

Le indicazioni cliniche per il controllo dei valori pressori

P. Verdecchia



**Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente iperteso:
Appropriatezza procedurale e sostenibilità
secondo le raccomandazioni delle più recenti linee-guida
Milano, 27 – 28 Novembre 2009**

Le indicazioni cliniche per il controllo dei valori pressori



Paolo Verdecchia, M.D., F.A.C.C., F.A.H.A.
Visiting Professor, McMaster University
Population Health Research Institute
Hamilton, ON, Canada



Department of Cardiology
Hospital Santa Maria della Misericordia
Perugia, Italy





JNC VII

< 140/90 mmHg

**< 130/80 mmHg nei
diabetici**

**< 130/80 mmHg nella
insufficienza renale
cronica**

JAMA 2003; 289:2560-2572



ESH/ESC 2007

< 140/90 mmHg

**< 130/80 mmHg nei
diabetici**

**< 130/80 mmHg nella
insufficienza renale
cronica**

**< 125/75 mmHg se
proteinuria > 1 g/die**

J Hypertens 2007; 25:1105-1187





ESH reappraisal 2009

< 140/90 mmHg in tutti i pazienti ipertesi

**130-139/80-85 in tutti i pazienti ipertesi
(possibilmente ai limiti bassi di questo range)**

**< 130/80 mmHg nei diabetici e nei pazienti a rischio molto elevato (pregressi eventi cardiovascolari)
(può essere una raccomandazione 'saggia', sebbene 'non supportata in misura consistente dai trials')**

J Hypertens 2009; 27:2121-2158



Come si arriva alla definizione dei 'valori ideali' da raggiungere ?

- 1) Studi randomizzati di **confronto tra diversi obiettivi pressori** (strategie)
- 2) Analisi **retrospettive di studi condotti con altri scopi** (es.: valutazione di un trattamento contro un altro), confrontando la PA raggiunta durante il trattamento in ciascuno dei due gruppi



Come si arriva alla definizione dei 'valori ideali' da raggiungere ?

- 1) Studi randomizzati di confronto tra diversi obiettivi pressori (strategie)**
- 2) Analisi **retrospettive di studi condotti con altri scopi** (es.: valutazione di un trattamento contro un altro), confrontando la PA raggiunta durante il trattamento in ciascuno dei due gruppi



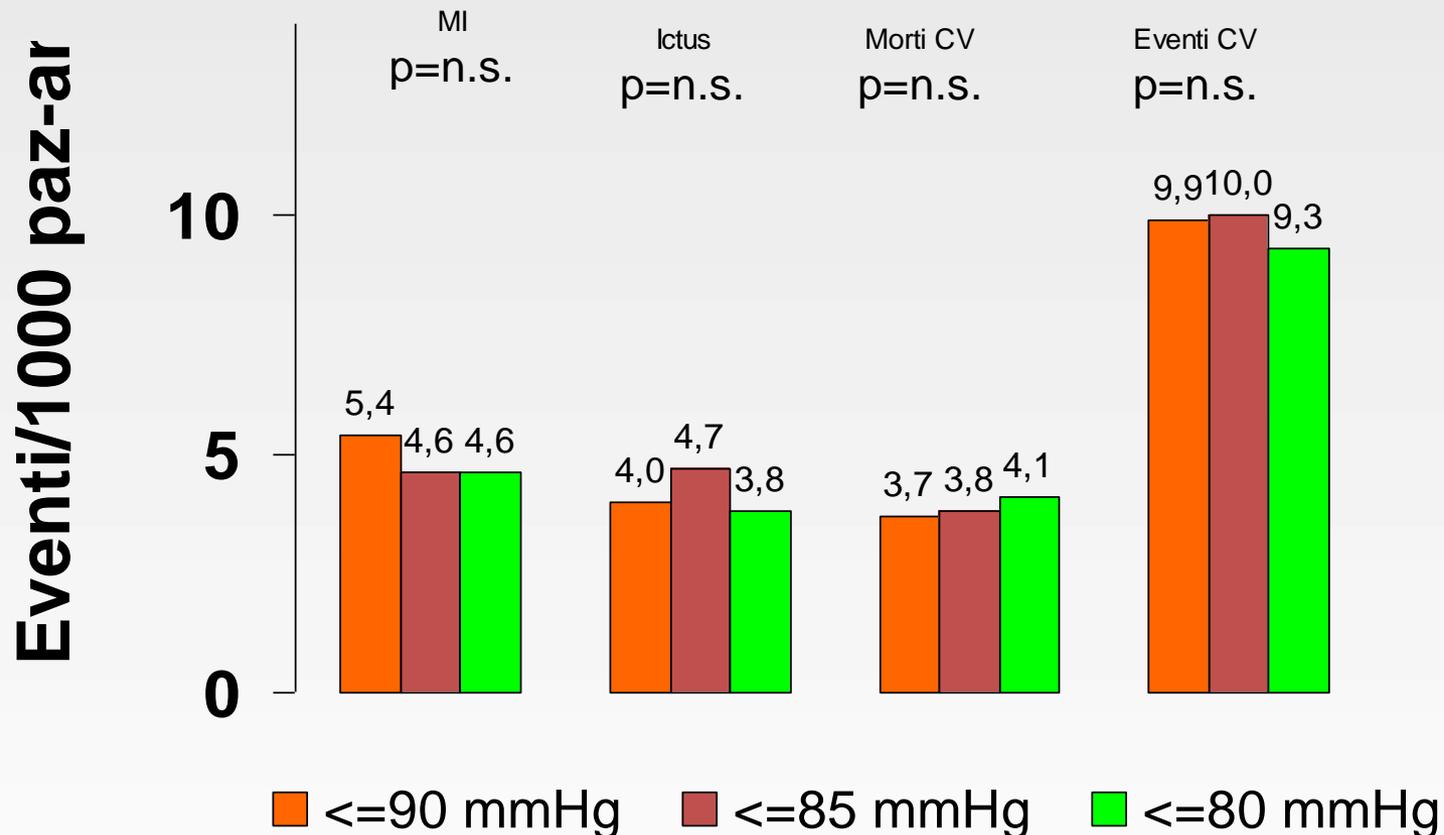
Trials che confrontano trattamenti più aggressivi Vs meno aggressivi

Trial	Confronto	N.	Disegno	Criteri (anni)	F.U.
AASK Studio Afro/Americano su malattia renale ipertensiva e ipertensione	MAP \leq 92 mmHg Vs 102-107 mmHg	1094	Open	HBP + Nefropatia (Afro/Americani)	3,8
ABCD (H) Trial sul Controllo Appropriato della Pressione Arteriosa nel diabete (ipertesi)	DBP \leq 75 mmHg Vs \leq 90 mmHg	470	Open	HBP + DM	5,3
ABCD (N) Trial sul Controllo Appropriato della Pressione Arteriosa nel diabete (normotesi)	DBP 10 mmHg sotto il basale Vs 80-89 mmHg	480	Open	DM	5,3
HOT Studio sul Trattamento Ottimale della Ipertensione	DBP \leq 80 Vs \leq 85 mmHg Vs \leq 90 mmHg	18 790	Open	HBP	3,8
UKPDS-HDS Studio UK Prospettico nel Diabete- Studio sulla Ipertensione nel Diabete	DBP $<$ 85 mmHg Vs $<$ 105 mmHg	1148	Open	HBP + DM	8,4



HOT study: risultati principali (n=18790)

Hansson L, et al. Lancet 1998; 351: 1755-1762

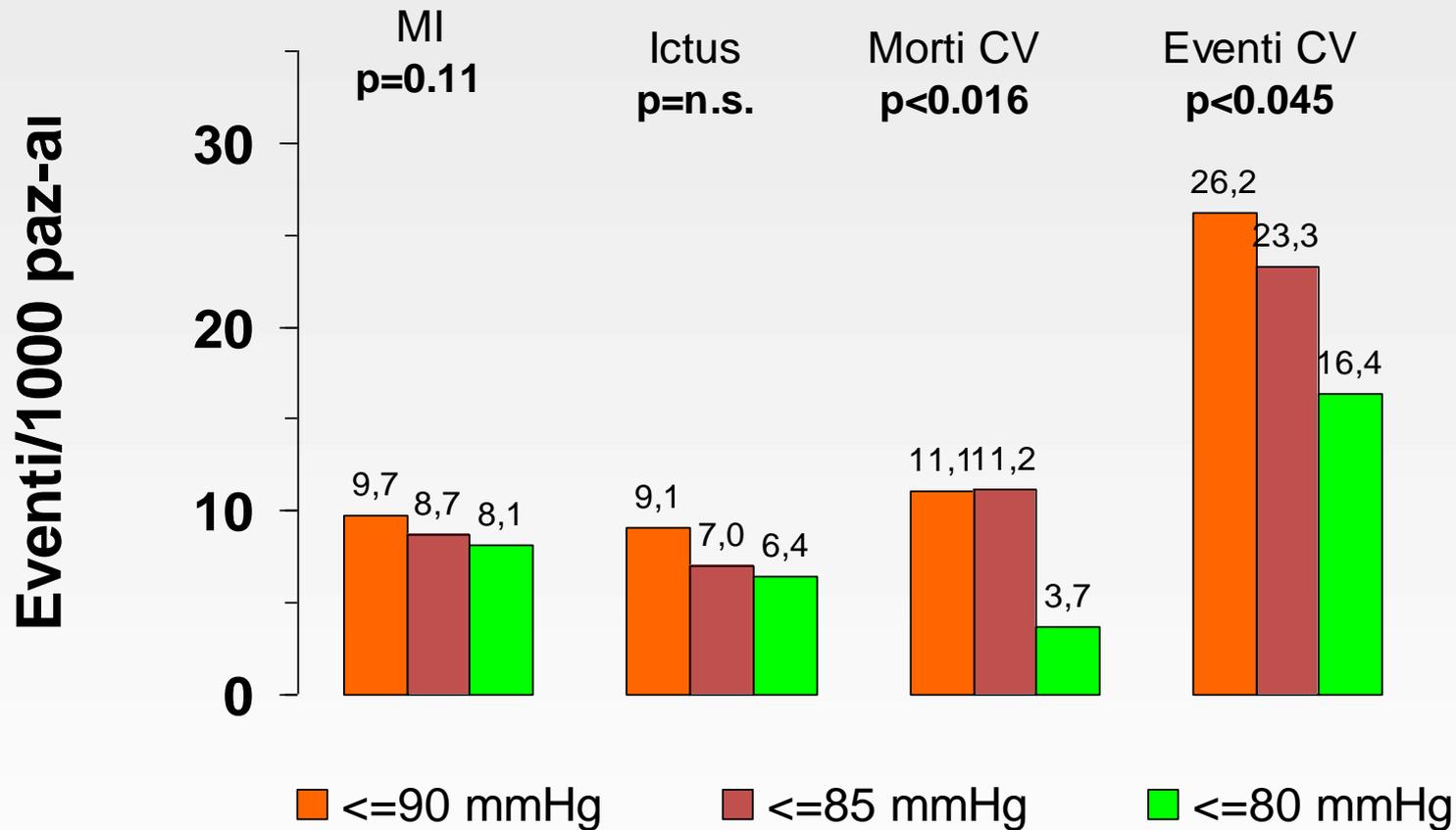


PA raggiunta: 144/85 mmHg, 141/83 mmHg, 140/81 mmHg nei 3 gruppi



HOT study: risultati nei pazienti diabetici (n=1501)

Hansson L, et al. Lancet 1998; 351: 1755-1762



Trattamento Ottimale della Ipertensione (HOT) (n=18790)

“Il più basso punto di rischio per gli eventi cardiovascolari maggiori si è verificato ad un valore di pressione diastolica raggiunta di 82.6 mm Hg, e ad un valore di pressione sistolica raggiunta di 138.5 mm Hg”.

Hansson L, et al. Lancet 1998; 351: 1755-1762



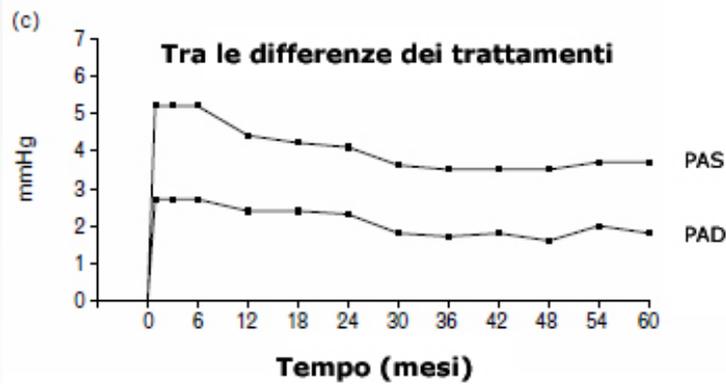
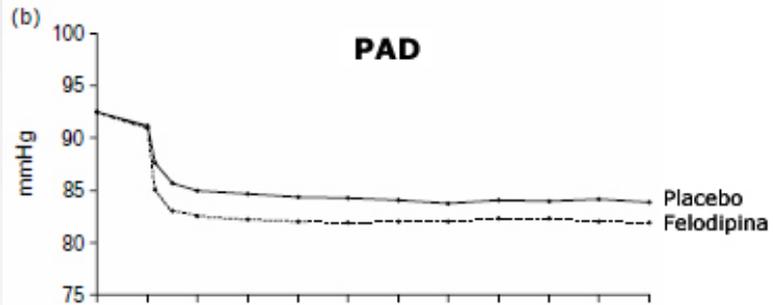
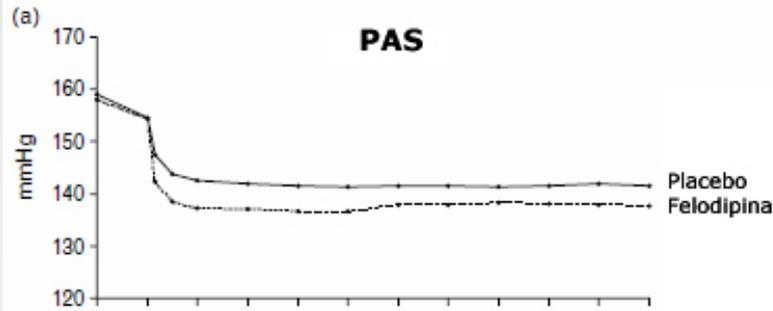
Come si arriva alla definizione dei 'valori ideali' da raggiungere ?

1) Studi randomizzati di confronto tra diversi obiettivi pressori (strategie)

2) Analisi retrospettive di studi condotti con altri scopi (es.: valutazione di un trattamento contro un altro), confrontando la PA raggiunta durante il trattamento in ciascuno dei due gruppi

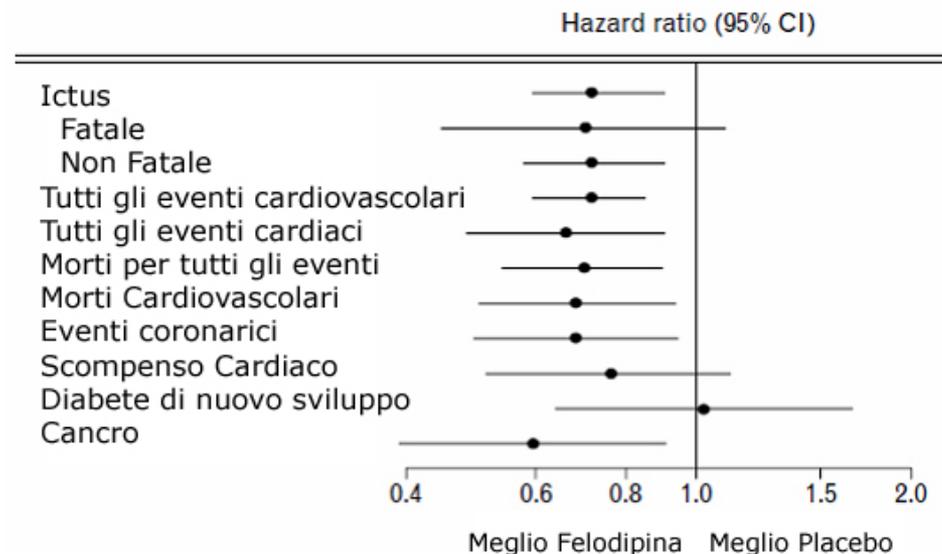


The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study

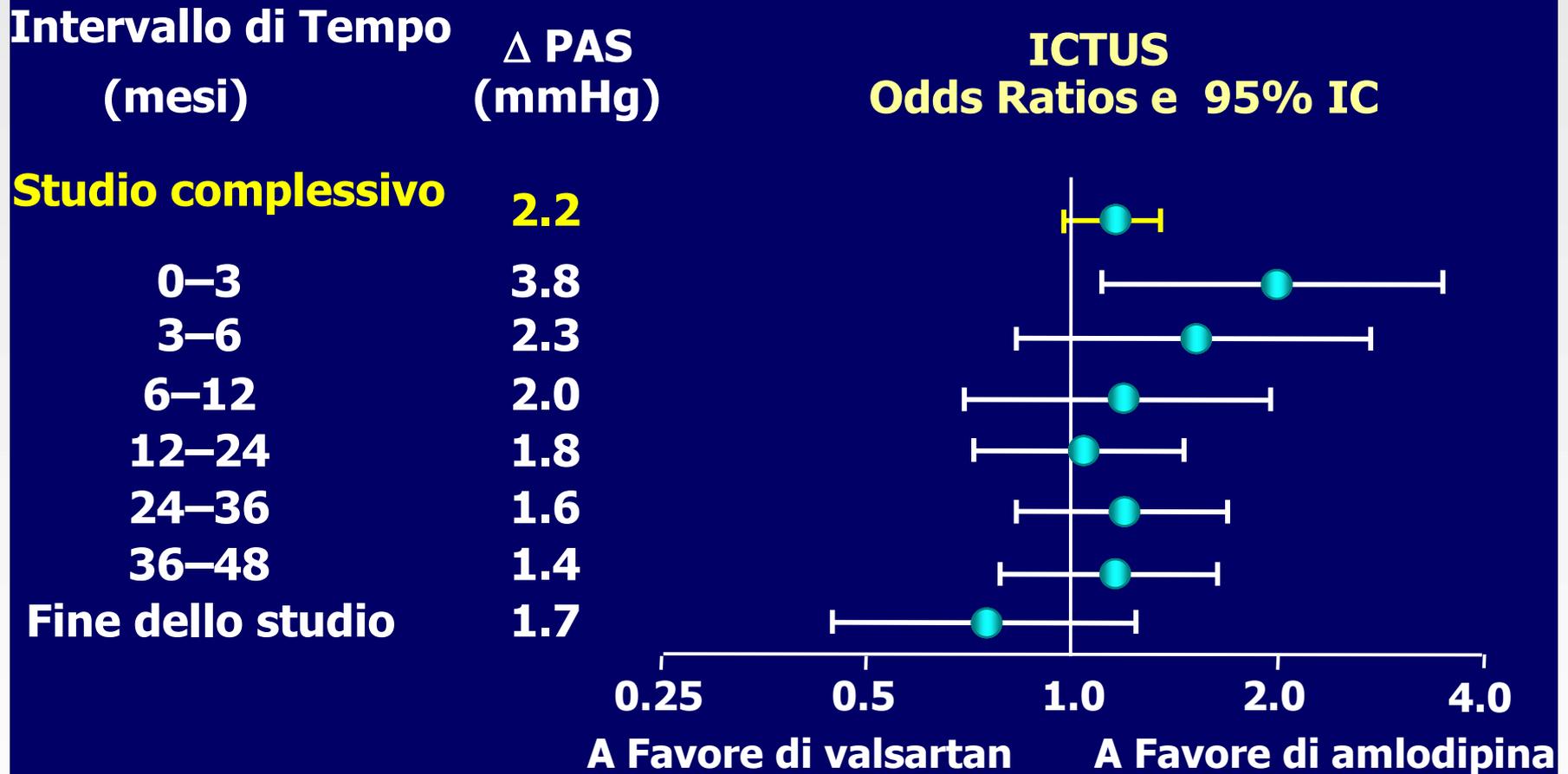


1) Storia di malattie cardiovascolari nel 42% di pazienti

2) Diabete nel 13% di pazienti



VALUE: Outcome e differenze nella PAS a scadenze specifiche: *Ictus*



Cardio-Sis

Obiettivo principale

- **Testare per la prima volta, in uno studio prospettivo randomizzato, la ipotesi che uno stretto controllo della PAS (goal: < 130 mmHg) è migliore del controllo consueto (goal: < 140 mmHg) in pazienti ipertesi trattati.**



Controllo della pressione arteriosa sistolica usuale vs stretto in pazienti non diabetici con ipertensione (Cardio-Sis): studio aperto randomizzato

Paolo Verdecchia, Jan A Staessen, Fabio Angeli, Giovanni de Simone, Augusto Achilli, Antonello Ganau, Gianfrancesco Mureddu, Sergio Pede, Aldo P Maggioni, Donata Lucci, Gianpaolo Reboldi, on behalf of the Cardio-Sis investigators*

Summary

Background The level to which systolic blood pressure should be controlled in hypertensive patients without diabetes remains unknown. We tested the hypothesis that tight control compared with usual control of systolic blood pressure would be beneficial in such patients.

Methods In this randomised open-label trial undertaken in 44 centres in Italy, 1111 non-diabetic patients with systolic blood pressure 150 mm Hg or greater were randomly assigned to a target systolic blood pressure of less than 140 mm Hg (usual control; n=553) or less than 130 mm Hg (tight control; n=558). After stratification by centre, we used a computerised random function to allocate patients to either group. Observers who were unaware of randomisation read electrocardiograms and adjudicated events. Open-label agents were used to reach the randomised targets. The primary endpoint was the rate of electrocardiographic left ventricular hypertrophy 2 years after randomisation. Analysis was by intention to treat. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00421863.

Results Over a median follow-up of 2.0 years (IQR 1.93–2.03), systolic and diastolic blood pressure were reduced by a mean of 23.5/8.9 mm Hg (SD 10.6/7.0) in the usual-control group and by 27.3/10.4 mm Hg (11.0/7.5) in the tight-control group (between-group difference 3.8 mm Hg systolic [95% CI 2.4–5.2], $p < 0.0001$; and 1.5 mm Hg diastolic [0.6–2.4]; $p = 0.041$). The primary endpoint occurred in 82 of 483 patients (17.0%) in the usual-control group and in 55 of 484 patients (11.4%) of the tight-control group (odds ratio 0.63; 95% CI 0.43–0.91; $p = 0.013$). A composite cardiovascular endpoint occurred in 52 (9.4%) patients in the usual-control group and in 27 (4.8%) in the tight-control group (hazard ratio 0.50, 95% CI 0.31–0.79; $p = 0.003$). Side-effects were rare and did not differ significantly between the two groups.

Interpretation Our findings lend support to a lower blood pressure goal than is recommended at present in non-diabetic patients with hypertension.

Lancet 2009; 374: 525–33

See Editorial page 501

See Comment page 503

*Members listed at end of paper
 Division of Cardiology, Hospital S Maria della Misericordia, Perugia, Italy (P Verdecchia MD, F Angeli MD); Division of Hypertension and Cardiac Rehabilitation, Department of Cardiovascular Diseases, University of Leuven, Leuven, Belgium (Prof J A Staessen MD); Department of Epidemiology, Maastricht University, Maastricht, Netherlands (Prof J A Staessen); Department of Clinical and Experimental Medicine, University Federico II, Napoli, Italy (Prof G de Simone MD); Division of Cardiology, Belcolle Hospital, Viterbo, Italy (A Achilli MD); Department of Internal Medicine, Cardiology Unit, University of Sassari, Sassari, Italy (Prof A Ganau MD); Department of Cardiovascular



Criteri di Inclusione

- Età ≥ 55 anni
- Pressione arteriosa clinica ≥ 150 sistolica in 2 visite a distanza di 7-14 giorni. Durata del trattamento da almeno 12 settimane prima della visita 1
- Almeno uno dei fattori di rischio aggiuntivi includendo i seguenti :
 - Fumo di sigaretta (attualmente).
 - Colesterolo totale ≥ 200 mg/dl, o HDL colesterolo < 40 mg/dl, o LDL colesterolo ≥ 130 mg/dl.
 - Storia familiare di malattie cardiovascolari nei parenti maschi di primo grado < 55 anni o femmine di primo grado < 65 anni
 - Pregresso TIA o ictus
 - Malattia Coronarica definita attraverso almeno 1 dei seguenti:
 - Ischemia Miocardica con ECG, stress-eco o scintigrafia, o
 - Stenosi angiografica $> 50\%$ in ≥ 2 vasi epicardici maggiori, o
 - By-pass aorto-coronarico precedente o angioplastica percutanea, o
 - Infarto del miocardio senza onda Q
 - Storia di malattia arteriosa occlusiva periferica (claudicatio intermittens associata con evidenza angiografica o ecografica di stenosi di almeno il 60%.

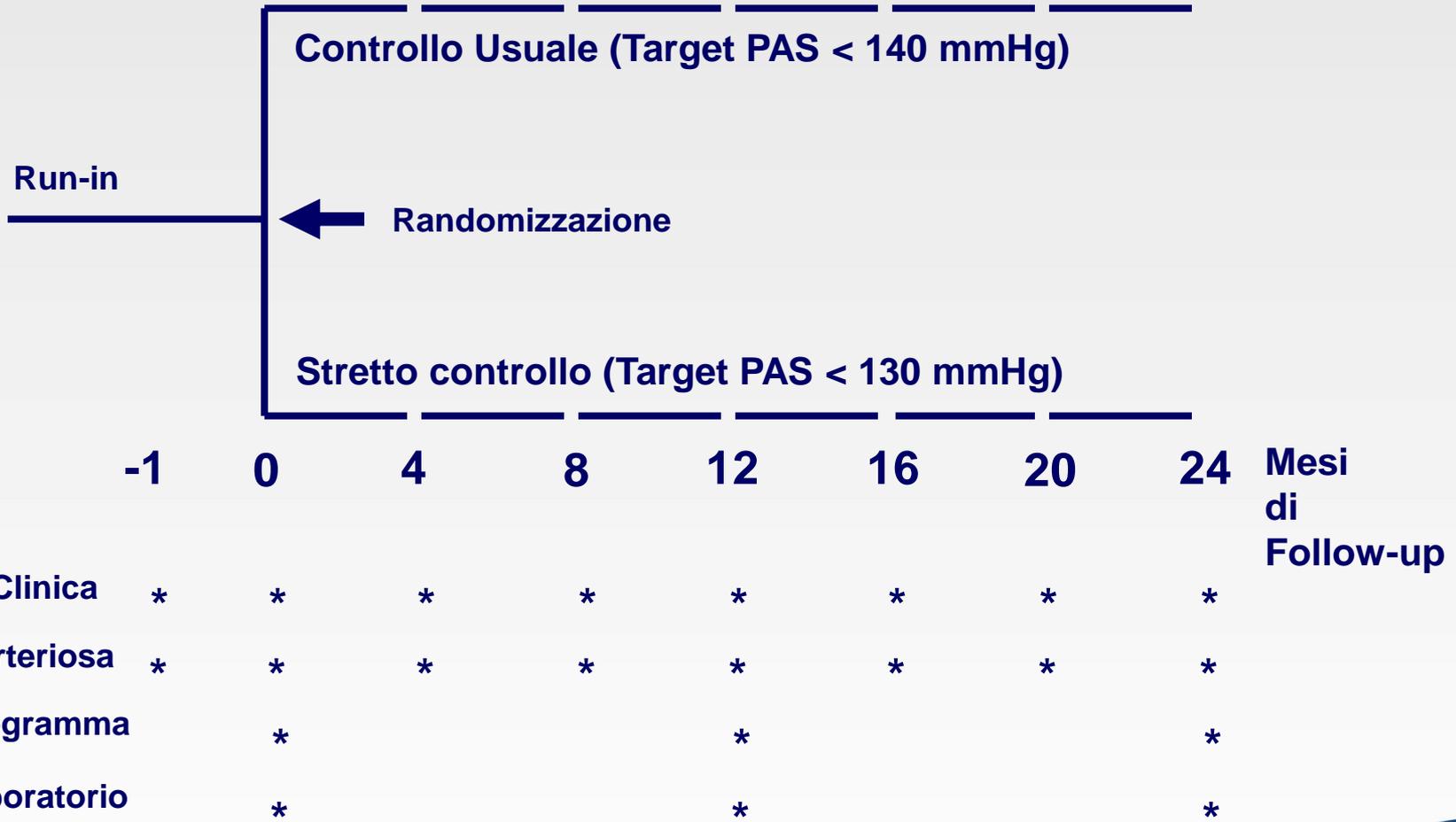


Criteri di Esclusione

- **Diabete, definito come glicemia a digiuno > 125 mg/dL in due campioni o durante trattamento antidiabetico.**
- **Insufficienza renale, definita in base ad una creatinina sierica > 2.0 mg/dL.**
- **Fibrillazione atriale o flutter.**
- **Disordini epatici o ematologici clinicamente rilevanti, alcolismo, tossico-dipendenza.**
- **Cause complicanti l'interpretazione dell'ECG per ipertrofia VS: Blocco di branca destra o sinistra completo, Sindrome di Wolff-Parkinson-White , infarto miocardico con onde Q.**
- **Ogni malattia causante riduzione nell'aspettativa di vita**
- **Malattia valvolare cardiaca significativa.**
- **Indisponibilità a partecipare.**



Flow chart



Farmaci Antipertensivi Dispensati

- **Diuretici:** Idroclorotiazide (in combinazione fissa con ramipril o telmisartan – vedi sotto), furosemide [25 mg].
- **β -bloccanti:** bisoprololo [10 mg].
- **ACE-inibitori:** ramipril (da solo [5 mg e 10 mg] o in combinazione fissa con idroclorotiazide [ramipril 5 mg + idroclorotiazide 25 mg]).
- **Bloccanti dei recettori dell'angiotensina:** telmisartan (da solo [80 mg] o in combinazione fissa con idroclorotiazide [telmisartan 80 mg + idroclorotiazide 12.5 mg]).
- **Calcio Antagonisti:** amlodipina [10 mg].
- **Simpatico-litici centrali:** clonidina (clonidina transdermica [2,5 e 5 mg]).



Analisi Statistica

Outcome Primario dello Studio

Prevalenza di IVS

Principali Outcome Secondari dello Studio:

Composito di: infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia, angina, rivascolarizzazione coronarica, fibrillazione atriale, TIA

Altri Outcome Secondari dello Studio:

Componenti dei principali outcome secondari
Analisi per protocol (ristretta ai soggetti che rispettavano i pre-sceficati controlli della PA
(< 140 mmHg vs < 130 mmHg).
Varie pre-spezifcate analisi di sottogruppi



Principali caratteristiche dei pazienti all'ingresso

	Globale N=1111	Controllo PA Sistolica		Valore di p
		Controllo Usuale N=553	Stretto Controllo N=558	
Età (anni)	67.0 (7)	67.0 (7)	67.0 (7)	0.91
Peso (kg)	74.3 (13)	74.3 (12)	74.3 (13)	0.94
Altezza (cm)	163.3 (8)	163.4 (9)	163.2 (8)	0.67
Circonferenza vita (cm)	98.4 (12)	98.5 (12)	98.6 (12)	0.94
PA Sistolica (mmHg)	163.3 (11)	163.3 (11)	163.3 (11)	0.97
PA Diastolica (mmHg)	89.6 (9)	89.7 (9)	89.6 (9)	0.95
Frequenza Cardiaca (bpm)	71 (10)	70 (11)	71 (10)	0.25
Indice di Massa Corporea (Kg/m ²)	27.8 (4.1)	27.8 (4.0)	27.8 (4.3)	0.88
Creatinina Sierica (μmol/L)	83.5 (19.0)	83.8 (18.6)	83.2 (19.4)	0.57
Glucosio (mmol/L)	5.44 (0.67)	5.43 (0.63)	5.46 (0.71)	0.44
Colesterolo totale (mmol/L)	5.60 (1.07)	5.63 (1.14)	5.57 (1.0)	0.31
HDL Colesterolo (mmol/L)	1.50 (0.50)	1.50 (0.51)	1.50 (0.50)	0.84
LDL Colesterolo (mmol/L)	3.39 (0.96)	3.40 (0.98)	3.38 (0.94)	0.69
Trigliceridi (mmol/L)	1.58 (0.90)	1.62 (0.99)	1.55 (0.81)	0.21
Acido Urico (mmol/L)	0.349 (0.25)	0.354 (0.29)	0.344 (0.22)	0.54



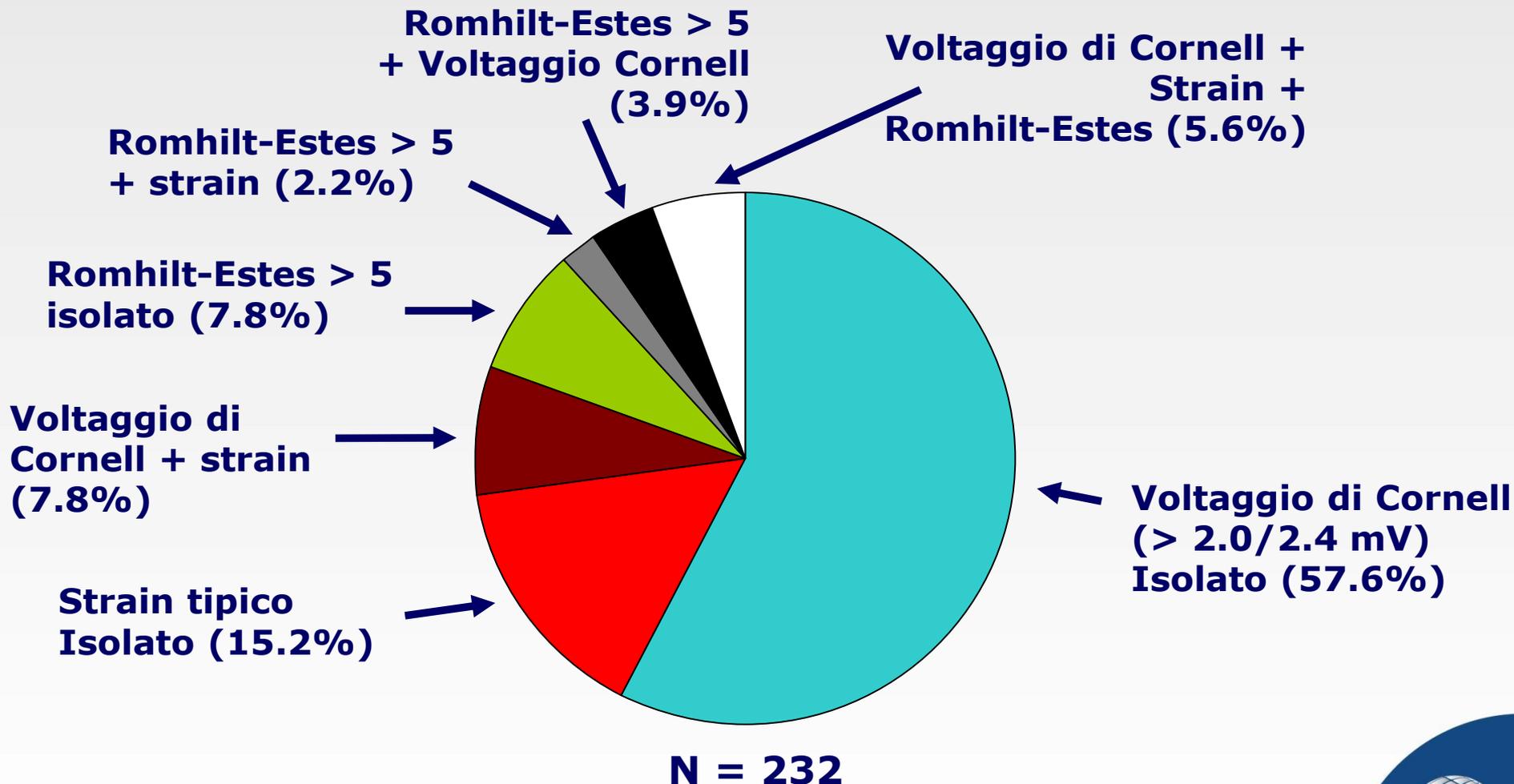
Principali caratteristiche dei pazienti all'ingresso

	Globale N=1111	Controllo PA Sistolica		Valore di p
		Controllo Usuale N=553	Stretto Controllo N=558	
Sesso (femminile)	653 (58.8%)	324 (58.6%)	329 (59.0%)	0.90
Fumo di sigaretta (attuale)	235 (21.2%)	115 (20.8%)	120 (21.5%)	0.77
Malattia Coronarica	128 (11.5%)	69 (12.5%)	59 (10.6%)	0.32
Storia familiare di malattia coronarica	307 (27.6%)	160 (28.9%)	147 (26.3%)	0.33
Dislipidemia	843 (75.9%)	425 (76.9%)	418 (74.9%)	0.45
Ictus o TIA	91 (8.2%)	49 (8.9%)	42 (7.5%)	0.42
Malattia Occlusiva Arteriosa Perif.	30 (2.7%)	11 (2.0%)	19 (3.4%)	0.45
Farmaci:				
Diuretici	485 (44.4%)	259 (46.8%)	226 (40.5%)	0.034
Beta-bloccanti	392 (35.3%)	212 (38.3%)	180 (32.3%)	0.038
ACE inibitori	488 (43.9%)	243 (43.9%)	245 (43.9%)	>0.99
Sartani	352 (31.7%)	159 (28.8%)	193 (34.6%)	0.039
Calcio Antagonisti	380 (34.2%)	196 (35.4%)	184 (33.0%)	0.411
α-1bloccanti	102 (9.2%)	52 (9.4%)	50 (9.0%)	0.836
Simpaticolitici centrali	26 (2.3%)	13 (2.4%)	13 (2.3%)	>0.99
Statine	253 (22.8%)	128 (23.1%)	125 (22.4%)	0.775
Aspirina o tienopiridine	286 (25.7%)	140 (25.3%)	146 (26.2%)	0.784

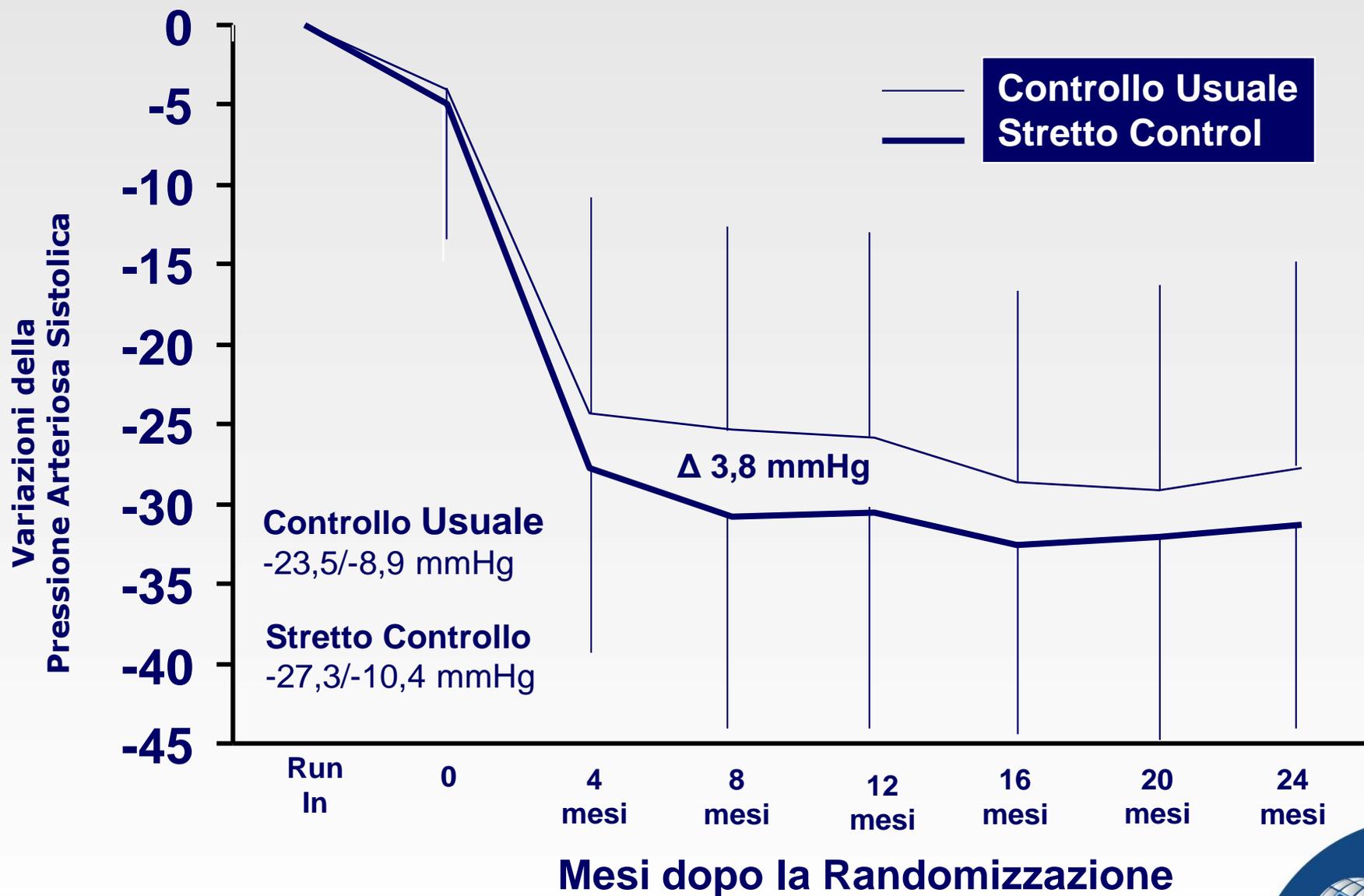


Criteri di Ipertrofia VS all'ECG

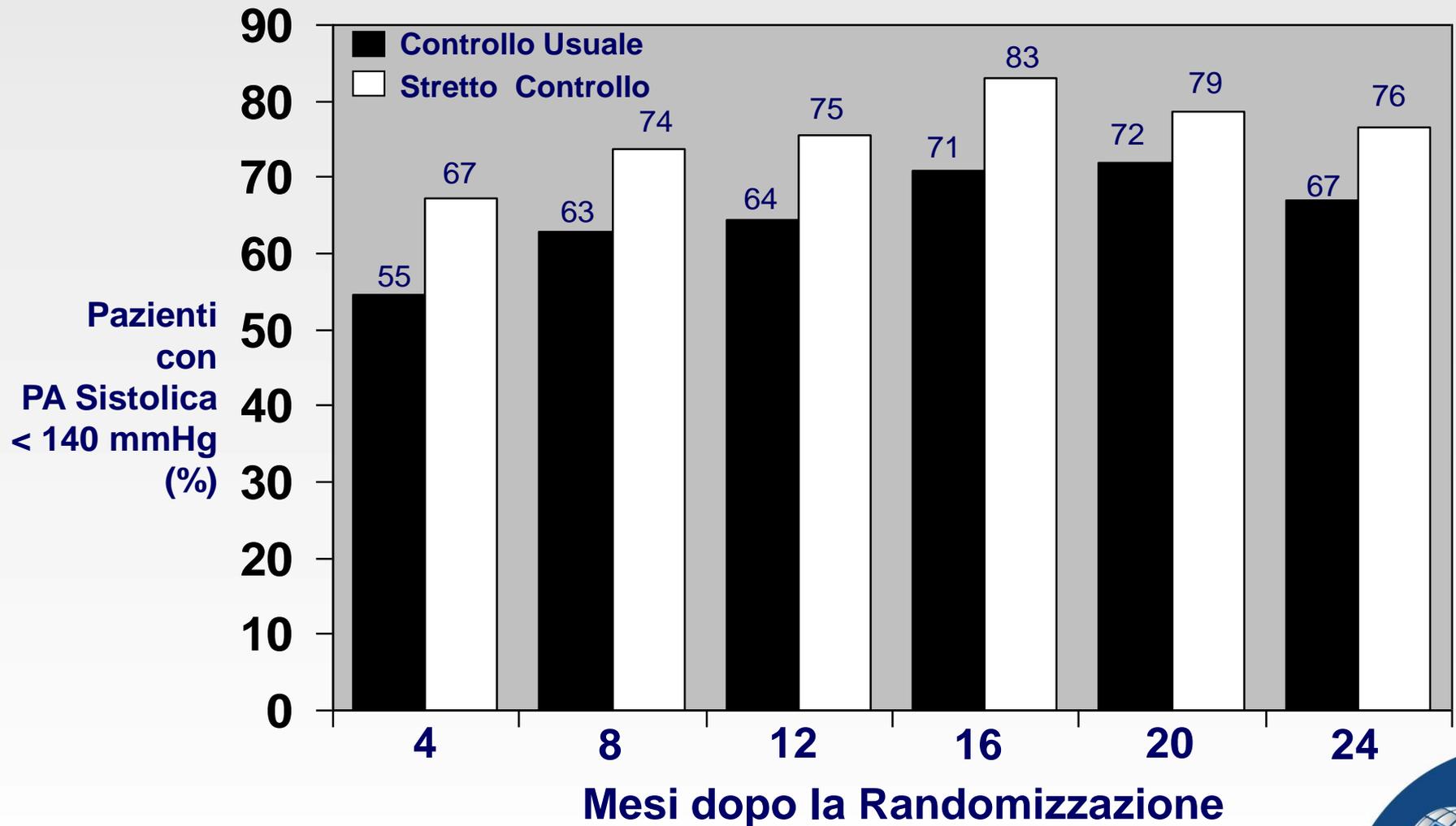
Prevalenza di IVS (Perugia score): 21% (232/1101)



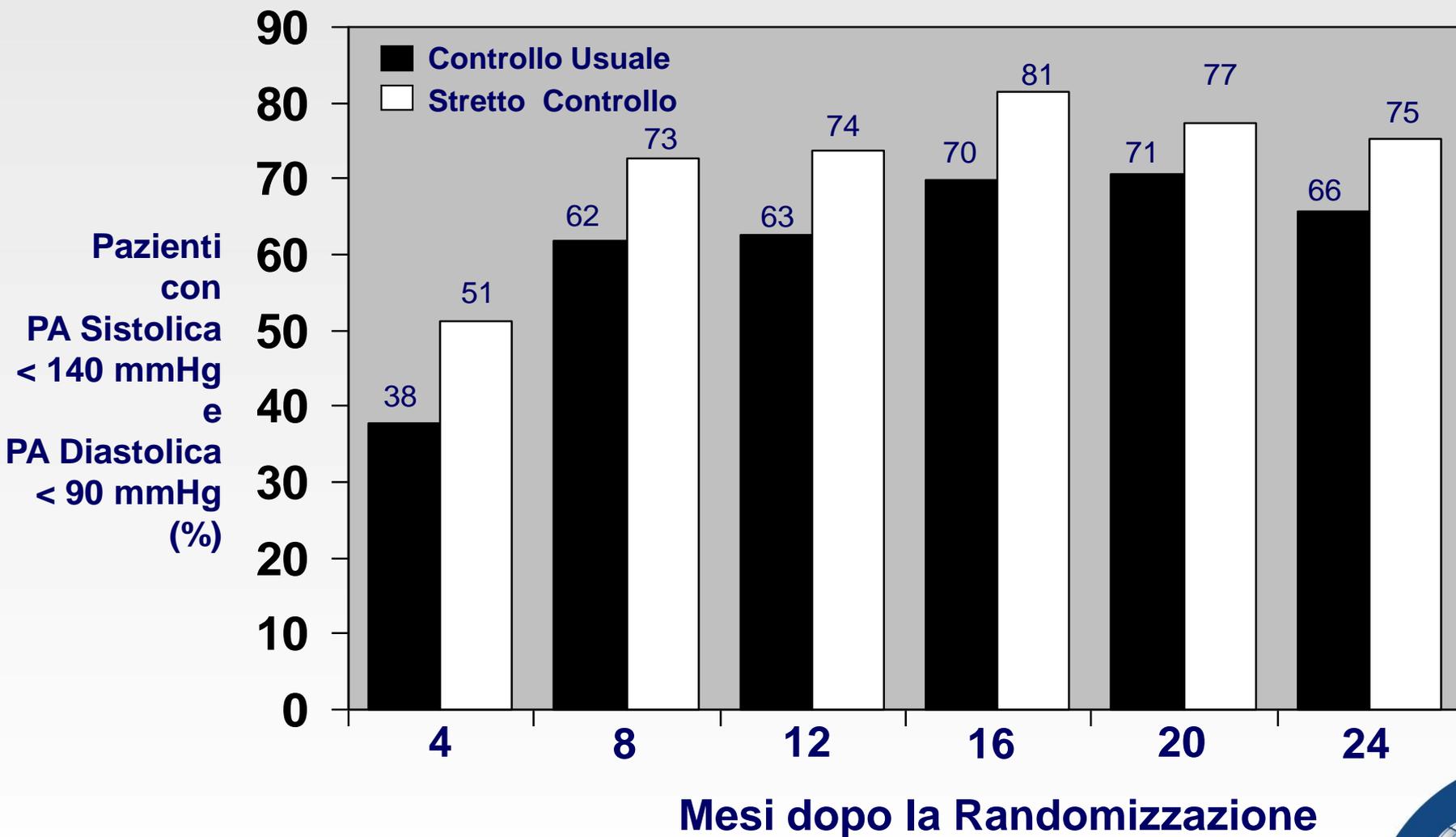
Variazioni della Pressione Arteriosa Sistolica



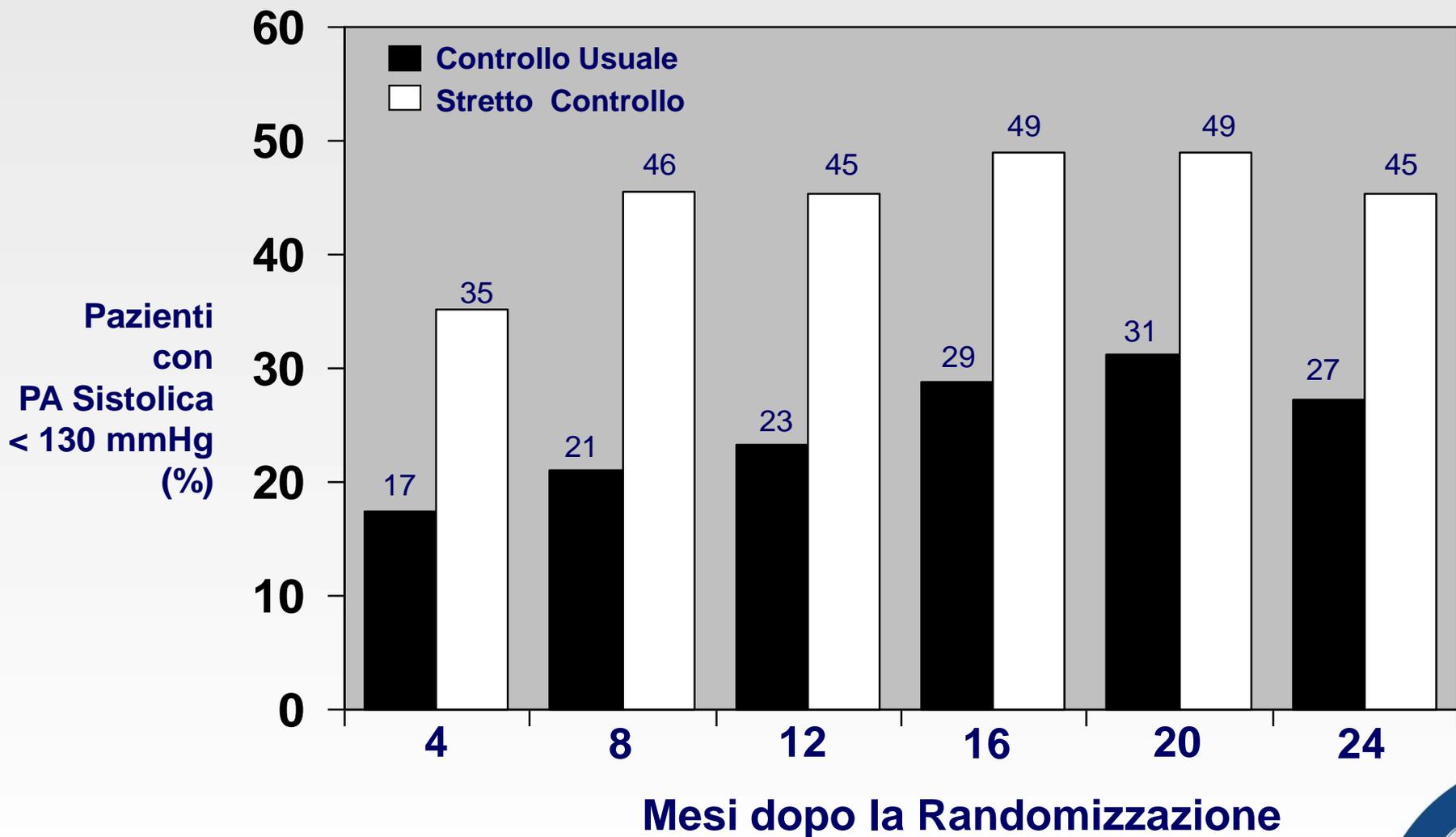
Pazienti con PA Sistolica < 140 mmHg



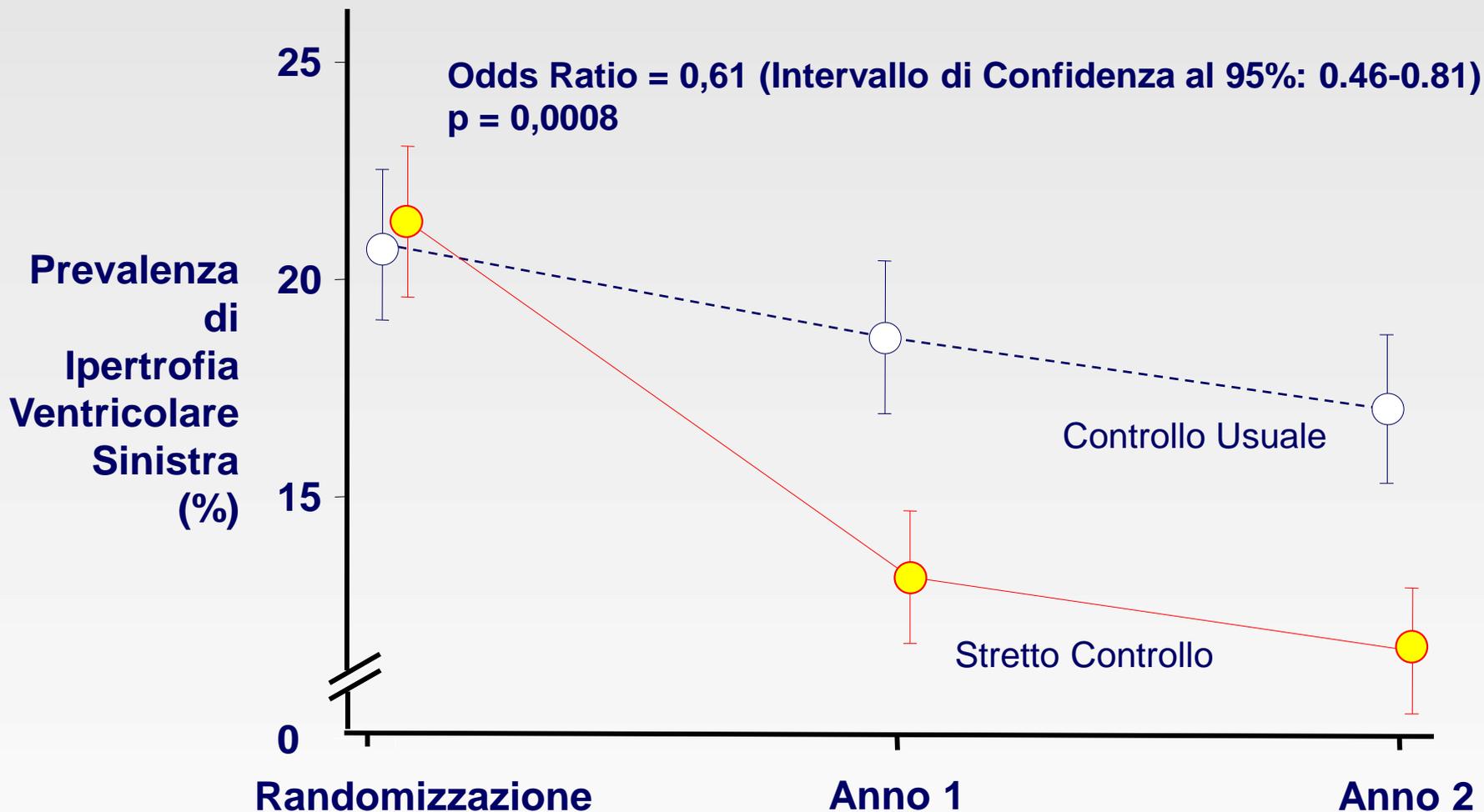
Pazienti con PA Sistolica < 140 mmHg e PA Diastolica < 90 mmHg



Pazienti con PA Sistolica < 130 mmHg



End-point Primario dello Studio



Numero di pazienti

Controllo Usuale 548 (114 con LVH)

493 (92 con LVH)

483 (82 con LVH)

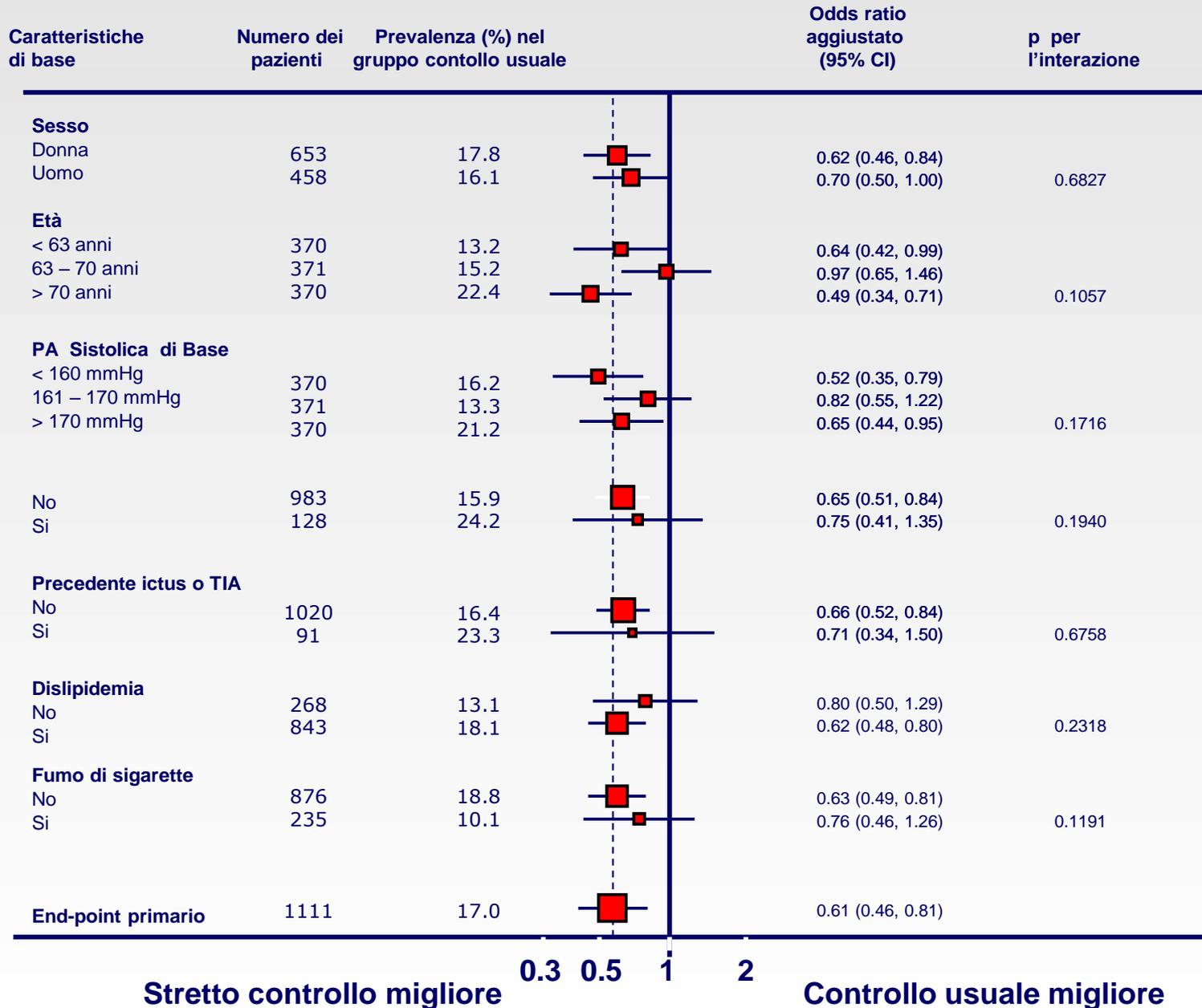
Stretto Controllo 553 (118 con LVH)

487 (64 con LVH)

484 (55 con LVH)

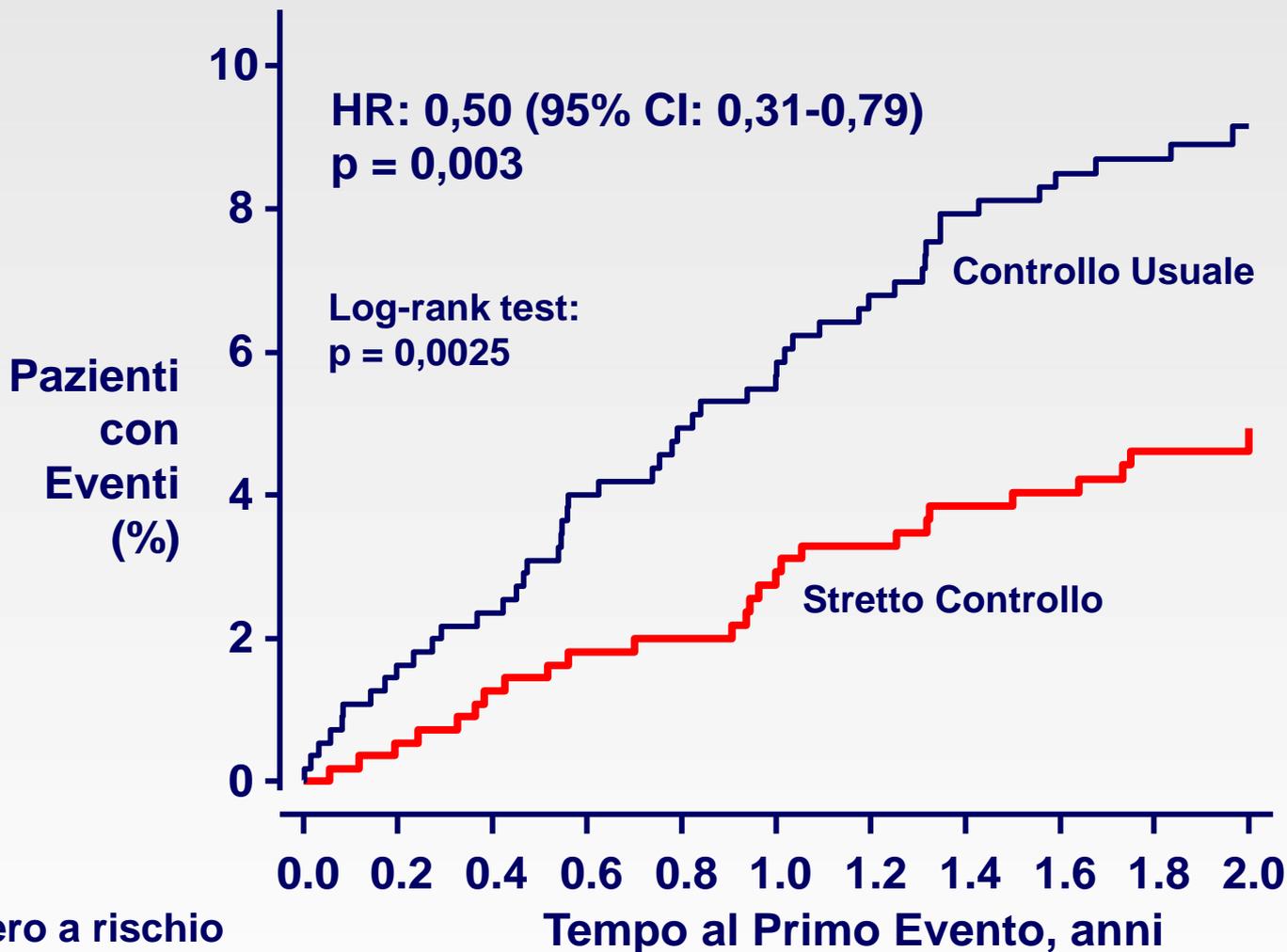


End-point primario dello Studio – Analisi dei Sottogruppi



End-point Secondario dello Studio

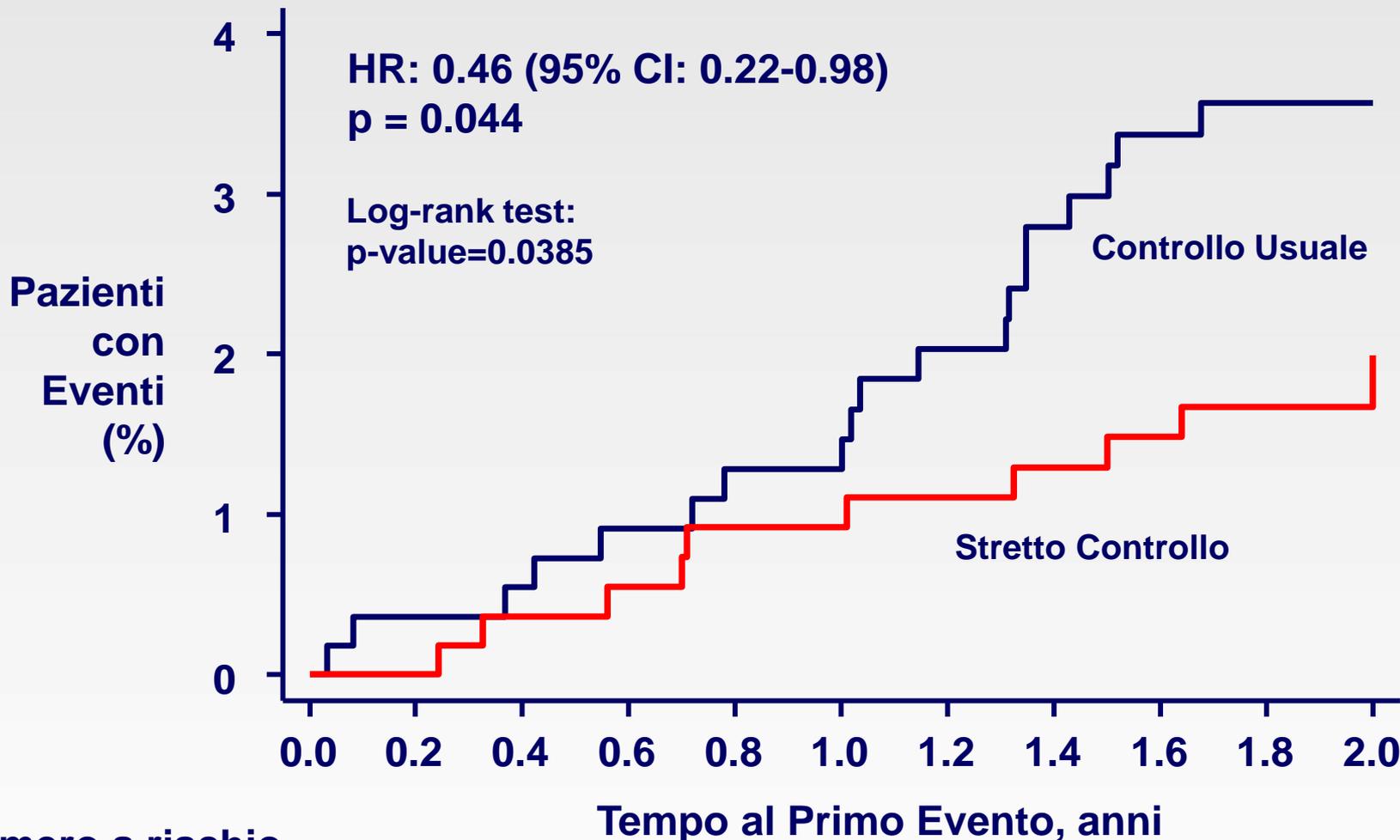
IMA non fatale, ictus non fatale, morte cardiovascolare, ospedalizzazione per SCC, angina, rivascolarizzazione coronarica, fibrillazione atriale, TIA



Controllo Usuale	553	528	508	480	254
Stretto Controllo	558	539	523	515	287



Fibrillazione Atriale

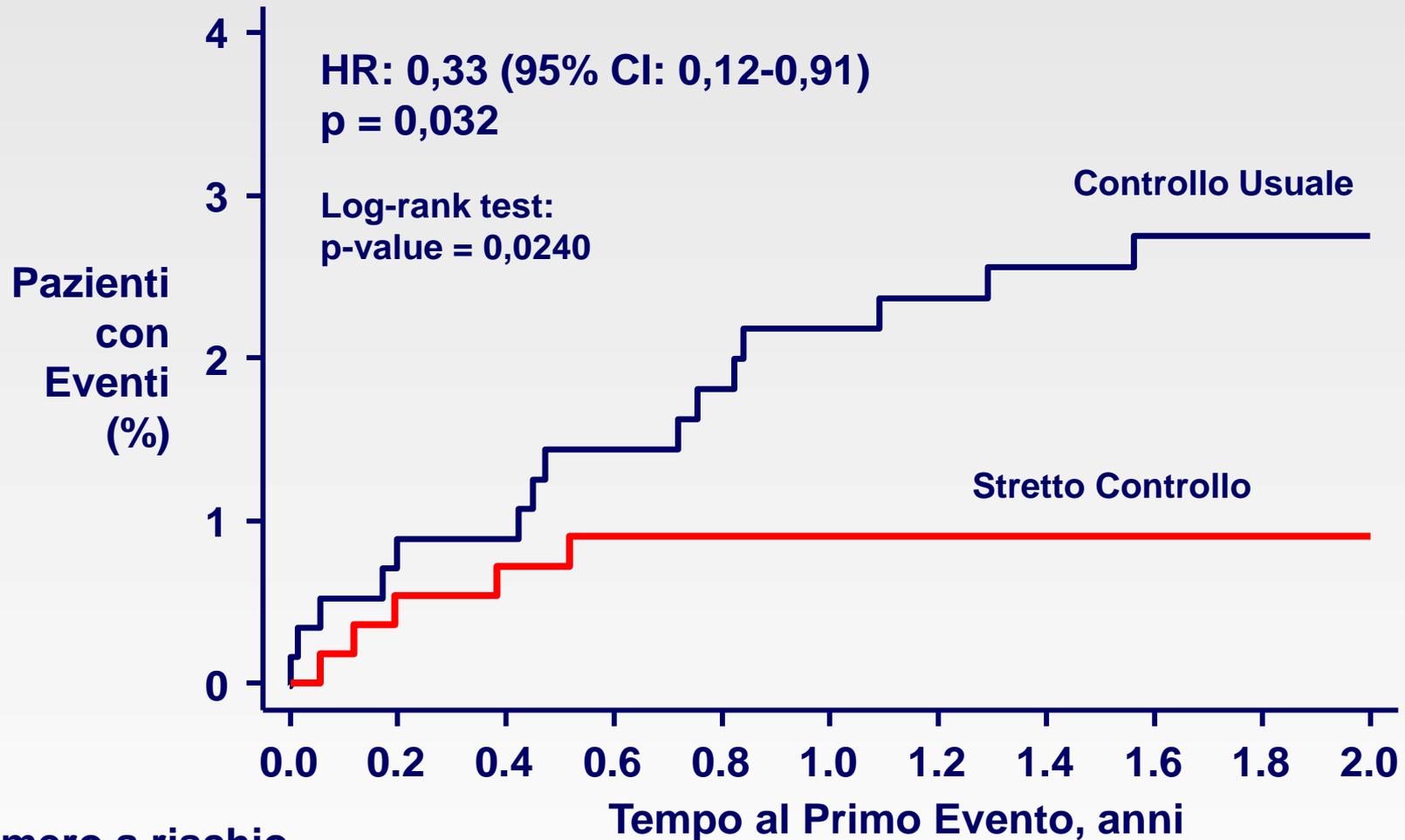


Numero a rischio

Controllo Usuale	553	541	529	503	266
Stretto Controllo	557	542	530	525	296



Rivascolarizzazione Coronarica

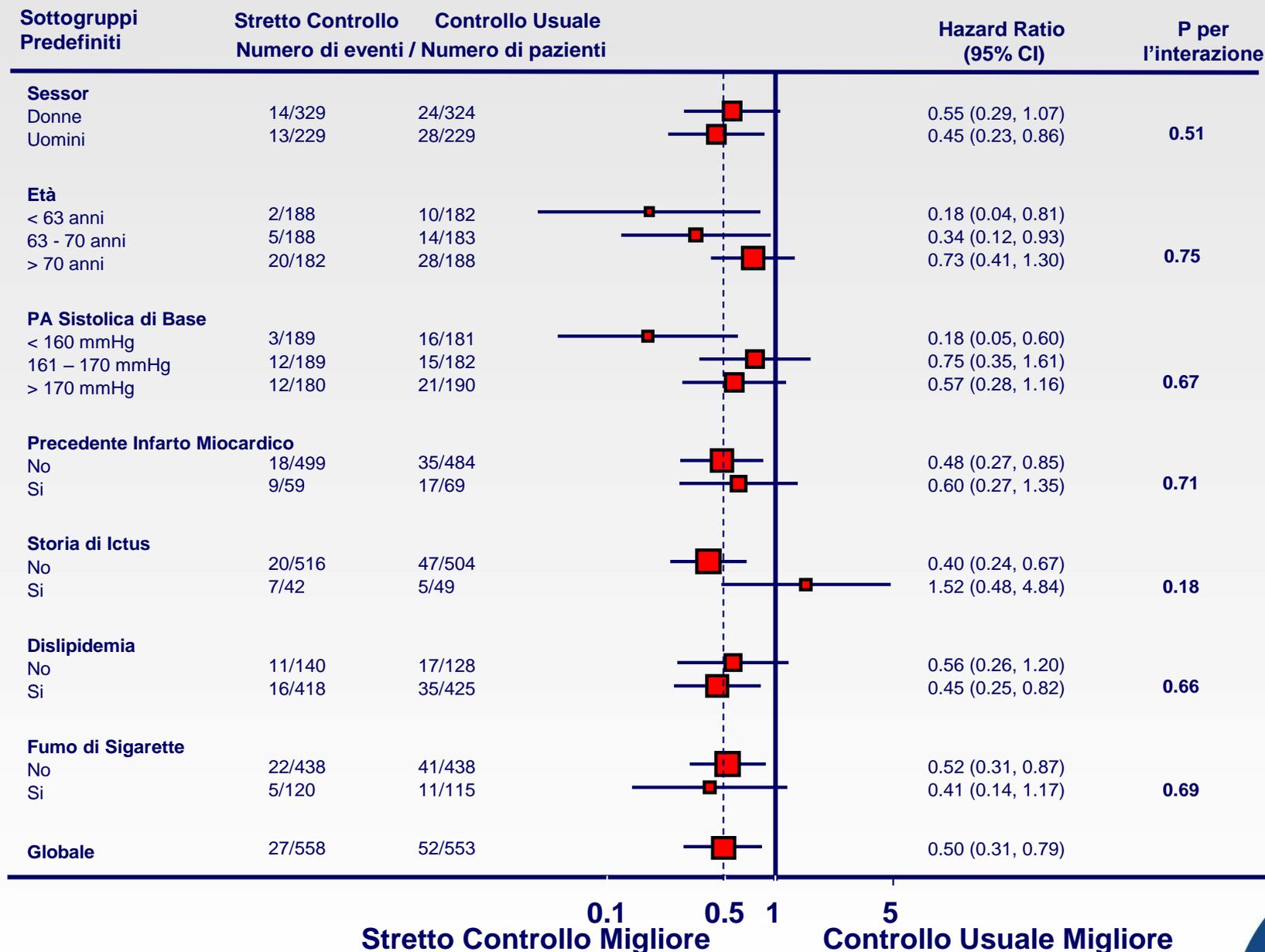


Numero a rischio

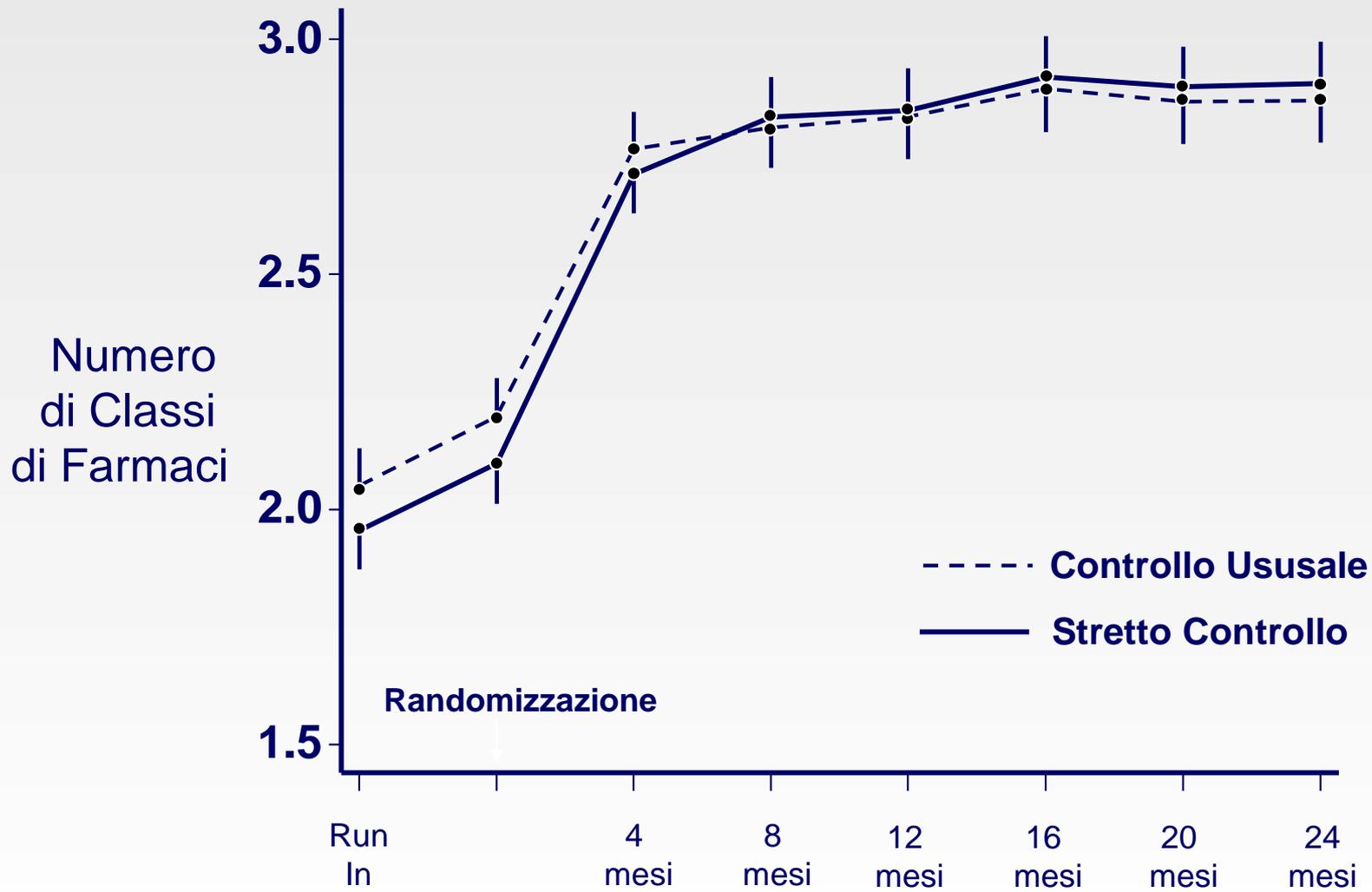
Meno Intenso	553	537	524	506	270
Più Intenso	557	540	530	526	302



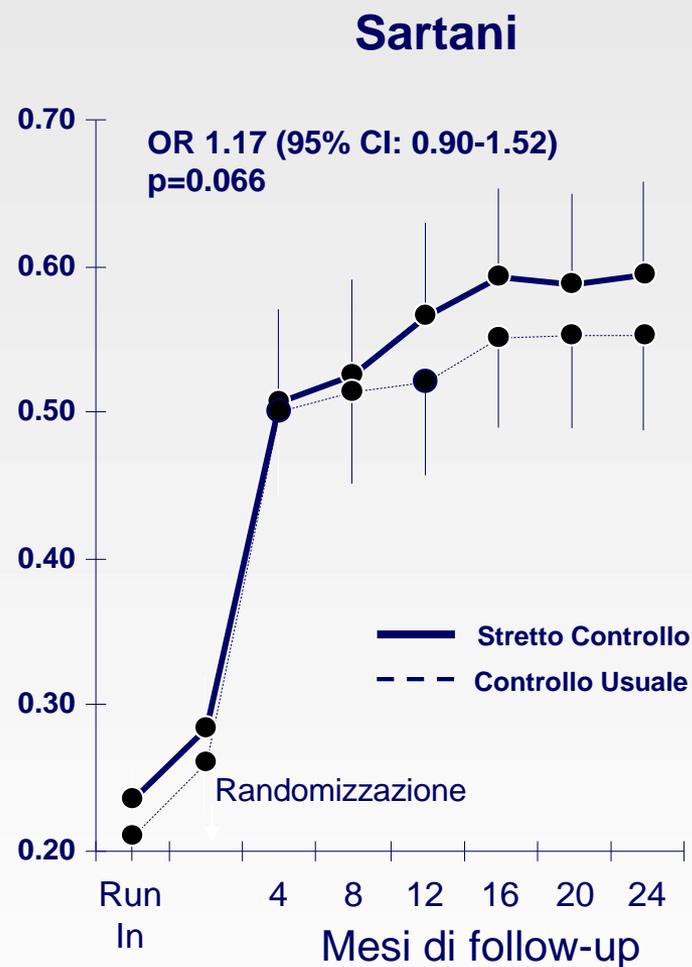
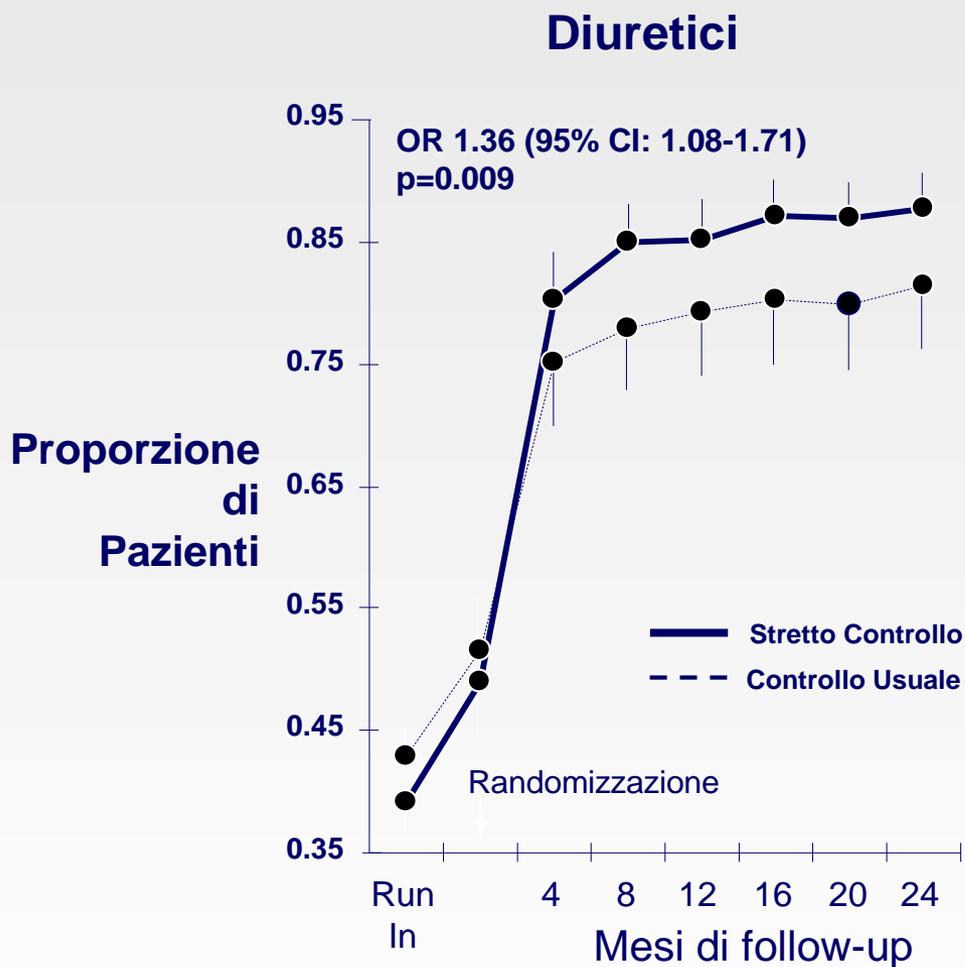
End-point Secondario dello Studio – Analisi dei Sottogruppi



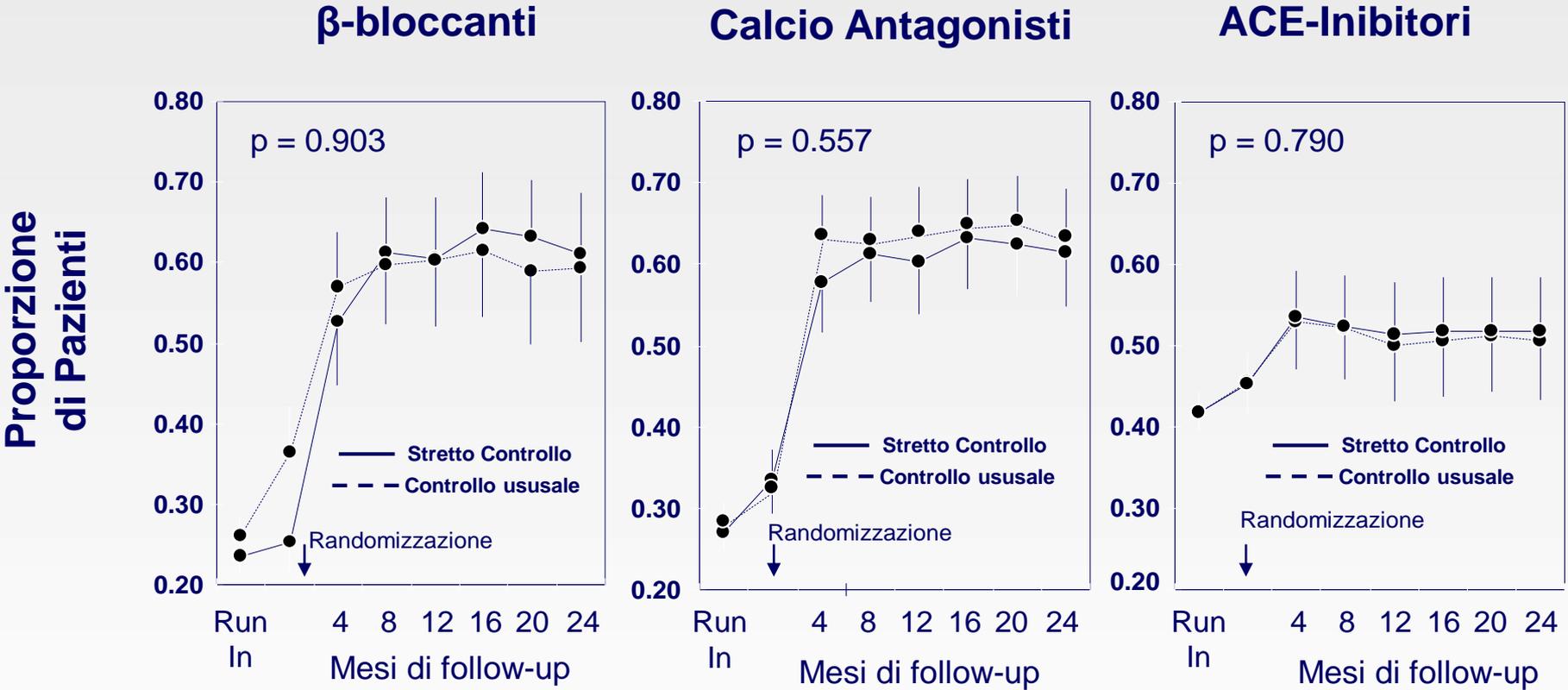
Trattamento Anti-ipertensivo



Uso di Diuretici e Sartani



Uso di β -bloccanti, CCB e and ACEI



Reazione Avversa	Controllo Usuale (N=553)	Stretto Controllo (N=557)	p value
Astenia	5 (0.9)	13 (2.3)	0.06
Tosse	7 (1.3)	14 (2.5)	0.13
Angioedema	1 (0.2)	1 (0.2)	0.99
Reazioni cutanee	8 (1.4)	15 (2.7)	0.21
Diarrea	5 (0.9)	7 (1.3)	0.57
Cefalea	6 (1.1)	3 (0.5)	0.31
Edema periferico	27 (4.9)	18 (3.2)	0.16
Sintomi ipotensivi	2 (0.4)	5 (0.9)	0.26
Palpitazioni	2 (0.4)	5 (0.9)	0.26
Vertigini	4 (0.7)	2 (0.4)	0.41
Potassio < 3 mEq/L	1 (0.2)	2 (0.4)	0.56
Glucosio ≥ 7.0 mmol/L	33 (6.7)	32 (6.4)	0.87
Ogni reazione avversa	61 (11.0)	72 (12.9)	0.34

I numeri indicano il numero dei pazienti (%)



Cardio-Sis: Conclusioni

- 1. Nei pazienti inizialmente non diabetici, in trattamento farmacologico, con PAS ≥ 150 mmHg e almeno un fattore di rischio aggiuntivo, uno stretto controllo della PAS (target: <130 mmHg) riduce la ipertrofia VS e migliora l'outcome clinico in un periodo di 2 anni, in presenza di una buona tollerabilità.**
- 2. Questi risultati sono stati ottenuti attraverso un più largo uso di diuretici e, in misura minore, di bloccanti dei recettori dell'angiotensina II.**
- 3. I risultati dello studio Cardio-Sis giustificano l'esecuzione di uno studio di maggiori dimensioni, disegnato in maniera specifica per valutare l'ipotesi che uno stretto controllo della PAS (<130 mmHg) riduca gli eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti ipertesi.**



Dogma discusso: Un uso aggressivo degli agenti ipotensivanti nei pazienti ipertesi con malattia coronarica può essere pericoloso?

Franz H. Messerli, MD; Giuseppe Mancía, MD; C. Richard Conti, MD; Ann C. Hewkin, MSc; Stuart Kupfer, MD; Annette Champion, MBA; Rainer Kolloch, MD; Athanase Benetos, MD; and Carl J. Pepine, MD

Background: Because coronary perfusion occurs mainly during diastole, patients with coronary artery disease (CAD) could be at increased risk for coronary events if diastolic pressure falls below critical levels.

Objective: To determine whether low blood pressure could be associated with excess mortality and morbidity in this population.

Design: A secondary analysis of data from the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST), which was conducted from September 1997 to February 2003.

Setting: 862 sites in 14 countries.

Patients: 22 576 patients with hypertension and CAD.

Interventions: Patients from INVEST were randomly assigned to a verapamil sustained-release- or atenolol-based strategy; blood pressure control and outcomes were equivalent.

Measurements: An unadjusted quadratic proportional hazards model was used to evaluate the relationship between average on-treatment blood pressure and risk for the primary outcome (all-cause death, nonfatal stroke, and nonfatal myocardial infarction [MI]), all-cause death, total MI, and total stroke. A second model adjusted for differences in baseline covariates.

Results: The relationship between blood pressure and the primary outcome, all-cause death, and total MI was J-shaped, particularly for diastolic pressure, with a nadir at 119/84 mm Hg. After adjustment, the J-shaped relationship persisted between diastolic pressure and primary outcome. The MI-stroke ratio remained constant over a wide blood pressure range, but at a lower diastolic blood pressure, there were substantially more MIs than strokes. An interaction between decreased diastolic pressure and history of revascularization was observed; low diastolic pressure was associated with a relatively lower risk for the primary outcome in patients with revascularization than in those without revascularization.

Limitations: This is a post hoc analysis of hypertensive patients with CAD.

Conclusions: The risk for the primary outcome, all-cause death, and MI, but not stroke, progressively increased with low diastolic blood pressure. Excessive reduction in diastolic pressure should be avoided in patients with CAD who are being treated for hypertension.

Ann Intern Med. 2006;144:884-893.

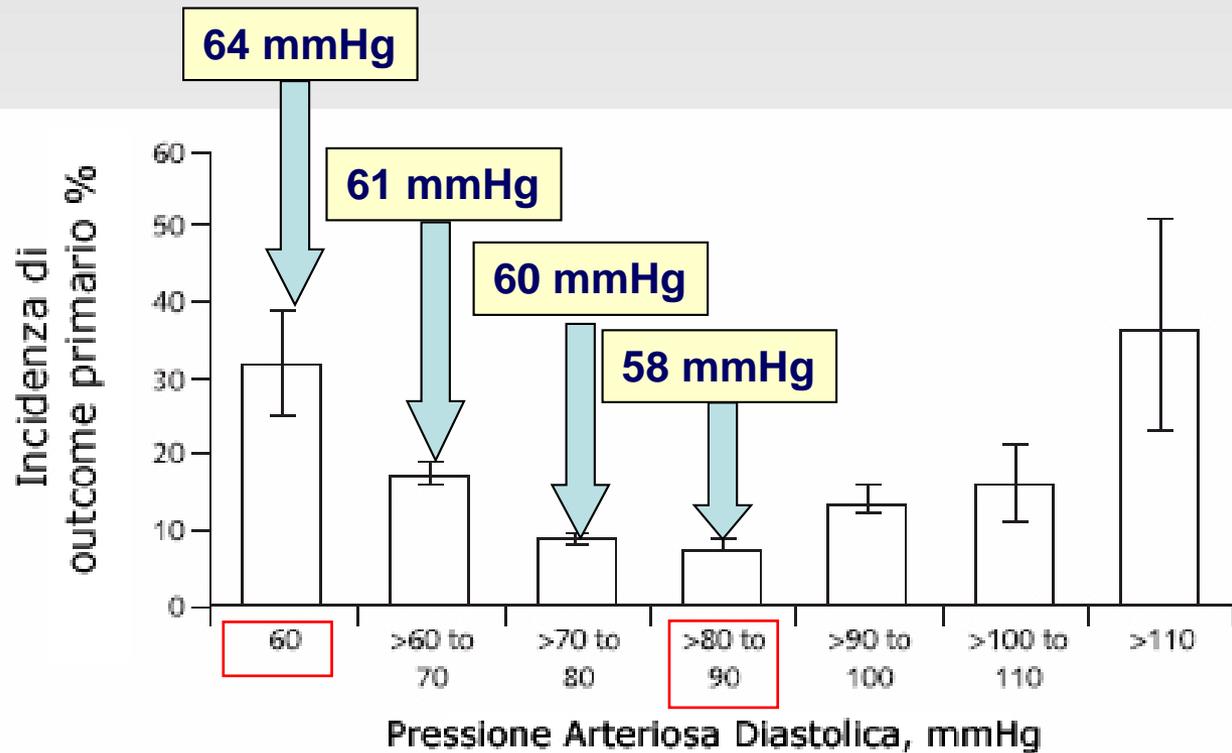
For author affiliations, see end of text.

ClinicalTrials.gov identifier: NCT00133692.

www.annals.org



Occhio alla pressione differenziale!!

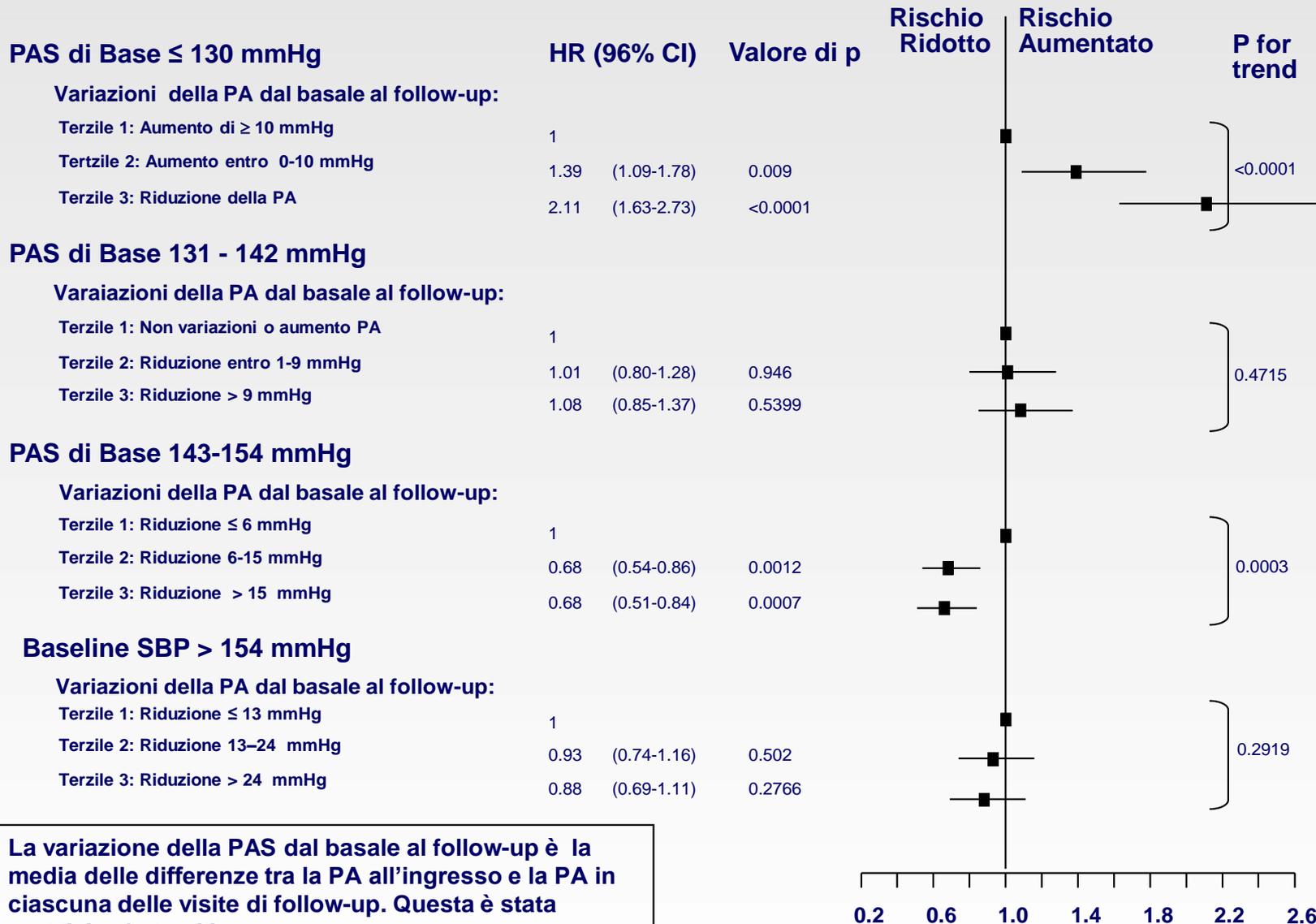


Pazienti con outcome primario, n	56	389	1003	596	174	33	17
Totale pazienti, n	176	2239	11 306	7376	1230	202	46
Pressione arteriosa sistolica media, mmHg							
Pazienti con outcome primario	124,3	131,7	135,1	143,7	160,2	171,6	186,0
Pazienti senza outcome primario	127,0	129,1	131,0	138,8	154,2	169,4	187,5

Messerli F, Mancia G, et al. Ann Intern Med 2006



Cardiovascular Mortality - Adjusted



La variazione della PAS dal basale al follow-up è la media delle differenze tra la PA all'ingresso e la PA in ciascuna delle visite di follow-up. Questa è stata suddivisa in terzili.

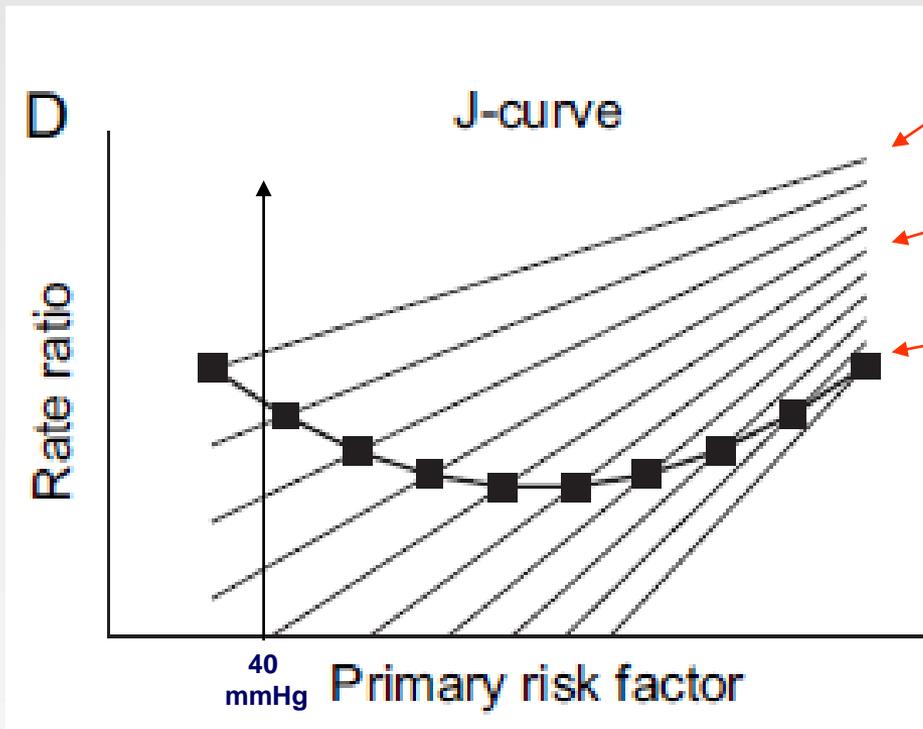


J curve: “colpa” della bassa “PA raggiunta” o di altri fattori ?

- Non esiste **nessuna** dimostrazione, da studi randomizzati di intervento, **che il gruppo con maggior abbassamento pressorio abbia un maggiore rischio di eventi** rispetto al gruppo con minore abbassamento pressorio.
- La “J-curve”, se evidenziata in studi osservazionali o analisi retrospettive di studi randomizzati di intervento, potrebbe esprimere **l’effetto confondente di condizioni di rischio ipotensivanti** (scompenso cardiaco, neoplasie, elevata PA differenziale, etc) **sulla relazione, in sé benefica, tra entità della riduzione della PA e riduzione del rischio CV.**



Più basso rischio di eventi



Soggetti ad alto rischio (cancro, progressione verso SCC, ateroscl. diffusa, etc)

Soggetti a medio rischio

Soggetti a basso rischio (i.e., ipertensione non complicata)

Più bassa PA in trattamento

Ad ogni livello di “rischio di base”, dovuto a vari fattori ipotensivanti, la riduzione della PA è comunque associata ad una riduzione del rischio. Quanto maggiore è il rischio “di base”, tanto minore è il beneficio raggiungibile con un’ulteriore riduzione della PA



Riflessioni conclusive ...

- Ciò che conta è abbassare la PA. Anche una lieve diminuzione (o aumento) della PA è importante ai fini prognostici.
- Sia nel mondo reale, sia all'interno dei trials clinici, la situazione non è confortante. Solo una piccola parte dei pazienti ipertesi raggiunge livelli di PA 'normali'.
- I valori 'target' di PA raccomandati dalle linee guida sono ragionevoli, ma avrebbero bisogno di ulteriori indagini di conferma.
- I farmaci disponibili per abbassare la PA (e le loro combinazioni), dovrebbero essere usati liberamente sulla base dell'efficacia e della tollerabilità nel singolo paziente. A parità di efficacia e tollerabilità andrebbero considerati i farmaci meno costosi
- Dovremmo cercare di normalizzare la PA nel minor tempo possibile (compatibilmente con la tollerabilità).
- Nei pazienti ipertesi di età > 55 anni, non diabetici, con PA > 150 mmHg ed un fattore di rischio aggiuntivo dovremmo cercare di ridurre la PA sistolica al di sotto dei 130 mmHg.



**Grazie
per la vostra
attenzione**

