente medico e una PA persistentemente normale al di fuori di esso, è stata considerata un riflesso del perdurare nel tempo di una reazione di allarme alla visita medica, responsabile del ripetuto riscontro di valori pressori elevati in ambiente medico a fronte di livelli normali diurni rilevati con il sistema ambulatorio o a domicilio. Su questa base, tale condizione è denominata comunemente "ipertensione da camice bianco" [37-39].

Nonostante la sua diffusione come l'approccio più popolare per quantificare indirettamente l'“effetto camice bianco” e il fenomeno dell'“ipertensione da camice bianco” [39], in passato non sono mai state fornite evidenze convincenti, né attualmente ve ne sono, che la differenza osservata tra i valori pressori acquisiti durante una visita medica e quelli acquisiti nella registrazione ambulatoria rifletta il reale aumento della PA indotto dall'ambiente medico. Al contrario, i dati recentemente ottenuti mediante l'impiego durante la visita medica di tecniche per il monitoraggio continuo non invasivo della PA, con l'uso di piccoli manicotti applicati ad un dito della mano [4,36,40], medica sono a sostegno della conclusione opposta. Infatti, in due lavori di Lantelme et al. [36] e di Parati et al. [37] è stato evidenziato che la differenza tra la PA clinica e la PA diurna media rilevata con misurazione ambulatoria non presenta nessuna o solo una trascurabile correlazione con l'entità del reale "effetto camice bianco", come valutato direttamente da questo approccio. Alle stesse conclusioni è giunto uno studio di Palatini et al. [33]. I risultati di questi studi quindi non sostengono l'uso della differenza tra la misurazione in ambiente clinico e la media dei valori di PA monitorati nelle ore diurne come un indice quantitativo affidabile dell'“effetto camice bianco”. I motivi per la discrepanza tra queste misure dirette e surrogate dell'effetto camice bianco sono probabilmente molteplici e, almeno in parte, dipendono certamente dai tipi diversi di misurazione della PA da cui derivano. In caso di valutazione diretta, la reattività della PA al medico è quantificata in modo preciso sia nelle dimensioni che nella durata, prendendo come riferimento i livelli pressori registrati in condizioni di riposo standardizzate che precedono la visita medica. Nel caso dell'approccio surrogato basato sulla differenza tra PA in ambiente clinico e PA media delle ore diurne, si devono affrontare importanti problemi metodologici. Da un lato, la PA in ambiente clinico è quantificata a partire dalla media di un limitato numero di misurazioni (di solito da 1 a 3), con il rischio di una scarsa riproducibilità dei valori così ottenuti. D'altro canto, la media della PA delle ore diurne può difficilmente essere considerata un livello di “riferimento” affidabile che esprima la PA caratteristica di un soggetto, poiché comprende gli effetti su di essa di variabili gradi di attività fisica e di molteplici e diverse condizioni stressanti che si presentano durante il giorno in modo diverso in giorni diversi. La scelta della PA diurna come livello di riferimento per calcolare l'effetto camice bianco è ulteriormente indebolita dalla possibilità che (si veda più avanti) i soggetti iperreattivi alla visita medica possano esserlo anche allo stress della vita quotidiana; ciò può determinare livelli pressori diurni più elevati e

pertanto portare, in disaccordo con i presupposti che sostengono l'adozione di questo metodo surrogato, a una differenza più piccola, invece che più ampia, tra la PA in ambiente clinico e la PA media delle ore diurne. L'uso della differenza tra la PA in ambiente clinico e quella a domicilio potrebbe non presentare i problemi precedentemente menzionati, ma deve affrontare altre difficoltà metodologiche, quali il numero di registrazioni domiciliari che deve essere preso in considerazione, la precisione degli apparecchi domestici per la misurazione della pressione e l'affidabilità del paziente nel riferire i valori misurati. Questo è il motivo per cui anche la rilevanza pratica dell'approccio surrogato necessita di essere ulteriormente studiata [37].

L'aumento della PA scatenato dalla visita medica [4,30-37] può essere considerato una reazione fisiologica, nota come reazione di "allarme", che si verifica comunemente in ambiente medico. Si può osservare sia nei soggetti normotesi che in quelli ipertesi [25]. Come menzionato in precedenza, l'effetto camice bianco non deve essere considerato come sinonimo di "ipertensione clinica isolata" o "ipertensione da camice bianco". Quest'ultimo termine si riferisce piuttosto alla coesistenza nello stesso soggetto di livelli pressori normali al di fuori dell'ambiente medico con valori pressori ricadenti nel range dell'ipertensione al momento della visita medica. [38,39]. L'importanza di questo fenomeno nella pratica clinica è legata al fatto che la sua presenza impone di non prendere con leggerezza la decisione se prescrivere o meno farmaci contro l'ipertensione sulla base di misurazioni influenzate da tale reazione di allarme.

1.2.3 Spiegazione della procedura e istruzioni al paziente

L'intera procedura della misurazione della PA deve essere adeguatamente spiegata, in base al presupposto che un'informazione adeguata può ridurre l'ansia del paziente e aiutare ad evitare la reazione da camice bianco. Inoltre, gli operatori sanitari devono invitare i pazienti a conoscere più a fondo i problemi legati all'ipertensione e alla misurazione della PA. Per i pazienti motivati dovrebbe essere disponibile del materiale illustrativo cartaceo o su DVD e si dovrebbero fornire informazioni sui siti web dedicati all'argomento (Tabella 4).

Tabella 4. Istruzioni per il paziente da parte del medico al fine di ottenere una misurazione affidabile della PA

-
- Spiegare approfonditamente le procedure per la misurazione della PA
 - Informare il paziente dell'impatto clinico di una elevata pressione arteriosa
 - Motivare il paziente con materiale illustrato cartaceo o DVD
-

1.2.4 Raccomandazioni per l'osservatore

La misurazione della PA non deve essere effettuata frettolosamente. L'osservatore non deve sgonfiare il bracciale troppo rapidamente; ciò può condurre a sottostimare la pressione sistolica e a sovrastimare quella diastolica. Per evitare di dimenticare i valori misurati, essi devono essere annotati subito dopo la misurazione della pressione (Tabella 5).

Tabella 5. Raccomandazioni per l'osservatore

-
- Il bracciale non deve essere sgonfiato troppo rapidamente (cioè non a velocità >2-3 mm Hg/sec)
 - I valori della PA devono essere registrati su carta subito dopo essere stati misurati
-

1.2.5 Posizione del paziente

Non è stato stabilito se la PA debba essere misurata in posizione supina o seduta. Di solito si osservano solo piccole differenze nella PA tra la posizione supina e quella seduta e per ragioni pratiche si deve preferire la posizione seduta. Soprattutto nei pazienti anziani e in quelli in trattamento la PA deve essere misurata anche in posizione eretta. Per quanto riguarda il tempo di riposo che deve precedere la misurazione, vi è un consenso generale sul fatto che 5 minuti di riposo debbano precedere i rilevamenti effettuati in posizione supina e seduta e 1 minuto debba intercorrere prima delle successive misurazioni in stazione eretta [26-29] (Tabella 6).

Tabella 6. Posizione del paziente

-
- Misurare la PA nella posizione seduta dopo 5 minuti di riposo
 - Misurare la PA anche dopo 1 minuto che il paziente ha assunto la posizione eretta
 - La misurazione in posizione eretta è particolarmente importante nell'anziano e nei pazienti in trattamento
-

1.2.6 Supporto per il braccio e posizione del braccio

Durante la misurazione della PA è essenziale che il braccio sia sorretto, soprattutto quando il soggetto è in posizione eretta. Ciò può avvenire se il braccio del soggetto è sostenuto dall'osservatore a livello del gomito [26-29]. Questa procedura evita al paziente di compiere un esercizio isometrico che può indurre un aumento della PA e della frequenza cardiaca, soprattutto nei pazienti ipertesi [41]. Inoltre, il braccio deve trovarsi a

livello del cuore: se è al di sotto si verifica una sovrastima della pressione sistolica e di quella diastolica, mentre se esso viene tenuto al di sopra, la pressione viene sottostimata. Fare attenzione a questi aspetti è particolarmente importante nelle posizioni seduta ed eretta, nelle quali è probabile che il braccio sia pendente al lato del soggetto. Tuttavia, anche con il paziente in posizione supina, se il braccio non è sostenuto all'altezza del cuore, può verificarsi un errore anche di 5 mm Hg per la pressione diastolica [26-29] (Tabella 7). Ai pazienti che eseguono l'automisurazione della PA, soprattutto quando usano apparecchi per la misurazione della pressione a livello del polso (si veda più avanti), si devono fornire le istruzioni necessarie ad evitare gli errori correlati a una posizione inappropriata del braccio.

Tabella 7. Supporto per il braccio e posizione del braccio

-
- Utilizzare un supporto per il braccio per evitare che il paziente compia un esercizio isometrico (soprattutto nella posizione eretta)
 - Il braccio deve essere in posizione orizzontale durante la misurazione
 - Il braccio deve essere tenuto all'altezza del cuore (questo è particolarmente importante per gli apparecchi che misurano la pressione a livello del polso)
-

1.2.7 Scelta del braccio

Alcuni studi che hanno valutato i risultati della misurazione simultanea della PA nelle due braccia, hanno dimostrato una differenza significativa tra i due lati [26,27], e questa differenza può variare nel tempo. Pertanto la differenza dei valori pressori tra le due braccia nell'arco di misurazioni consecutive può riflettere sia la variabilità della PA sia errori di misurazione. Di conseguenza, la misurazione ad entrambe le braccia deve essere eseguita alla visita iniziale e, se si riscontrano differenze consistenti superiori a 20 mmHg per la pressione sistolica o 10 mmHg per la pressione diastolica, il paziente deve essere sottoposto ad indagini per escludere una possibile arteriopatia, e si deve utilizzare in visite successive il braccio con la pressione più elevata [42] (Tabella 8).

Tabella 8. Scelta del braccio

-
- Nel corso della prima visita eseguire una misurazione della pressione su entrambe le braccia
 - Se la differenza di pressione tra le due braccia è >20 mm Hg per la pressione sistolica e >10 mm Hg per la pressione diastolica, scegliere il braccio con la PA più elevata.
-

1.2.8 Il bracciale e la camera d'aria

La camera d'aria gonfiabile in gomma deve essere lunga circa quanto la circonferenza del braccio e deve essere contenuta in una camicia di tela anelastica, la cui lunghezza deve estendersi oltre l'estremità della camera d'aria gonfiabile [27]. Per fissare il bracciale intorno al braccio, si usano comunemente delle strisce di velcro, che dovrebbero essere sostituite quando perdono aderenza. Un uso scorretto del bracciale può portare a misurazioni imprecise della PA e un bracciale con una camera d'aria di dimensioni inadeguate rispetto al braccio è un'importante fonte di errore (Tabella 9).

Tabella 9. Discrepanza tra dimensioni della camera d'aria e del braccio [27].

Di discrepanza	Conseguenza
Camera d'aria troppo piccola (sottodimensionamento)	<ul style="list-style-type: none"> • Sovrastima della PA • Range di errore 3,2/2,4-12/8 mm Hg (fino a 30 mmHg in soggetti obesi) • Più comune dell'uso di una camera d'aria sovra dimensionata
Camera d'aria troppo grande (sovradimensionamento)	<ul style="list-style-type: none"> • Sottostima dei valori pressori • Range di errore 10-30 mm Hg

L'uso di camere d'aria troppo strette o troppo corte (sottodimensionamento) porta a una sovrastima della PA, e pertanto a sovradiagnosticare l'ipertensione, un problema a cui spesso molti medici non prestano attenzione quando misurano la PA nei soggetti obesi. Al contrario, l'uso di camere d'aria troppo ampie o troppo lunghe (sovradimensionamento) può portare a una sottostima della PA, con la possibilità di diagnosticare come normotesi soggetti ipertesi [43].

Inoltre, va ricordato che, nel caso il paziente si faccia carico del gonfiaggio del bracciale (come può avvenire per l'automisurazione a domicilio, vedi successivamente), il gonfiaggio manuale del bracciale può causare un aumento transitorio, ma sostanziale (fino a 40 mm Hg) della PA sistolica, causato dall'esercizio muscolare correlato all'insufflazione del bracciale [44].

Per evitare le conseguenze dell'uso di bracciali di dimensioni sbagliate sono stati usati numerosi approcci nel corso degli anni. Sono state suggerite formule di correzione per aggiustare gli errori di misurazione, una procedura che ha lo svantaggio di complicare ulteriormente la misurazione della PA. Altri ricercatori hanno proposto la disponibilità di una serie di bracciali, così che l'utente dopo aver misurato la circonferenza del braccio possa scegliere il bracciale della dimensione appropriata. Questa necessità è di solito trascurata nella

pratica clinica. Tuttavia, in ogni studio medico devono essere disponibili almeno bracciali per braccia di dimensioni piccole, normali e grandi. Secondo la BHS [26] devono essere disponibili un bracciale standard con una camera d'aria che misuri 12x26 cm per le braccia della maggioranza degli adulti, un bracciale grande con una camera d'aria di 12x40 cm per gli obesi e un bracciale piccolo con una camera d'aria di 12x18 cm per gli adulti magri e i bambini. Diversamente dalla BHS, l'American Heart Association raccomanda quattro bracciali [45]: un bracciale piccolo per adulto con camera d'aria che misura 10x24 cm per braccia con circonferenza di 22-26 cm, un bracciale standard per adulto con camera d'aria di 13x30 cm per braccia con circonferenza di 27-34 cm, un bracciale grande per adulto con camera d'aria di 16x38 cm per braccia con circonferenza di 35-44 cm e un bracciale da coscia per adulto (o cosciale) con camera d'aria di 20x42 cm per braccia con circonferenza di 45-52 cm. Più recentemente, si sono resi disponibili bracciali che contengono camere d'aria di varie dimensioni. Uno di questi modelli (Tricuff, Pressure Group AB & CoKB, AJ Medical HB, Sweden) permette all'utente di scegliere la camera d'aria più adatta per il braccio in cui si misura la pressione. Tuttavia, questo modello non ha trovato ampia diffusione a causa della rigidità del bracciale e del suo costo elevato. Un bracciale regolabile che può circondare braccia di adulto di tutte le dimensioni è stato progettato da una società britannica [4] ma non vi è ancora un'esperienza sufficiente per raccomandarne l'uso.

1.3 Fattori individuali che influenzano la misurazione della PA

In certi gruppi di soggetti la misurazione della PA può trovarsi di fronte a problemi specifici, dovuti all'età, alla costituzione fisica o ad alterazioni emodinamiche. Questo vale soprattutto nel caso di bambini, anziani, soggetti obesi, donne gravide con o senza pre-eclampsia e pazienti che assumono farmaci antipertensivi.

1.3.1 Bambini

Gli operatori sanitari devono essere a conoscenza del fatto che la variabilità della PA è maggiore nei bambini che negli adulti. Nei bambini, si preferisce la pressione sistolica a quella diastolica a causa di una maggiore accuratezza e riproducibilità. Il problema principale, tuttavia, sono le dimensioni del bracciale. Sono necessari tre bracciali con camere d'aria che misurano 4 x 13 cm, 8 x 18 cm e la misura per l'adulto di 12 x 26 cm per coprire tutte le dimensioni delle braccia. Si deve usare il bracciale più ampio compatibile con il

paziente. La misurazione della PA è particolarmente difficile nei bambini più piccoli di un anno poiché i toni di Korotkoff non sono identificabili in modo affidabile. Questo problema si può incontrare anche nei bambini al di sotto dei 5 anni. In tali casi, si deve utilizzare l'ecografia Doppler o l'oscillometria [46]. Ottenere delle condizioni emodinamiche stabili è ovviamente più difficile nei bambini che negli adulti. È arduo ottenere un adeguato periodo di riposo nei bambini. Per tali problemi, la PA di un bambino deve essere valutata con un numero di misurazioni abbastanza grande, ottenute in visite separate. Le dimensioni corporee sono la determinante più importante della PA nell'infanzia e nell'adolescenza, e l'US National High Blood Pressure Education Group on Hypertension Control in Children and Adolescents fornisce dei valori di riferimento correlati sia all'altezza che all'età [47]. Valori di riferimento sono disponibili anche per la popolazione italiana [48].

1.3.2 Soggetti anziani

Nei soggetti anziani possono spesso essere osservate oscillazioni frequenti e brusche della PA che possono influire sull'accuratezza delle tecniche di misurazione. La variabilità della PA è più frequente in condizioni cliniche come disautonomia o ipertensione sistolica isolata. Quest'ultima condizione è la forma più comune di ipertensione nell'anziano, ed i risultati di diversi studi hanno dimostrato che, negli anziani, la PA sistolica misurata nello studio medico può essere in media 20 mm Hg superiore alla PA diurna misurata con monitoraggio ambulatorio, con sovrastima della vera ipertensione sistolica [49]. Nella disautonomia abitualmente si verificano episodi ipotensivi intramezzati da picchi ipertensivi ed alterazione del profilo delle 24 ore. Questa condizione è difficile da affrontare, perché il trattamento antipertensivo può esacerbare i periodi di ipotensione [50]. Pertanto la terapia antipertensiva deve essere individualizzata sulla base dei risultati del monitoraggio ambulatorio della PA. Anche una lieve ipotensione posturale e postprandiale, senza altri segni clinici di disfunzione autonoma, è comune nell'anziano [50]. Poiché spesso coesiste con un aumento della PA in posizione supina, è imperativa nell'anziano una valutazione approfondita della PA in tutte le posizioni, e devono essere valutati attentamente gli effetti sulla PA di farmaci come alfa-bloccanti, diuretici ed anche farmaci non cardiovascolari. Come affermato in precedenza, la differenza fra la misurazione ambulatoria o domiciliare della PA e quella effettuata nello studio medico è maggiore nel

soggetto anziano, il che porta ad un elevato tasso di ipertensione da camice bianco in questo gruppo (si veda la Parte 3). Pertanto, spesso è necessario misurare la PA al di fuori dello studio medico in questo gruppo di pazienti. L'irrigidimento delle arterie può portare a misurazioni inaccurate della PA nell'anziano, e causare la cosiddetta pseudo-ipertensione che può essere rilevata attraverso la misurazione diretta della PA [51]. Quando si sospetta una pseudo-ipertensione, si deve prendere in considerazione l'invio ad un centro specialistico cardiovascolare.

1.3.3 Soggetti obesi

L'obesità è frequente nei pazienti con ipertensione, e può portare a misurazioni inaccurate della PA. Il rischio di tale inaccuratezza è maggiore quando l'obesità è associata a età infantile, giovanile o avanzata, diabete e gravidanza. A questo proposito, non è ben noto se l'accuratezza delle misurazioni differisca fra i metodi oscillometrici e auscultatori in quest'ultima popolazione.

1.3.4 Soggetti con aritmie

Le modificazioni della gittata sistolica che si accompagnano alle aritmie cardiache rendono difficile misurare la PA in questa condizione. Gli apparecchi automatizzati variano notevolmente nella loro capacità di rilevare correttamente la PA nei pazienti con aritmie, e gli strumenti devono essere validati indipendentemente nei pazienti con aritmie [52]. La misurazione della PA è particolarmente difficile nella fibrillazione atriale, ed in questa condizione si può ottenere soltanto una stima approssimativa della PA. Si devono ottenere diverse misurazioni, facendone poi una media per superare la variabilità da battito a battito. Il metodo oscillometrico per determinare la PA fa assegnamento su un profilo uniforme di onde successive di pressione, e pertanto questa tecnica non è sempre in grado di misurare la PA nei pazienti con fibrillazione atriale. La velocità di sgonfiaggio non deve essere superiore a 2 mm Hg per battito cardiaco. Lo stesso problema si applica alle bradiaritmie, in quanto uno sgonfiaggio troppo rapido porterebbe ad una sottostima della pressione sistolica ed una sovrastima della diastolica.

1.3.5 Donne in gravidanza

Si deve prestare attenzione quando si misura la PA in gravidanza, in quanto le misurazioni della PA presentano alcuni problemi particolari[53] in questo contesto, con importanti implicazioni per la gestione della paziente (si veda anche la Parte 3). Un problema controverso riguarda il fatto se si debba utilizzare il quarto o il quinto tono per identificare la PA diastolica. Al giorno d'oggi, esiste un consenso generale che si debba prendere in considerazione la scomparsa dei toni (quinta fase), tranne quando i toni persistono fino allo zero, caso in cui si dovrebbe utilizzare l'attenuazione del suono [54,55]. Si raccomanda comunque spesso di riportare sulle schede delle pazienti i valori di PA diastolica ottenuti in corrispondenza sia del quarto che del quinto tono di Korotkoff.

1.3.6 Pazienti in trattamento

Benché ci si attenda che i farmaci antipertensivi ad azione prolungata producano effetti di abbassamento omogeneo della PA per tutte le 24 ore, possono verificarsi modificazioni dell'effetto sulla PA nel tempo, specialmente con i farmaci a più breve durata d'azione. Per questo motivo, nei pazienti che ricevono un trattamento con farmaci antipertensivi, il momento in cui si misura la pressione può essere importante per determinare il reale controllo della PA, e possono essere necessarie diverse misurazioni, specie in pazienti in terapia con più farmaci.

1.3.7 PA sotto sforzo

È dibattuto se la PA sotto sforzo fornisca informazioni prognostiche più importanti rispetto alla PA a riposo. Attualmente, vi sono evidenze che una risposta pressoria esagerata alla prova da sforzo può essere predittiva di futura ipertensione [56-58], ipertrofia ventricolare sinistra [59] e mortalità per infarto del miocardio [60]. Durante un esercizio incrementale, la PA sistolica aumenta progressivamente in conseguenza dell'aumento della gittata cardiaca, mentre la pressione diastolica si modifica poco. Benché siano stati definiti i valori normali di PA sistolica massima a seconda dell'età [61], non è noto se tali valori siano significativi dal punto di vista clinico. Inoltre, questi limiti non tengono conto del fatto che anche la PA a riposo aumenta con l'età. È stato proposto un limite superiore, indipendente dall'età, di 180 mm Hg per la pressione sistolica con uno

sforzo da 100 W in un test standard al cicloergometro [62]. La mancanza di limiti di normalità ampiamente accettati ed i costi correlati all'ergometria standard rendono difficile utilizzare questa procedura nella pratica clinica di routine. Un altro motivo di preoccupazione è che valori di PA diastolica affidabili possono essere difficili da ottenere durante la prova da sforzo con una sfigmomanometria standard. Poiché i dati prognostici sono principalmente disponibili per la PA sistolica durante lo sforzo, parrebbe ragionevole usare solo i valori sistolici nella pratica clinica. Anche il tipo di ergometro e di protocollo di esercizio possono influenzare i risultati, e questo consiglia la standardizzazione delle prove da sforzo almeno per la valutazione del paziente iperteso. Benché la determinazione della PA sotto sforzo non sia giustificata nella pratica clinica di routine ogniqualvolta si osservi un'esagerata risposta della PA all'esercizio fisico in pazienti normotesi o ipertesi, quest'ultima non deve essere ignorata, e tale informazione deve essere inclusa nella valutazione generale del soggetto iperteso.

PARTE 2. Misurazione della PA nello studio medico con metodo convenzionale auscultatorio o con strumenti automatici o semiautomatici

2.1 *Problemi correlati all'osservatore*

I risultati della misurazione sfigmomanometrica auscultatoria standard dipendono in gran parte dall'accurata identificazione ed interpretazione dei toni di Korotkoff o dell'onda pulsatile da parte dell'operatore [63]. Gli errori nella misurazione possono verificarsi in differenti momenti dell'interazione osservatore/dispositivo, ma l'anello più debole della catena è l'osservatore.

Gli errori più comuni correlati all'osservatore sono [64]: i) sistematica incapacità di eseguire misurazioni corrette; ii) "digit preference" (preferenza per una cifra) ed arrotondamento il più delle volte alla decina; iii) errori sistematici o bias legati all'osservatore, basati sulla nozione preconcepita di quale dovrebbe essere la pressione nel soggetto che si sta esaminando (Tabella 10).

L'errore sistematico dell'osservatore è spesso dovuto alla scarsa conoscenza delle raccomandazioni per la misurazione [65,66], poiché le istruzioni al personale sanitario sono spesso superficiali. Questo problema non deve essere trascurato nella pratica clinica, e le procedure di addestramento devono comprendere la lettura di raccomandazioni pubblicate e l'addestramento diretto sulla tecnica di misurazione utilizzando uno stetoscopio binaurale o multiaurale. Può risultare utile l'uso di filmati contenenti istruzioni accompagnate da esempi di come debba essere misurata la PA [26-29]. A questo proposito, la Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa ha recentemente prodotto un DVD didattico per operatori sanitari e pazienti [67].

Tabella 10. Problemi correlati all'osservatore

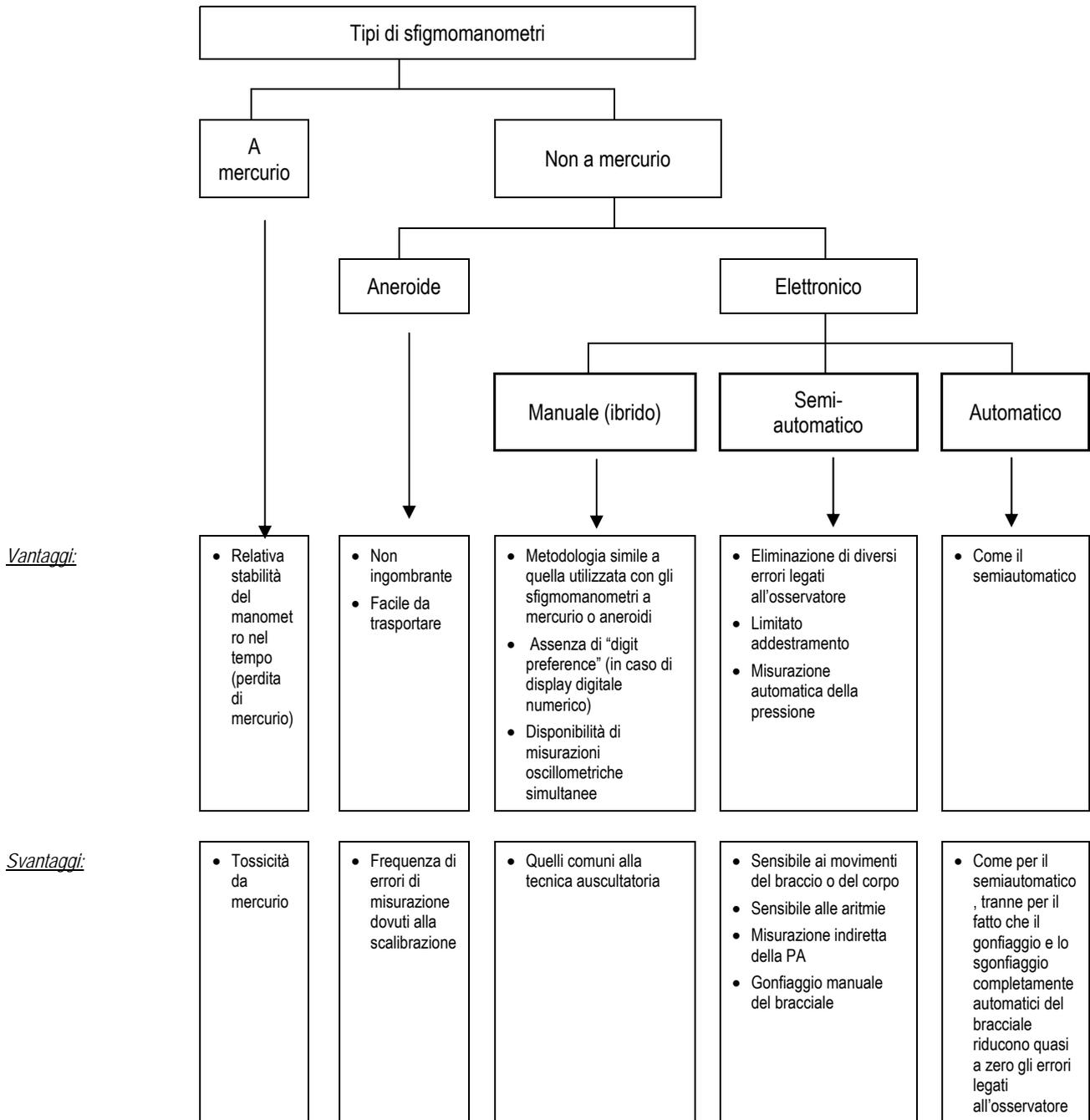
-
- Incapacità sistematica ad eseguire una misurazione corretta
 - Arrotondamento delle misurazioni ("digit preference")
 - Pregiudizio o errore dell'osservatore
-

2.2 *Sfigmomanometri*

Lo sfigmomanometro a mercurio è ancora lo strumento più affidabile, purché la sua efficienza sia verificata periodicamente. Lo stesso vale per il manometro aneroide, che non è in genere altrettanto accurato e richiede

frequenti calibrazioni. Entrambi gli strumenti hanno un sistema di gonfiaggio/sgonfiaggio collegato con tubi in gomma ad una camera d'aria ad occlusione e consentono di misurare la PA in combinazione con l'auscultazione dei toni di Korotkoff mediante uno stetoscopio [63]. (Figura 1)

Figura 1. Tipi di sfigmomanometri.



Gli strumenti standard sono azionati manualmente, attraverso una pompetta (o bulbo) che gonfia la camera d'aria ed una valvola per la fuoriuscita dell'aria. Nel sistema dei tubi possono verificarsi perdite d'aria dovute alla comparsa di crepe nella gomma o al suo deterioramento, o a difetti delle valvole di controllo.

Pertanto, la manutenzione di queste parti è cruciale per il corretto funzionamento del dispositivo e per evitare così di sottostimare la pressione sistolica e sovrastimare la diastolica, come può avvenire in caso di perdite. La manutenzione e la calibrazione devono essere eseguite per tutti gli strumenti di misurazione della PA a scadenze regolari (ogni 6-12 mesi) (Tabella 11). Come ricordato sopra, fughe d'aria o altri problemi possono verificarsi facilmente con gli sfigmomanometri e, pertanto, in tutti gli ospedali deve essere obbligatorio un programma di manutenzione periodica [68]. Benché i medici siano al corrente di questi inconvenienti, essi sono spesso riluttanti a lasciar controllare e regolare i propri sfigmomanometri. È dovere dell'osservatore segnalare le attrezzature difettose o la mancanza di bracciali adeguati, e rifiutarsi di usare attrezzature difettose o inadeguate.

Tabella 11. Manutenzione e calibrazione degli sfigmomanometri

Tipi di manometri	Cause più frequenti di imprecisione	Periodicità del controllo
1. Sfigmomanometro a mercurio	<ul style="list-style-type: none"> ● Perdita di mercurio ● Valvola e filtro ostruiti o danneggiati ● Abrasioni della scala graduata ● Tubi o bracciale in gomma danneggiati 	6 mesi
2. Manometro aneroide	<ul style="list-style-type: none"> ● Valvola ostruita ● Tubi o bracciale in gomma danneggiati ● Danni al sistema meccanico di leve e molle 	6 mesi

2.2.1 Tossicità da mercurio

Il futuro degli sfigmomanometri a mercurio per la misurazione della PA è fortemente minacciato a causa dei timori circa la tossicità da mercurio. In effetti lo sfigmomanometro a mercurio è destinato a scomparire dalla pratica clinica nei prossimi anni. In alcune nazioni, l'uso del mercurio non è più consentito negli ospedali; questo ha accentuato l'interesse dei medici e dei produttori per strumenti non dipendenti dal mercurio, come gli sfigmomanometri aneroidi o gli strumenti elettronici, manuali o automatici.

2.2.2 *Manometri aneroidi*

Gli sfigmomanometri aneroidi consentono di misurare la PA attraverso un sistema di leve e molle, che è soggetto ad un progressivo declino delle prestazioni, portando ad una crescente probabilità nel tempo di misurazioni pressorie erroneamente basse. Tuttavia, i progressi nelle componenti metalliche e nei processi di fabbricazione hanno condotto ad un miglioramento delle prestazioni di questi strumenti nel corso degli anni. Secondo i recenti risultati ottenuti con un'ampia varietà di sfigmomanometri aneroidi usati all'Università del Michigan, per un'accuratezza standard di ± 3 mm Hg il tasso di errore era del 4,4% , rispetto al 33-46% degli studi precedenti [69]. Ciò ha portato gli Autori a concludere che sfigmomanometri aneroidi accurati possono essere utilizzati come alternativa ai manometri a mercurio, purché la calibrazione venga effettuata su base annua, meglio se ogni 6 mesi. Quando gli strumenti aneroidi sono calibrati confrontandoli con uno sfigmomanometro a mercurio, una differenza media di 3 mm Hg è considerata accettabile [70]. Sono disponibili sul mercato numerosi sfigmomanometri aneroidi, ma solo alcuni hanno superato test clinici eseguiti secondo protocolli internazionali.

2.2.3 *Alternative allo sfigmomanometro a mercurio*

2.2.3.1 *Strumenti non automatici*

Il metodo oscillometrico può essere utilizzato per le misurazioni nello studio medico, ma si devono usare solo strumenti validati indipendentemente secondo protocolli standard. I misuratori oscillometrici hanno il vantaggio di essere in grado di eseguire misurazioni multiple. Tuttavia, il metodo oscillometrico presenta un certo numero di limitazioni intrinseche. Un problema fondamentale con questa tecnica è che l'ampiezza delle oscillazioni dipende da diversi fattori diversi dalla PA, primo fra tutti la rigidità delle arterie. Recentemente sono stati sviluppati degli strumenti che associano alcune delle caratteristiche degli strumenti elettronici e di quelli auscultatori, che sono definiti sfigmomanometri "ibridi". Essi usano un rilevatore della pressione (trasduttore) elettronico, simile a quello utilizzato negli strumenti oscillometrici, come sostituto della colonnina di mercurio. La PA viene rilevata allo stesso modo che con un dispositivo a mercurio o aneroidi, da un osservatore che usa uno stetoscopio ed ascolta i toni di Korotkoff. La pressione nel bracciale può essere visualizzata con la distribuzione di un led luminoso su scala graduata, che simula una colonnina

simulata di mercurio, mediante un display digitale, o un quadrante aneroide. Gli sfigmomanometri ibridi hanno la possibilità di ridurre al minimo gli arrotondamenti, che rappresentano un'importante fonte di errore con gli strumenti a mercurio ed aneroidi. Essi sembrano pertanto rappresentare un valido sostituto per gli sfigmomanometri a mercurio, in quanto posseggono alcune delle migliori caratteristiche degli strumenti a mercurio e di quelli elettronici. Inoltre questo tipo di apparecchi può essere più gradito al medico rispetto ai misuratori automatici, in quanto offrono ancora la possibilità di misurare la PA usando la tecnica auscultatoria.

2.2.3.2 Strumenti automatici o semiautomatici

Sta crescendo l'uso di strumenti oscillometrici automatici o semi-automatici per la misurazione della PA nello studio medico. Gli strumenti automatici possono eliminare diversi errori legati all'osservatore ed evitare il problema della distorsione legata all'osservatore e dell'arrotondamento. Inoltre, non è necessario un lungo periodo di addestramento come avviene invece per la tecnica auscultatoria, e questi strumenti possono essere usati facilmente anche al domicilio del paziente. Le misurazioni ottenute in tali condizioni con l'uso di strumenti automatici o semi-automatici offrono in genere valori di PA più bassi di quelli rilevati da un medico o un infermiere, in quanto si evita la reazione di allarme. Un altro vantaggio della misurazione automatica o semi-automatica è la possibilità di ottenere una serie di misurazioni sequenziali e ricavarne automaticamente la media. Lo svantaggio principale è l'errore intrinseco nel metodo oscillometrico. Esso è dovuto al fatto che i valori della PA sistolica e diastolica sono calcolati mediante un algoritmo coperto da brevetto, che non è svelato agli operatori. Per tale motivo un uso affidabile di questi strumenti richiede che essi siano validati da protocolli internazionalmente riconosciuti (si veda più avanti). In effetti, diversi strumenti automatici e semi-automatici si sono dimostrati inaccurati, anche se le prestazioni dei nuovi strumenti stanno costantemente migliorando. Un altro problema con le tecniche oscillometriche è che esse non possono misurare la PA in modo affidabile in pazienti con tachiaritmie. In alcuni soggetti, sono state osservate ampie discrepanze tra il metodo auscultatorio e quello oscillometrico, e questa differenza non può essere prevista sulla base delle caratteristiche cliniche del soggetto.

2.3 *Addestramento degli osservatori*

Con l'aumentare del numero e dei tipi di strumenti per la misurazione della PA, un maggior numero di persone misura più spesso la PA in ambiente sia medico che non medico. L'addestramento fornito ai pazienti o ai membri della famiglia deve essere altrettanto completo e simile a quello raccomandato per gli operatori sanitari, soprattutto se si utilizza la tecnica auscultatoria. In effetti, l'accuratezza delle misurazioni può essere ottimale solo se l'osservatore è adeguatamente addestrato sul modo in cui si deve misurare la PA.

2.4 *Posizione del manometro*

Con l'uso di manometri a mercurio, possono verificarsi degli errori di misurazione, a meno che l'occhio non venga mantenuto a livello del menisco di mercurio (errori di parallasse). La colonnina di mercurio deve essere mantenuta in posizione verticale e a livello degli occhi, e non deve essere più lontana di 1 m. Questo può essere ottenuto nel modo migliore con l'uso di modelli con stativo. Nel caso si usino strumenti aneroidi, il quadrante deve essere osservato di fronte, con l'occhio su una linea perpendicolare al centro dell'asse della lancetta.

2.5 *Applicazione del bracciale*

Si deve scegliere un bracciale di dimensioni adeguate, secondo la circonferenza del braccio del paziente (si veda sopra). Il bracciale deve essere avvolto attorno al braccio, con il margine inferiore 2-3 cm al di sopra del punto ove si cerca la pulsazione dell'arteria brachiale [26,63]. I tubi di gomma sono in genere rivolti verso il basso, ma per mantenere un facile accesso alla fossa antecubitale per lo stetoscopio si raccomanda di posizionarli rivolti verso l'alto, ogniqualvolta la forma del bracciale lo consenta.

2.6 *Misurazione palpatoria*

La misurazione palpatoria consente all'osservatore di identificare il livello approssimativo della pressione sistolica. Il bracciale deve essere rapidamente gonfiato a circa 30 mm Hg al di sopra del punto in cui scompare il polso dell'arteria brachiale, e quindi rapidamente sgonfiato. Ogni qual volta il polso dell'arteria brachiale non sia facilmente rilevabile, può essere usato il polso radiale. La pressione alla quale il polso

ricompare corrisponde grossolanamente alla PA sistolica. La stima palpatoria è importante per determinare il cosiddetto “gap auscultatorio”, che si verifica quando i toni della fase I scompaiono mentre la pressione viene progressivamente ridotta nella camera d’aria, e ricompaiono ad un livello inferiore. Se questa situazione non è riconosciuta attraverso la palpazione del polso, causerà una sottostima della pressione sistolica. La tecnica palpatoria è utile principalmente in soggetti nei quali i fenomeni auscultatori possono essere difficili da rilevare correttamente, come donne gravide, pazienti in stato di shock o durante la prova da sforzo.

2.7 Procedura di misurazione

Lo stetoscopio deve essere posizionato sopra l’arteria brachiale. Deve essere usata preferenzialmente la campana dello stetoscopio, ma il diaframma copre un’area maggiore ed è più facile da utilizzare. Lo stetoscopio deve essere poggiato delicatamente senza esercitare una pressione eccessiva, che potrebbe distorcere l’arteria e produrre dei suoni al di sotto della pressione diastolica. Si deve prestare attenzione a non toccare i vestiti, il bracciale o i tubi di gomma con lo stetoscopio, per evitare rumori di frizione. Il bracciale deve quindi essere gonfiato rapidamente fino ad un valore circa 30 mm Hg superiore alla pressione sistolica precedentemente palpata, e sgonfiato ad una velocità di 2-3 mm Hg/sec (Tabella 12).

Tabella 12. Procedura per la misurazione mediante auscultazione

-
- Misurazione palpatoria della PA sistolica prima di iniziare la misurazione auscultatoria
 - Lo stetoscopio deve essere posizionato sopra l’arteria brachiale (usare di preferenza la campana dello stetoscopio)
 - Il bracciale deve essere gonfiato 30 mm Hg al di sopra della PA sistolica
 - Il bracciale dev’essere sgonfiato alla velocità di 2-3 mm Hg / battito o secondo
 - Per la determinazione della PA sistolica si deve scegliere la fase I di Korotkoff (comparsa dei suoni)
 - Per la determinazione della PA diastolica si deve scegliere la fase V di Korotkoff (scomparsa dei toni)
 - Dopo la scomparsa del V tono, il bracciale va sgonfiato rapidamente
 - Immediata registrazione su carta delle misurazioni pressorie
-

2.7.1 Fenomeni auscultatori

Durante lo sgonfiaggio del bracciale, è possibile udire i toni che furono descritti per la prima volta da Korotkoff ed in seguito elaborati da Ettinger [71]. Dopo la scomparsa dei toni, il bracciale deve essere

sgonfiato rapidamente e completamente per prevenire la congestione venosa del braccio prima di ripetere la misurazione. (Tabella 13)

Tabella 13. Toni di Korotkoff

Fase I	La prima comparsa di rumori percussivi lievi, ripetitivi, chiari che aumentano gradualmente di intensità per almeno due battiti consecutivi identifica la PA sistolica
Fase II	Può seguire un breve periodo durante il quale i suoni si attutiscono ed acquistano una qualità fruscante
Gap auscultatorio	In alcuni pazienti i suoni possono scomparire completamente per un breve lasso di tempo
Fase III	Il ritorno di suoni più nitidi, che divengono più vivaci fino a raggiungere, o addirittura superare, l'intensità dei toni di fase I. Il significato clinico, se pure esiste, delle fasi II e III non è stato definito
Fase IV	La distinta e improvvisa attenuazione dei suoni, che divengono lievi e di qualità soffiante
Fase V	Il punto in cui tutti i suoni infine spariscono completamente rappresenta la pressione diastolica

2.7.2 Identificazione della PA diastolica

Un punto controverso è rappresentato dal modo corretto di misurare la PA diastolica – il cosiddetto “dilemma diastolico”. La fase IV (attenuazione dei toni) può essere molto vicina alla fase V (scomparsa dei toni), ma in genere la differenza è di pochi mm Hg (meno di 5 mm Hg) e raramente superiore a 5 mm Hg. Tuttavia, in alcuni soggetti, come i bambini, le donne gravide o i pazienti anemici o anziani, è ancora possibile udire i toni quando a valori di pressione dell'aria molto bassi o addirittura quando il bracciale dello sfigmomanometro è completamente sgonfiato. In tale caso, per la pressione diastolica si deve registrare l'attenuazione dei suoni (fase IV). Oggi si concorda generalmente che per la maggior parte dei soggetti come pressione diastolica si debba assumere la scomparsa dei toni (fase V).

2.7.3 Numero di misurazioni

Come ricordato sopra, la PA è soggetta a un'elevata variabilità, con una tendenza a diminuire quando viene misurata ripetutamente. Per questo motivo, si raccomanda di eseguire diverse misurazioni, soprattutto quando si registrano notevoli differenze tra misurazioni consecutive. Salvo in caso di pazienti ad alto rischio cardiovascolare, devono essere realizzate numerose visite nel corso di settimane o mesi prima di prendere

qualsiasi decisione diagnostica o terapeutica (72). A ciascuna visita, si devono eseguire almeno due misurazioni ad intervalli di 1 minuto l'una dall'altra.

2.8 *Registrazione della PA*

Quando si esegue la misurazione della PA si devono registrare i seguenti rilievi: i) la posizione del corpo, ovvero supina, seduta o in piedi; ii) il braccio in cui viene effettuata la misurazione, ovvero destro o sinistro (la PA ad entrambe le braccia alla prima visita); iii) la circonferenza del braccio e le dimensioni della camera d'aria gonfiabile; iv) le fasi IV e V per la PA diastolica per discrepanze superiori a 5 mm Hg; v) il gap auscultatorio, se presente; vi) lo stato d'ansia se presente; vii) il momento di assunzione di uno o più farmaci.

PARTE 3. Misurazione della PA al di fuori dello studio medico con strumenti automatici o semi-automatici

In diverse condizioni possono essere utilizzate misurazioni automatiche o semi-automatiche della PA, tra cui l'automisurazione a domicilio, il monitoraggio ambulatorio della PA nelle 24 ore (solo con apparecchi automatici), e valutazioni ripetute della PA nello studio medico. Quest'ultima situazione è sempre più presa in considerazione dai medici, sia a causa della crescente consapevolezza dell'interferenza generata dal fenomeno dell'”effetto camice bianco” nella gestione clinica dei pazienti ipertesi, sia per la disponibilità di strumenti che offrono la possibilità di misurazioni automatiche ripetute della PA nella sala d'attesa dello studio o dell'ambulatorio, fornendo una media dei risultati prima della visita vera e propria (per es. BP-Tru, Omron 907). Tuttavia, la reale possibilità di migliorare la diagnosi e la gestione dell'ipertensione con questo approccio è ancora oggetto di ricerca e l'uso di strumenti automatici o semi-automatici per la misurazione ripetuta della PA è attualmente consigliato solo per il monitoraggio della PA al di fuori dello studio medico [73,74].

Quando si prendono in considerazione le misurazioni automatiche (o semi-automatiche) della PA, si devono affrontare in modo adeguato numerose problematiche. Queste saranno trattate separatamente nei paragrafi seguenti.

3.1 *Scelta e validazione dello strumento*

Gli strumenti automatici per la misurazione della PA al momento si basano soprattutto sulla tecnica oscillometrica e sull'uso di trasduttori elettronici stabili. Questo implica che tali strumenti misurano in modo piuttosto accurato la PA media, che corrisponde al punto di massima oscillazione della pressione dell'aria nel bracciale durante il suo sgonfiaggio, e quindi calcolano i valori della PA sistolica e diastolica. Quest'ultima procedura è realizzata mediante algoritmi brevettati, diversi per i differenti strumenti, ed in genere non resi disponibili dai costruttori. Per questo motivo, l'accuratezza delle misurazioni della PA sistolica e diastolica offerta da uno qualsiasi di questi sistemi deve essere controllata con misurazioni convenzionali eseguite in condizioni altamente standardizzate, secondo uno dei protocolli disponibili approvati dalle Società

dell'Ipertensione Americane e/o Europee [9-12]. La necessità di tale validazione deriva dal fatto che l'accuratezza è un requisito obbligatorio per tutte le misurazioni della PA [9], e dal consenso generale che l'accuratezza di qualsiasi data misurazione della PA non si deve basare solo sulle affermazioni dei costruttori, ma deve piuttosto essere supportata da dati provenienti da studi di validazione forniti da ricercatori indipendenti e pubblicati in riviste sottoposte alla revisione di esperti [10]. Questo problema è stato affrontato nella Parte 1 di queste Linee Guida. Lo scopo comune di tali protocolli è la standardizzazione delle procedure di validazione al fine di facilitare il confronto di un dispositivo con un altro, e la definizione di uno standard minimo di accuratezza che deve essere raggiunto da tutti gli strumenti "validati". L'accuratezza degli strumenti automatici per la misurazione della PA è stata valutata in numerosi studi, i cui risultati sono stati pubblicati in alcune rassegne [5,75-77]. Tuttavia, data la velocità con cui queste rassegne divengono superate, nelle presenti raccomandazioni non sono forniti elenchi di strumenti validati, una scelta in linea con le ultime raccomandazioni europee sul monitoraggio della PA [2]. Queste informazioni devono essere costantemente aggiornate, e possono essere ottenute da siti web come quelli della EHS [17] o BHS [18], o da un sito web realizzato dalla Società Italiana dell'Ipertensione [19], o infine da un sito web realizzato dal Gruppo di Studio sul Monitoraggio della Pressione Arteriosa dell'ESH [20]. Nella UE, i requisiti di sicurezza e di accuratezza di base degli strumenti per la misurazione della PA sono retti da regole specifiche [6-8]. Tuttavia, l'adozione di un simile controllo generale di qualità, non è sufficiente a garantire l'accuratezza di un dispositivo per la misurazione della PA quando questo viene usato nella pratica clinica. Una tale accuratezza, come sopra ricordato, deve essere verificata attraverso studi di validazione ad hoc secondo i protocolli ricordati sopra. Il recente dibattito si sta ora focalizzando su ulteriori problematiche in questo campo, ovvero la necessità di affiancare alla validazione dell'accuratezza dello strumento una valutazione delle caratteristiche tecniche, funzionali e commerciali di un dato dispositivo di misurazione della PA, per fornire una valutazione complessiva di qualità dello strumento stesso. In questa prospettiva, i parametri rilevanti da raccogliere comprendono: informazioni sull'operatività, sulle dimensioni del visore, sulla durata delle batterie, sul tempo richiesto per la misurazione, sulla disponibilità di memoria, sul rapporto qualità/prezzo, sulla distribuzione commerciale, sulla copertura della garanzia, sull'assistenza tecnica con

personale qualificato ecc. Un tale protocollo di valutazione è stato recentemente sviluppato da un'associazione indipendente e adottato dalla Società Italiana dell'Ipertensione [21].

3.1.1 Strumenti da polso o da braccio

Come documentato nella storia della medicina, diversi tentativi di determinare la PA nell'uomo si sono focalizzati sul polso, come gli "sfigmometri" prodotti da Hérissou, Vierordt, Marey e Dudgeon nel XIX secolo [78-81]. La prima valutazione quantitativa della PA radiale che ha trovato un'applicazione clinica è stata resa possibile dagli "sfigmometri" e "sfigmomanometri" introdotti da von Bash [82] e da Potain [83], che hanno aperto la strada allo sfigmomanometro da braccio descritto solo pochi anni più tardi da Scipione Riva-Rocci [8,84,85]. Tuttavia, malgrado la sua applicazione molto semplice, questo approccio è stato abbandonato solo pochi anni più tardi, principalmente a causa dell'elevata variabilità dei valori della PA rilevati al polso. Negli ultimi decenni, il progresso tecnologico ha condotto i medici a riconsiderare la possibilità di misurare la PA a livello del polso, grazie all'introduzione dell'elettronica e di strumenti computerizzati più o meno complessi. Questi strumenti, in genere più piccoli e meno costosi di quelli disponibili in precedenza, talvolta soltanto leggermente più grandi di un orologio sportivo, si basano su misurazioni automatizzate oscillometriche della PA al polso [86]. Negli anni più recenti, strumenti elettronici che misurano la PA a livello del polso sono divenuti un approccio molto popolare nell'automisurazione della pressione a domicilio, e le loro vendite rappresentano circa il 50% di tutti gli strumenti elettronici per l'automisurazione della pressione commercializzati annualmente in Germania [87]. In effetti, gli strumenti da polso hanno raggiunto una percentuale del mercato che arriva al 30% di tutti gli strumenti per misurazione automatizzata della PA nel mondo [88]. È interessante notare che la maggior parte dei pazienti che eseguono l'automisurazione della pressione sembra preferire strumenti da polso piuttosto che da braccio [89], e la popolarità dei primi (in particolare fra i soggetti più anziani) dipende probabilmente dalle loro piccole dimensioni, dal loro peso ridotto e dal fatto che il loro uso viene ritenuto piuttosto facile e conveniente, in quanto il bracciale può più facilmente essere avvolto attorno al polso che attorno al braccio, e perché essi consentono di misurare la PA senza rimuovere gli indumenti. Inoltre, alcuni pazienti preferiscono gli strumenti da polso anche perché provano molto meno fastidio quando il bracciale viene gonfiato

automaticamente attorno al polso piuttosto che attorno alla parte superiore del braccio. Questi strumenti hanno il vantaggio potenziale di essere più adatti, rispetto a quelli da braccio, per i soggetti obesi con braccia estremamente grandi o coniche, benché, per quanto a nostra conoscenza, l'accuratezza degli strumenti da polso nei pazienti obesi sia stata soltanto occasionalmente valutata secondo protocolli internazionali (19,20). Come nel caso degli strumenti da dito, uno dei principali svantaggi degli strumenti da polso è che il polso deve essere mantenuto a livello del cuore durante ciascuna misurazione della PA. Se questo non avviene, possono verificarsi importanti errori sistematici dovuti all'influenza della pressione differenziale idrostatica braccio-cuore [90]. Un altro problema è il possibile errore introdotto dalla flessione o estensione del polso durante la misurazione, che può portare a gradi diversi di compressione dell'arteria radiale e ulnare da parte del bracciale gonfiato. Pertanto, a causa di questi inconvenienti e per i dati limitati provenienti da studi di validazione correttamente condotti (la maggioranza dei quali ha fornito risultati negativi), la maggior parte delle autorità raccomanda ancora di preferire strumenti che misurano la PA a livello del braccio piuttosto che quelli da polso [91].

Queste indicazioni sono in accordo con le ultime Linee Guida per la gestione dell'ipertensione emesse dalla ESH e dalla European Society of Cardiology e dall'American Joint National Committee [2,72,92]. Malgrado queste raccomandazioni scoraggianti, tuttavia, la questione se gli strumenti da polso per l'automisurazione della pressione debbano o non debbano essere utilizzati nella gestione clinica dei pazienti ipertesi a domicilio resta materia di dibattito nella comunità scientifica, a causa del complesso intreccio di vantaggi e svantaggi che caratterizzano il loro uso. In questo campo sono quindi necessarie ulteriori indagini prima di poter raggiungere una conclusione definitiva.

3.2 *Requisiti o problemi tecnici, gestione dei dati, analisi statistica.*

3.2.1 *Problemi tecnici*

3.2.1.1 *Controindicazioni assolute al monitoraggio automatico della PA*

Le registrazioni ambulatorie e domiciliari della PA possono essere realizzate nella maggior parte dei pazienti. Tuttavia alcune specifiche condizioni o caratteristiche fisiche del paziente possono impedire di ottenere una misurazione affidabile, soprattutto nel caso del monitoraggio ambulatorio [2,3,93,94]. Questo a

causa delle limitazioni intrinseche della tecnica indiretta oscillometrica o microfonica usate per misurare la PA. Problemi importanti possono essere incontrati nelle seguenti situazioni:

- i) Fibrillazione atriale o frequenti battiti ectopici o altre aritmie che impediscono di registrare una regolare serie di battiti cardiaci;
- ii) Soggetti sottoposti ad attività fisica pesante o che usano frequentemente il braccio monitorato durante la registrazione (lavoratori manuali, atleti, autisti, ecc.);
- iii) Scarsa compliance del paziente: particolarmente rilevante per il monitoraggio domiciliare della PA che richiede il coinvolgimento diretto del paziente nella misurazione della PA.

In queste condizioni, è quasi impossibile ottenere una registrazione della PA di buona qualità, e la maggior parte delle misurazioni non riesce a causa di problemi di apparecchiatura o, se anche viene realizzata, presenta un'accuratezza discutibile.

3.2.1.2 Controindicazioni relative al monitoraggio automatico della PA

In altre condizioni, si deve prestare una particolare attenzione nell'interpretare i risultati ottenuti, a causa di un'elevata probabilità di misurazioni inaccurate della PA. Queste condizioni sono:

- i) Notevole ipertrofia muscolare del braccio o soggetti obesi con braccia grandi (circonferenza nella porzione media del braccio > 32 cm). In questo caso si devono usare dei bracciali per adulto adeguatamente grandi;
- ii) Soggetti magri con una circonferenza del braccio < 26 cm. In questo caso si devono usare dei bracciali adeguatamente piccoli;
- iii) Grave compromissione della funzione del braccio (emiplegici o paraplegici);
- iv) Significativa differenza nella PA sfigmomanometrica media misurata simultaneamente in entrambe le braccia (≥ 10 mm Hg per la PA sistolica o ≥ 5 mm Hg per la diastolica).

In caso di utilizzo di bracciali di dimensioni diverse da quelle standard per adulto, l'interpretazione dei risultati deve essere fatta con cautela, poiché sono disponibili evidenze limitate dagli studi clinici sull'accuratezza ed il valore clinico dei valori di PA così ottenuti. Quando si rileva una significativa differenza della PA fra le due braccia, questo indica l'esistenza di una patologia arteriosa. Se si deve in ogni caso monitorare la PA, essa deve essere misurata al braccio con i livelli più elevati [2,3,93].

3.2.1.3 Possibili fonti di misurazioni artefattuali

La presenza di misurazioni artefattuali nelle registrazioni automatiche della PA non è un riscontro insolito [95]. Questo è particolarmente vero nel caso di registrazioni ambulatorie della PA, dove le condizioni dinamiche della misurazione possono aumentare il rischio di errori. La conoscenza delle possibili fonti di misurazioni artefatte è importante per la loro prevenzione.

Gli studi che confrontano contemporaneamente registrazioni non invasive ed intra-arteriose hanno chiaramente dimostrato che la discrepanza fra i diversi metodi è molto maggiore durante la deambulazione che non a riposo, indicando che quando il paziente si muove liberamente in condizioni non controllate gli errori di misurazione possono verificarsi più facilmente [96,97]. Misurazioni mancate o erronee possono anche verificarsi per:

- i) i) Scorretto posizionamento del bracciale, particolarmente frequente nel caso di misurazioni domiciliari della PA, poiché il bracciale viene posizionato dal paziente e non dal medico;
- ii) ii) Uso di un bracciale troppo piccolo o troppo grande;
- iii) iii) Spostamento del bracciale durante il periodo di monitoraggio ambulatorio, una situazione non rara in soggetti obesi e che può essere evitata calzando strettamente il manicotto bracciale (o fissandolo se necessario con un cerotto) e controllando la sua posizione al termine della registrazione [98].

Si deve anche prestare attenzione a controllare se il bracciale del dispositivo è regolato in modo da essere usato sul braccio destro o sul sinistro.

Misurazioni inaccurate possono anche essere generate quando la posizione del braccio è costantemente al di sopra o al di sotto del livello del cuore, come può avvenire durante il sonno notturno, quando i soggetti giacciono con il braccio che porta il bracciale al disopra del cuore [2]. In questo caso la PA misurata può essere 10 mm Hg più bassa della vera PA.

3.2.2 *Gestione dei dati ed analisi statistica*

3.2.2.1 *Editing dei dati*

Il problema se le misurazioni al di fuori dei limiti debbano essere respinte e non considerate per l'analisi dei dati è stato oggetto di controversia per anni [2,3,95]. Alcuni studi hanno dimostrato che il processo di editing dei dati influenza principalmente il calcolo dei livelli medi della PA sistolica e la deviazione standard della pressione sia sistolica che diastolica [97-100]. L'effetto sui valori medi individuali potrebbe essere grande (fino a ± 3 mm Hg nei vari studi) ed ancora più grande per la deviazione standard, errore che può essere ridotto escludendo fino al 40% dei valori ottenuti dall'analisi dei dati grezzi. Una certa elaborazione e correzione automatica deve essere applicata almeno alle registrazioni ambulatorie della PA, a causa del più alto rischio di artefatti rispetto alle registrazioni della PA a domicilio. Quando si deve applicare un editing dei dati (elaborazione delle misurazioni ed eliminazione di artefatti), si deve raccomandare una procedura automatica in cieco eseguita da un computer. Per rendere confrontabili i risultati di differenti laboratori, si devono usare criteri di elaborazione comuni in tutto il mondo. Al termine di questa procedura automatica di elaborazione l'operatore (medico o infermiere) deve sempre controllare le misurazioni sia rifiutate che accettate sulla base del diario del paziente.

Poiché in alcuni casi le misurazioni artefattuali possono rientrare nella gamma abituale della PA del paziente, dovrebbero essere preferiti strumenti che forniscono tracciati oscillometrici o dei toni di Korotkoff, insieme ai valori pressori misurati, in quanto essi consentono una valutazione oggettiva della qualità dei dati [97].

Sono state adottate diverse procedure di editing dei dati da vari autori, ma non si è potuta dimostrare la superiorità di nessuna rispetto alle altre [99-101]. I metodi che escludono i valori al di fuori dei limiti accettati possono essere sommariamente classificati in tre gruppi.

A] Metodi univariati, che escludono le misurazioni che cadono al di fuori di un dato range. Il più semplice di questi metodi si basa sulla selezione di soglie arbitrarie che consente la rimozione automatica degli artefatti [2,96-98]. Questo metodo è il più raccomandato, perché piuttosto conservativo e tale da consentire di risparmiare tempo al medico, e pertanto è ideale per l'uso nella pratica clinica (Tabella 14 e Figura 2)

Tabella 14. Range di dati validi in base ai più comuni criteri di editing univariati.

-
- PA sistolica tra 50 e 300 mm Hg
 - PA diastolica tra 40 e 150 mm Hg
 - Pressione differenziale tra 10 e 150 mm Hg
 - PA sistolica > PA diastolica
 - Frequenza cardiaca tra 40 e 150 bpm
-

B] I metodi multivariati consentono la verifica e il confronto simultanei di molti parametri ricavati dalla medesima misurazione [102]. Questo può essere fatto mediante l'utilizzo di algoritmi predefiniti o mediante la correlazione dei valori della PA sistolica e diastolica per ogni misurazione e controllando visivamente i risultati [103].

C] I metodi che valutano le modificazioni temporali dei dati si basano sull'analisi di serie di dati sequenziali. Può essere usata la pendenza della curva dei valori di PA sistolica e diastolica in funzione del tempo, o può essere calcolata la media mobile, dopo aver scartato i valori al di fuori del 5° e del 95° percentile, o essere usata un'analisi di autocorrelazione [104-106].

Dopo la procedura di editing automatico e visivo, deve essere fornito un riepilogo con il numero delle misurazioni valide e di quelle non valide, la percentuale dei dati rimossi nelle 24 ore, durante il giorno e la notte, il numero di misurazioni per ora e il numero delle ore mancanti.

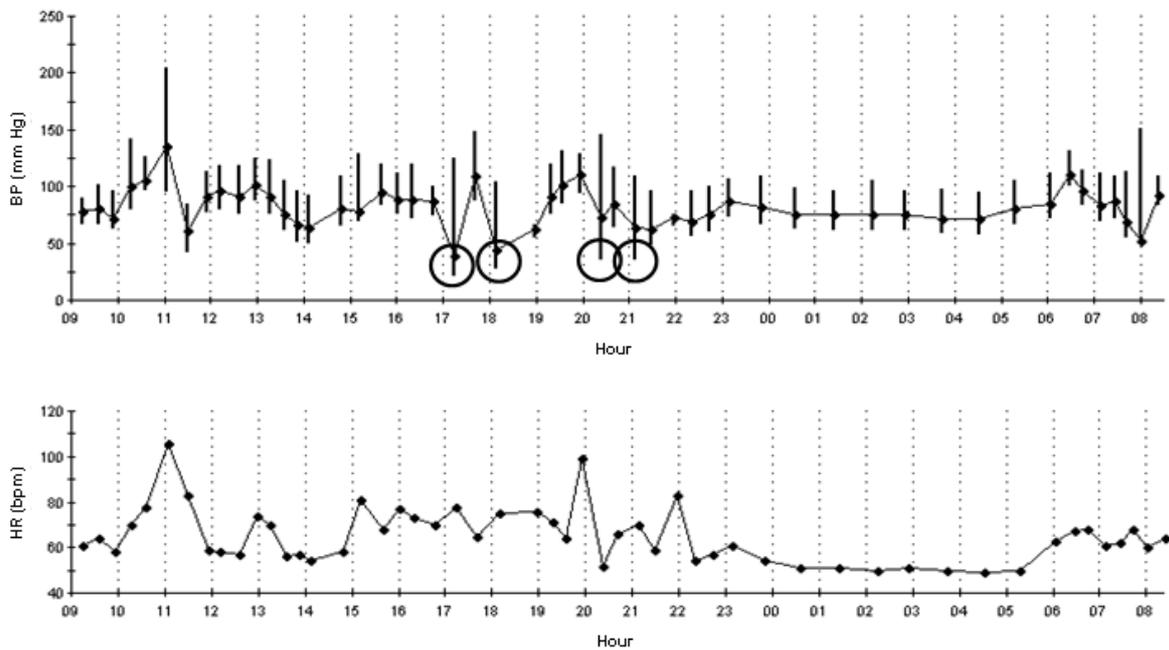


Figura 2. Un esempio di registrazione ambulatoria della PA nelle 24 ore, nel quale i valori di PA diastolica molto bassa (<40 mmHg) sono stati identificati e scartati automaticamente dall'analisi dal programma usato a questo scopo [107].

3.2.2.2 *Requisiti minimi per l'analisi statistica*

Nel caso del monitoraggio ambulatorio della PA, una registrazione deve essere considerata idonea per l'analisi statistica se sono soddisfatti i seguenti criteri [2]:

- i) Almeno 24 ore valide di registrazione;
- ii) Almeno 2 misurazioni valide per ora durante il giorno;
- iii) Almeno 1 misurazione valida per ora durante la notte;
- iv) Almeno il 70% delle misurazioni attese sulla base della frequenza predefinita delle misurazioni.

Nel caso di misurazione domiciliare della PA è obbligatorio che sia disponibile almeno una settimana di registrazione, con almeno due misurazioni la mattina e due la sera per ogni giorno di registrazione, con un minimo di 12 misurazioni per tutta la settimana [108-111].

3.2.2.3 *Analisi delle misurazioni ambulatorie della PA*

Sono disponibili molte analisi statistiche per la descrizione dei diversi aspetti delle misurazioni ambulatorie della PA. Tuttavia, il riepilogo di una registrazione delle 24 ore deve includere almeno i parametri contenuti nella Tabella 15, separatamente per la PA sistolica e diastolica e la frequenza cardiaca.

Tabella 15. Parametri di base per l'analisi del monitoraggio ambulatorio della PA

-
- Elenco di ogni singola misurazione con ora e minuti dell'evento
 - Grafico delle singole misurazioni con il valore della PA o della frequenza cardiaca sull'asse verticale e il tempo della misura sull'asse orizzontale
 - Valore massimo e minimo che si sono verificati nel corso della registrazione, e l'orario in cui si sono verificati.
 - Valore medio delle 24 ore
 - Valore medio del periodo diurno e notturno (la scelta del periodo "diurno" e di quello "notturno" deve basarsi sul diario, e nel caso in cui manchi questa informazione, si deve usare un intervallo fisso ampio, ad esempio 7-23 per il giorno, 23-7 per la notte, o un intervallo fisso "stretto", ad esempio 8-22 per il giorno, 0-6 per la notte, non considerando i tempi di transizione tra giorno e notte).
 - Differenza assoluta e relativa, in termini percentuali, di pressione tra giorno e notte [112]
 - Listato e grafico lineare della medie orarie (facoltativo)
-

La presentazione dei dati deve essere indipendente dal tipo di apparecchio utilizzato, e i produttori di strumenti per il monitoraggio ambulatorio della PA dovrebbero garantire una standardizzazione del software. L'analisi delle registrazioni ambulatorie della PA può fornire numerosi dati aggiuntivi, che possono essere utili soprattutto per scopi di ricerca. Oltre alle medie, i valori mediani e l'area sotto la curva possono aiutare a valutare la coerenza dei dati. L'importanza della pressione differenziale è stata evidenziata in recenti pubblicazioni, così che anche l'analisi di questo parametro può essere eseguita per scopi particolari [114,115].

Alcuni studi hanno anche dimostrato l'importanza sia prognostica sia clinica del rialzo mattutino (morning surge) di PA, benché non ci sia ancora un sicuro consenso su come debba essere calcolato questo parametro [116,117]. Di solito il rialzo mattutino si ottiene calcolando la differenza tra i valori pressori misurati nei minuti o nelle ore che seguono l'alzata dal letto al mattino e quelli misurati negli ultimi minuti o ore precedenti. Un approccio alternativo si focalizza sulla differenza tra il valore pressorio più basso durante la notte e quello più alto osservato al mattino subito dopo il risveglio [117].

Allo scopo di identificare l'entità dell'"effetto camice bianco", recentemente è stato proposto di analizzare separatamente i valori di PA ottenuti durante la prima e l'ultima ora della registrazione, durante le quali il paziente si trova in ospedale rispettivamente per indossare e rimuovere il monitor. Infatti, è stato dimostrato che l'aumento di PA durante questi periodi, paragonato ai restanti periodi della giornata, può essere utile nella diagnosi di ipertensione "da camice bianco" [118]. Un ulteriore parametro che è stato descritto recentemente è l'indice ambulatorio di rigidità arteriosa (Ambulatory Arterial Stiffness Index, AASI).

Questo parametro è stato proposto per fornire una misura indiretta della rigidità arteriosa mediante la valutazione della correlazione tra le variazioni dei valori di PA diastolica e sistolica nell'arco delle 24 ore (119), ed è stato suggerito che possa fornire importanti informazioni prognostiche. Più recentemente, è stata consigliata cautela in questa interpretazione, poiché AASI sembra dipendere strettamente dall'ampiezza della riduzione notturna della PA, indipendentemente dal grado di rigidità arteriosa (120).

Gli strumenti per la misurazione non invasiva della PA permettono anche la valutazione delle variazioni della PA e della frequenza cardiaca nel tempo, sebbene il valore di queste stime di variabilità sia limitato dalla natura intermittente delle misurazioni della PA offerte dai rilevatori automatici oggi disponibili per uso clinico, e dal fatto che ancora non sono disponibili valori di riferimento per questi indici [23,121,122].

Possono essere calcolati i parametri elencati nella Tabella 16.

Tabella 16. Analisi della variabilità della PA ottenuta da registrazioni ambulatorie della PA.

-
- Istogrammi di frequenza, espressi come numero o percentuale dei valori a intervalli di 10 mmHg
 - Deviazione standard dei valori delle 24 ore, diurni e notturni [23,122]
 - Deviazione standard ponderata delle 24 ore [123]
 - Coefficiente di variazione dei valori medi delle 24 ore, diurni e notturni. [23]
 - Intervallo o range di valori delle 24 ore, diurni e notturni, espressi come differenza tra valore massimo e minimo.
 - Rapporto dei valori medi del giorno e della notte
 - Differenza assoluta e relativa, in termini percentuali, tra giorno e notte delle deviazioni standard
 - Somme cumulative delle differenze tra la media dei valori delle 24 ore e ogni singola misurazione [124].
 - La percentuale dei valori pressori superiori ai normali valori di riferimento per il periodo diurno ($\geq 135/85$ mmHg), e per quello notturno ($\geq 120/70$ mmHg); ("CARICO PRESSORIO"), che può quantificare i picchi di PA. [113]

Il profilo della PA delle 24 ore può anche essere analizzato tramite tecniche matematiche particolari (curve fitting), per ottenere una descrizione più semplice delle fluttuazioni circadiane della PA. Possono essere impiegati diversi metodi non-parametrici. Il loro vantaggio risiede nel fatto che questi metodi non si basano su alcun presupposto sulla forma della distribuzione dei valori della PA nelle 24 ore. Di conseguenza possono essere impiegati sia quando la distribuzione non è normale, sia quando i dati sono nominali od ordinali [125]. In ogni caso, si deve prestare attenzione nell'utilizzo di queste tecniche perché possono

condurre ad un eccessivo smussamento dei profili della PA, a causa della bassa e non omogenea frequenza di campionamento da parte dei misuratori della PA attualmente disponibili. Possibili metodi di curve fitting sono presentati nella Tabella 17.

Tabella 17. Metodi di curve fitting per l'analisi del monitoraggio ambulatorio della PA.

-
- Interpolazione lineare (media oraria)
 - Modelli cubic-spline (interpolazione spline): si basano su un polinomio di terzo grado (al cubo) che si adatta alla curva della PA attraverso diversi nodi che sono scelti arbitrariamente. Questo può condurre ad una eccessiva modellizzazione del profilo della PA [126]
 - Analisi Cosinor: presuppone che il profilo della PA delle 24 ore possa essere ridotto ad una singola onda sinusoidale simmetrica e non tiene in considerazione che i profili della PA sono multifasici ed asimmetrici [125,126].
 - Analisi di Fourier (con 3 o 4 armoniche): questo approccio deve affrontare i problemi dovuti al verificarsi di misurazioni distanziate in modo non uniforme (misurazioni di frequenza diversa, artefatti) e alla bassa frequenza di campionamento permesso dagli apparecchi comunemente disponibili [127,128]
 - Modellizzazione ad onda quadra (Square Wave Fiting): questo metodo disegna un profilo della PA delle 24 ore mediante un'onda quadra e potrebbe essere utile per identificare automaticamente i periodi diurno e notturno [129]
 - Modello logistico doppio (130).
-

3.2.2.4 Valutazione degli effetti della terapia antipertensiva

Determinare l'effetto di un dato farmaco antipertensivo può rivelarsi utile per scopi clinici oppure per la valutazione di una nuova molecola in un trial farmacologico [131]. Quando il monitoraggio ambulatorio della PA è usato in queste circostanze, si deve avere cura di standardizzare le attività dei soggetti nonché il momento di inizio della registrazione. Per un determinato soggetto, le registrazioni della PA eseguite prima e durante il trattamento possono essere confrontate in diversi modi: i) calcolando le variazioni indotte dal trattamento nei valori pressori medi delle 24 ore, nei valori medi diurni e in quelli notturni; ii) rilevando le modificazioni ad ogni ora della PA dal momento di assunzione del farmaco (in qualunque momento siano considerati i valori orari della PA, si deve tener conto che la loro riproducibilità è minore di quella dei valori medi delle 24 ore); iii) calcolando le variazioni al picco ed alla valle e il rapporto valle-picco [132,133]; iv) calcolando lo smoothness index [134-136]. Come dimostrato da Omboni et al. [132,133] le modificazioni della PA in corrispondenza del picco indotto dal trattamento devono essere calcolate ricavando la media dei valori di PA di due ore consecutive scelte tra la 2a e l'8a ora dal momento di assunzione del farmaco (quando si verifica la massima riduzione della PA indotta dal trattamento) e sottraendo questo valore medio

dal valore medio ottenuto durante il corrispondente periodo di due ore pretrattamento. La variazione della PA in corrispondenza del momento valle deve corrispondere alla differenza tra i valori di pressione rilevati in condizioni basali nel periodo tra la 22a e la 24a ora della registrazione e i valori pressori delle due ore corrispondenti durante terapia, periodo che coincide con l'intervallo tra la 22° e 24° ora dal momento di assunzione del farmaco (in caso di farmaci somministrati una volta al giorno). Il rapporto valle-picco deve esprimere la percentuale dell'effetto massimo del farmaco (picco), che persiste nelle ore più lontane dall'assunzione del farmaco. Una simile quantificazione rappresenta un indice aritmetico della durata dell'effetto antipertensivo di un farmaco e un valore elevato di questo indice (il più vicino possibile all'unità) suggerisce il verificarsi di una riduzione bilanciata della PA nel corso delle 24 ore (Figura 3, riquadro A) [132,133].

Il limite principale del calcolo del rapporto valle-picco ricavato da monitoraggi ambulatori consiste nel fatto che viene utilizzata solo una piccola porzione delle registrazioni delle 24 ore, riflettendo pertanto in maniera insufficiente la distribuzione dell'effetto antipertensivo durante le 24 ore [133,137]. Come riportato da Rizzoni et al. [134] e da Parati et al. [135], questa limitazione è superata dallo smoothness index, ottenuto dividendo la media delle 24 variazioni pressorie orarie indotte dal trattamento per la deviazione standard di tale media (Figura 3, riquadro B) [132,136].

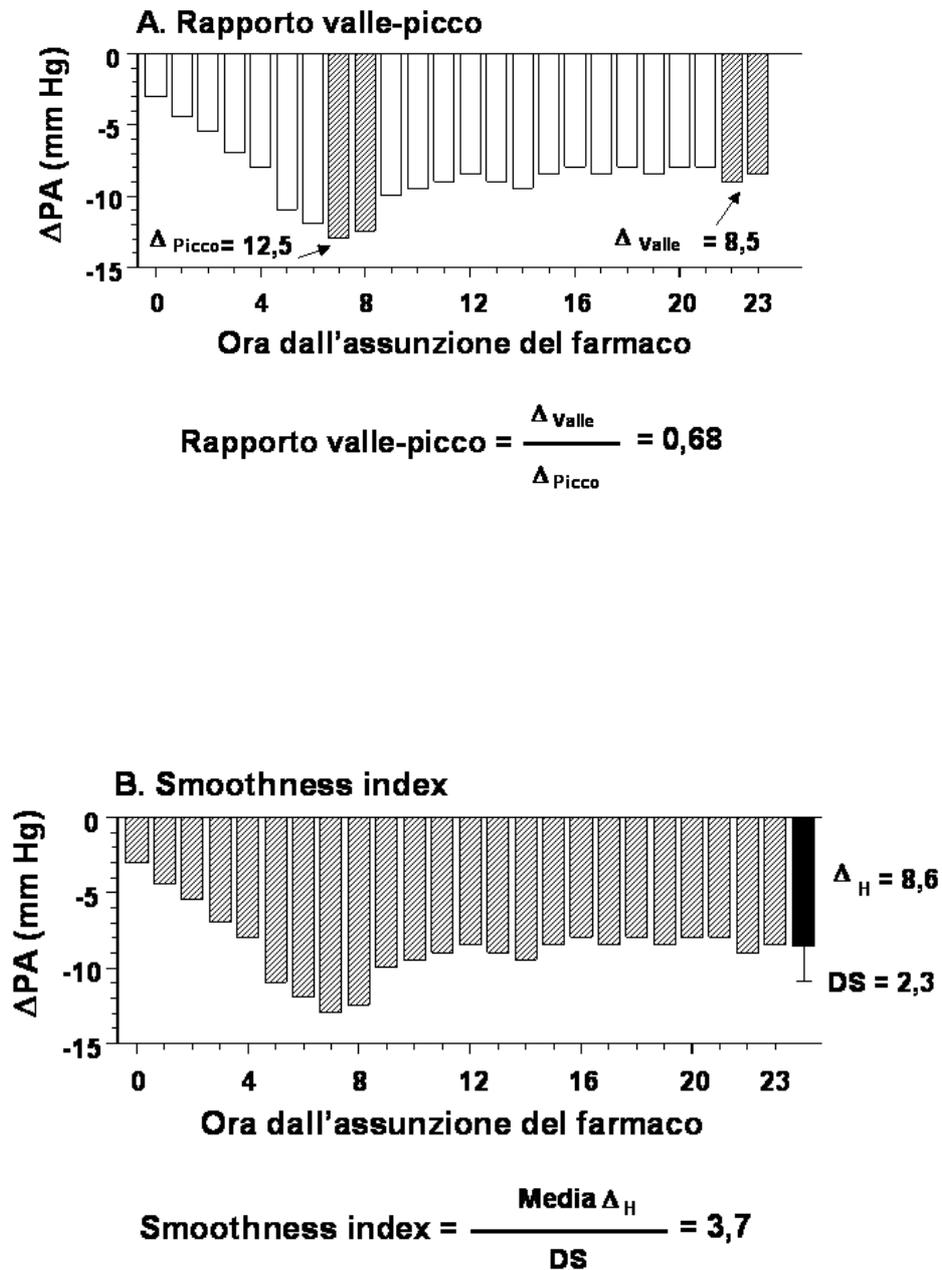


Figura 3. Esempio di calcolo del rapporto valle/picco (riquadro A) e dello smoothness index (riquadro B) [132-136].

3.2.2.5 *Analisi delle registrazioni domiciliari della PA*

L'uso di un misuratore automatico della PA, per l'utilizzo domiciliare, dotato di memoria, è largamente raccomandato. Questo riduce l'errore sistematico (bias) dell'osservatore, e permette un'analisi completamente automatica da parte di un software, così come avviene nella registrazione ambulatoria.

Un riepilogo dei dati ottenuti con il monitoraggio domiciliare della PA deve comprendere le informazioni elencate nella Tabella 18 [2,94,108,109].

Tabella 18. Riepilogo per l'automisurazione della PA.

-
- Listato delle singole misurazioni con data, ora e minuti dell'evento
 - Grafico delle singole misurazioni con il valore della PA o della frequenza cardiaca sull'asse verticale e la data e l'ora sull'asse orizzontale
 - Valore massimo e minimo, rilevati durante tutta la registrazione, e l'ora in cui si sono verificati.
 - Valore medio della PA sistolica e diastolica, e della frequenza cardiaca per l'intero periodo di registrazione.
 - Percentuale dei valori pressori al di sopra di un valore di riferimento soglia per la diagnosi di ipertensione, per es. ≥ 135 mm Hg per la PA sistolica e ≥ 85 per la PA diastolica
 - Listato e grafico lineare delle medie giorno per giorno
-

Le Linee-Guida Internazionali suggeriscono di escludere dall'analisi i dati ottenuti nel primo giorno di monitoraggio a casa, perché sono più elevati dei valori successivi a causa della fase di apprendimento del paziente [2,94,108,109]. È anche vero che questi valori possono essere clinicamente utili per la diagnosi dell'ipertensione "da camice bianco", così come fatto per la registrazione ambulatoria della PA [138].

Ulteriori analisi possono essere rappresentate da:

- i) Calcolo della deviazione standard di tutto il periodo di monitoraggio domiciliare per la PA e la frequenza cardiaca;
- ii) Differenza giorno per giorno tra i valori mattutini e serali della PA e della frequenza cardiaca, o rapporto mattina-sera. Questo parametro può essere utile per valutare le variazioni diurne della PA e della frequenza cardiaca, così come fatto per le variazioni giorno-notte con la registrazione ambulatoria.
- iii) Calcolo del rapporto tra le modificazioni mattutine della PA domiciliare (effetto valle misurato dopo 24 ore dall'assunzione del farmaco) e le variazioni serali della PA domiciliare (effetto plateau misurato dopo 12 ore dall'assunzione del farmaco). Il calcolo di questo parametro, che richiede

giorni di registrazione senza trattamento seguiti da giorni di registrazione sotto trattamento, è simile al rapporto valle-picco e può essere usato per la valutazione della durata del trattamento farmacologico antipertensivo [139,140].

3.3 *Indicazioni e standard per un uso appropriato*

3.3.1 *Monitoraggio ambulatorio della PA*

L'indicazione e i requisiti standard per un uso corretto del monitoraggio ambulatorio della PA si basano sulle raccomandazioni pubblicate dall'ESH per le misurazioni della PA effettuate sia in modo convenzionale, sia in condizioni dinamiche sia a domicilio [2]. Le condizioni in cui il monitoraggio ambulatorio della PA può essere particolarmente utile sono elencate nella Tabella 19 [141].

Tabella 19. Condizioni in cui il monitoraggio ambulatorio della PA può essere utile [141].

-
- Pazienti con ipertensione borderline
 - Pazienti con sospetta ipertensione da camice bianco o mascherata
 - Pazienti con ipertensione notturna
 - Pazienti con ampia variabilità della PA sia a lungo che a breve termine
 - Anziani
 - Pazienti diabetici
 - Gravidanza
 - Ipertensione episodica o ipotensione (sintomatica)
 - Scopi di ricerca
 - Valutazione di nuovi farmaci antipertensivi in soggetti con
 - *ipertensione nello studio medico e basso rischio cardiovascolare totale*
 - *marcata discrepanza tra i valori di PA misurati nello studio medico e a domicilio*
 - *Resistenza al trattamento farmacologico*
 - *Sospetta apnea del sonno*
-

Si deve, tuttavia, ricordare, che in molte condizioni, anche quando è definito il profilo di rischio del paziente iperteso, l'utilizzo appropriato di ripetute misurazioni della PA effettuate nello studio medico può offrire informazioni di valore comparabile a quelle ottenute con il monitoraggio ambulatorio della PA. Questo non limita la valenza clinica del monitoraggio ambulatorio della PA, che offre informazioni uniche sui profili pressori, ma sostiene la possibilità che in diversi casi una corretta interpretazione delle misurazioni della PA effettuate dal paziente a domicilio può corrispondere alle necessità cliniche derivanti dalla gestione dei pazienti ipertesi [141].

3.3.1.1 Applicazione dello strumento al paziente

Il bracciale del misuratore (dimensioni standard per adulti, larghezza 13 cm, lunghezza 32 cm) deve essere avvolto intorno alla porzione intermedia dell'arto superiore non dominante. Per le braccia voluminose (circonferenza >32 cm), devono essere usati bracciali larghi (15x30-35 cm). Se il braccio non dominante non è utilizzabile (severa ipertrofia muscolare del braccio, grave deterioramento funzionale, emiplegia o paraplegia, ecc.), deve essere scelto il braccio dominante. Prima di cambiare braccio, ogni volta che sia possibile, la camera d'aria del bracciale deve essere riposizionata correttamente entro gli strati del bracciale di sagoma corrispondente al braccio scelto, per esercitare la compressione ottimale in corrispondenza dell'arteria brachiale. Quando questo non è possibile, devono essere usati bracciali diversi per il braccio destro e per quello sinistro. Per gli apparecchi che si basano sulla tecnica auscultatoria, si deve prestare particolare attenzione a collocare il microfono in modo appropriato al di sopra dell'arteria brachiale, in corrispondenza della fossa antecubitale. Se il microfono non è incluso nel bracciale, deve essere sistemato sulla cute nella posizione corretta. Se invece è incluso nel bracciale e non può essere estratto, il bracciale stesso deve essere fissato nella posizione appropriata per mezzo di striscette adesive. Il corretto posizionamento del bracciale è importante anche nel caso delle misurazioni oscillometriche. In questo caso la camera d'aria deve essere centrata sopra l'arteria brachiale e il bracciale potrebbe essere fissato alla cute mediante nastri adesivi in tutti i casi in cui il bracciale tenda a spostarsi facilmente.

3.3.1.2 Frequenza delle misurazioni

La pressione arteriosa deve essere misurata ad intervalli di 15 minuti per garantire un'informazione affidabile sulla media oraria dei valori di PA anche in caso di artefatti occasionali. Se deve essere valutata

anche la variabilità di PA, l'intervallo tra le misurazioni non deve essere più lungo di 10 minuti [121]. Al contrario, se le attività del soggetto sono standardizzate, si deve preferire una diversa frequenza di misurazioni per il periodo diurno e quello notturno. In questo caso l'intervallo tra le misurazioni potrebbe essere di 15 minuti durante il giorno e di 20 minuti durante la notte. Nel caso di scarsa compliance del paziente, l'intervallo tra le misurazioni notturne potrebbe anche essere di 30 minuti.

3.3.1.3 Momento di inizio

Quando il monitoraggio ambulatorio della PA deve essere ripetuto nello stesso soggetto, il momento d'inizio della registrazione deve essere standardizzato (± 1 ora di differenza rispetto all'inizio del monitoraggio precedente), per consentire di confrontare le informazioni sui profili della PA delle 24 ore. Tale standardizzazione è obbligatoria nel caso di trial multicentrici; l'ora preferibile di inizio è la mattina tra le 8:30 e le 10:00, circa 30 minuti prima dell'assunzione del farmaco. La durata raccomandata della registrazione è di 25 ore per assicurare l'ottenimento di un profilo completo della PA sulle 24 ore [142]. Durante la registrazione deve essere disabilitata la visualizzazione dei valori pressori sul display a cristalli liquidi.

3.3.1.4 Accuratezza dei valori di PA in un determinato soggetto

In ogni soggetto, prima dell'inizio della registrazione, i valori di PA forniti dallo strumento devono essere verificati da un operatore esperto (con l'uso di uno stetoscopio) rispetto a una colonna di mercurio connessa al bracciale dell'apparecchio da un tubo ad Y. Devono essere effettuate due misurazioni in sequenza, a distanza di due minuti l'una dall'altra, in posizione seduta, seguite da altre due misurazioni in posizione eretta, dopo 2 minuti di ortostatismo. Se si riscontra una differenza maggiore di ± 10 mm Hg e ± 5 mmHg (rispettivamente per la PA sistolica e la PA diastolica), tra le misurazioni automatiche e quelle dell'operatore, il bracciale e/o il microfono devono essere riposizionati e deve quindi essere eseguito un nuovo esame. Se la discrepanza tra la misurazione auscultatoria e quella automatica persiste, questo significa che la registrazione ambulatoria della PA non può essere eseguita in modo accurato in quel determinato soggetto. Tuttavia, ogni qualvolta è possibile, si può provare ad utilizzare un altro apparecchio. Il paragone tra la misurazione auscultatoria e quella automatica deve essere eseguito anche alla fine della registrazione, per evitare errori dovuti allo spostamento del bracciale durante il periodo di registrazione. L'accuratezza del trasduttore per la

misurazione non invasiva della PA deve essere periodicamente controllata rispetto ad una colonnina di mercurio. L'operatore deve riferire al produttore la presenza d'ogni differenza rilevante tra i valori forniti dal trasduttore e quelli letti sulla colonnina di mercurio. Deve essere controllato spesso anche il corretto funzionamento del microfono.

3.3.1.5 Istruzioni al paziente

Al paziente devono essere fornite le istruzioni sulle procedure da seguire durante ogni misurazione automatica della PA e in particolare gli si deve chiedere di tenere il braccio fermo e di rimanere immobile durante il gonfiaggio del bracciale. Il paziente deve essere informato sulle caratteristiche generali dell'apparecchio e deve essere motivato e coinvolto attivamente al fine di ottenere una registrazione attendibile. Il paziente non può ovviamente fare la doccia durante la registrazione. Inoltre gli si deve raccomandare di evitare attività inusuali e di avere cura dello strumento per evitare ogni danno accidentale. A questo proposito il paziente deve tenere lo strumento legato intorno alla vita con una cintura, non solo di giorno ma anche di notte.

Al paziente è richiesto di tenere un diario dove dovrà registrare le attività principali [143,144]. In tale diario il paziente annoterà almeno i seguenti dati:

- i) L'ora in cui si è coricato;
- ii) L'ora in cui si è svegliato;
- iii) L'ora in cui si è alzato dal letto;
- iv) Altri momenti di riposo (per es. sonnellino pomeridiano);
- v) Ore dei pasti principali (indicando se è stato consumato un pasto leggero o pesante);
- vi) Ora e caratteristiche delle attività comportamentali e lavorative salienti;
- vii) Momento di eventuale insorgenza dei sintomi (in questi casi al paziente si deve consigliare di effettuare ulteriori misurazioni);
- viii) Ora di assunzione della terapia (assunzione del farmaco).

I suggerimenti per un uso appropriato del monitoraggio ambulatorio della PA sono riassunti nella Tabella 20.

Tabella 20. Uso appropriato del monitoraggio per la registrazione ambulatoria della PA nelle 24 ore[2].

-
- Necessità di 15-30 minuti per la sistemazione e il setup
 - Far rilassare il paziente in un ambiente tranquillo
 - Inserire i dati del paziente nel misuratore
 - Misurare la PA ad entrambe le braccia
 - Se la differenza della PA sistolica è ≤ 20 mmHg e quella della PA diastolica ≤ 10 mmHg, usare il braccio non dominante
 - Se la differenza della PA sistolica è >20 mmHg o quella della PA diastolica è >10 mmHg, scegliere il braccio con la pressione più alta
 - Scegliere il manicotto bracciale adatto alle dimensioni del braccio
 - Selezionare la frequenza delle misurazioni (di solito ogni 15 minuti durante il giorno e ogni 20-30 minuti durante la notte)
 - Inattivare il display a cristalli liquidi
 - fornire al paziente le istruzioni scritte e il diario
 - Spiegare al paziente come rimuovere e inattivare il misuratore dopo 24 ore
-

3.3.2 Automisurazione domiciliare della PA

In generale, le raccomandazioni per l'automisurazione della PA sono simili a quelle per la misurazione della PA in ambiente clinico [2,94], ma ci sono alcuni punti che devono essere sottolineati:

- i) l'automisurazione della PA a domicilio è una pratica che deve essere eseguita ed interpretata sotto la supervisione del medico;
- ii) La misurazione deve essere effettuata dopo un periodo di riposo di 5 minuti;
- iii) il bracciale del misuratore deve essere tenuto a livello del cuore, applicato al braccio con la pressione più alta;
- iv) per la fase di valutazione diagnostica iniziale, la fase di trattamento e la fase di follow-up, l'automisurazione della PA deve essere eseguita per almeno 7 giorni lavorativi, con due misurazioni al mattino e due la sera, e il primo giorno deve essere scartato; per una diagnosi accurata sono consigliabili un minimo di 12 misurazioni e fino a un massimo di 24-25 nell'arco di una settimana;
- v) l'automisurazione della PA a domicilio deve essere effettuata lungo tutta la settimana precedente ogni visita medica in ambulatorio

- vi) negli intervalli tra le visite mediche, due misurazioni della PA a domicilio una volta alla settimana sembrano adatte per un monitoraggio domiciliare della PA a lungo termine nei soggetti ipertesi sotto controllo.
- vii) l'automisurazione della PA può essere eseguita molto più spesso se l'andamento delle misurazioni non è omogeneo e si osserva un'alta variabilità tra le misurazioni;
- viii) i diari dei pazienti possono essere inaffidabili ed è preferibile usare apparecchi dotati di memoria.

3.3.2.1 Utilizzo in medicina generale

L'automisurazione della PA deve essere presa in considerazione dai Medici di Medicina Generale come uno strumento per raccogliere informazioni più dettagliate riguardo al controllo pressorio del paziente e la sua compliance alla terapia. Di conseguenza, l'automisurazione non deve essere eseguita dai pazienti su loro iniziativa senza controllo medico, il che implica anche il rischio di utilizzare uno strumento inaffidabile acquistato sul libero mercato.

3.3.2.2 Frequenza e tempistica dell'automisurazione della PA

Non ci sono indicazioni precise sulla frequenza dell'automisurazione della PA. Chiaramente, la frequenza delle misurazioni può variare in base alla variabilità della PA e alle informazioni che si stanno ricercando [145]. I valori mattutini e serali possono differire anche di molto tra i soggetti in trattamento e quelli non in trattamento, specialmente nei soggetti che assumono più farmaci [146]. Sebbene non siano disponibili criteri precisi sulla tempistica e la frequenza ottimali delle misurazioni, possono essere seguite le raccomandazioni della German Hypertension League [145] e dell'ESH [2], recentissimamente aggiornate dalle nuove linee guida ESH per l'automisurazione della PA a domicilio (Parati G et al. J Hypertension 2008).

Nei pazienti non in trattamento, ci deve essere un periodo di misurazione iniziale con due misurazioni ottenute al mattino e alla sera, ad orari precisi (6.00-9.00 e 18.00-21.00), durante la settimana che precede la visita medica ambulatoriale. Per una diagnosi accurata, è consigliata la media dei valori di 7 giorni. Poiché può essere necessario abituarsi all'uso dello strumento anche per l'automisurazione, le misurazioni del primo giorno debbono essere rimosse dall'analisi finale [147].

Una volta che il trattamento è iniziato, l'automisurazione deve essere usata esattamente come nella fase di pre-trattamento, e nei sette giorni precedenti la visita successiva le misurazioni devono essere ottenute

preferibilmente a “valle”, ovvero prima dell’assunzione del farmaco in caso di un’unica somministrazione giornaliera [145].

Una volta raggiunto un buon controllo della PA (fase di follow-up), sono indicate due misurazioni della PA eseguite una volta alla settimana, e per 7 giorni lavorativi negli ultimi giorni prima di ogni visita medica. Se si registrano ampie oscillazioni della PA, o l’ipertensione è ancora scarsamente sotto controllo, sono necessarie altre misurazioni. Il numero minimo di misurazioni eseguite in ogni periodo deve essere 12, ma il numero consigliabile è 24-25 nell’arco di una settimana [145].

3.3.2.3 Fattori che influenzano l’accuratezza dell’automisurazione della PA

Numerosi fattori possono influenzare l’accuratezza dell’automisurazione della PA. Le misurazioni della PA ottenute da soli sono spesso inaffidabili, come dimostrato da studi che hanno confrontato i valori di PA riferiti dai pazienti nei loro diari con quelli registrati nella memoria dell’apparecchio [148]. Molti pazienti tendono a riferire valori pressori più bassi o ad eliminare le misurazioni che si ritengono non ricadenti nei valori abituali. Gli strumenti dotati di memoria hanno il potenziale vantaggio di ridurre le interferenze dovute alle aspettative dell’osservatore. Tuttavia, questi apparecchi sono più costosi, ed è necessario connetterli ad una stampante o ad un personal computer, anche se recentemente si sono resi disponibili strumenti in grado di calcolare la media delle misurazioni in memoria, e di mostrarla direttamente

La maggior parte degli apparecchi per l’automisurazione della PA sono ancora acquistati senza il consiglio del medico, e i pazienti non sono addestrati ad usarli in modo corretto. Si deve anche sottolineare che molti medici sono ignari dell’accuratezza e dell’affidabilità della strumentazione che viene usata dai loro pazienti, e che loro stessi non conoscono il mercato degli strumenti automatici e le caratteristiche che devono avere quelli raccomandati [149]. Ci si attende che i medici sottopongano i loro pazienti ad un adeguato addestramento sull’uso degli apparecchi per l’automisurazione, sulla procedura di misurazione della PA, sulle possibili variazioni della PA in risposta agli stimoli psicologici, sulle necessità di un’adeguata manutenzione dell’apparecchio e, ancora più in generale, sulle caratteristiche dell’ipertensione arteriosa e sulla sua gestione. Informazioni scritte devono essere disponibili per quei pazienti che sono ansiosi di avere maggiori informazioni sull’ipertensione e l’automisurazione [26,28,29,150].

La PA varia con le stagioni, essendo più alta durante l'inverno e più bassa in estate, e queste variazioni devono essere prese in considerazione nell'interpretazione dell'automisurazione della PA su lunghi periodi nei singoli pazienti [151].

Solo un ristretto numero di pazienti è incapace di eseguire l'automisurazione della PA, ma questa metodica può essere inadatta per i pazienti con problemi fisici, o disabilità mentali, se non c'è il sostegno di un familiare che li aiuti durante le misurazioni. L'automisurazione è molto più indicata in pazienti ipertesi che desiderano contribuire alla propria gestione.

3.4 Limiti di normalità

Poiché la correlazione tra la PA e il rischio cardiovascolare è continua, il valore limite tra PA normale e anormale è arbitrario. Tuttavia, per ragioni pratiche, devono essere adottati valori soglia per decidere se debba essere iniziata una terapia antipertensiva.

3.4.1 Monitoraggio ambulatorio della PA

Per la determinazione dei valori soglia sono stati usati diversi approcci metodologici, che hanno condotto a risultati contraddittori (vedere il paragrafo 3.5.2) [152-155]. L'unico consenso generale è sul fatto che le soglie attualmente applicabili per la sfigmomanometria convenzionale non possono essere estese alle misurazioni automatiche. Il limite di normalità per il monitoraggio ambulatorio della PA rappresentato nella Tabella 21 è ottenuto da considerazioni di tipo statistico effettuate su un vasto database di popolazione comprendente circa 5.422 individui normotesi e ipertesi non in trattamento [153,155]. Come suggerito dalle recenti linee guida ESH/ESC del 2007, i limiti che definiscono una PA sistolica delle 24 ore e delle ore diurne elevata sono più bassi di 5 mm Hg rispetto al limite corrispondente definito per la misurazione convenzionale.

Tabella 21. Soglie diagnostiche per il monitoraggio ambulatorio della PA negli adulti [2,72].

Soglie compatibili con PA ambulatoria normale	
24 ore	<125/80 mm Hg
Periodo di veglia o diurno	<130/85 mm Hg
Durante il sonno o periodo notturno	<120/70 mm Hg
Soglie compatibili con PA ambulatoria elevata	
24 ore	≥130/80 mm Hg
Periodo di veglia o giorno diurno	≥135/85 mm Hg
Durante il sonno o periodo notturno	≥120/70 mm Hg

3.4.2 Automisurazione della PA

La soglia di 135/85 mmHg recentemente proposta dal Gruppo di Studio dell'ESH e dalle Linee Guida ESH/ESC del 2007 per l'ipertensione valutata usando l'automisurazione è uguale a quella suggerita per la media diurna ottenuta con il monitoraggio ambulatorio (Tabella 22) [72,156-158]. Se questa raccomandazione è corretta sarà dimostrato da studi futuri, come lo studio HOMED-BP (Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure) [159] attualmente in corso, che si prefigge di determinare i livelli di PA da raggiungere nei pazienti che controllano i loro valori pressori usando strumenti automatici.

Tabella 22. Soglie diagnostiche per il monitoraggio domiciliare della PA [2,72].

- I dati ottenuti da studi longitudinali sono limitati
- I valori di riferimento derivano principalmente da una valutazione statistica di database
- valori ≥135/85 mm Hg possono essere considerati compatibili con una ipertensione
- valori <130/85 mm Hg possono essere considerati valori normali
- valori <120/80 mm Hg possono essere considerati valori ottimali
- è necessario valutare ulteriormente i valori soglia per l'automisurazione della PA in studi prospettici basati sugli eventi

La definizione dei valori di normalità ed anormalità per la pressione automisurata a domicilio si basa su solide evidenze provenienti da numerosi studi. Non sono ancora disponibili evidenze per fare raccomandazioni sugli intervalli pressori intermedi tra “normale” ed “anormale”, o per raccomandazioni riguardo al raggiungimento di target pressori più bassi nei pazienti ad alto rischio, come quelle fatte per le misurazioni della PA misurata nello studio medico. Si deve tuttavia sottolineare che i valori suggeriti sono solo una guida alla “normalità” e che valori “ottimali” più bassi possono essere più indicati in pazienti il cui profilo di fattori di rischio totali è alto, e nei quali sia presente una patologia concomitante, come il diabete mellito [2].

3.5 Applicazione negli studi di popolazione

3.5.1 Vantaggi del monitoraggio ambulatorio della PA

La Tabella 23 elenca i vantaggi e i limiti principali del monitoraggio ambulatorio della PA. Un certo numero di evidenze indica che il monitoraggio ambulatorio della PA è un fattore predittivo di eventi migliore della misurazione convenzionale della pressione [2]. Tuttavia, nonostante considerevoli dati a sostegno, il ruolo del monitoraggio ambulatorio della PA è spesso circoscritto ad alcune situazioni cliniche, come sospetta ipertensione da camice bianco o ipertensione resistente. A causa dei costi e della complessità della procedura, il monitoraggio ambulatorio della PA è stato utilizzato raramente negli studi di popolazione. Tuttavia, le popolazioni studiate con il monitoraggio ambulatorio della PA hanno fornito importanti dati su molte questioni controverse. Il motivo principale per valutare la PA ambulatoria in una popolazione generale o in un campione di individui selezionati è quello di fornire una risposta alle seguenti principali domande: possiamo identificare dei valori limite per la PA ambulatoria? La PA misurata secondo il monitoraggio ambulatorio ha un valore prognostico maggiore per gli eventi cardiovascolari rispetto alla PA misurata secondo il metodo convenzionale? La PA ambulatoria può essere usata in maniera proficua per valutare l'effetto della terapia antipertensiva nei pazienti in trattamento?

Tabella 23. Vantaggi e limiti del monitoraggio ambulatorio della PA [160].

Vantaggi	Limiti
<ul style="list-style-type: none"> • assenza di errore dell'osservatore e di arrotondamento dei valori • ampio numero di valori pressori durante le 24 ore, nella vita di tutti i giorni • assenza di reazioni di allarme alla misurazione automatica (assenza di ipertensione da camice bianco) • Maggiore riproducibilità della PA media delle 24 ore • Assenza dell'effetto placebo • possibile valutazione della PA delle 24 ore, diurna, notturna e di ogni ora • possibile valutazione della variabilità della PA (sebbene limitata dal monitoraggio discontinuo della PA) • possibile valutazione delle variazioni giorno notte della PA ("dipper", "non dipper", "dipper estremi", "dipper invertiti"), meglio se ottenuta attraverso registrazioni ripetute • PA media delle 24 ore correlata più strettamente al danno d'organo dell'ipertensione • valore prognostico superiore della PA media delle 24 ore, diurna o notturna • possibile valutazione dell'efficacia e della distribuzione temporale del controllo pressorio mediante trattamento farmacologico nell'arco delle 24 ore, anche attraverso indici matematici (rapporto valle-picco e smoothness index) 	<ul style="list-style-type: none"> • possibile inaccuratezza delle misurazioni automatiche della PA, in particolare durante la deambulazione • Interferenze con le attività quotidiane del paziente • ripercussioni sulla qualità del sonno in misura maggiore o minore • Limitata riproducibilità dei valori orari della PA • I valori di riferimento "normali" della PA ambulatoria sono ancora in discussione • necessità di ulteriori evidenze sul valore prognostico dei differenti parametri del monitoraggio ambulatorio della PA • Costi elevati

3.5.2 PA misurata secondo il metodo convenzionale e con il monitoraggio ambulatorio in analisi trasversali

Esiste un consenso generale sul fatto che la PA ambulatoria sia più bassa di quella convenzionale, e che la differenza tra i metodi aumenti all'aumentare dei valori pressori ottenuti secondo il metodo convenzionale [152,153]. La PA ambulatoria è distribuita in un range più ristretto rispetto a quella ottenuta con il metodo convenzionale, e la distribuzione è meno asimmetrica [152,153]. I coefficienti di correlazione tra la PA convenzionale e quella ambulatoria possono variare proporzionalmente al range della PA convenzionale della popolazione studiata e sono descritti valori non più elevati di 0,7 [153,154]. Ciò indica che la PA convenzionale può predire solo parzialmente la PA che si registra durante la giornata. Questi riscontri implicano che i limiti di normalità per la PA ambulatoria devono essere più bassi di quelli stabiliti tempo fa

per la PA convenzionale. Tuttavia, il modo di identificare i valori soglia per la PA ambulatoria è stato a lungo motivo di discussioni, e il problema continua a rimanere insoluto. Questo è dimostrato dal fatto che nei documenti ufficiali di differenti Società Scientifiche sono riportati valori soglia diversi per la PA ambulatoria [72,92]. Inizialmente la media +2 deviazioni standard della PA ambulatoria del periodo diurno e delle 24 ore, misurata in una popolazione di normotesi è stata presa come limite superiore di normalità per la PA ambulatoria [155,158]. Tuttavia, questa procedura era soggetta a un errore sistematico, perché i soggetti erano definiti come normotesi sulla base della PA convenzionale, e i valori limite di normalità erano stati identificati con un metodo statistico piuttosto che ricavati dalla correlazione tra PA ambulatoria e rischio cardiovascolare. Un altro metodo usa criteri di corrispondenza, che ricava i livelli della PA ambulatoria corrispondenti a una PA casuale di 140/90 mmHg o 165/95 mmHg [153,161,162]. Tali valori sono stati ottenuti nello studio Ohasama [156], nello studio PAMELA [153], nello studio della popolazione belga [157] e in altri. Tuttavia, la relazione tra la PA convenzionale e quella ambulatoria non è stata ancora descritta in modo da ottenere valori corrispondenti sufficientemente accurati (il coefficiente di correlazione della relazione tra la PA convenzionale e quella ambulatoria è circa 0,5). Anche il metodo basato sulla regressione lineare della PA ambulatoria rispetto alla PA convenzionale presenta delle limitazioni e non è adatto per la pratica clinica. Devono inoltre essere tracciate delle regressioni diverse per uomini e donne, per individui anziani e giovani, per soggetti normotesi ed ipertesi, ecc. Sulla base dell'esperienza accumulata da studi condotti su diverse popolazioni, che hanno dimostrato che la PA sistolica diurna è in media 10-15 mmHg più bassa della PA sistolica convenzionale, e che la PA diastolica diurna è in media 5-10 mmHg più bassa rispetto alla PA diastolica convenzionale, Il Gruppo di Studio sulla Misurazione della PA dell'ESH ha stabilito che il limite superiore di normalità del monitoraggio ambulatorio della PA è una PA media diurna inferiore a 130-135 mmHg per la sistolica e a 85 mmHg per la diastolica [2,72]. Tuttavia, per i gruppi ad alto rischio, come i pazienti diabetici, sono indicati valori più bassi (<130/80 mmHg). Inoltre, valori medi diurni della PA $\geq 140/90$ mmHg sono definiti come "probabilmente anormali". Questa posizione risolve il problema di definire una PA delle ore diurne "normale", poiché gli intervalli superiori possono essere considerati soglie operative per la pratica clinica piuttosto che veri limiti di normalità. Il livello soglia 130-135/85 mmHg per la PA diurna è vicino a quello identificato in una popolazione generale giapponese studiata con il

monitoraggio ambulatorio [163]. In 1.542 soggetti di 40 anni o più, Okubo et al. [163] hanno riscontrato una relazione a J tra la PA ambulatoria e la mortalità. Questi autori hanno identificato i seguenti valori di riferimento come intervalli ottimali di PA per predire la prognosi migliore: da 120 a 133 mmHg per la PA sistolica e da 65 a 78 mmHg per la PA diastolica. I valori della PA ambulatoria delle 24 ore $>134/79$ mmHg e $<119/64$ mmHg erano rispettivamente correlati all'aumento del rischio di mortalità per cause cardiovascolari e non cardiovascolari. Usando un approccio analogo, Kikuya et al. hanno recentemente proposto valori di riferimento basati sugli eventi per il monitoraggio ambulatorio della PA ottenuto da 5.562 soggetti arruolati in quattro studi di popolazione [164].

3.5.3 *Variazioni circadiane della PA*

Un livello più alto di PA durante il giorno e uno più basso durante la notte sono di solito osservati sia nei soggetti normotesi sia in quelli con ipertensione essenziale. È stato rilevato che gli anziani hanno un'attenuazione della riduzione della PA durante la notte [153,165]. Tuttavia, in molte condizioni fisiopatologiche la variazione circadiana della PA è ridotta, persino nei pazienti con ipertensione essenziale, qualche volta invertita con un aumento notturno della PA [166]. I soggetti che mostrano un decremento notturno normale (riduzione notturna della PA $>10\%$ del livello diurno) sono chiamati dipper, mentre quelli con una riduzione notturna ridotta o con un incremento notturno della PA (dipper invertiti) sono classificati come "non dipper".

Kario et al. [167] hanno usato il termine di "dipper estremi" per coloro che hanno una riduzione notturna di almeno il 20% della PA diurna [167]. L'entità del decremento notturno della PA aumenta all'aumentare del livello diurno di PA. Il calcolo del limite superiore di normalità per la PA notturna ambulatoria ha incontrato gli stessi problemi riscontrati per la PA diurna o delle 24 ore. Secondo il Gruppo di Studio dell'ESH, il valore notturno normale della PA ambulatoria deve essere minore di 120/70 mmHg [2,72]. Diversi studi hanno dimostrato che un'attenuazione della riduzione della PA notturna predice un tasso più alto di futuri eventi cardiovascolari [167-170]. Nella popolazione generale dello studio Ohasama, l'incidenza dell'ictus nei dipper che ricevevano un trattamento antipertensivo, era significativamente più bassa di quella osservata nei non dipper in trattamento [169], come pure nei dipper estremi in trattamento [171]. Nelle donne anziane, la

gravità dell'iperintensità periventricolare aumenta all'aumentare dell'ampiezza della riduzione notturna [170]. Tuttavia, l'andamento della mortalità cardiovascolare è risultato diversa. Un rischio relativo significativamente più alto è stato osservato nei non dipper e nei dipper invertiti [172]. Questi risultati indicano che un'esagerata diminuzione notturna di PA negli anziani può causare prevalentemente lesioni cerebrovascolari e che l'assenza della riduzione notturna si associa a mortalità cardiovascolare.

3.5.4 Variabilità della PA

La misurazione ambulatoria della PA fornisce dalle 50 alle 100 misurazioni nel corso di una giornata. Ciò consente di ottenere dall'insieme dei dati una vasta gamma di parametri, tra i quali la variabilità pressoria a breve termine ha in particolare destato l'interesse di molti studiosi. Tuttavia, il significato prognostico intrinseco di quest'ultimo parametro nella popolazione generale è ancora oggetto di dibattito. Mentre il significato prognostico della variabilità della PA è stato scarsamente studiato nella popolazione generale, è stato ampiamente riconosciuto che i soggetti con una ridotta variabilità della frequenza cardiaca presentano una prognosi sfavorevole in diversi tipi di patologia cardiovascolare [173]. Dall'analisi di alcuni studi di coorte, sia trasversali sia longitudinali, è emerso che la variabilità della PA è un fattore predittivo di danno agli organi bersaglio e di eventi cardiovascolari [122,174,175]. La variabilità della PA è stata studiata nella popolazione generale dello Studio Ohasama, in cui si sono ottenute misurazioni della PA e della frequenza cardiaca ad intervalli di trenta minuti [173]. I soggetti sono stati quindi seguiti per un periodo che poteva arrivare fino a 10 anni, e gli Autori hanno pertanto potuto esaminare il significato prognostico della variabilità della PA, della variabilità della frequenza cardiaca e della combinazione di queste due variabili. La variabilità della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca è stata stimata come deviazione standard delle medie diurne e notturne. È stata riscontrata una relazione lineare significativa tra la variabilità della PA sistolica diurna misurata con il monitoraggio ambulatorio ed il rischio di mortalità cardiovascolare. Inoltre, la mortalità cardiovascolare è aumentata linearmente con la diminuzione della variabilità della frequenza cardiaca diurna e notturna. Ciò suggerisce che la variabilità della PA e la variabilità della frequenza cardiaca siano indipendentemente associate con la mortalità cardiovascolare. I soggetti in cui la variabilità della pressione misurata con il monitoraggio ambulatorio era più alta di 15,8 mm Hg e con una variabilità di

frequenza cardiaca giornaliera inferiore a 7,2 battiti al minuto avevano un rischio relativo molto elevato di mortalità cardiovascolare. Inoltre, la combinazione di alta variabilità pressoria e bassa variabilità di frequenza cardiaca aumentava in maniera sinergica il rischio di mortalità cardiovascolare. Nella popolazione dello studio PAMELA, la focalizzazione dell'analisi sulla cosiddetta variabilità pressoria residua, dopo la rimozione delle principali componenti oscillatorie, ha evidenziato anche una significativa correlazione tra aumentata variabilità pressoria e presenza di danno agli organi bersaglio [176].

Dati recenti dello studio PAMELA (2007) indicano a loro volta come una elevata variabilità a breve termine della pressione arteriosa sia anche associata ad una maggiore mortalità in una popolazione generale.

3.5.5 Il monitoraggio ambulatorio della PA per l'identificazione dell'ipertensione mascherata Uno dei principali obiettivi del monitoraggio ambulatorio della PA è quello di identificare soggetti affetti dalla cosiddetta "ipertensione da camice bianco" (alta pressione arteriosa alla misurazione convenzionale e bassa pressione al monitoraggio ambulatorio), al fine di determinarne l'appropriata gestione terapeutica, dato che i soggetti affetti da questa condizione presentano solo un basso rischio, e il loro trattamento antipertensivo potrebbe essere differito [177]. Molto meno conosciuta è la condizione opposta, l'ipertensione mascherata (anche descritta come ipertensione ambulatoria isolata) [178-180]. Questa definizione si applica ai pazienti con bassa pressione arteriosa misurata convenzionalmente ed alta pressione arteriosa al monitoraggio ambulatorio; questa condizione rimane nascosta fin quando non si effettua il monitoraggio ambulatorio della PA. Diversi studi di popolazione hanno confrontato la PA misurata con il metodo convenzionale con quella misurata con il monitoraggio ambulatorio [152,153]. Mentre alcuni studi hanno dimostrato che la pressione giornaliera tende ad essere lievemente più alta della pressione misurata convenzionalmente, altri hanno evidenziato risultati opposti. Due recenti ricerche hanno evidenziato che l'ipertensione mascherata, diagnosticata o con il monitoraggio ambulatorio della PA [181] o con l'automisurazione della pressione arteriosa a domicilio [182], era un fattore predittivo significativo di morbilità cardiovascolare negli individui anziani. Il problema per la pratica clinica risiede nelle modalità di identificazione di questi pazienti, dato che il monitoraggio ambulatorio della PA non sarà mai effettuato in soggetti apparentemente normotesi alla misurazione convenzionale della pressione arteriosa. In effetti, le informazioni disponibili sull'ipertensione mascherata provengono da studi effettuati su ampi campioni, che includono anche soggetti con pressione

arteriosa normale misurata con modalità convenzionale. Secondo un recente documento del Gruppo di Studio dell'ESH, questo fenomeno deve essere sospettato in individui che hanno avuto incrementi occasionali della PA convenzionale; ciò giustificherebbe l'utilizzo del monitoraggio ambulatorio della PA in questi soggetti [2]. Tuttavia, la prevalenza dell'ipertensione mascherata in soggetti con pressione arteriosa transitoriamente elevata nello studio medico, così come il suo significato clinico in età giovanile ed adulta sono ancora poco noti. Recentemente, l'analisi di questo parametro è stata effettuata nel contesto dello studio HARVEST, uno studio multicentrico condotto su soggetti giovani con ipertensione di grado 1 a basso rischio cardiovascolare [183]. Questo studio ha dimostrato che, nel 28% di questi soggetti, la PA misurata con il metodo convenzionale è scesa sotto i livelli normali durante un periodo d'osservazione di tre mesi. Tuttavia, circa il 50% di questi soggetti ha presentato alti livelli di PA al monitoraggio ambulatorio, effettuato nelle 24 ore. Durante un follow-up di sei anni, il numero di soggetti che hanno sviluppato ipertensione sostenuta sulla base di misurazioni convenzionali multiple di pressione arteriosa è stato molto più alto tra i soggetti con ipertensione mascherata (35%) che tra quelli con PA normale alla misurazione con il metodo convenzionale e con il monitoraggio ambulatorio all'inizio dello studio (19%). In un modello di rischio proporzionale standardizzato, lo stato di ipertensione mascherata è stato associato ad un incremento di 2,2 del rischio di sviluppare ipertensione sostenuta rispetto ai soggetti normotesi. Questi risultati indicano che, tra i soggetti in cui si è effettuato lo screening per una ipertensione di grado 1, gli individui con ipertensione mascherata dopo tre mesi di osservazione presentano un rischio aumentato di sviluppare ipertensione sostenuta durante la loro vita, rispetto ai soggetti con valori normali di pressione arteriosa clinica e ambulatoria. I risultati ottenuti nello studio PAMELA sono in linea con quelli dello studio HARVEST. In uno studio su 3.200 soggetti tratti da una popolazione generale, Sega et al. hanno riscontrato che il 9% rientrava nella definizione di pazienti affetti da ipertensione mascherata [184]. L'indice di massa ventricolare sinistra è più alto nei soggetti affetti da ipertensione mascherata ($91,2 \text{ g/m}^2$) rispetto ai veri normotesi ($79,4 \text{ g/m}^2$), ed è simile a quello degli ipertesi veri ($94,2 \text{ g/m}^2$). Futuri studi prospettici su vasti campioni di popolazione dovranno stabilire se gli ipertesi mascherati siano effettivamente a rischio elevato di morbilità cardiovascolare. Una questione estremamente importante riguarda la prevalenza e i fattori determinanti dell'ipertensione mascherata. Secondo lo studio PAMELA, la PA ambulatoria mostra un incremento con l'età molto minore

rispetto alla pressione arteriosa convenzionale [157]. In uno studio danese, l'86% degli uomini di 42 anni di età ha presentato pressioni diurne più alte della PA convenzionale, mentre ciò si è riscontrato solo nel 51% dei soggetti di 72 anni di età [154]. L'“effetto camice bianco” (la differenza tra la pressione clinica e quella ambulatoria) è pertanto molto più marcato nei soggetti più anziani e, dato che l'ipertensione mascherata è equivalente ad un “effetto camice bianco” negativo, è ragionevole presumere che la prevalenza di quest'ultima potrebbe diminuire con l'aumentare dell'età. Secondo Selenta et al. [185], il 23% di un campione di volontari normali ha presentato ipertensione mascherata, definita come PA giornaliera superiore a 135/85 mm Hg [185]. Come affermato in precedenza, la prevalenza del fenomeno nello studio PAMELA è stata molto più bassa, ma il limite di normalità per la pressione arteriosa misurata con il monitoraggio ambulatorio in tale studio era inferiore (125/79 mm Hg per la PA ambulatoria delle 24 ore). Pickering et al. [179] hanno riscontrato che il 13,5% dei soggetti del Cornell Worksite Study era affetto da ipertensione mascherata, definita come una pressione diastolica al monitoraggio ambulatorio superiore agli 85 mm Hg ed una pressione clinica inferiore agli 85 mm Hg [186]. Nell'Ohasama study [187], Imai et al. hanno riferito che il 10,2% degli individui sottoposti ad uno screening pressorio convenzionale presentava valori pressori ottenuti con il monitoraggio ambulatorio che rientravano nel range dei cosiddetti “ipertesi border-line” (>133/78 mm Hg per la media delle 24 ore) e un altro 3,2% si trovava nel range di una franca ipertensione (PA delle 24 ore >144/85 mm Hg). Infine, tra gli ipertesi di grado 1 dello studio HARVEST, il 14% presentava ipertensione mascherata dopo tre mesi di osservazione [183]. Globalmente, questi dati dimostrano che benché la percentuale di soggetti con ipertensione mascherata sia relativamente bassa (10-15%), questo numero fa riferimento all'intera popolazione adulta. Uno dei principali obiettivi del monitoraggio ambulatorio della PA in futuri studi di popolazione sarà l'identificazione di soggetti con ipertensione mascherata, al fine di definire meglio il loro rischio cardiovascolare.

3.5.6 Il controllo della PA nella popolazione ipertesa Negli ultimi anni si è posta una grossa enfasi sullo scarso controllo, a livello mondiale, della pressione arteriosa convenzionale nei soggetti ipertesi sottoposti a trattamento. Solo una piccola percentuale della popolazione ipertesa dimostra valori convenzionali di PA <140/90 mm Hg, dallo 2,4% in Zaire al 27,4% negli Stati Uniti [72,92]. Questi valori si riferiscono a studi in cui la PA è stata misurata o tramite sfigmomanometri “random zero” o con ordinari sfigmomanometri a

mercurio. Questi dati deludenti potrebbero parzialmente riflettere l'incapacità della PA misurata nello studio medico a riflettere realmente la PA abituale dei pazienti mentre il monitoraggio ambulatorio della PA potrebbe fornire dati più oggettivi sul reale controllo pressorio nei soggetti ipertesi sottoposti a trattamento. Tuttavia, la valutazione del controllo della PA tramite monitoraggio ambulatorio ha fornito risultati simili a quelli osservati con la misurazione pressoria convenzionale. In uno studio [188] in cui le registrazioni pressorie sono state effettuate con monitoraggio ambulatorio, Mancia et al. hanno dimostrato che, sia tra i giovani sia tra soggetti di età più avanzata, solo pochi individui hanno presentato un buon controllo della pressione arteriosa ambulatoria. In uno studio recente, Pannarale et al. [189] hanno riscontrato un adeguato controllo della pressione ambulatoria nel 47% dei pazienti in assistenza primaria e nel 42,4% dei pazienti in assistenza secondaria. Il sesso femminile è stato associato ad un rischio maggiore di circa il 50% di controllo inadeguato della PA. Inoltre, i pazienti identificati dal monitoraggio ambulatorio della PA come dotati di un adeguato controllo non hanno coinciso con i pazienti considerati dai propri medici come responsivi o non responsivi al trattamento sulla base dei valori pressori misurati in modo convenzionale. Questi riscontri confermano precedenti osservazioni su pazienti con una diagnosi erronea di ipertensione resistente al trattamento [190], ed evidenziano l'esistenza di un congruo numero di pazienti falsamente responsivi al trattamento. I due studi sopra menzionati indicano che lo scarso controllo pressorio convenzionale nella popolazione non è tanto dovuto alla reazione di allerta prodotta dalla misurazione pressoria da parte del medico, quanto allo scarso controllo pressorio nella vita quotidiana. Il monitoraggio ambulatorio della PA si presenta pertanto come un valido strumento per accertare l'effettivo controllo della PA nella popolazione affetta da ipertensione.

3.5.7 *Frequenza cardiaca ambulatoria e domiciliare* Il significato prognostico della frequenza cardiaca a riposo è stato recentemente confermato da diversi studi di coorte su larga scala [191]. Come menzionato in precedenza, la frequenza cardiaca è fornita automaticamente dal monitoraggio ambulatorio della PA e potrebbe essere utilizzata in combinazione con la PA per definire il profilo individuale di rischio cardiovascolare. Tuttavia, il valore predittivo di mortalità cardiovascolare della frequenza cardiaca misurata nelle 24 ore è stata oggetto di indagine solo in un ridotto numero di studi. A questo proposito, sono rilevanti i risultati ottenuti su soggetti anziani affetti da ipertensione sistolica nello Studio Syst-Eur, da cui è emerso che

la frequenza cardiaca media delle 24 ore è un significativo fattore predittivo di mortalità [192]. Tuttavia, la relazione significativa tra frequenza cardiaca elevata, ottenuta con il monitoraggio ambulatorio e mortalità scompariva dopo aver aggiustato i dati per la frequenza cardiaca clinica. Nel contesto dello studio Ohasama [193], è stato studiato il significato prognostico dei valori di frequenza cardiaca ottenuti durante il monitoraggio domiciliare della PA [193]. Misurazioni simultanee di PA e frequenza cardiaca effettuate a domicilio sono state ottenute da 1.500 soggetti di età superiore ai 40 anni, per una durata di 21 giorni. Il rischio di mortalità cardiovascolare è risultato aumentato linearmente con l'aumento della frequenza cardiaca anche dopo aggiustamento per i livelli pressori e, sorprendentemente, il rischio correlato ad una frequenza cardiaca elevata è risultato essere persino più alto di quello osservato per una PA elevata. Nonostante le evidenze sulla importanza di questo parametro prodotte da studi basati sulla frequenza cardiaca sia in ambiente clinico che ambulatorio, il ruolo prognostico della frequenza cardiaca è ancora sorprendentemente trascurato dai medici. Risulta difficile comprendere perché i medici non tengano conto di questa importante variabile clinica, ed è consigliabile che in futuri studi di popolazione condotti con il monitoraggio ambulatorio della PA si utilizzi anche l'informazione prognostica fornita dalla frequenza cardiaca delle 24 ore.

3.5.8 Vantaggi e limiti del monitoraggio ambulatorio della PA in studi di popolazione Qualora la misurazione ambulatoria della pressione arteriosa diventasse il gold standard grazie al suo alto potere predittivo e alla sua elevata affidabilità, questo metodo potrebbe anche essere usato per lo screening della popolazione. L'esclusione di falsi positivi e falsi negativi tramite il monitoraggio ambulatorio della PA potrebbe comportare un miglior rapporto costo/efficacia per lo screening e il trattamento dell'ipertensione. Ovviamente, il monitoraggio ambulatorio della PA potrebbe essere utilizzato come strumento diagnostico non per lo screening della popolazione generale, ma per specifici sottogruppi a rischio più elevato di livelli elevati di PA nella vita quotidiana. Un chiaro esempio è la rilevazione dell'ipertensione mascherata in soggetti con livelli pressori, misurati con il metodo convenzionale, transitoriamente elevati [179]. Come si è già sottolineato in precedenza, i risultati di numerosi studi longitudinali suggeriscono che la PA ambulatoria sia un fattore predittivo di eventi cardiovascolari più sensibile rispetto alla misurazione convenzionale. Tuttavia, questa ipotesi non tiene conto del numero di misurazioni convenzionali della PA che sono state

utilizzate per il confronto con i valori pressori misurati con il monitoraggio ambulatorio in quegli studi. Valutare una popolazione generale con misurazioni pressorie convenzionali ripetute è particolarmente difficile, poiché i soggetti normotesi non si presentano spontaneamente dal medico. Del resto, la maggior parte dei soggetti ipertesi richiede una terapia antipertensiva entro un breve lasso di tempo, e non può essere seguita a lungo in condizioni basali. Di conseguenza, in tutti gli studi di popolazione disponibili che hanno confrontato il valore predittivo per eventi cardiovascolari della misurazione pressoria convenzionale con quello della PA ambulatoria, la PA convenzionale è stata calcolata come la media di un massimo di 6 misurazioni, ottenute nell'arco di un breve periodo di tempo. I risultati dell'analisi eseguita su un vasto campione di soggetti ipertesi di grado 1, arruolati nello studio HARVEST, sottolineano l'importanza di effettuare un ampio numero di misurazioni pressorie convenzionali per una migliore definizione del rischio individuale [183]. Nei casi in cui la PA ambulatoria basale è stata confrontata con la media di 6 misurazioni pressorie convenzionali effettuate durante due visite basali, il potere predittivo dello sviluppo di ipertensione sostenuta nel corso dei 5 anni successivi è risultato più alto per la misurazione ambulatoria rispetto a quella convenzionale, in accordo con la maggior parte degli studi. Tuttavia, usando invece la media di 18 misurazioni pressorie convenzionali ottenute nel corso dei primi 6 mesi di osservazione, il potere predittivo delle registrazioni convenzionali è risultato più elevato. La PA ambulatoria ha comunque mantenuto il suo significativo potere predittivo di eventi, ancorché il suo ruolo sia apparso marginale in confronto con quello della PA misurata ripetutamente in maniera convenzionale. Ciò indica che la media di diverse misurazioni cliniche effettuate in giorni diversi può fornire informazioni prognostiche più precise rispetto ad un più grande numero di misurazioni ottenute in un solo giorno. Ovviamente, questa possibilità è offerta solo in soggetti a basso rischio cardiovascolare con modesti incrementi di pressione arteriosa, in cui è possibile differire il trattamento antipertensivo. Questi dati sottolineano anche il problema degli alti costi connessi all'uso del monitoraggio ambulatorio della PA negli studi di popolazione. Inoltre, la scarsa compliance dei soggetti reclutati può far sollevare alcuni dubbi sulla rappresentatività del campione di studio rispetto all'intera popolazione [194]. Le fonti di variabilità che possono influenzare i livelli di pressione monitorata includono diverse situazioni ambientali in cui si effettua il monitoraggio ambulatorio della PA. I risultati dello studio HARVEST hanno dimostrato che non solo la PA media misurata con il monitoraggio

ambulatorio delle 24 ore, ma anche il ritmo giorno-notte della pressione sono soggetti a variazione in funzione della stagione in cui si effettua il monitoraggio ambulatorio [195]. La temperatura fredda sembra aumentare particolarmente la pressione arteriosa giornaliera, con scarsi effetti sul ritmo giorno-notte. Per risolvere questo problema, il monitoraggio ambulatorio della PA in studi di popolazione deve essere distribuito in maniera omogenea per tutto l'anno, e deve avere uguale frequenza durante le stagioni fredde e calde. Questo fattore mina anche la possibilità di estrapolare su scala mondiale i dati ottenuti in una singola nazione. Altre potenziali fonti di errore possono risiedere nella diversa frequenza di sottogruppi all'interno di una data popolazione. Il fumo, così come il consumo di alcool o di caffè, l'utilizzo di estroprogestinici nelle donne, le abitudini sedentarie ecc., hanno un forte impatto sul ritmo e sui livelli pressori nelle 24 ore, e limitano pertanto la possibilità di generalizzare i risultati ottenuti da un singolo campione [196,197]. Infine, l'uso inappropriato di strumenti per il monitoraggio ambulatorio della PA o la scarsa compliance del paziente con le istruzioni sul corretto utilizzo dello strumento possono portare a registrazioni erranee. Fin dall'inizio del monitoraggio ambulatorio della PA, è emerso che alcuni soggetti presentavano un'elevata frequenza di misurazioni probabilmente inaccurate, in quanto al di fuori degli intervalli di oscillazione tipici. Queste misurazioni artefattuali sono peraltro spesso difficili da riconoscere perché possono essere nell'ambito delle normali variazioni di pressione arteriosa del paziente. Come già menzionato, un'importante fonte di registrazioni erranee è data dallo spostamento del bracciale o del microfono durante il periodo di monitoraggio [198]. Questo problema può presentarsi nei soggetti obesi. Un deterioramento nella prestazione degli strumenti per il monitoraggio ambulatorio della PA è stato osservato, sia con il metodo auscultatorio sia con quello oscillometrico, nei soggetti con braccia più grandi nonostante un uso corretto del bracciale [199]. È necessario perciò essere consapevoli che la prestazione di un apparecchio per il monitoraggio ambulatorio della PA tende a diminuire nei soggetti obesi, che dovrebbero pertanto essere sottoposti ad attenti controlli sfigmomanometrici prima di essere considerati idonei per il monitoraggio ambulatorio. Queste problematiche sono spesso sottovalutate da parte degli operatori sanitari incaricati dell'utilizzo di questi strumenti, portando ad erranee registrazioni dinamiche nelle 24 ore.

3.6 *Indicazioni cliniche e utilizzo clinico*

3.6.1 Indicazioni cliniche al monitoraggio ambulatorio della PA Il monitoraggio ambulatorio della PA permette di eseguire un vasto numero di misurazioni pressorie nell'ambito di un certo periodo di tempo, di solito 24 ore. Queste misurazioni possono essere inserite in un grafico per ottenere un profilo del comportamento pressorio. Benché il valore medio nelle 24 ore del monitoraggio ambulatorio della PA sia il principale parametro utilizzato per prendere decisioni terapeutiche, tuttavia l'uso clinico del monitoraggio ambulatorio ha consentito un'identificazione più chiara di numerosi fenomeni ipertensivi rispetto ad altri metodi di misurazione della pressione arteriosa [200]. Le condizioni in cui il monitoraggio ambulatorio della PA è indicato sono elencate nella Tabella 24.

Tabella 24. Indicazioni cliniche per il monitoraggio ambulatorio della PA [2].

- Sospetta ipertensione da camice bianco
 - Sospetta ipertensione mascherata
 - Sospetta ipertensione notturna
 - Ipertensione resistente
 - Paziente anziano
 - Come guida al trattamento antipertensivo
 - Diabete
 - Ipertensione durante la gravidanza
 - Valutazione dell'ipotensione o disautonomia
-

3.6.1.1 Pazienti con sospetta ipertensione da camice bianco

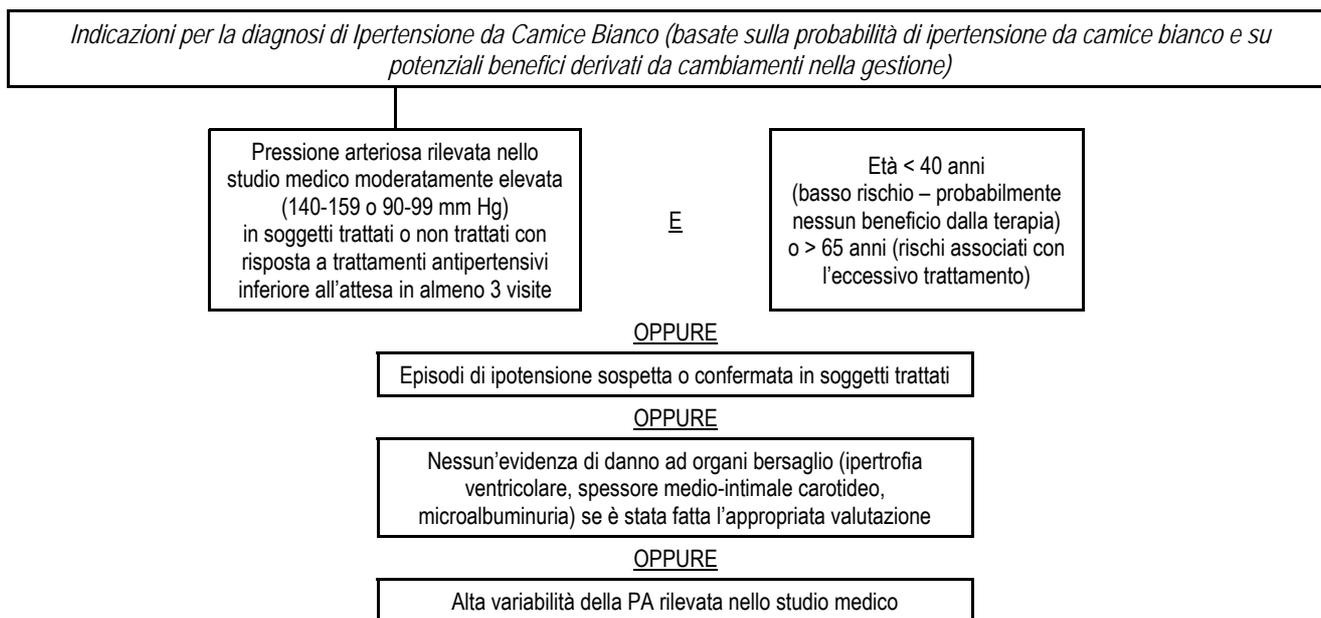
L'ipertensione da camice bianco è una condizione caratterizzata da PA elevata in ambiente clinico e da livelli pressori normali fuori dal contesto clinico. Ciò implica che le misurazioni effettuate nello studio medico o in ambiente clinico possano condurre ad errori nel diagnosticare l'ipertensione e nello stabilire gli effetti del trattamento antipertensivo. Poiché la differenza tra la PA misurata in ambiente clinico e quella ambulatoria o domiciliare presenta un'associazione limitata con l'aumento pressorio indotto da una reazione di allarme durante la visita medica (vedere il paragrafo 1,2,2), si è suggerito di utilizzare il termine alternativo di "ipertensione da studio medico o ipertensione clinica isolata [201]. La definizione più comune di ipertensione da camice bianco o ipertensione clinica isolata è il reperto di una pressione arteriosa in ambiente clinico o nello studio medico uguale o superiore a 140/90 mm Hg in almeno tre occasioni, a fronte

di valori normali ottenuti con il monitoraggio ambulatorio della PA nelle 24 ore [118]. La prevalenza dell'ipertensione da camice bianco dipende dai valori soglia di PA ottenuti con il monitoraggio ambulatorio e con la misurazione nello studio medico utilizzati per la definizione, e può variare dal 10 al 15 % dei pazienti a cui è stato prescritto il monitoraggio ambulatorio della PA, con una prevalenza nella popolazione generale probabilmente attorno al 10% [39,184]. L'importanza clinica dell'ipertensione da camice bianco rimane controversa. I dati disponibili, che includono alcuni studi di coorte sugli eventi cardiovascolari [202-204], suggeriscono che i soggetti con aumento pressorio alla misurazione secondo il metodo convenzionale e pressione media diurna normale al monitoraggio ambulatorio abbiano un rischio di eventi cardiovascolari maggiori comparabile con quello dei soggetti clinicamente normotesi ed inferiore a quello dei soggetti con pressione diurna aumentata. Solo pochi studi suggeriscono che il rischio relativo dei pazienti con ipertensione da camice bianco, ancorché inferiore ai pazienti con ipertensione sostenuta, possa essere aumentato [118,184,205]. Tuttavia, uno studio recente condotto su un ampio campione seguito per un lungo periodo di tempo ha mostrato che i soggetti con ipertensione da camice bianco presentano un rischio di ictus comparabile a quello dei soggetti con ipertensione sostenuta, gettando qualche dubbio sull'innocenza di questa condizione. In ogni caso, se i pazienti con ipertensione da camice bianco sono a rischio, questo rischio è inferiore rispetto a quello per i pazienti con ipertensione sostenuta. Diverse Linee Guida sull'ipertensione [72,92,206-208] indicano che la sospetta ipertensione da camice bianco è un'indicazione per il monitoraggio ambulatorio della PA, ma non forniscono un chiaro suggerimento sulle modalità per sospettare l'ipertensione da camice bianco stessa. Un'analisi dei dati provenienti da numerosi studi [39,209-211] indica che, in persone affette da ipertensione essenziale non trattata o trattata, la probabilità di ipertensione da camice bianco aumenta nei soggetti con un modesto aumento nella pressione arteriosa misurata nello studio medico (PA sistolica di 140-159 mm Hg, o diastolica di 90-99 mm Hg), nei soggetti di età inferiore ai 40 anni o superiore ai 65 anni; a basso rischio e senza danno d'organo (Tabella 25). A causa della controversia sopra ricordata sulla sua rilevanza clinica, è possibile evitare o sospendere un trattamento farmacologico non necessario, e i soggetti affetti da questa condizione dovrebbero essere inclusi in un follow-up longitudinale. Le persone con ipertensione da camice bianco devono ricevere conferma della diagnosi entro 3-6 mesi, ed



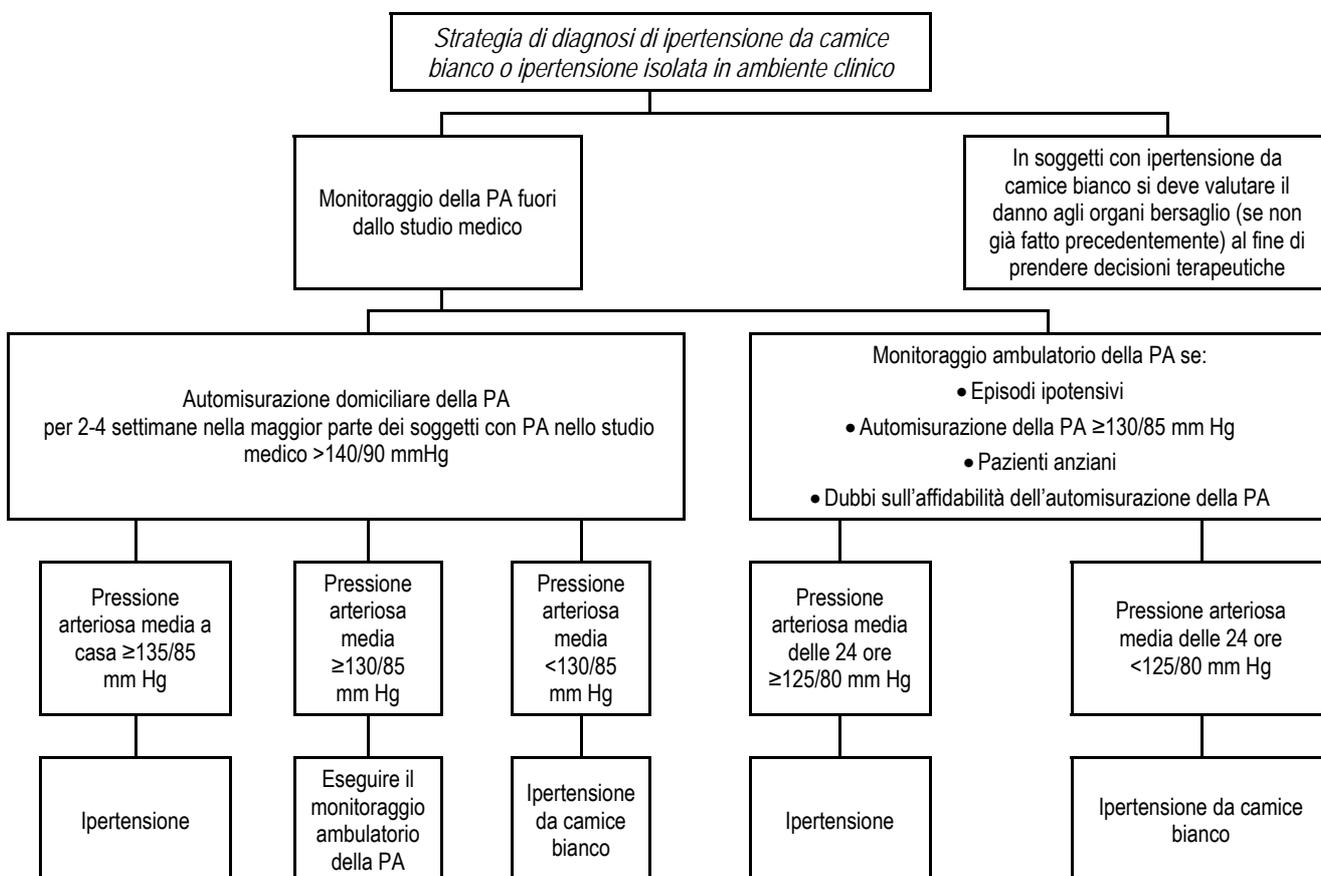
essere quindi seguite ad intervalli annuali con il monitoraggio ambulatorio della PA, al fine di rilevare se e quando si presenti l'ipertensione sostenuta [212].

Tabella 25. Gestione dell'ipertensione da camice bianco



L'ipertensione da camice bianco deve essere ragionevolmente esclusa nei seguenti casi:

- In soggetti con fattori di rischio cardiovascolare multipli e rischio cardiovascolare elevato ($\geq 10\%$ entro 10 anni)
- Danno agli organi bersaglio
- Condizioni associate (diabete, scompenso cardiaco congestizio, coronaropatia, storia di ictus/attacco ischemico transitorio) a meno che non esista una possibilità di trattamento eccessivo



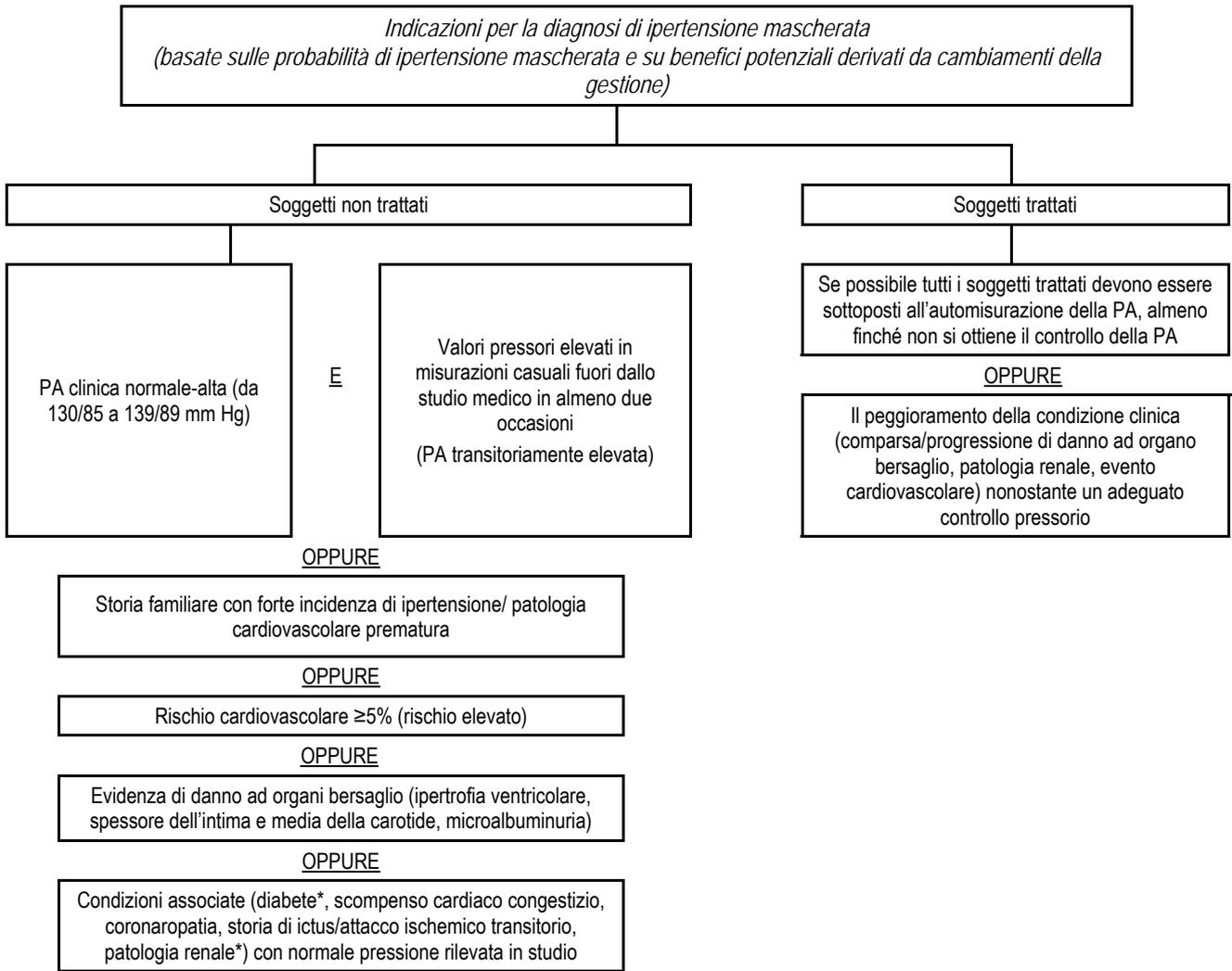
3.6.1.2 Effetto camice bianco

L'ipertensione da camice bianco non deve essere considerata come un sinonimo di "effetto camice bianco". Quest'ultimo termine descrive l'aumento acuto della pressione arteriosa che si verifica in ambiente medico durante la visita, e che può essere rilevato dal monitoraggio ambulatorio della PA durante la visita medica, a prescindere dai livelli di pressione arteriosa ambulatoria. Si può osservare sia nei soggetti normotesi che in quelli ipertesi. Tuttavia, l'effetto camice bianco può contribuire all'ipertensione da camice bianco, ma non sembra comunque che esista un'associazione tra i due fenomeni [213]. Il termine "effetto camice bianco" è stato anche utilizzato da alcuni Autori [214,215] per identificare soggetti con una differenza insolitamente ampia tra i valori ottenuti con monitoraggio ambulatorio e la misurazione effettuata nello studio medico, a prescindere dai livelli effettivi di entrambe. Un effetto da camice bianco clinicamente significativo è stato definito come una PA convenzionale che supera la media sistolica giornaliera al monitoraggio ambulatorio di almeno 20 mm Hg, quella diastolica di almeno 10 mm Hg, o entrambe [214]. Un simile quadro si può presentare in una percentuale fino al 73% degli individui ipertesi sottoposti a trattamento [215].

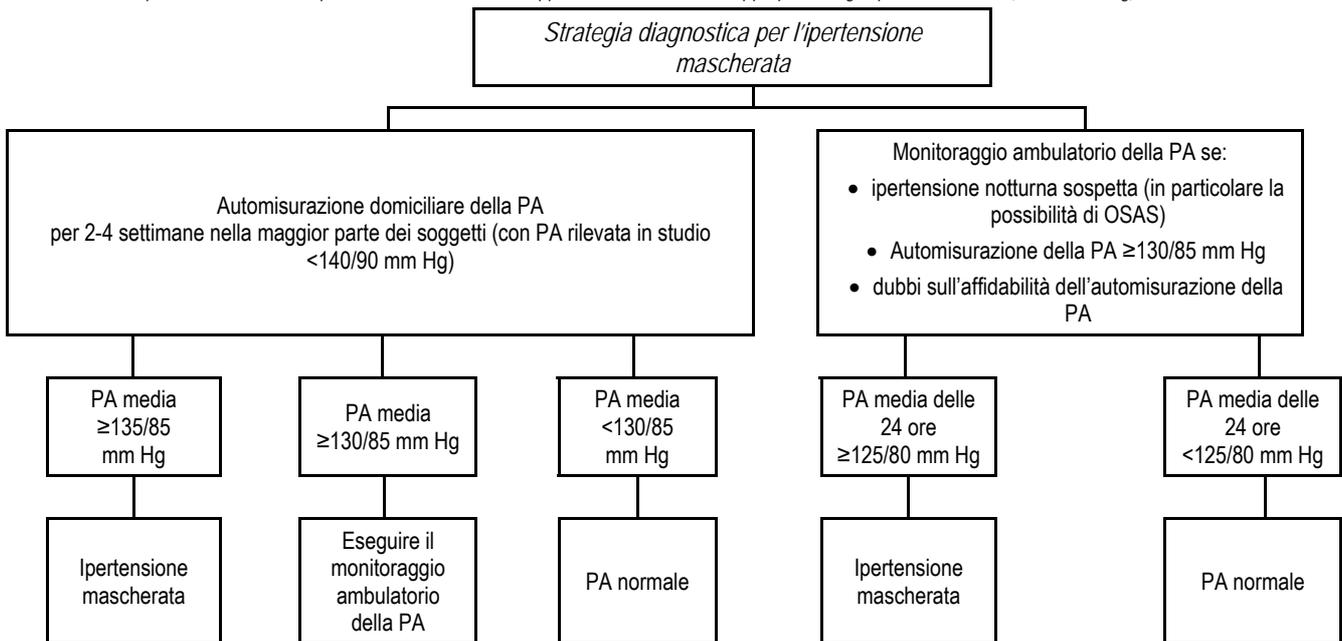
3.6.1.3 Ipertensione mascherata

Soggetti in cui la PA misurata nel modo convenzionale è normale ma la PA al monitoraggio ambulatorio è superiore alla norma sono identificati come affetti da "ipertensione mascherata" [178,179]. Questo fenomeno era in passato denominato "ipertensione da camice bianco inversa" o "normotensione da camice bianco". Basandosi sul presupposto che il monitoraggio ambulatorio della PA offra una migliore classificazione del rischio rispetto alla PA misurata in modo convenzionale, queste persone devono essere considerate a rischio più elevato. Un problema pratico è l'identificazione e la gestione di questa condizione che può colpire un vasto numero di soggetti; negli Stati Uniti si calcola che siano 10 milioni le persone affette [216]. Il fenomeno potrebbe essere sospettato in soggetti giovani, con una pressione convenzionale normale o normale-alta e con ipertrofia ventricolare sinistra precoce, in individui con storia familiare di ipertensione in entrambi i genitori, in pazienti con fattori di rischio multipli per patologia cardiovascolare, in pazienti diabetici, in soggetti con esagerata risposta pressoria all'ortostatismo e nei fumatori. (Tabella 26)

Tabella 26. Gestione dell'ipertensione mascherata nella pratica clinica



- nei pazienti diabetici e in quelli con malattia renale è opportuno considerare un'appropriatezza soglia per la PA clinica (130/80 mm Hg)



3.6.1.4. Ipertensione resistente

Nei pazienti affetti da ipertensione resistente, definita come una PA misurata in maniera convenzionale costantemente più elevata di 140/90 mm Hg, nonostante il trattamento con tre o più farmaci antipertensivi, il monitoraggio ambulatorio della PA può indicare che l'apparente mancanza di risposta è in realtà da attribuirsi ad un effetto camice bianco. Poiché i pazienti con ipertensione refrattaria rappresentano una categoria con prognosi più sfavorevole, il monitoraggio ambulatorio della PA può rivelarsi un utile strumento per stratificare il rischio cardiovascolare in questi pazienti [216].

3.6.1.5. Pazienti anziani in cui si deve prendere in considerazione il trattamento

Nei soggetti anziani, la PA sistolica misurata in maniera convenzionale è spesso molto più alta di quella ottenuta con il monitoraggio ambulatorio. Nei soggetti con ipertensione sistolica isolata, la PA clinica è circa 20 mm Hg più alta di quella ottenuta con il monitoraggio ambulatorio durante il giorno, come dimostrato in un sottostudio sul monitoraggio ambulatorio della PA dello Studio Syst-Eur [217]. Di conseguenza, l'ipertensione sistolica isolata può essere frequentemente sovrastimata negli anziani, con conseguente eccessivo trattamento di questa condizione. Nello stesso studio è stato dimostrato che la PA ottenuta con il monitoraggio ambulatorio è in grado di predire il rischio cardiovascolare in misura significativamente superiore alla PA sistolica ottenuta con il metodo convenzionale [210]. Un secondo potenziale vantaggio del monitoraggio ambulatorio della PA nei soggetti anziani consiste nella rilevazione di una più pronunciata variabilità pressoria e in particolare di episodi ipotensivi derivanti da disfunzione barocettoriale o autonoma. Ciò potrebbe essere importante in una popolazione particolarmente suscettibile agli effetti collaterali indotti da farmaci antipertensivi [50].

3.6.1.6. Sospetta ipertensione notturna

Solo il monitoraggio ambulatorio della PA consente una misurazione non invasiva della pressione arteriosa durante il sonno. Non esiste un consenso generale sulla rilevanza clinica dell'ipertensione notturna, ma recenti evidenze hanno dimostrato che un pattern notturno privo della fisiologica riduzione di PA durante il sonno è un fattore di rischio per la mortalità cardiovascolare [218-224]. È stato anche dimostrato che l'assenza di un calo notturno della PA è associata ad una compromissione più pronunciata degli organi bersaglio, e suggerisce la presenza di ipertensione secondaria [209]. Poiché la riproducibilità della pressione

notturna è scarsa, la presenza di una condizione di mancato (o estremo) calo pressorio deve essere confermata da una seconda registrazione.

3.6.1.7. Gravidanza

Anche in gravidanza, il principale vantaggio dell'utilizzo del monitoraggio ambulatorio della PA consiste nell'identificazione dell'ipertensione da camice bianco, una condizione che si presenta in circa il 30% delle gravidanze [225]. La rilevazione di questa condizione può essere particolarmente importante, al fine di evitare la somministrazione non necessaria o eccessiva di farmaci antipertensivi.

Nelle donne gravide i valori normali registrati con il monitoraggio ambulatorio della PA sono normalmente più bassi di quelli rilevati nelle donne non gravide [226]. Inoltre, il monitoraggio ambulatorio della PA si correla meglio della pressione convenzionale [227] con la proteinuria e offre una migliore possibilità di prevedere eventuali complicanze ipertensive [228]. La presenza di ipertensione rilevata al monitoraggio ambulatorio è associata ad una riduzione del peso del feto alla nascita [229]. Poiché, rispetto alle donne normotese, le donne con ipertensione da camice bianco tendono a subire più parti cesarei, il monitoraggio ambulatorio potrebbe contribuire a ridurre il numero [225].

3.6.1.8. Diabete

Nei pazienti con diabete di tipo 1, la mancanza di un calo notturno della pressione arteriosa può predire l'insorgenza di complicanze cardiovascolari [230], in quanto suggerisce la presenza di una disfunzione autonoma. Lo sviluppo di microalbuminuria nei pazienti giovani con diabete di tipo 1 è spesso preceduto da un aumento della PA sistolica al monitoraggio ambulatorio durante la notte. Pertanto, il monitoraggio ambulatorio della PA può rivelarsi utile nei pazienti con diabete di tipo 1 e assenza di microalbuminuria, al fine di orientare le strategie terapeutiche verso una prevenzione più efficace della progressione della patologia renale.

3.6.1.9. Ipotensione accertata con il monitoraggio ambulatorio

Come menzionato in precedenza quando è stato trattato l'uso clinico del monitoraggio ambulatorio della PA per identificare riduzioni transitorie di PA nell'anziano, tale tipo di misurazione può essere un valido approccio nella diagnosi di episodi ipotensivi [45]. Anche nei pazienti ipertesi in trattamento farmacologico,

il monitoraggio ambulatorio della PA può essere utile per dimostrare cali pressori indotti da farmaci che possono essere particolarmente dannosi in pazienti con patologia coronarica o cerebrovascolare [231].

3.6.2 Indicazioni cliniche all'automisurazione della PA

Identificare quali siano le applicazioni dell'automisurazione della PA è considerato un “work in progress”, poiché i dati scientifici si ottengono in parallelo all'utilizzo sempre più ampio di questa tecnica. Benché l'uso dell'automisurazione della PA debba essere incoraggiato in ogni paziente con pressione arteriosa borderline o alta, indicazioni più rigorose per il suo uso clinico sono presentate nella Tabella 27 (2).

Tabella 27. Indicazioni cliniche all'automisurazione della PA.

-
- Sospetta ipertensione da camice bianco o clinica isolata
 - Sospetta ipertensione mascherata
 - Anziani
 - Gravidanza
 - Diabete
 - Ipertensione resistente
 - Miglioramento dell'aderenza al trattamento da parte del paziente
-

3.6.2.1 Ipertensione da camice bianco

L'automisurazione della PA è stata proposta come un'alternativa utile al monitoraggio ambulatorio anche per identificare i soggetti affetti da ipertensione da camice bianco [232]. Tuttavia, il riscontro di una pressione arteriosa domiciliare normale non significa necessariamente che i valori pressori siano normali in condizioni ambulatorie.

Nonostante ciò, in numerosi studi l'automisurazione della PA e il monitoraggio ambulatorio hanno offerto una valutazione analoga sia dell'ampiezza che della prevalenza dell'effetto camice bianco, benché non ci sia stato accordo sulla classificazione di un numero consistente di soggetti. Inoltre, la differenza tra valori pressori ottenuti con il metodo convenzionale e quelli ottenuti con automisurazione è spesso inferiore alla differenza tra i valori pressori ottenuti con il metodo convenzionale e la media diurna evidenziata dal monitoraggio ambulatorio [38,184,233,234]. Nonostante questi problemi, dato il minor costo

dell'automisurazione della PA e la sua più semplice applicazione, questo approccio può essere appropriato per il follow-up a lungo termine di pazienti con ipertensione da camice bianco.

3.6.2.2 Anziani

I problemi cognitivi e fisici che possono interessare i pazienti anziani, possono rappresentare una limitazione all'applicazione generalizzata dell'automisurazione della PA in questa categoria di soggetti. A questo proposito, è stato dimostrato che in questo gruppo di età gli apparecchi completamente automatici sono più precisi e facili da usare dell'equipaggiamento semiautomatico a funzione manuale.

3.6.2.3 Gravidanza

Nelle donne in gravidanza, l'automisurazione della PA può essere utile per identificare i soggetti con ipertensione da camice bianco e per valutare con regolarità gli effetti del trattamento antipertensivo. La memorizzazione dei dati e la loro trasmissione elettronica per mezzo di strumenti di telemedicina possono essere particolarmente utili per le pazienti che vivono lontano da una clinica ostetrica. Tuttavia, le evidenze disponibili sui valori normali dell'automisurazione della pressione in gravidanza e, più in generale, sull'affidabilità e l'accuratezza degli strumenti oscillometrici di misurazione pressoria nelle donne gravide, soprattutto se affette da preeclampsia, sono ancora molto limitate.

3.6.2.4 Diabete

Data la necessità di ottenere uno stretto controllo della pressione arteriosa mirato a ridurre le complicanze cardiovascolari e microvascolari nei pazienti diabetici, l'automisurazione potrebbe svolgere un ruolo importante nel migliorare la compliance dei pazienti al trattamento e nel fornire informazioni regolari sul raggiungimento dei livelli pressori desiderati in questi pazienti. Tuttavia, anche in questo caso non sono ancora disponibili dati clinici per sostenere l'uso dell'automisurazione della pressione nei pazienti diabetici.

3.6.2.5 Ipertensione resistente

L'automisurazione della PA a domicilio può contribuire a identificare i pazienti con pressione arteriosa convenzionale apparentemente non controllata, ma ben controllata fuori dall'ambiente clinico, benché il monitoraggio ambulatorio della PA rimanga la tecnica da preferire per questo scopo. Nella valutazione di

pazienti con sospetta ipertensione resistente, in presenza di valori pressori normali ottenuti con l'automisurazione, il monitoraggio ambulatorio può essere indicato per confermare il grado di controllo della pressione arteriosa.

3.6.2.6 Miglioramento della compliance al trattamento

Un vantaggio importante dell'automisurazione della PA eseguita a domicilio è correlato alla possibilità di coinvolgere i pazienti ipertesi nella gestione della loro condizione, offrendo loro un riscontro quotidiano, allertandoli nei confronti di uno scarso controllo della pressione arteriosa e pertanto migliorando l'aderenza al trattamento [235,236].

3.6.2.7 Predizione di eventi

In teoria, l'automisurazione della PA può essere superiore al monitoraggio convenzionale nel predire gli eventi cardiovascolari conseguenti all'ipertensione [230]. Tuttavia, al momento attuale i dati disponibili sono più limitati rispetto a quelli ottenuti con monitoraggio ambulatorio della PA e bisogna attendere i risultati di ampi trial clinici in corso.

Le evidenze disponibili provenienti da studi trasversali hanno indicato che il grado di ipertrofia ventricolare sinistra, quando è valutato sia con l'elettrocardiografia sia con l'ecocardiografia, è correlato più strettamente ai valori dell'automisurazione che a quelli della misurazione convenzionale della pressione [237-239].

3.7. Valutazione del trattamento

3.7.1 Monitoraggio ambulatorio della PA

Vi è un numero sempre più grande di evidenze a sostegno della capacità del monitoraggio ambulatorio della PA nelle 24 ore di guidare più precisamente l'uso dei farmaci antipertensivi [240-242]. In particolare, il monitoraggio ambulatorio della PA permette di: i) superare l'influenza negativa dell'effetto camice bianco, spesso osservato quando la valutazione dell'efficacia del trattamento si basa sulla misurazione convenzionale della pressione arteriosa, ii) smascherare un effetto farmacologico eccessivo in concomitanza con la presenza di sintomi e iii) valutare la durata e l'omogeneità dell'effetto antiipertensivo nelle 24 ore [243].

La distribuzione nelle 24 ore dell'effetto pressorio dei farmaci antipertensivi può essere quantificato applicando specifici indici matematici all'analisi delle registrazioni ottenute mediante il monitoraggio ambulatorio, come il rapporto valle/picco e lo *smoothness index* [132,134-136,244]. In particolare, lo *smoothness index* ha dimostrato di possedere molti vantaggi rispetto al più vecchio rapporto valle/picco, dato che si correla in modo significativo con le modificazioni di marker di danno agli organi bersaglio, come l'indice di massa ventricolare sinistra [135] e lo spessore intima-media carotideo [136].

Inoltre, lo *smoothness index* è più riproducibile del rapporto valle/picco, è privo dell'effetto placebo ed è correlato con la variabilità della pressione arteriosa [135]. Per tutti questi motivi, lo *smoothness index* è ormai considerato un utile strumento per valutare la distribuzione del controllo della pressione arteriosa nelle 24 ore da parte dei farmaci antipertensivi.

Infine, i valori di pressione arteriosa medi delle 24 ore ottenuti con il monitoraggio ambulatorio sono più riproducibili di quelli ottenuti con il metodo convenzionale [244,245]. Ciò può permettere una riduzione del numero di pazienti che dovrebbero essere arruolati in trial di intervento che mettono a confronto gli effetti antipertensivi di diversi farmaci, poiché il numero di pazienti necessario per valutare gli effetti biologici è profondamente influenzato dalla riproducibilità della misura. Questo vantaggio non si ottiene, tuttavia, quando l'analisi si concentri sui profili pressori delle 24 ore invece che sui valori medi di PA.

3.7.2 Automisurazione della PA

L'automisurazione della PA svolge un ruolo centrale nella valutazione della risposta a lungo termine ai farmaci antipertensivi al di fuori dello studio medico. L'annullamento dell'effetto camice bianco e la valutazione dei livelli e della variabilità della PA in condizioni di vita quotidiana e nel corso di diversi giorni è il principale vantaggio dell'uso dell'automisurazione nei pazienti ipertesi in trattamento [246,247]. A questo proposito, l'automisurazione può essere utile sia nella pratica clinica sia nei trial farmacologici. Essa può permettere di valutare la durata d'azione di un farmaco antipertensivo nel corso di diversi giorni o settimane, valutando diversi periodi della giornata [247,248].

3.8 *Telemonitoraggio della PA*

Il rapido sviluppo dei metodi di trasmissione dati ha condotto alla realizzazione di sistemi di telemonitoraggio della PA. Questi sistemi, il cui valore clinico è ancora in fase di studio, offrono numerosi potenziali vantaggi (Tabella 28), quali i) memorizzazione, trasmissione ed analisi automatica dei valori di PA misurati (attraverso Internet o una linea telefonica); ii) feedback e rapido aggiornamento per il medico curante sullo stato di salute del paziente; iii) analisi centralizzata, referti dettagliati e supporto attivo alla decisione medica; iv) coinvolgimento attivo del paziente nella gestione della propria malattia e aumentata compliance alla terapia; v) possibile riduzione del numero di visite mediche (eliminazione di visite non necessarie quando la PA è ben controllata e supporto a distanza per cambiamenti nella terapia); vi) riduzione dei costi della gestione del paziente.

Tabella 28. Vantaggi e svantaggi della misurazione domiciliare della PA + Telemonitoraggio

<i>Vantaggi</i>	<i>Svantaggi</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Assenza di reazione di allarme alla misurazione della PA 	<ul style="list-style-type: none"> • Uso di apparecchi inaccurati, non validati
<ul style="list-style-type: none"> • Misurazioni ripetute ed altamente riproducibili nel tempo 	<ul style="list-style-type: none"> • Automisurazione e sistemi di tele monitoraggio non del tutto accettati da medici o pazienti
<ul style="list-style-type: none"> • Teletrasmissione delle misurazioni (feedback e rapido aggiornamento del medico curante sullo stato di salute del paziente) 	<ul style="list-style-type: none"> • Difficoltà nella configurazione del sistema a casa e nel trasferimento dei dati (necessità di formazione e assistenza per i pazienti)
<ul style="list-style-type: none"> • Analisi centralizzata, referti dettagliati e supporto attivo alla decisione medica 	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti scarsamente motivati
<ul style="list-style-type: none"> • Coinvolgimento attivo del paziente nella gestione della propria malattia e aumento della compliance alla terapia 	<ul style="list-style-type: none"> • Possibili errori di misurazione e scarsa compliance all'automisurazione in particolari soggetti (es. anziani, pazienti con disabilità o patologie concomitanti multiple, individui con vita quotidiana attiva)
<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione delle visite e dei costi di gestione 	<ul style="list-style-type: none"> • Elevati costi del servizio

Evidenze preliminari mostrano che, evitando alcuni svantaggi dell'uso attuale del monitoraggio domiciliare della PA, in particolare ottimizzando la refertazione e l'interpretazione dei dati dell'automisurazione, questi sistemi possono rappresentare un potente strumento per aumentare il tasso di controllo dell'ipertensione. È

probabile che ciò si verifichi contribuendo ad un ruolo più attivo nell'aggiustamento della terapia da parte del medico così come ad una migliore compliance da parte dei pazienti [249]. Anche se i dati sono limitati, la letteratura indica che il telemonitoraggio domiciliare della PA è particolarmente efficace tra quei pazienti che necessitano di uno stretto controllo della PA.

Due recenti studi italiani, lo studio Telebpcare [250], uno studio in aperto, randomizzato e controllato, e lo studio Morepress-College [251-253], uno studio osservazionale, hanno contribuito a rafforzare l'evidenza della validità clinica del telemonitoraggio domiciliare della PA, particolarmente per quanto riguarda il suo uso nella Medicina Generale.

Nello studio TeleBPCare il telemonitoraggio della PA è stato confrontato con i metodi convenzionali di misurazione della PA, per verificare i vantaggi teorici di un approccio basato sulla telemedicina in termini di migliore controllo della PA del paziente, con possibili riduzioni dei costi sanitari. La Figura 4 mostra le caratteristiche di tale sistema basato sulla trasmissione telefonica dei dati con linea convenzionale) ad un centro di Telemedicina che valuta le registrazioni dei singoli pazienti e le comunica ai loro medici di medicina generale (Tensiocare[®], Tensiomed[®], Hungary). In questo studio 12 Medici di Medicina Generale hanno arruolato 298 pazienti ipertesi e li hanno seguiti per 6 mesi, basando la gestione della patologia sul telemonitoraggio della PA o sulle misurazioni convenzionali rilevate nel loro ambulatorio. I risultati mostrano come il tasso di pazienti con adeguato controllo della PA (PA media diurna <130/80 mm Hg), fosse significativamente più elevato nel gruppo randomizzato al monitoraggio domiciliare della PA con telemonitoraggio rispetto al gruppo di controllo (62 vs. 50%, $p < 0,05$). In questo gruppo è stata anche osservata una tendenza alla riduzione dei costi, del numero di visite mediche e delle modifiche nell'uso di farmaci antiipertensivi, ed una migliore qualità di vita.

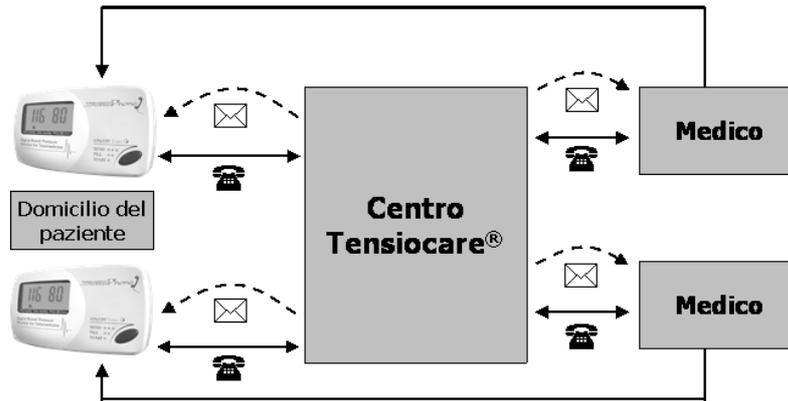


Figura 4. Il sistema Tensiocare usato nello Studio Telebpcare [243].

Ilo Studio Morepress-College ha stabilito la validità di un sistema di telemonitoraggio della PA a domicilio basato sul web (Morepress[®], Biotechmed, Italy) [251]. Questo sistema era basato sull'automisurazione domiciliare della PA e sulla trasmissione dei dati ad un sito web mediante un personal computer o un'interfaccia GPRS senza fili (BluMed). Il sistema era caratterizzato da analisi e comunicazione automatiche dei dati al medico mediante e-mail e dalla contemporanea determinazione del livello di rischio cardiovascolare del paziente tramite calcolo di un punteggio di rischio individuale (Heart Score) [251].

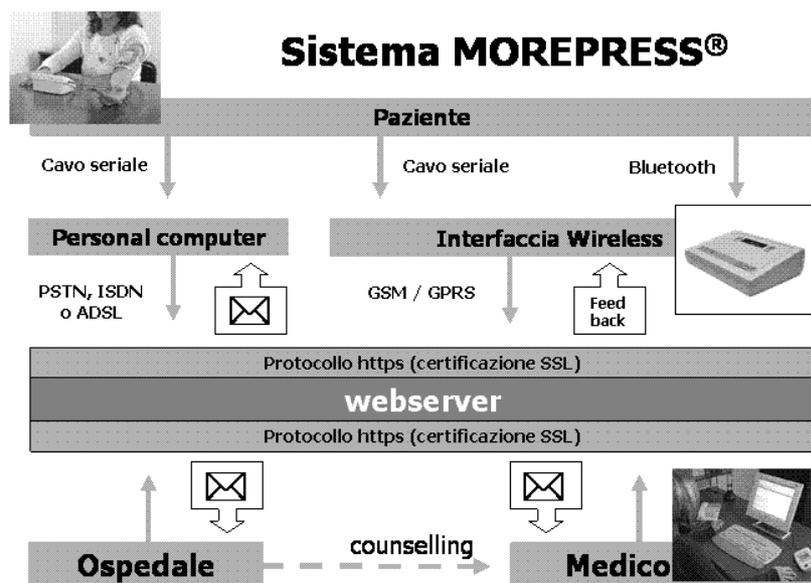


Figura 5. Il sistema MOREPRESS[®] usato nello Studio Morepress-College [244].

Nello Studio Morepress-College, 259 Medici di Medicina Generale hanno reclutato 789 soggetti ipertesi trattati e non trattati farmacologicamente, che sono stati monitorati per un totale di 20.088 giorni [252]. Il sistema ha contribuito ad individuare pazienti con ipertensione clinica isolata o ipertensione mascherata che ammontavano al 35% del campione totale. Lo studio ha dimostrato l'utilità del sistema di telemonitoraggio basato sul web non solo per valutare il controllo della PA di individui ipertesi, ma anche il loro rischio cardiovascolare, che era più alto per pazienti che avevano una PA domiciliare ed ambulatoriale al di sopra dei limiti normali o affetti da ipertensione clinica isolata. Un sondaggio telefonico condotto tra i medici, ha rivelato che il 95% di loro riteneva il telemonitoraggio della PA utile per migliorare la gestione dei soggetti ipertesi [253].

Sono comunque necessari ulteriori studi, particolarmente in popolazioni ad alto rischio, per dimostrare la validità del telemonitoraggio domiciliare della PA, la cui applicabilità nella Medicina Generale è attualmente ancora limitata dai costi elevati e da problemi di tipo tecnologico con la trasmissione dei dati.

3.9 *L'automisurazione della PA: istruzioni per utenti o pazienti*

In questo paragrafo viene fornita una sintesi delle istruzioni che devono essere date al paziente per una corretta automisurazione domiciliare della PA. Queste semplici istruzioni possono essere utilizzate dai medici per preparare materiale informativo rivolto ai loro pazienti. Maggiori dettagli sulle procedure di automisurazione della PA a domicilio sono disponibili nelle recentissime Linee Guida ESH [254].

Raccomandazioni generali

- L'automisurazione della PA deve essere effettuata sotto controllo medico
- L'automisurazione della PA è complementare rispetto alla misurazione della PA nello studio medico.
- Evitare l'abuso di questa metodica e l'automodificazione della terapia sulla base delle automisurazioni domiciliari
- Devono essere utilizzati solo apparecchi affidabili (accurati)

Condizioni di misurazione

- 5 minuti di riposo prima dell'automisurazione della PA
- 30 minuti di astensione da fumo, alcool, caffeina, tè, pasti pesanti o esercizio fisico
- Posizione seduta, con supporto per la schiena, braccio appoggiato sul tavolo a livello del cuore
- Corretta applicazione del bracciale
- Il paziente deve rimanere immobile, senza parlare durante l'automisurazione della PA
- Le misurazioni vanno ripetute a distanza di 1-2 minuti
- Registrazione dei risultati su carta a meno che l'apparecchio non sia dotato di memoria
- Misurazioni in condizioni di stress possono essere fuorvianti e dovrebbero essere evitate

Tipo di manometro

- Sfigmomanometro a mercurio: vietato
- Sfigmomanometro aneroidi: necessita di calibrazione e addestramento all'uso, sconsigliato
- Apparecchi da polso o da dito: sconsigliati
- Apparecchi elettronici semiautomatici o automatici da braccio: preferiti
- Utilizzare apparecchi clinicamente validati ed accurati (verificare nel sito web www.pressionearteriosa.net)
- Bracciale: camera d'aria che circonda l'80-100% della circonferenza del braccio

	Circonferenza del braccio nel punto mediano (cm)
Bracciale piccolo	22-26
Bracciale standard	27-34
Bracciale grande	35-44
Bracciale da coscia (cosciale)	45-52

Frequenza delle misurazioni

- Valutazione iniziale e valutazione del trattamento, prima di ogni visita in clinica o nello studio medico; per almeno 3 e preferibilmente sino a 7 giorni
- Misurazioni due volte al giorno: ripetere le misurazioni al mattino (prima dell'assunzione della terapia se sotto trattamento farmacologico) e alla sera (preferibilmente prima di cena)

- Il primo giorno di ogni sessione di monitoraggio non deve essere considerato
- Follow-up a lungo termine: una volta alla settimana se la PA è stabile + 1 settimana prima della visita del medico

Valori di riferimento

Media di una serie di misurazioni (almeno 12, meglio 24-25 misurazioni, rilevate in 7 giorni)

- $\geq 135/85$ mm Hg possono essere considerati compatibili con ipertensione
- $< 130/85$ mm Hg possono essere considerati valori normali
- $< 120/80$ mm Hg possono essere considerati valori ottimali

Interpretazione

- Interpretazione di “PA media di diversi giorni”
- Misurazioni in “singole occasioni” possono essere piuttosto alte o basse: scarso valore – possono non essere rappresentative della PA “abituale”
- Aumento della PA automisurata non è di per sé un’indicazione alla terapia: il medico consiglierà su quando iniziarla e quale sia il trattamento indicato
- La PA normale nello studio del medico non implica una PA domiciliare normale (ipertensione mascherata): particolare attenzione ed interpretazione da parte del medico

Chi dovrebbe effettuare l’automisurazione della PA?

- Pazienti con ipertensione clinica isolata (PA domiciliare normale e alta nello studio del medico)
- Pazienti con ipertensione mascherata (PA domiciliare alta e normale nello studio del medico)
- Pazienti ipertesi che non rispondono adeguatamente al trattamento farmacologico
- Pazienti ipertesi che non assumono regolarmente i farmaci antiipertensivi (scarsa compliance al trattamento)
- Anziani
- Donne in gravidanza
- Diabetici

BIBLIOGRAFIA

1. Parati G, de Leeuw P, Illyes M, et al. Parati G, de Leeuw P, Illyes M, Julius S, Kuwajima I, Mallion JM, Ohtsuka K, Imai Y; 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring participants. Blood pressure measurement in research. *Blood Press Monit* 2002;7:83-87.
2. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P, on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821-848.
3. Parati G, Bosi S, Castellano M, Di Rienzo M, Germanò G, Lattuada S, Mormino P, Mos L, Omboni S, Palatini P, Ravogli A, Rizzoni D, P. Verdecchia, M. Zito. Guidelines for 24-h non-invasive ambulatory blood pressure monitoring. Report from a working group of the Italian Society of Hypertension. *High Blood Press* 1995;4:168-174.
4. Beevers G, Lip GHY, O'Brien E. ABC of references hypertension. Part I. Sphygmomanometry: factors common to all techniques. *BMJ* 2001;322:981-985.
5. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. European Society of Hypertension recommendations on blood pressure measuring devices. *BMJ* 2001;322:532-536.
6. European Commission for Standardisation. European Standard EN1060-1 (British Standard BSSEN 1060-1:1996). Specification for noninvasive sphygmomanometers. Part I. General requirements. 1995.Brussels: European Commission for Standardisation;1995.
7. European Commission for Standardisation. European Standard EN 1060-2 (British Standard BSSEN 1060-2:1996). Specification for noninvasive sphygmomanometers. Part 2. Supplementary requirements for mechanical sphygmomanometers. 1995. Brussels: European Commission for Standardisation; 1995.
8. European Committee for Standardization. European Standard EN 1060-3 1997 (British Standard BSEN 1060-3: 1997). Specification for noninvasive sphygmomanometers. Part 3. Supplementary requirements for electro-mechanical blood pressure measuring systems. Brussels: European Committee for Standardization; 1997.
9. Association For The Advancement Of Medical Instrumentation. American National Standard for Electronic or Automated Sphygmomanometers: ANSI/AAMI SP10-1993. Arlington, VA: AAMI; 1993.
10. O'Brien E, Petrie J, Littler WA, de Swiet M, Padfield PL, Altman D, Bland M, Coats A, Atkins N. The British Hypertension Society Protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. *J Hypertens* 1993;11(suppl 2):S43-S63.
11. O'Brien E, Pickering T, Asmar R, Myers M, Parati G, Staessen J, mengden T, imai Y, waeber B, Palatini P, on behalf of the Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. International protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit* 2002;7:3-17.
12. Normenausschuß Feinmechanik und Optik (NaFuO) im DIN Deutsches Institut für Normierung eV. Non-invasive sphygmomanometers-clinical investigation. Berlin: Beuth Verlag; 1996.
13. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. American National Standard for

Electronic or Automated Sphygmomanometers. ANSI/AAMI SP10-1987. Arlington, VA:AAMI;1987.

14. O'Brien E, Petrie J, Littler WA, de Swiet M, Padfield PL, O'Malley K, Jamieson M, Altman D, Bland M, Atkins N. British Hypertension Protocol: evaluation of automated and semiautomated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems. *J Hypertens* 1990;8:607-619.
15. O'Brien E, Atkins N, Staessen J. State of the market: a review of ambulatory blood pressure monitoring devices. *Hypertension* 1995;26:835-842.
16. O'Brien O'Brien E. State of the market in 2001 for blood pressure measuring devices. *Blood Press Monit* 2001;6:171-176.
17. European Society of Hypertension: http://www.eshonline.org/newsletter/2002/Newsletter_nr12.pdf.
18. British Hypertension Society: http://www.hypp.ac.uk/bhs/bp_monitors/automatic.htm.
19. PressioneArteriosa.net at www.pressionearteriosa.net.
20. www.dableducational.com.
21. Omboni S, Costantini C, Pini C, Bulegato R, Parati G. Certificazione internazionale di qualità PA.NET per misuratori della pressione arteriosa. www.pressionearteriosa.net, september 2006.
22. Kario K, Shimada K, Pickering TG. Abnormal nocturnal blood pressure falls in elderly hypertension: clinical significance and determinants. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41(Suppl 1):S61-S66.
23. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, Di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983;53:96-104.
24. Parati G, Ulian L, Santucciu C, Omboni S, Mancia G. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995;13(suppl 4):S27-S34.
25. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, Gregorini L, Zanchetti A. Effects of blood pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983;695-698.
26. O'Brien E, Petrie J, Littler WA, de Swiet M, Padfield PD, Dillon MJ. Blood pressure measurement: recommendations of the British Hypertension Society, 3rd edn. London: BMJ Publishing Group; 1997.
27. Beevers G, Lip GYH, O'Brien E. ABC of hypertension, 4th edn. London: BMJ Books;2001.
28. British Hypertension Society. Blood pressure measurement [CD-ROM] 1998. Available from BMJ Books, BMA House, Tavistock Square, London WC1H 9JR.
29. Società Francaise d'Hypertension Arterielle. La prise de la pression arterielle au cabinet medical [CD-ROM] 1998. Available from Società Francaise d'Hypertension Arterielle.
30. Riva-Rocci S. La tecnica della sfigmomanometria. *Gazzetta Medica di Torino*, 1897;9&10:181-191.
31. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurements by physician and nurse. *Hypertension* 1987;9:209-215.
32. Lantelme P, Milon H, Gharib C, Gayet C, Fortrat J-O. White coat effect and reactivity to stress.

Cardiovascular and autonomic nervous system responses. *Hypertension* 1998;31:1021-1029.

33. Palatini P, Palomba D, Bertolo O, Longo D, Sarlo M, Pessina A. The whitecoat effect is unrelated to the difference between clinic and daytime blood pressure and is associated with greater reactivity to public speaking. *J Hypertens* 2003;21:545-553.
34. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;259:255-258.
35. Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Mancia G. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflation during non invasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985;7:597-601.
36. Lantelme P, Milon H, Vernet M, Gayet C. Difference between office and ambulatory blood pressure or real white coat effect: does it matter in term of prognosis? *J Hypertens* 2000;18:383-389.
37. Parati G, Mancia G. White coat effect: semantics, assessment and pathophysiological implications. *J Hypertens* 2003;21:481-486.
38. World Health Organization. Hypertension control. WHO Technical Report Series 1996;862:7-8.
39. Parati G, Bilo G, Mancia G. White coat effect and white coat hypertension: what do they mean? *Cardiovasc Rev Rep* 2003;24:477-484.
40. O'Brien E, O'Malley K. The ABC of blood pressure measurement: the sphygmomanometer. *BMJ* 1979;2:851-853.
41. Silverberg DS, Shemesh E, Jaina A. The unsupported arm: a cause of falsely raised blood pressure readings. *BMJ* 1977;2:1331.
42. Gosse P. Blood pressure should be measured in both arms on the first consultation. *J Hypertens* 2002;20:1045-1046.
43. O'Brien E. A century of confusion: which bladder for accurate blood pressure measurement? [review] *J Hum Hypertens* 1996;10:565-572.
44. Pickering T. Ambulatory monitoring and blood pressure variability. London: Science Press;1991. Chapter 7. Clinic measurement of blood pressure and white coat hypertension. pp. 7.1-7.14.
45. Perloff D, Grim C, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, Morgenstern BZ. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation* 1993;88:2460-2470.
46. De Swiet M, Dillon MJ, Little W, O'Brien E, Padfield PL, Petrie JC. Measurement of blood pressure in children. Recommendations of a working party of the British Hypertension Society. *BMJ* 1989;299:497.
47. National High Blood Pressure Education Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996;98:649-658.
48. Menghetti E, Virdis R, Strambi M, Patriarca V, Riccioni MA, Fossali E, Spagnolo A. Blood pressure in childhood and adolescence: the Italian normal standards. Study Group on Hypertension of the Italian Society of Pediatrics. *J Hypertens* 1999;17:1363-1372. .
49. O'Brien E, O'Malley K. Blood pressure measurement in the elderly with special reference to

ambulatory blood pressure measurement. In: Leonetti G, Cuspedi C (editors): Hypertension in the elderly. Amsterdam: Kluwer; 1994. pp. 13-25.

50. Owens P, O'Brien ET. Hypotension: a forgotten illness? *Blood Press Monit* 1996;2:3-14.
51. Spence JD, Sibbald WJ, Cape RD. Pseudohypertension in the elderly. *Clin Sci Mol Biol* 1978;55:399S-402S.
52. Stewart MJ, Gough K, Padfield PL. The accuracy of automated blood pressure measuring devices in patients with controlled atrial fibrillation. *J Hypertens* 1995;13:297-300.
53. Shennan AH, Halligan AWF. Measuring blood pressure in normal and hypertensive pregnancy. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 1999;13:1-26.
54. Shennan A, Gupta M, Halligan A, Taylor DJ, de Swiet M. Lack of reproducibility in pregnancy of Korotkoff phase IV as measured by sphygmomanometry. *Lancet* 1996;347:139-142.
55. de Swiet M. K5 rather than K4 for diastolic blood pressure measurement in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 1999;18:iii-v.
56. Manolio TA, Burke GL, Savage PJ, Sidney S, Gardin JM, Oberman A. Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1994;7:234-241.
57. Matthews CE, Pate RR, Jackson KL, Ward DS, Macera CA, Kohl HW, Blair SN. Exaggerated blood pressure response to dynamic exercise and risk of future hypertension. *J Clin Epidemiol* 1998;51:29-35.
58. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, Levy D. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension: the Framingham heart study. *Circulation* 1999;99:1831-1836.
59. Sung J, Ouyang P, Silber HA, Bacher AC, Turner KL, DeRegis JR, Hees PS, Shapiro EP, Stewart KJ. Exercise blood pressure response is related to left ventricular mass. *J Hum Hypertens* 2003;17:333-338.
60. Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Exercise blood pressure predicts mortality from myocardial infarction. *Hypertension* 1996;27:324-329.
61. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1694-1740.
62. Weisser B, Hartrumpf T, Mengden T, Glanzer K, Vetter H. Exercise blood pressure in the elderly-proposal for normal values in view of the 1999 WHO blood pressure classification. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126(suppl 3): S159.
63. Beevers G, Lip GHY, O'Brien E. ABC of hypertension. Part II. Conventional sphygmomanometry: technique of auscultatory blood pressure measurement. *BMJ* 2001;322:1043-1047.
64. Rose G. Standardisation of observers in blood pressure measurement. *Lancet* 1965;1:673-674.
65. Keary L, Atkins N, Molloy E, Mee F, O'Brien E. Terminal digit preference and heaping in blood pressure measurement. *J Hum Hypertens* 1998;12:787-788.

66. O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K, Tan S. Training and assessment of observers for blood pressure measurement in hypertension research. *J Hum Hypertens* 1991;5:7-10.
67. Parati G, Omboni S. Misurazione della pressione arteriosa. Misurazione auscultatoria e con strumenti elettronici. DVD video, BRP Editore, 2004.
68. Burke MJ, Towers HM, O'Malley K, Fitzgerald D, O'Brien E. Sphygmomanometers in hospitals and family practice: problems and recommendations. *BMJ* 1982;285:469-471 .
69. Yarows SA, Oian K. Accuracy of aneroid sphygmomanometers in clinical usage: University of Michigan experience. *Blood Press Monit* 2001;6:101-106.
70. Mion D, Pierin AMG. How accurate are sphygmomanometers? *J Hum Hypertens* 1998;12:245-248.
71. O'Brien E, Fitzgerald D. The history of blood pressure measurement. *J Hum Hypertens* 1994;8:73-84.
72. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
73. Myers MG, Valdivieso MA. Use of an automated blood pressure recording device, the BpTRU, to reduce the "white coat effect" in routine practice. *Am J Hypertens* 2003.
74. Myers MG. Automated blood pressure measurement in routine clinical practice. *Blood Press Monit* 2006;11:59-62.
75. O'Brien E. State of the market in 2001 for blood pressure measuring devices. *Blood Press Monit* 2001;6:281-286.
76. O'Brien E. Automated blood pressure measurement: state of the market in 1998 and the need for an international validation protocol for blood pressure measuring devices. *Blood Press Monit* 1998;3:205-211.
77. O'Brien E, Padfield P, Bland M, Atkins N, Coats A, Petrie J, Altman D, Littler W, de Swiet M. Validation of blood pressure measuring devices. *J Clin Monit* 1995;11:257.
78. Snellen HA. *EJ Marey and cardiology*. Rotterdam: Kooyker Scientific Publications;1980. pp. 128-129.
79. VierordtK. *Die Lehre vom Arterienpuls*. Braunshweig: F Vieweg; 1855.
80. MareyEJ. *Physiologie médicale de la circulation du sang*. Paris: Adrien Delahye;1863. p. 176.
81. DudgeonRE. *The sphygmograph*. London: Bailliere, Tindall & Cox; 1882.
82. von Bash S. Ueber die messung des blutdrucks am menschen.*Z Klein Med* 1880;2:79-96.
83. Potain PCE. Du sphygmomanometer et de la mesure de la pression artérielle chez l'homme.*Arch Physiol Norm Pathol* 1889;I:556-569.
84. Parati G, Mancia G. La misurazione della pressione arteriosa: dal laboratorio sperimentale alla pratica clinica. Il contributo di Riva-Rocci. *Momento Medico S.r.l., Salerno*, 2001:1- 131.
85. Parati G, Mancia G. History of blood pressure measurement from the pre-Riva-Rocci era to the

twenty-first century. In: Handbook of Hypertension 2004, vol. 22; W.H. Birkenhäger and J.L. Reid Edts., Elsevier B.V., The Netherlands. pp.3-32.

86. Parati G, Asmar R, Stergiou G. Self blood pressure monitoring at home by wrist devices: a reliable approach? *Journal of Hypertension* 2002;20:573-578.
87. Eckert S, Gleichmann S, Gleichmann U. Blood pressure self-measurement in upper arm and in wrist for treatment control of arterial hypertension compared to ABPM. *Z Kardiol* 1996;85(suppl 3):109-111 .
88. Kikuya M, Chonan K, Imai Y, Goto E, Ishii M, on behalf of the Research Group. Accuracy and reliability of wrist-cuff devices for self-measurement of blood pressure: result from the Research Group to Assess the Validity of Automated Blood Pressure Measurement Devices in Japan. *J Hypertens* 2002;20:629-638.
89. Herpin D, Pickering T, Stergiou G, de Leeuw P, Germano G. Consensus conference on self-blood pressure measurement. Clinical applications and diagnosis. *Blood Press Monit* 2000;5:131-135.
90. Wonka F, Thummler M, Schoppe A. Clinical test of a blood pressure measurement device with a wrist cuff. *Blood Press Monit* 1996;1:361-366.
91. Asmar R, Zanchetti A. Guidelines for the use of self-blood pressure monitoring: a summary report of the First International Consensus Conference. *Groupe Evaluation and Measure of the French Society of Hypertension. J Hypertens* 2000;18:493-508.
92. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
93. O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PL, Littler WA, de Swiet M, Mee F. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British hypertension society. *BMJ* 2000;320:1128-1134.
94. Imai Y, Otsuka K, Kawano Y, Shimada K, Hayashi H, Tochikubo O, Miyakawa M, Fukiyama K; Japanese Society of Hypertension. Japanese society of hypertension (JSH) guidelines for self-monitoring of blood pressure at home. *Hypertens Res* 2003;26:771-782.
95. Palatini P. Reliability of ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 2001;6:291-295.
96. Casadei R, Parati G, Pomidossi G, Groppelli A, Trazzi S, Di Rienzo M, Mancia G. 24-hour blood pressure monitoring: evaluation of Spacelabs 5300 monitor by comparison with intra-arterial blood pressure recording in ambulant subjects. *J Hypertens* 1988;6:797-803.
97. Omboni S, Parati G, Groppelli A, Ulian L, Mancia G. Performance of the AM-5600 blood pressure monitor: comparison with ambulatory intra-arterial pressure. *J Appl Physiol* 1997;82:698-703.
98. Palatini P, Frigo G, Bertolo O, Roman E, Da Corta R, Winnicki M. Validation of the A&D TM-2430 device for ambulatory blood pressure monitoring and evaluation of performance according to subjects' characteristics. *Blood Press Monit* 1998;3:255-260.
99. Winnicki M, Canali C, Mormino P, Palatini P. Ambulatory blood pressure monitoring editing criteria: is standardization needed? *Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST) Group, Italy. Am J Hypertens* 1997;10(4 Pt 1):419-427.

100. Lee DR, Farmer AJ, Swift CG, Jackson SH. Investigation of ambulatory blood pressure monitoring data editing criteria. *J Hum Hypertens* 1995;9:195-198.
101. Berardi L, Chau NP, Chanudet X, Vilar J, Larroque P. Ambulatory blood pressure monitoring: a critical review of the current methods to handle outliers. *J Hypertens* 1992;10:1243-1248.
102. Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Blank S, Laragh JH. Blood pressure during normal daily activities, sleep, and exercise. Comparison of values in normal and hypertensive subjects. *JAMA* 1982;247:992-996.
103. Clark LA, Denby L, Pregibon D, Harshfield GA, Pickering TG, Blank S, Laragh JH. A data-based method for bivariate outlier detection: application to automatic blood pressure recording devices. *Psychophysiology* 1987;24:119-125.
104. Palatini P, Businaro R, Berton G, Mormino P, Rossi GP, Racioppa A, Pessina AC, Dal Palu C. Effects of low altitude exposure on 24-hour blood pressure and adrenergic activity. *Am J Cardiol* 1989;64:1379-1382.
105. Germanò G, Ferrucci A, Damiani S, Corsi V. The amount of monitoring time required in determining a blood pressure profile. The way we used to reduce artifacts influence. *Clin Exp Hypertens A* 1985;7:361-364.
106. Berglund G, De Faire U, Castenfors J, Andersson G, Hartford M, Liedholm H, Ljungman S, Thulin T, Wikstrand J. Monitoring 24-hour blood pressure in a drug trial. Evaluation of a noninvasive device. *Hypertension* 1985;7:688-694.
107. SETI Operating Manual. Biotechmed, 2001-2007, www.setionline.net.
108. Asmar R, Zanchetti A. Guidelines for the use of self-blood pressure monitoring: a summary report of the First International Consensus Conference. Groupe Evaluation & Measure of the French Society of Hypertension. *J Hypertens* 2000;18:493-508.
109. Herpin D, Pickering T, Stergiou G, de Leeuw P, Germano G. Consensus Conference on Self-blood pressure measurement. Clinical applications and diagnosis. *Blood Press Monit* 2000;5:131-135.
110. Parati G, Stergiou G. Self blood pressure measurement at home: how many times? *J Hypertens* 2004;22:1075-1079.
111. Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, Metoki H, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y; Ohasama Study. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten-year follow-up results from the Ohasama study. *J Hypertens* 2004;22:1099-1104.
112. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y, Kawasaki T, Otsuka K, Palatini P, Thijs L, Fagard R. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. The "Ad Hoc" Working Group. *Hypertension* 1997;29(1 Pt 1):30-39.
113. White WB, Dey HM, Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J* 1989;118:782-795.
114. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998;32:560-564.
115. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D; Framingham Heart Study. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the

Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2003;138:10-16.

116. Gosse P, Lasserre R, Minifie C, Lemetayer P, Clementy J. Blood pressure surge on rising. *J Hypertens* 2004;22:1113-1118.
117. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003;107:1401-1406.
118. Owens P, Atkins N, O'Brien E. Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1999;34:267-272.
119. Li Y, Wang JG, Dolan E, Gao PJ, Guo HF, Nawrot T, Stanton AV, Zhu DL, O'Brien E, Staessen JA. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2006;47:359-364
120. Schillaci G, Parati G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Sperandini L, Mannarino E. Ambulatory arterial stiffness index is not a specific marker of reduced arterial compliance. *Hypertension* 2007;49:986-991.
121. Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-hour average blood pressure. *Hypertension* 1983;5:264-269.
122. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anaclerio M, Pessina AC. Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med* 1992;152:1855-1860.
123. Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, Caldara G, Kawecka-Jaszcz K, Mancia G, Parati G. How to improve the assessment of 24-h blood pressure variability. *Blood Press Monit* 2005;10:321-323.
124. Stanton A, Cox J, Atkins N, O'Malley K, O'Brien E. Cumulative sums in quantifying circadian blood pressure patterns. *Hypertension* 1992;19:93-101.
125. Streitberg B, Meyer-Sabellek W. Smoothing twenty-four-hour ambulatory blood pressure profiles: a comparison of alternative methods. *J Hypertens Suppl* 1990;8:S21-S27.
126. Halberg J, Halberg F, Leach CN. Variability of human blood pressure with reference mostly to the non-chronobiologic literature. *Chronobiologia* 1984;11:205-216.
127. Staessen J, Celis H, De Cort P, Fagard R, Thijs L, Amery A. Methods for describing the diurnal blood pressure curve. *J Hypertens Suppl* 1991;9:S16-S18.
128. Germanò G, Damiani S, Caparra A, Cassone-Faldetta M, Germano U, Coia F, De Mattia G, Santucci A, Balsano F. Ambulatory blood pressure recording in diabetic patients with abnormal responses to cardiovascular autonomic function tests. *Acta Diabetol* 1992;28:221-228.
129. Idema RN, Gelsema ES, Wenting GJ, Grashuis JL, van den Meiracker AH, Brouwer RM, Man in 't Veld AJ. A new model for diurnal blood pressure profiling. Square wave fit compared with conventional methods. *Hypertension* 1992;19(6 Pt 1):595-605.
130. Head GA, Reid CM, Shiel LM, Jennings GL, Lukoshkova EV. Rate of morning increase in blood pressure is elevated in hypertensives. *Am J Hypertens*. 2006;19:1010-7
131. Mancia G, Omboni S, Ravogli A, Parati G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data base. *Blood Press*

1995;4:148-156.

132. Omboni S, Parati G, Zanchetti A, Mancia G. Calculation of trough:peak ratio of antihypertensive treatment from ambulatory blood pressure: methodological aspects. *Hypertens* 1995;13:1105-1112.
133. Omboni S, Parati G, Mancia G. The trough:peak ratio and the smoothness index in the evaluation of control of 24 h blood pressure by treatment in hypertension. *Blood Press Monit* 1998;3:201-204.
134. Rizzoni D, Castellano M, Muiesan ML, Porteri E, Agabiti Rosei E. Beyond through:peak ratio: a new index of the smoothness of the antihypertensive effect of a drug. *High Blood Press* 1997, 6: 111-115.
135. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Mancia G. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1685-1691.
136. Rizzoni D, Muiesan ML, Salvetti M, Castellano M, Bettoni G, Monteduro C, Corbellini C, Porteri E, Guelfi D, Agabiti-Rosei E. The smoothness index, but not the trough-to-peak ratio predicts changes in carotid artery wall thickness during antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2001;19:703-711.
137. Omboni S, Fogari R, Palatini P, Rappelli A, Mancia G. Reproducibility and clinical value of the trough-to-peak ratio of the antihypertensive effect: evidence from the sample study. *Hypertension* 1998;32:424-429.
138. Parati G, Stergiou GS. Self measured and ambulatory blood pressure in assessing the 'white-coat' phenomenon. *J Hypertens* 2003;21:677-682.
139. Stergiou GS, Efstathiou SP, Skeva II, Baibas NM, Roussias LG, Mountokalakis TD. Comparison of the smoothness index, the trough : peak ratio and the morning : evening ratio in assessing the features of the antihypertensive drug effect. *J Hypertens* 2003;21:913-920.
140. Zannad F, Radauceanu A, Parati G. Trough-to-peak ratio, smoothness index and morning-to-evening ratio: why, which and when? *J Hypertens* 2003;21:851-854.
141. Palatini P. Too much of a good thing? A critique of overemphasis on the use of ABPM in clinical practice. *J Hypertens* 2002;20:1917-1923.
142. Di Rienzo M, Parati G, Pomidossi G, Veniani M, Pedotti A, Mancia G. Blood pressure monitoring over short day and night times cannot predict 24 hour average blood pressure *J Hypertens* 1985;3:343-349.
143. Pickering T. Ambulatory monitoring and blood pressure variability. London: Science Press;1991. Chapter 9. Clinic aspects of ambulatory monitoring and determinants of normal ambulatory blood pressure. pp. 9.1-9.15.
144. Chesney M A Ironson G H Diaries in ambulatory monitoring In *Handbook of Research Methods in Cardiovascular Behavioral Medicine* Plenum, New York, 1989. pp. 317-332.
145. Mengden T, Chamontin B, Phong Chau NG, Gamiz JLP, Chanudet X, and the participants of the First International Consensus Conference on Blood Pressure Self-Measurement. User procedure for self-measurement of blood pressure. *Blood Press Monit* 2000;5:111-129.
146. Imai Y, Nishiyama A, Sekino M, Aihara A, Kikuya M, Ohkubo T, Matsubara M, Hozawa A, Tsuji I, Ito S, Satoh H, Nagai K, Hisamichi S. Characteristics of blood pressure measured at home in the morning and in the evening;the Ohasama study. *J Hypertens* 1999;101:889-898.

147. Stergiou GS, Skeva II, Zourbaki AS, Mountokalakis TD. Self-monitoring of blood pressure at home: how many measurements are needed? *J Hypertens* 1998;16:725-731.
148. Mengden T, Hernandez Medina RM, Beltran B, Alvarez E, Kraft K, Vetter H. Reliability of reporting self-measured blood pressure values by hypertensives patients. *Am J Hypertens* 1998;11:1413-1417.
149. Grim CM, Grim CE. A curriculum for the training and certification of blood pressure measurement for health care providers. *Can J Cardiol* 1995;11:38H-42H.
150. The Cardiovascular Institute. Hypertension and self-blood pressure measurement [CD-ROM] 2002. Available from The Cardiovascular Institute, The Cardiovascular Institute, 21 bd Delessert, 75016, Paris, France.
151. Imai Y, Munakata M, Tsuji I, Ohkubo T, Satoh H, Yoshino H, Watanabe N, Nishiyama A, Onodera N, Kato J, Sekino M, Aihara A, Kasai Y, Abe K. Seasonal variation in blood pressure in normotensive women studied by home measurements. *Clin Sci* 1996;95:55-60.
152. Palatini P, Pessina AC. A new approach to define the upper normal limits of ambulatory blood pressure. *J Hypertens* 1990; 8:565-570.
153. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995;13:1377-1390.
154. Rasmussen SL, Torp-Pedersen C, Borch-Johnsen K, Ibsen H. Normal values for ambulatory blood pressure and differences between casual blood pressure and ambulatory blood pressure: results from a Danish population survey. *J Hypertens* 1998;16:1415-1424.
155. O'Brien E, Murphy J, Tyndall A, Atkins N, Mee F, McCarthy G, Staessen J, Cox J, O'Malley K. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years: the Allied Irish Bank Study. *J Hypertens* 1991;9:355-360.
156. Tsuji I, Imai Y, Nagai K, Ohkubo T, Watanabe N, Minami N, Itoh O, Bando T, Sakuma M, Fukao A, Satoh H, Hisamichi S, Abe K. Proposal of reference values for home blood pressure measurement. Prognostic criteria based on a prospective observation of the general population in Ohasama, Japan. *Am J Hypertens* 1997;10:409-418.
157. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Kikuya M, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998;16:971-975.
158. Thijs L, Staessen J, Celis H, De Gaudemaris R, Imai Y, Julius S, Fagard R. Reference values for self-recorded blood pressure. A meta-analysis of summary data. *Arch Intern Med* 1998;158:481-488.
159. Saito S, Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Miura Y, Imai Y; HOMED-BP Study Group. The second progress report on the Hypertension Objective treatment based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure (HOMED-BP) study. *Blood Press Monit* 2004;9:243-247.
160. Parati G, Mutti E, Ravogli A, Trazzi S, Villani A, Mancia G. Advantages and disadvantages of non-invasive ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens Suppl* 1990;8:S33-S38.
161. Imai Y, Satoh H, Nagai K, Sakuma M, Sakuma H, Minami N, Munakata M, Hashimoto J, Yamagishi T, Watanabe N, Yabe T, Nishiyama A, Nakatsuka H, Koyama H, Abe K. Characteristics of a community based distribution of home blood pressure in Ohasama, a northern part of Japan. *J*

Hypertens 1993;11: 1441-1449.

162. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien ET, Imai Y, Fagard R. An epidemiological approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgian population study. *Blood Press Monit* 1996;1:13-26.
163. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension* 1998;32:255-259.
164. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, Richart T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Staessen JA; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation* 2007;115:2145-2152.
165. Thijs L, Dabrowska E, Clement D, Fagard R, Laks T, Mancia G, O'Brien E, Omboni S, Parati G, Staessen J. Diurnal blood pressure profile in older patients with isolated systolic hypertension. The SYST-EUR Investigators. *J Hum Hypertens* 1995;9:917-24.
166. Raikkonen K, Matthews KA, Kondwani KA, Bunker CH, Melhem NM, Ukoli FA, Asogun A, Jacob RG. Does nondipping of blood pressure at night reflect a trait of blunted cardiovascular responses to daily activities? *Ann Behav Med* 2004;27:131-137.
167. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996;27:130-135.
168. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Sacchi N, Benemio G, Porcellati C. Predictors of diurnal blood pressure changes in 2042 subjects with essential hypertension. *J Hypertens* 1996;14:1167-1173.
169. Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Ohkubo T, Sakuma M, Hashimoto J, Itoh O, Satoh H, Hisamichi S, Abe K. Circadian blood pressure variation related to morbidity and mortality from cerebrovascular and cardiovascular diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1996;783:172-185.
170. N. Watanabe, Y. Imai, K. Nagai, I. Tsuji, H. Satoh, M. Sakuma, H. Sakuma, J. Kato, N. Onodera-Kikuchi, M. Yamada, F. Abe, S. Hisamichi, and K. Abe. Nocturnal Blood Pressure and Silent Cerebrovascular Lesions in Elderly Japanese. *Stroke* 1996;27:1319-1327.
171. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension* 2006;47:149-154.
172. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Satoh H, Hisamichi S. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality: the Ohasama Study. *Am J Hypertens* 1997;10:1201-1207.
173. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, Ota M, Nagai K, Araki T, Satoh H, Ito S, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities. *Hypertension* 2000;36:901-906.
174. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987;5:93-98.
175. Frattola A, Parati G, Cuspidi C Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure

variability. *J Hypertens* 1933;11:1133-1137.

176. Sega R, Corrao G, Bombelli M, Beltrame L, Facchetti R, Grassi G, Ferrario M, Mancia G. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni). *Hypertension* 2002;39:710-714.
177. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. White-coat hypertension: not guilty when correctly defined. *Blood Press Monit.* 1998;3:147-152.
178. Wing LMH, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid CM, on behalf of the ANBP2 Management Committee and Investigators. 'Reverse white coat hypertension' in older hypertensives. *J Hypertens* 2002;20:639-644.
179. Pickering T, Davidson K, Gerin W, Schwartz GE. Masked hypertension. *Hypertension* 2002;40:795-796.
180. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003;107:1297-1302.
181. Imai Y, Nagai K, Sakuma M, Sakuma H, Nakatsuka H, Satoh H, Minami N, Munakata M, Hashimoto J, Yamagishi T. Ambulatory blood pressure of adults in Ohasama, Japan. *Hypertension* 1993;22:900-912.
182. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of "IAH" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;291:1342-1349.
183. Palatini P, Winnicki M, Santonastaso M, Mos L, Longo D, Zaetta V, Dal Follo M, Biasion T, Pessina AC. Prevalence and clinical significance of isolated ambulatory hypertension in young subjects screened for stage 1 hypertension. *Hypertension* 2004;44:170-174.
184. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancia G. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001;104:1385-1392.
185. Selenta C, Hogan BE, Linden W. How often do office blood pressure measurements fail to identify true hypertension? An exploration of white-coat normotension. *Arch Fam Med* 2000;9:533-540.
186. Belkic KL, Schnall PL, Landsbergis PA, Schwartz JE, Gerber LM, Baker D, Pickering TG. Hypertension at the workplace: an occult disease? The need for work site surveillance. *Adv Psychosom Med* 2001;22:116-138.
187. Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Sakuma M, Ohkubo T, Watanabe N, Ito O, Satoh H, Hisamichi S, Abe K. Ambulatory blood pressure monitoring in evaluating the prevalence of hypertension in adults in Ohasama, a rural Japanese community. *Hypertens Res* 1996;19:207-212.
188. Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana G, Zanchetti A. Blood-pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997;349:454-457.
189. Pannarale G, Gaudio C, Acconcia MC, Cuturello D Results of antihypertensive treatment by primary and secondary care physicians as assessed by ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 2000;5:223-226.

190. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998;31:712-718.
191. Palatini P, Julius S. Review article: " Heart rate and the cardiovascular risk". *J Hypertens* 1997;15:3-17.
192. Palatini P, Thijs L, Staessen Ja, Fagard Rh, Bulpitt Cj, Clement D, De Leeuw Pw, Jaaskivi M, Leonetti G, Nachev C, O'brien E, Parati G, Rodicio Jl, Roman E, Sarti C, Tuomilehto J. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Int Med* 2002;162:2313-2321.
193. Imai Y, Hozawa A, Ohkubo T, Ohmori K, Kikuya M, Hashimoto J, Michimata M, Matsubara M, Yamaguchi J, Ugajin T, Araki T, Tsuji I. Heart rate measurement and outcome. *Blood Press Monit* 2003;8:53-55.
194. Mancia G, O'Brien E, Imai Y, Redon J. Task force II: Ambulatory blood pressure monitoring in population studies. *Blood Press Monit* 1999;4:295-301.
195. Winnicki M, Canali C, Accurso V, Dorigatti F, Giovinazzo P, Palatini P. Relation of 24-hr blood pressure and short-term blood pressure variability to seasonal changes in in environmental temperature in stage I hypertensive subjects. The Harvest study. *Clin Exp Hypertens* 1996;18:995-1012.
196. Narkiewicz K, Maraglino G, Biasion T, Rossi G, Sanzuol F, Palatini P. Interactive effect of cigarettes and coffee on daytime systolic blood pressure in mild essential hypertensives. *J Hypertens* 1995;13: 965-970.
197. Narkiewicz K, Graniero GR, D'Este D, Mattarei M, Zonzin P, Palatini P. Ambulatory blood pressure in mild hypertensive women taking oral contraceptives. A case control study. *Am J Hypertens* 1995;8:249-253.
198. Palatini P. Limitations of ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 2001;6:221-224.
199. van Ittersum FJ, Wijering RM, Lambert J, Donker AJ, Stehouwer CD. Determinants of the limits of agreement between the sphygmomanometer and the SpaceLabs 90207 device for blood pressure measurement in health volunteers and insulin-dependent diabetic patients. *J Hypertens* 1998;16:1125-1130.
200. Owens P, Lyons S, O'Brien E. Ambulatory blood pressure in the hypertensive population: patterns and prevalence of hypertensive subforms. *J Hypertens* 1998;16:1735-1743.
201. Parati G, Redon J. Direct and surrogate measures of the white-coat effect: methodological aspects and clinical relevance. *J Hypertens* 2000;18:379-382.
202. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. Whitecoat hypertension. *Lancet* 1996;348:1444-1445.
203. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, de Leeuw PW, Dobovisek J, Jaaskivi M, Leonetti G, O'Brien E, Palatini P, Parati G, Rodicio JL, Vanhanen H, Webster J.. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Circulation* 2000;102:1139-1144.

204. Kario K, Shimada K, Schwartz JE, Matsuo T, Hoshide S, Pickering TG. Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with whitecoat and sustained hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:238-245.
205. Owens PE, Lyons SP, Rodriguez SA, O'Brien ET. Is elevation of clinic blood pressure in patients with white coat hypertension who have normal ABPM associated with target organ changes? *J Hum Hypertens* 1998;12:743-748.
206. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization-International Society of Hypertension (WHO-ISH) Mild Hypertension Liaison Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-183.
207. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ; Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2005;45:142-161.
208. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, Sever PS, Thom SM; BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004;328:634-640.
209. Staessen JA, O'Brien ET, Atkins N, Amery AK, on behalf of the Ad-Hoc Working Group. Short report: ABPM in normotensive compared with hypertensive subjects. *J Hypertens* 1993;11:1289-1297.
210. Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, Portman R. Evaluation of white coat hypertension in children: importance of the definitions of normal ABPM and the severity of casual hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:855-860.
211. Verdecchia P, Palatini P, Schillaci G, Mormino P, Porcellati C, Pessina AC. Independent predictors of isolated clinic ('white-coat') hypertension. *J Hypertens* 2001;19:1015-1020.
212. E. O'Brien, A. Coats, P. Owens, J. Petrie, P. L Padfield, W. A Littler, M. de Swiet, and F. Mee. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000;320:1128-1134.
213. Verdecchia P.; Schillaci G.; Borgioni C.; Ciucci A.; Zampi I.; Gattobigio R.; Sacchi N.; Porcellati C. White-coat hypertension and white-coat effect: similarities and differences. *Am J Hypertens* 1995;8:790-798.
214. Myers MG, Haynes RB, Rabkin SW. Canadian Hypertension Society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1999;12:1149-1157.
215. Myers MG, Reeves RA. White-coat phenomenon in patients receiving antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 1991;4:844-849.
216. Asmar RG, Girerd XJ, Brahim M, Safavian A, Safar ME. Ambulatory blood pressure measurement, smoking and abnormalities of glucose and lipid metabolism in essential hypertension. *J Hypertens* 1992;10:181-187.

217. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-764.
218. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers [letter]. *Lancet* 1988;ii:397.
219. Asmar RG, Brunel PC, Pannier BM, Lacolley PJ, Safar ME. Arterial distensibility and ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1988;61:1066-1070.
220. Cunha RS, Benetos A, Laurent S, Safar ME, Asmar RG. Distension capacity of the carotid artery and ambulatory blood pressure monitoring. Effects of age and hypertension. *Am J Hypertens* 1995;8:343-352.
221. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Diurnal blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990;81:528-536.
222. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Porcellati C. Nocturnal pressure is the true pressure. *Blood Press Monit* 1996;1:S81-S85.
223. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183-2189.
224. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Satoh H, Hisamichi S. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama study. *Am J Hypertens* 1997;10:1201-1207.
225. Bellomo G, Narducci PL, Rondoni F, Pastorelli G, Stangoni G, Angeli G, Verdecchia P. Prognostic value of 24-hour blood pressure in pregnancy. *JAMA* 1999;282:1447-1452.
226. Halligan A, O'Brien E, O'Malley K, Mee F, Atkins N, Conroy R, Walshe JJ, Darling M. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure measurement in a primigravid population. *J Hypertens* 1993;11:869-873.
227. Halligan AWF, Shennan A, Lambert PC, Taylor DJ, de Swiet M. Automated blood pressure measurement as a predictor of proteinuric pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:559-562.
228. Penny JA, Halligan AWF, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, Deswiet M, Taylor DJ. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:521-526.
229. Churchill D, Perry IJ, Beevers DG. ABPM in pregnancy and fetal growth. *Lancet* 1997;349:7-10.
230. Sturrock ND, George E, Pound N, Stevenson J, Peck GM, Sowter H. Non-dipping diurnal blood pressure and renal impairment are associated with increased mortality in diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17:360-364.
231. Owens P, O'Brien ET. Hypotension in patients with coronary disease-can profound hypotensive events cause myocardial ischaemic events? *Heart* 1999;82:477-481.

232. Appel LJ, Stason WB. Ambulatory blood pressure monitoring and blood pressure self-measurement in the diagnosis and management of hypertension. *Ann Intern Med* 1993;118:867-882.
233. Brueren MM, Schouten HJ, de Leeuw PW, van Montfrans GA, van Ree JW. A series of self-measurements by the patient is a reliable alternative to ambulatory blood pressure measurement. *Br J Gen Pract* 1998;48:1585-1589.
234. Stergiou GS, Zourbaki AS, Skeva II, Moutokalakis TD. White coat effect detected using self-monitoring of blood pressure at home: comparison with ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1998;11:820-827.
235. Edmonds D, Foerster EG, Greminger P, Siegenthaler W, Vetter W. Does self-measurement of blood pressure improve patient compliance in hypertension? *J Hypertens* 1985;3(suppl 1):31-34.
236. Friedman RH, Kazis LE, Jette A, Smith MB, Stollerman J, Torgerson J, Carey K. A telecommunications system for monitoring and counselling patients with hypertension. Impact on medication adherence and blood pressure control. *Am J Hypertens* 1996;9:285-292.
237. Imai Y, Poncelet P, DeBuyzere M, Padfield PL, Van Montfrans GA, and the participants of the First International Consensus Conference on Blood Pressure Self-Measurement. Prognostic significance of self-measurements of blood pressure. *Blood Press Monit* 2000;5:137-143.
238. Ibrahim MM, Tarazi RC, Dustan HP, Gifford RW. Electrocardiogram in evaluation of resistance to antihypertensive therapy. *Arch Intern Med* 1977;137:1125-1129.
239. Verdecchia P, Bentivoglio M, Providenza M, Savino K, Corea L. Reliability of home self-recorded arterial pressure in essential hypertension in relation to the stage of the disease. In: Germano G, (editor): *Blood pressure recording in the clinical management of hypertension*. Rome: Edizioni Pozzi; 1985. pp. 40-42.
240. Mallion J-M, Baguet J-P, Siche' J-P, Tremel F, De Gaudemaris R. Clinical value of ABPM monitoring. *J Hypertens* 1999;17:585-595.
241. White W. Guidelines on the clinical utility of ABPM. *Blood Press Monit* 1998;3:181-184.
242. Staessen JA, Byttebier G, Buntinx F, Celis H, O'Brien ET, Fagard R, for the Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Treatment of Hypertension Investigators. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. A randomized controlled trial. *JAMA* 1997;278:1065-1072.
243. Asmar R, Lacourciere Y, on behalf of the Candesartan Cilexetil in Hypertension Ambulatory Measurement of Blood Pressure (CHAMP) Study Investigators. A new approach to assessing antihypertensive therapy: effect of treatment on pulse pressure. *J Hypertens* 2000;18:1683-1690.
244. Parati G, Ravogli A, Mutti E, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive drugs. *J Hypertens* 1994;12(suppl 8):S9-S15.
245. Trazzi S, Mutti E, Frattola A, Imholz B, Parati G, Mancia G. Reproducibility of non-invasive and intra-arterial blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1991;9:115-119.
246. Denolle T, Waeber B, Kjeldsen S, Parati G, Wilson M, Asmar R, and the participants of the First International Consensus Conference on Blood Pressure Self-Measurement. Self-measurement of blood

pressure in clinical trials and therapeutic applications. *Blood Press Monit* 2000;5:145-149.

247. Imai Y, Ohkubo T, Hozawa A, Tsuji I, Matsubara M, Araki T, Chonan K, Kikuya M, Satoh H, Hisamichi S, Nagai K. Usefulness of home blood pressure measurements in assessing the effect of treatment in a single-blind placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2001;19:179-185.
248. Menard J, Chatellier G, Day M, Vaur L. Self-measurement of blood pressure at home to evaluate drug effects by the trough:peak ratio. *J Hypertens* 1994;12(suppl 8):S21-S25.
249. Mengden T, Vetter H, Tisler A, Illyes M. Tele-monitoring of home blood pressure. *Blood Pressure Monitoring* 2001;6:185-189.
250. Parati G, S.Omboni, L.Piantoni, S.Andolfo, L.Angioni, S.Belforti, A.C.Bozzani, R.A.Ciminaghi, L.Cremagnani, A.A.Gimmelli, I.Miccolis, C.M.Nicoli, R.Toscani, R.Colajanni, E.Tosazzi, M.Illyes, G.Mancia, F.Albini. Telemonitoring of home blood pressure improves blood pressure control in hypertension. *J.Hypertens* 2004;22(suppl.2):S137.
251. MOnitoraggio REmoto della PRESSione arteriosa at www.morepress.net.
252. Parati G, Omboni S, Fantoni A, Puglisi E, Caldara G, Giglio A, Mancia G. Web based telemonitoring of home blood pressure in general practice: the MOREPRESS-College Study. *J Hypertens* 2005;23(suppl.2):S18.
253. Omboni S, Fantoni A, Puglisi E, Maronati A, Mancia G, Parati G. Feasibility and physicians' acceptability of web based home blood pressure telemonitoring: the MOREPRESS experience. *J Hypertens* 2005;23(suppl.2):S153.
254. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O' Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering T, Redon J, Revera M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G, on behalf of the ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary Report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *Journal of Hypertension* 2008; 26: 1505-1530.