

## Ipertensione arteriosa nell'anziano: luci ed ombre

**Andrea Ungar, Giuseppe Pepe, Lorella Lambertucci, Angela Fedeli, Giulio Masotti**

Centro di Riferimento Regionale per l'Ipertensione Arteriosa dell'Anziano, Dipartimento di Area Critica Medico Chirurgica

Università di Firenze e Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

### Introduzione

L'ipertensione arteriosa è uno dei fattori di rischio cardiovascolare più noti e comuni nella popolazione mondiale, tale da rappresentare un problema di salute pubblica, anche in termini di spesa economica, per le implicazioni epidemiologiche e cliniche ad essa correlate.

L'aumento progressivo dei valori di pressione arteriosa nel corso degli anni di vita, fenomeno molto frequente nel processo di invecchiamento, determina inevitabilmente una elevata prevalenza di ipertesi nelle decadi di età più avanzate. Tuttavia, se fino agli anni '80 l'ipertensione arteriosa sistolica isolata (ISI) era considerata una risposta fisiologica dell'organismo all'invecchiamento vascolare, dagli anni '90 in poi studi epidemiologici e clinici hanno riconosciuto nell'ipertensione sistolica isolata una forma morbosa vera e propria e la necessità del suo trattamento. Peraltro vi sono ancora alcuni aspetti controversi, o al momento in penombra, quali il reale valore prognostico della pressione diastolica, la effettiva riduzione pressoria da ottenere con la terapia, ed il trattamento del paziente molto anziano, in particolare affetto da comorbilità e disabilità.

### Epidemiologia e fisiopatologia dell'ipertensione nell'anziano

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa nella popolazione geriatrica dei paesi occidentali è estremamente elevata, superando il 70% negli ultrasessantacinquenni. Fin dalle linee guida del 1997 (1) i valori limite per la definizione di ipertensione arteriosa sono 140/90 mmHg per tutti i soggetti giovani-adulti di età superiore a 18 anni. Da allora quindi non esiste più una differenza tra giovane-adulto ed anziano per la definizione di ipertensione arteriosa, mentre in precedenza la pressione arteriosa sistolica era considerata normale nell'anziano fino a 160 mmHg. Con la riduzione dei "cut-off" di normalità anche nella popolazione anziana (2-3) la prevalenza di ipertensione arteriosa in età geriatrica ha raggiunto valori estremamente elevati. L'ipertensione sistolica isolata è la forma di ipertensione arteriosa tipica dell'età avanzata ed è definita dalle ultime linee guida europee da valori sistolici superiori a 140 mmHg con pressione diastolica inferiore a 90 mmHg. Questo tipo di ipertensione è tipico della popolazione geriatrica nella quale la prevalenza di ipertensione arteriosa aumenta progressivamente (4-7). Sulla base dei criteri classificativi riportati nel Seventh Report of the Joint National Committee (JNC VII) (3), una recente analisi condotta in U.S.A. su oltre 4800 soggetti ha messo in evidenza come circa un adulto su quattro (27.1%) sia iperteso (8) e come oltre il 50% sia classificabile come "pre-iperteso" (valori di pressione sistolica tra 120-139 mmHg e/o di pressione diastolica tra 80-89 mmHg). Analizzando, invece, la prevalenza di ipertesi tra gli *ultrasessantenni* tale analisi mostra percentuali superiori al 60%, con valori di prevalenza nettamente superiori nelle donne rispetto agli uomini. Il profilo epidemiologico ora descritto non si discosta in modo sostanziale nei paesi europei (9), anche se nella classe di età tra i 45-65 anni sorprendentemente la prevalenza di ipertesi è maggiore nei paesi europei rispetto a Stati Uniti e Canada (10).

In Italia, la prevalenza di ipertensione arteriosa secondo studi epidemiologici condotti su popolazioni ultrasessantacinquenni, varia da un minimo del 67% (studio ILSA) (11), a valori del 72% nello studio ICARE Dicomano (12), fino a percentuali superiori all'80% in campioni di età media più elevata (13-14). L'elevata prevalenza di ipertensione sistolica isolata ha una spiegazione di tipo fisiopatologico: con l'aumentare dell'età si rilevano modificazioni diverse della pressione arteriosa sistolica (PAS) e di quella diastolica (PAD). Infatti, mentre la pressione diastolica aumenta progressivamente fino ai 55 anni e poi si stabilizza o addirittura decresce, la pressione sistolica continua ad aumentare anche in età molto avanzata. Ne risulta, quindi, un progressivo aumento della pressione differenziale (o pressione pulsatile, PP) ed un aumento dell'incidenza di ipertensione sistolica isolata proprio nei soggetti più anziani. Il progressivo irrigidimento della parete dei grandi vasi di conduttanza peraltro non è un fenomeno inevitabile dell'invecchiamento ma è in relazione allo stile di vita (15) ed anche all'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (16). Fino agli anni settanta l'ipertensione sistolica isolata veniva considerata una condizione fisiologica all'irrigidimento delle arterie dovuto all'invecchiamento. Molti autori infatti affermavano che l'incremento della mortalità, riscontrato nei pazienti con elevati valori pressori sistolici, era da attribuirsi ad altre condizioni patologiche quali, ad esempio, l'aterosclerosi dei vasi e quindi alla presenza di patologia coronaria associata, ma non alla pressione sistolica di per sé (17,18).

L'ISI dell'anziano, come già detto, era stata considerata una condizione fisiologica dell'invecchiamento, atta a controbilanciare l'aumento dell'impedenza provocato dal diffuso ispessimento e dalla sclerosi delle pareti dei vasi arteriosi, prevalentemente delle grandi arterie di tipo elastico. L'elemento caratterizzante dell'ISI è rappresentato da un aumento della pressione differenziale, cioè dalla differenza tra pressione arteriosa sistolica e diastolica, che riconosce una genesi multifattoriale. Un ruolo importante è assunto dalla riduzione della "compliance" o distensibilità arteriosa, per cui i grossi vasi perdono in parte la capacità di ammortizzare l'energia durante la sistole e di restituirla in diastole. Nel giovane l'onda sfigmica riflessa in senso centripeto raggiunge l'aorta ascendente in fase protodiastolica, dando origine all'onda dicrota e contribuendo al riempimento diastolico coronarico. Nell'anziano, invece, la ridotta

"compliance" vascolare determina un aumento della velocità di propagazione dell'onda sfigmica per cui l'onda riflessa centripeta raggiunge l'aorta ascendente in fase telesistolica invece che in fase diastolica, determinando un picco sistolico tardivo. Tanto maggiore è la rigidità dei grandi vasi di conduttanza, tanto maggiore risulta la pressione sistolica e minore quella diastolica con aumento della pressione differenziale (19). Questo fenomeno determina un aumento della pressione arteriosa sistolica e dello stress telesistolico del ventricolo sinistro (post-carico) con conseguente sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra. Questo meccanismo è stato ben dimostrato in una popolazione di pazienti ultrasessantacinquenni residenti nel comune di Dicomano (studio ICARE Dicomano). Dall'analisi dei dati è emerso infatti che nei pazienti affetti da ipertensione sistolica isolata la prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra e di aterosclerosi carotidea era significativamente più elevata rispetto agli anziani normotesi (20), o in pazienti con ipertensione arteriosa sisto-diastolica. Questi risultati confermano la stretta associazione tra pressione sistolica e differenziale e aumentato rischio cardiovascolare globale, in particolare nella popolazione anziana.

### **Ipertensione sistolica isolata come fattore di rischio nell'anziano**

L'ipertensione arteriosa rappresenta, ad ogni età, un potente fattore di rischio per patologie quali l'ictus, la coronaropatia, lo scompenso cardiaco, la morte cardiaca improvvisa, l'arteriopatia periferica, l'insufficienza renale e, in generale, di mortalità (21, 22, 23, 24, 1, 2, 3).

Storicamente, la componente pressoria considerata maggiormente correlata al rischio cardio- e cerebrovascolare nella popolazione generale e in quella anziana in particolare, era la pressione diastolica. Le principali classificazioni e tutti gli studi di intervento si erano basati, fino agli anni '90, sulla stima e la riduzione della diastolica (25). La pressione sistolica, al contrario, era considerata meno rilevante ai fini della stima del rischio. Nel paziente anziano in particolare, l'aumento progressivo della PAS che si verifica con l'aumentare dell'età era considerato un fenomeno fisiologico, legato all'invecchiamento del sistema vascolare.

E' stato successivamente ampiamente dimostrato, sia da studi epidemiologici che di intervento, come l'ipertensione sistolica isolata sia un fattore di rischio cardiovascolare e come il suo trattamento sia in grado di ridurre gli eventi cardio e cerebrovascolari ad essa correlati. Tali risultati sono stati confermati da dati epidemiologici recenti provenienti dallo studio di Framingham (26). Un altro ampio studio americano, Il Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) (27) conferma la stretta correlazione tra aumentato rischio cardiovascolare ed incremento dei valori di pressione arteriosa sistolica, più che della diastolica.

Una riprova che l'ISI, indipendentemente da altri fattori di rischio associati, comporta di per sé un'aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare è venuta per la prima volta dallo studio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) (28), ampio studio randomizzato doppio cieco contro placebo, condotto su 4736 pazienti ultrasessantacinquenni affetti da ISI. Il trattamento antiipertensivo ha determinato una riduzione del 36% dell'incidenza di ictus fatali e non fatali, del 25% di tutti gli eventi coronarici fatali e non fatali e del 32% di tutti gli eventi cardiovascolari fatali e non fatali. Il beneficio ottenuto nel gruppo in trattamento attivo era indipendente dai valori basali di pressione arteriosa sistolica e dall'età dei pazienti ed è stato dimostrato anche in soggetti ultraottantenni.

Gli studi condotti successivamente hanno confermato, ed ulteriormente enfatizzato, il potere predittivo di rischio cardiovascolare della pressione arteriosa sistolica. Da un'analisi degli studi finora condotti sull'ISI nell'anziano si è infatti osservato che un incremento di 10 mmHg della pressione sistolica è correlato significativamente con un incremento del 10% del rischio di complicazioni fatali e non fatali, fatta eccezione per gli eventi coronarici. Dalla pubblicazione dello studio SHEP (28), questa forma di ipertensione, tipica dell'età geriatrica, ha definitivamente assunto il ruolo di vero e proprio fattore di rischio cardiovascolare. Negli anni successivi, l'efficacia del trattamento anti-ipertensivo nel paziente con ipertensione sistolica isolata è stato confermato con chiarezza (29), mentre altri, ampi studi epidemiologici hanno dimostrato che la PAS è in realtà un potente fattore di rischio e che, soprattutto in età avanzata, è nettamente più potente della PAD (30, 31).

Ma accanto e – forse – più della PAS, negli ultimi anni ha assunto grande rilevanza in campo epidemiologico la pressione differenziale (PP), che è data dalla differenza tra la PAS e la PAD. Addirittura, la PP risulta il miglior marker di invecchiamento dell'albero arterioso, in quanto è correlata inversamente alla "compliance" dei grandi vasi di conduttanza, indipendentemente dai valori di PAS e di PAD (20). In studi longitudinali infine la PP risulta il più potente predittore del rischio cardiovascolare, soprattutto nella popolazione anziana (31, 32). La pressione differenziale si è inoltre dimostrata indice indipendente di mortalità totale in una popolazione di diabetici ambulatoriali di età medio-avanzata (33).

I risultati dello studio ICARE Dicomano hanno dimostrato che pazienti anziani con ipertensione sistolica isolata borderline (PAS 140-159 mmHg e PAD <90 mmHg) presentano dimensioni ed indici di rigidità delle carotidi e massa ventricolare sinistra sovrapponibili a quelli dei pazienti con ipertensione diastolica o sistodiastolica, nonostante livelli inferiori di PAD e di pressione media. La PP è infatti la variabile emodinamica più strettamente associata alla compliance carotidea (34). Queste osservazioni possono spiegare come mai in studi longitudinali, a partire da quello di Darnè et al. del 1989,(33) la PP sia risultata predittiva del rischio cardiovascolare più della PAS o della PAD da sole, in soggetti di età adulto-giovanile (35) e, ancora di più, in età avanzata (34).

Due meta-analisi di trial clinici hanno quantizzato il rischio cardiovascolare associato alla PAS e alla PP in anziani con ipertensione sistolica. Secondo una metanalisi di Staessen (37), che ha raccolto dati relativi a 15693 pazienti arruolati in otto trial, per ogni 10 mmHg di aumento della PAS la mortalità aumentava del 26% ( $p < 0.001$ ), il rischio di ictus del

22% ( $p < 0.001$ ) e quello di eventi coronarici solo del 7% ( $p = 0.37$ ). È interessante osservare che, in questo studio, la mortalità era inversamente correlata alla PAD, a parità di PAS, risultato che conferma implicitamente il ruolo della PP come determinante emodinamico primario del rischio. La seconda metanalisi, basata su circa 8000 pazienti in tre trial, ha riportato che, per ogni 10 mmHg di incremento della PP, la mortalità totale e cardiovascolare, l'incidenza di ictus e quella di eventi coronarici aumentavano, rispettivamente, del 15% ( $p < 0.001$ ), 22% ( $p < 0.001$ ), 17% ( $p < 0.001$ ) e 13% ( $p < 0.05$ ) (38).

Una rivalutazione recente dei dati di Framingham (39) ha evidenziato che, mentre in pazienti con pressione sistolica normale l'ipertensione diastolica era fattore di rischio per eventi cardiovascolari, in pazienti con pressione sistolica elevata ( $> 140$  mmHg) la morbilità cardiovascolare aumentava al ridursi della pressione diastolica. Tale relazione, in apparenza è attribuibile al valore della PP, che matematicamente risultava aumentata. Tuttavia risultati analoghi, ma non altrimenti conclusivi del merito del valore prognostico della PP, vengono dallo studio INVEST, che ha arruolato pazienti ipertesi con coronaropatia nota (40).

Recenti dati del nostro gruppo derivanti dall'analisi preliminare di una coorte di pazienti ipertesi ultrasessantacinquenni sembrano mettere in luce una relazione inversa tra pressione diastolica e mortalità totale, supportando i precedenti risultati sul valore "protettivo" di più elevati valori di pressione arteriosa diastolica in termini di mortalità, in un campione di anziani ipertesi  $> 65$  anni (41).

### **Ipertensione arteriosa e demenza**

La relazione tra l'ipertensione e la demenza divenuta oggetto di studio interessante e stimolante in questi ultimi anni. Infatti se il nesso causale fra demenza vascolare e ipertensione arteriosa è meglio definito, ancora molte ombre sono presenti nel rapporto tra ipertensione arteriosa e demenza di Alzheimer. In uno studio trasversale, di dimensioni limitate ma molto innovativo è stata dimostrata una correlazione tra elevati valori di pressione arteriosa notturna ed una peggiore performance cognitiva (42).

Peraltro in 152 pazienti con Morbo di Alzheimer è stata rilevata una discreta eterogeneità in relazione alla presenza di lesioni vascolari cerebrali in questi pazienti. In particolare alcuni pazienti avevano lesioni della sostanza bianca ed ipertensione arteriosa, mentre in altri non vi era alcuna evidenza di malattia vascolare cronica. Gli autori concludono quindi che potrebbero essere presenti sottopopolazioni di pazienti con morbo di Alzheimer, sia con che senza malattia vascolare cronica (43). Gli stessi autori peraltro, in uno studio pubblicato su stroke, dimostrano che esiste una correlazione significativa tra apoE (in particolare l'allele  $\epsilon 4$ ), ipertensione arteriosa ed encefalopatia lacunare della sostanza bianca, correlata da tempo allo sviluppo di decadimento cognitivo (44). Simile risultato è stato ottenuto da Van Dijk EJ e coll. In 1077 soggetti della popolazione generale del Rotterdam Scan Study. Anche il diabete mellito di tipo 2, quando associato a trattamento insulinico, sembra essere correlato ad una peggior funzione cognitiva (45, 46). Interessante è l'osservazione riportata da un importante lavoro di revisione dello scorso anno che il riconoscimento di un decadimento cognitivo iniziale su base vascolare può essere trattato efficacemente fin dalle prime fasi con farmaci che abitualmente vengono impiegati in forme più avanzate di demenza ed in particolare di demenza di Alzheimer come gli inibitori delle colinesterasi (47). Infine Kono I et coll hanno dimostrato una mancanza di correlazione tra decadimento cognitivo e lesioni ischemiche della sostanza bianca cerebrale nei pazienti con demenza di Alzheimer (48), come se le lesioni vascolari non fossero direttamente implicate né nella genesi né nella progressione della malattia. Uno studio di popolazione condotto in 650 anziani della popolazione generale di Helsinki (49) ha dimostrato una correlazione tra massa ventricolare sinistra e decadimento cognitivo, peraltro presente solo fino a 75 anni, mentre non ha riscontrato correlazioni tra ipertensione arteriosa e decadimento cognitivo in questi pazienti. Lo studio è comunque condotto su una popolazione già di età avanzata e su un campione piuttosto limitato di pazienti. Le conclusioni sono quindi da rivalutare alla luce di ulteriori evidenze. Peraltro in pazienti di mezza età affetti da ipertensione arteriosa, la presenza di lesioni della sostanza bianca sono correlate ad un deficit di attenzione, già in pazienti senza segni di decadimento cognitivo. L'ipertensione arteriosa potrebbe quindi avere un ruolo nella determinazione di un danno cognitivo già in pazienti giovani-adulti (50).

### **Diagnosi di ipertensione arteriosa nell'anziano**

Secondo le ultime linee-guida internazionali (2-3) la diagnosi di ipertensione arteriosa nell'anziano deve essere posta utilizzando la stessa metodica di misurazione del giovane, in rilevazioni pressorie multiple eseguite in diverse occasioni, effettuate in posizione seduta. Nell'anziano con ipertensione sistolica isolata, a causa della maggiore rigidità arteriosa, devono essere considerate alcune peculiarità:

La *pseudoipertensione*: la marcata sovrastima dei valori di pressione arteriosa alla misura indiretta (sfigmomanometrica), per la marcata sclerosi e calcificazione della parete arteriosa, la pressione di insufflazione del manicotto necessario a far collabire l'arteria è nettamente più elevata rispetto alla pressione all'interno del vaso.

Il "gap ascoltorio" (51), che è caratterizzato, durante la deflazione del bracciale dello sfigmomanometro, dalla normale comparsa dei toni di Korotkoff, che però poi scompaiono prima del raggiungimento della pressione diastolica, per ripresentarsi a valori inferiori.

La ricerca dell'*ipotensione ortostatica* che assume particolare rilevanza proprio nell'anziano, definita come la riduzione di almeno 20 mmHg di pressione arteriosa sistolica nel passaggio dal clinostatismo all'ortostatismo; le misurazioni pressorie devono essere eseguite dopo 1, 3 e 5 minuti di ortostatismo. L'ipotensione ortostatica, sia sistolica che diastolica, si è rivelata un indice prognostico negativo, sia in termini di mortalità che di decadimento cognitivo nella popolazione anziana (52,53). La sua presenza inoltre deve essere sempre attentamente considerata nella scelta della terapia antiipertensiva e del dosaggio dei vari farmaci.

#### *Monitoraggio pressorio nelle 24 ore e automisurazione domiciliare della pressione arteriosa*

Il monitoraggio pressorio nelle 24 ore (MAPA) è uno strumento di misurazione della pressione arteriosa di valore prognostico indiscusso nel paziente giovane-adulto. Meno chiari e noti sono i dati relativi al paziente iperteso anziano, nel quale peraltro viene indicato come molto utile dalla task-force ad hoc istituita dalla società europea di Cardiologia e pubblicate nel 2003. Le indicazioni all'impiego del monitoraggio sono le stesse nel giovane e nell'anziano. In particolare, secondo le ultime Linee Guida dell'ipertensione arteriosa ESH/ECC (2) questa tecnica deve essere usata per la diagnosi di ipertensione arteriosa nei seguenti casi. 1. presenza di spiccata variabilità della pressione arteriosa in differenti visite. 2. elevati valori pressori in pazienti a basso rischio globale (assenza di danno d'organo). 3. presenza di rilevante differenza tra i valori pressori "self-measured" e quelli riscontrati dal medico. 4. sospetta resistenza al trattamento.

Nel paziente anziano permette di ottenere importanti informazioni sul ritmo circadiano della pressione arteriosa, che risulta spesso alterato proprio nel paziente anziano. Con l'avanzare dell'età infatti aumenta progressivamente la variabilità pressoria nelle 24 ore e si riduce notevolmente il fisiologico calo pressorio notturno. Dai dati su un vasto campione di pazienti con ampio range di età (studio Hy-Oldest, Hypertension in the older patients in Tuscany), emerge che negli anziani il calo pressorio notturno risulta inversamente correlato all'età e la percentuale di pazienti con ritmo circadiano della pressione arteriosa conservato, che vengono comunemente definiti "dipper", è solo del 35% in pazienti anziani ultrasessantacinquenni contro il 45% di pazienti giovani-adulti (54).

Oltre a questi aspetti, il monitoraggio pressorio nelle 24 ore ha nell'anziano una notevole importanza per la ricerca di ipotensione ortostatica, post-prandiale o notturna, anche in relazione alla gestione della terapia farmacologica antiipertensiva e non. Molti farmaci non propriamente etichettati come cardiovascolari hanno in realtà effetti ipotensivanti che devono essere attentamente monitorati propri nei pazienti anziani. Basti pensare all'effetto ipotensivo di alcuni antidepressivi quali il trazodone o di alcuni farmaci impiegati per il miglioramento del flusso urinario quali gli alfa-bloccanti selettivi prostatici tipo alfuzosina. Va infine considerato come tutti gli studi finora condotti sul MAPA hanno riportato una maggiore correlazione tra prognosi a lungo termine e valori pressori rilevabili al monitoraggio delle 24 ore, rispetto a quelli della singola rilevazione clinica (55,56) (Figura 1). Il MAPA peraltro è risultato ben tollerato da pazienti anziani ipertesi, anche di più di quanto non lo sia stato nella pratica clinica da pazienti più giovani (57).

Anche la automisurazione della pressione arteriosa, considerata spesso poco idonea per pazienti anziani, in soggetti ovviamente capaci di eseguirla e senza decadimento cognitivo, si è dimostrata utile nell'anziano iperteso. I valori pressori ottenuti all'automisurazione si sono dimostrati prognosticamente più rilevanti della pressione misurata dal medico (58).

#### **Anziano fragile ed ipertensione arteriosa**

I trial clinici condotti su soggetti ipertesi hanno ormai indiscutibilmente dimostrato il valore della terapia antiipertensiva nella prevenzione di eventi avversi vascolari nell'anziano tanto più che nell'adulto. Così la cura dell'ipertensione arteriosa equivale nell'anziano, in termini epidemiologici e prognostici, ad una prevenzione della disabilità. Lo studio WHAS (Women's Health and Aging Study) ha dimostrato che la disabilità nella mobilità è meno frequente nelle donne con miglior controllo pressorio, indipendentemente da eventi cardiovascolari incidenti (Figura 2). Tuttavia, ancora oggi sono pochi gli studi di riferimento e soprattutto non esistono studi (osservazionali/d'intervento) condotti sul rischio dei pazienti ipertesi molto anziani, e comunque non selezionati. Pertanto, il valore delle acquisizioni scientifiche in senso lato riportate nella pratica clinica quotidiana, ha fatto emergere aree di incertezza e di dubbio per quanto riguarda il trattamento dell'anziano fragile (condizione di equilibrio instabile in polipatologia a rischio di eventi catastrofici) o dell'anziano ultraottantenne. Infatti, l'esclusione dai grandi trial proprio di questi gruppi di anziani, supporta tale dubbio interpretativo e lascia indecisione e incertezza, rendendo non di rado difficile l'applicazione individuale di principi generalmente validi, ma forse non estensivi a tutti i gruppi di età e livelli funzionali. E' infatti evidente quanto problematico e particolare sia l'approccio geriatrico ad un problema che invece ha contorni netti e chiari negli altri ambiti medici, come in medicina interna e cardiologia. Queste difficoltà giustificano la prudenza suggerita dalle linee-guida europee, nell'approccio terapeutico al paziente anziano fragile o complicato da elevata comorbilità, nel quale è ammesso non spingere il trattamento fino al conseguimento del target terapeutico usuale di 140/90 mmHg (valido comunque nell'anziano non fragile). Tale condotta clinica potrebbe essere poi realmente essere definita come la più sicura e vantaggiosa se supportata da evidenze scientifiche derivanti da studi condotti ad hoc su tali gruppi di anziani, che rappresentano spesso il paziente più reale della comune pratica clinica quotidiana.

A fronte dei risultati estremamente positivi segnalati in Letteratura sul trattamento dell'ipertensione sistolica isolata va però considerato che essi sono stati ottenuti in pazienti con valori di PAS superiori a 160 mmHg, mentre molto meno sicuri sono i risultati ottenibili e nella classe di pazienti con PAS compresa tra 140 e 160. Una recente meta-analisi

pubblicata su JAMA nel settembre 2004 (47), infatti, ha rilevato che tutti i dati sul trattamento dell'ISI sono stati ottenuti in pazienti con PAS>160mmHg e con un target pressorio equivalente. L'indicazione del JNC VII (48) di ridurre la pressione arteriosa al di sotto di 140 mmHg anche nell'anziano, si basa in realtà su dati epidemiologici di analisi del rischio e non su dati provenienti da trial di intervento. Per il momento quindi si ritiene corretto consigliare un trattamento aggressivo dei pazienti anziani con ISI con valori di PAS > 160 mmHg e di considerare bene i reali rischi benefici nelle altre categorie di pazienti, anche sulla base della comorbilità e del rischio correlato ad una terapia antiipertensiva aggressiva.

Per i pazienti anziani ultra-ottantenni infine il vantaggio del trattamento non è stato ancora definitivamente dimostrato, poiché anche negli studi che hanno arruolato pazienti ultrasettantenni il numero dei soggetti al di sopra di 80 anni è comunque troppo esiguo per portare a conclusioni definitive. Lo studio SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) ha dimostrato in una popolazione anziana ma non molto anziana, un beneficio dell'aggiunta di candesartan alla terapia antiipertensiva in atto sia sull'incidenza di stroke (60), che sulla qualità della vita (61). L'*Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) (62), iniziato nel 1994, permetterà di ottenere ulteriori dati sugli effetti della terapia antiipertensiva in tale classe di età, anche se anche in questo trial la popolazione è molto selezionata. Sono comunque necessari studi osservazionali sui pazienti ipertesi molto anziani perché in realtà la storia naturale dell'ipertensione arteriosa in età avanzata è tutt'altro che chiarita. A supporto di questa affermazione, uno dei pochi studi osservazionali condotti negli ultimi anni ha dimostrato che la relazione tra pressione arteriosa sistolica e mortalità totale è risultata diversa nei pazienti anziani di età compresa tra 65 e 84 anni rispetto agli ultraottantacinquenni. In questi ultimi infatti la mortalità era minima valori di pressione sistolica superiore a 170 mmHg mentre nei soggetti relativamente più giovani la minima mortalità si registrava a valori spessori di 137 mmHg (63). Si deve infine riconoscere che il controllo pressorio a livello di popolazione è gravemente insoddisfacente anche nel nostro paese. Nello studio ICARE Dicomano (12), solo poco più dell'8% degli ipertesi presentavano, alla visita, valori pressori adeguatamente controllati (<140/90 mmHg) e quasi l'80% avevano addirittura valori  $\geq 160/90$  mmHg. Se le prevalenze rilevate a Dicomano vengono proiettate alla popolazione nazionale, si stimano in più di 3.4 milioni gli italiani di età  $\geq 65$  anni che hanno un'ipertensione del tutto non controllata, ed in circa 16000 i casi di ictus che potrebbero ogni anno essere prevenuti nel nostro paese con un trattamento antiipertensivo adeguato (12).

In conclusione l'evidenza scientifica enfatizza che il trattamento dell'ipertensione arteriosa nell'anziano è stato internazionalmente riconosciuto come necessario sulla base dei grandi trial clinici dimostranti un beneficio in termini di mortalità e morbilità cardiovascolare e pari, se non superiore in termini assoluti, a quello riscontrato nella popolazione giovane-adulta. I trial sulla terapia anti-ipertensiva condotti specificamente nell'anziano hanno utilizzato diverse classi farmacologiche, dimostrando per ciascuna di esse un beneficio in termini di riduzione del rischio cardiovascolare, probabilmente in virtù dell'abbassamento assoluto dei valori di pressione arteriosa più che per gli effetti specifici farmaco-correlati. Il tipo di trattamento pertanto deve essere scelto sulla base di ogni singolo soggetto, soprattutto negli anziani, nei quali, per l'elevata comorbilità (diabete mellito, BPCO, cardiopatia ischemica, demenza, incontinenza urinaria, ect), la scelta del farmaco riveste un'importanza ancora superiore. Da segnalare comunque la necessità della attenta valutazione del paziente anziano iperteso, sia in termini di comorbilità e polifarmacoterapia ma anche del suo reale profilo pressorio, in particolare per escludere la presenza di ipotensione ortostatica, ipotensione post-prandiale o ipertensione clinostatica notturna.

## Bibliografia

- 1) The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997; 157:2413-2446.
- 2) 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21:1011-1053.
- 3) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ. 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.
- 4) Agüero TH, Fratiglioni L, Lindberg J, Winblad B. Hypertension in the elderly population: prevalence data from an urban area in Sweden. Aging (Milano) 1994; 6:249-255.
- 5) Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. Hypertension 1995; 25:305-313.
- 6) Chamontin B, Poggi L, Lang T, Menard J, Chevalier H, Gallois H, Cremier O. Prevalence, treatment, and control of hypertension in the French population: data from a survey on high blood pressure in general practice, 1994. Am J Hypertens 1998; 11:759-762.
- 7) Colhoun HM, Dong W, Poulter NR. Blood pressure screening, management and control in England: results from the health survey for England 1994. J Hypertens 1998; 16:747-752.

- 8) Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new joint national committee guidelines: new challenges of the old problem. *Arch Intern Med* 2004; 164(19):2126-2134.
- 9) Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(4):1012-1018.
- 10) Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43(1):10-17.
- 11) Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. *Int J Epidemiol* 1997; 26:995-1002.
- 12) Di Bari M, Salti F, Nardi M, Pahor M, De Fusco C, Tonon E, Ungar A, Pini R, Masotti G, Marchionni N. Undertreatment of hypertension in community dwelling older adults: a drug-utilization study in Dicomano, Italy. *J Hypert* 1999; 17:1633-1640.
- 13) Casiglia E, Mazza A, Tikhonoff V, Pavei A, Privato G, Schenel N, Pessina AC. Weak effect of hypertension and other classic risk factors in the elderly who have already paid their toll. *J Hum Hypertens* 2002; 16:21-31.
- 14) Di Bari M, Marchionni N, Matteuzzi D, Ungar A, Ferrucci L, Masotti G. Epidemiologia dell'ipertensione arteriosa nell'anziano a rischio. *G Gerontol* 2002; 50:237-247.
- 15) Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, O'Rourke MF. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation*. 1985 Feb;71(2):202-10.
- 16) Safar ME. Systolic hypertension in the elderly: arterial wall mechanical properties and the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens*. 2005 Apr;23(4):673-81.
- 17) Paige DM, Leonardo E, Roberts E, Graham GG. Enhancing the effectiveness of allied health workers. *Am J Public Health*. 1972; 62:370-373.
- 18) Silber W. Letter: Air transport of patients. *S Afr Med J*. 1975;49:1947.
- 19) Smulyan H, Safar ME. The diastolic blood pressure in systolic hypertension. *Ann Intern Med* 2000; 132:233-237.
- 20) Pini R, Cavallini M, Bencini F, Silvestrini G, Tonon E, De Alfieri W, Marchionni N, Di Bari M, Devereux R, Masotti G, Roman M. Cardiovascular remodeling is greater in isolated systolic hypertension than in diastolic hypertension in older adults: the Insufficienza Cardiaca negli Anziani Residenti (ICARE) a Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1283-1289.
- 21) Kitzman DW. Diastolic heart failure in the elderly. *Heart Fail Rev* 2002; 7:17-27.
- 22) Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(suppl. A):6A-13A.
- 23) Glynn RJ, Field TS, Rosner B, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Evidence for a positive linear relation between blood pressure and mortality in elderly people. *Lancet* 1995; 345:825-829.
- 24) Kannel WB, Wolf PA, Verter J, McNamara PM. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke. The Framingham study. *JAMA* 1970; 214:301-310.
- 25) The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993; 153:154-183.
- 26) Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13:3S-10S.
- 27) Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316099 white men. *Arch Intern Med*. 1992; 152:56-64.
- 28) Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265:3255-3264.
- 29) 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. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350:757-764.
- 30) Neaton JD, Grimm RHJ, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, Cutler JA, Flack JM, Schoenberger JA, McDonald R. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA* 1993; 270:713-724.
- 31) Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13:3S-10S.
- 32) Glynn RJ, Chae CU, Guralnik JM, Taylor JO, Hennekens CH. Pulse pressure and mortality in older people. *Arch Intern Med* 2000; 160:2765-2772.

- 33) Mannucci E, Lambertucci L, Monami M, Fedeli A, Chiasserini V, Marchionni N, Masotti G, Ungar A. Pulse pressure and mortality in hypertensive type 2 diabetic patients. A cohort study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005 Nov 4.
- 34) Pini R, Cavallini MC, Bencini F, Stagliano L, Tonon E, Innocenti F, Baldereschi G, Marchionni N, Di Bari M, Devereux RB, Masotti G, Roman MJ. Cardiac and vascular remodeling in older adults with borderline isolated systolic hypertension: the ICARE Dicomano Study. *Hypertension* 2001;38:1372-1376.
- 35) Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13:392-400.
- 36) Glynn RJ, L'Italien GJ, Sesso HD, Jackson EA, Buring JE. Development of predictive models for long-term cardiovascular risk associated with systolic and diastolic blood pressure. *Hypertension* 2002; 39:105-110.
- 37) Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355:865-872.
- 38) Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, Wang JG, Fagard RH, Safar ME. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; 160:1085-1089.
- 39) Kannel WB, Wilson PW, Nam BH, D'Agostino RB, Li J. A likely explanation for the J-curve of blood pressure cardiovascular risk. *Am J Cardiol.* 2004 Aug 1;94(3):380-4.
- 40) Messerli FH, Kupfer S, Pepine CJ. J curve in hypertension and coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2005 Jan 1;95(1):160.
- 41) A. Ungar, L. Lambertucci, A. Fedeli, M. Di Dio, M. Di Bari, N. Marchionni, G. Masotti, G. Pepe. Prognostic role of ambulatory blood pressure in elderly hypertensive patients. Result of HY-OLDEST Study. *Eur Heart J.* (2005) 26 (Abstract Supplement), p.670.
- 42) Bellelli G, Frisoni GB, Lucchi E, Guerini F, Geroldi C, Magnifico F et al. Blunted reduction in night-time blood pressure is associated with cognitive deterioration in subjects with long-standing hypertension. *Blood Press Monit* 2004; 9(2):71-76.
- 43) de Leeuw FE, Barkhof F, Scheltens P. Alzheimer's disease--one clinical syndrome, two radiological expressions: a study on blood pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(9):1270-1274.
- 44) de Leeuw FE, Richard F, de Groot JC, van Duijn CM, Hofman A, Van Gijn J et al. Interaction between hypertension, apoE, and cerebral white matter lesions. *Stroke* 2004; 35(5):1057-1060.
- 45) van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, Hofman A, van Duijn CM, Koudstaal PJ et al. Plasma amyloid beta, apolipoprotein E, lacunar infarcts, and white matter lesions. *Ann Neurol* 2004; 55(4):570-575.
- 46) Mogi N, Umegaki H, Hattori A, Maeda N, Miura H, Kuzuya M et al. Cognitive function in Japanese elderly with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2004; 18(1):42-46.
- 47) Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S, Feldman H, Rockwood K. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke* 2004; 35(4):1010-1017.
- 48) Kono I, Mori S, Nakajima K, Nakagawa M, Watanabe Y, Kizu O et al. Do white matter changes have clinical significance in Alzheimer's disease? *Gerontology* 2004; 50(4):242-246.
- 49) Kahonen-Vare M, Brunni-Hakala S, Lindroos M, Pitkala K, Strandberg T, Tilvis R. Left ventricular hypertrophy and blood pressure as predictors of cognitive decline in old age. *Aging Clin Exp Res* 2004; 16(2):147-152.
- 50) Sierra C, De La SA, Salamero M, Sobrino J, Gomez-Angelats E, Coca A. Silent cerebral white matter lesions and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17(6):529-534.
- 51) Cavallini MC, Roman MJ, Blank SG, Pini R, Pickering TG, Devereux RB. Association of the auscultatory gap with vascular disease in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1996; 124:877-883.
- 52) Kohara K, Jiang Y, Igase M, Takata Y, Fukuoka T, Okura T, Kitami Y, Hiwada K. Postprandial hypotension is associated with asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertensive patients. *Hypertension.* 1999; 33:565-568.
- 53) Luukinen H, Koski K, Laippala P, Kivela SL. Prognosis of diastolic and systolic orthostatic hypotension in older persons. *Arch Intern Med.* 1999; 159:273-280.
- 54) Fedeli A, Pepe G, Di Serio C, Lotti E, Masotti G, Ungar A. Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) in the elderly: white coat effect and age. Results of HY-OLDEST STUDY (HYpertension in OLDEr Subject in Tuscany). *Journal of nutrition, health & aging* 2004; 8;O.24:325.
- 55) Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. *N Engl J Med* 2003; 348:2407-2415.
- 56) 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; 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.
- 57) McGreevy C, Mulrooney J, O'Keefe ST, Mulkerrin EC. Do older people tolerate ambulatory blood pressure monitoring? *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(10):1780-1781.
  - 58) Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291(11):1342-1349.
  - 59) Chaudhry SI, Krumholz HM, Foody JM. Systolic hypertension in older persons. *JAMA*. 2004; 292:1074-1080.
  - 60) Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B et al. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(6):1175-1180.
  - 61) Degl'Innocenti A, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Skoog I et al. Health-related quality of life during treatment of elderly patients with hypertension: results from the Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Hum Hypertens* 2004; 18(4):239-245
  - 62) Bulpitt CJ, Fletcher AE, Amery A, Coope J, Evans JG, Lightowlers S, O'Malley K, Palmer A, Potter J, Sever P. The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *J Hum Hypertens*. 1994; 8:631-632.
  - 63) Satish S, Freeman DH Jr, Ray L, Goodwin JS. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc*. 2001 Apr;49(4):367-74.
  - 64) Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA*. 1999; 282:539-546.

## **Legenda delle figure**

**Figura 1:** morbilità cardiovascolare in relazione alla Pressione Arteriosa Sistolica (PAS) clinica (sfigmomanometrica) o al monitoraggio ambulatoriale nelle 24 ore (diurna, notturna e 24-ore). Da Staessen et al (64)

**Figura 2:** pressione arteriosa sistolica (PAS) e disabilità incidente. Da Williamson JD et al, 2001

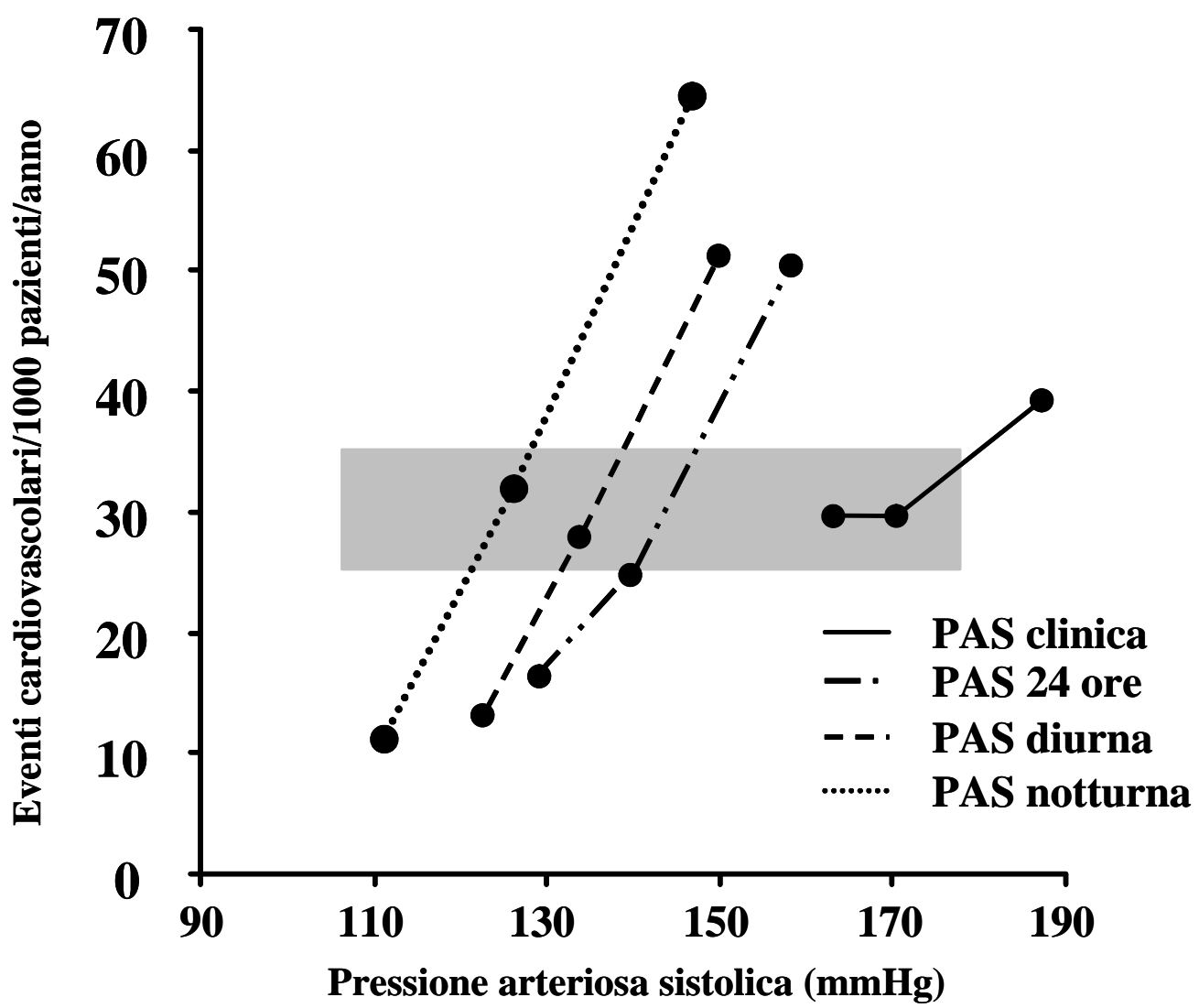


Figura 1

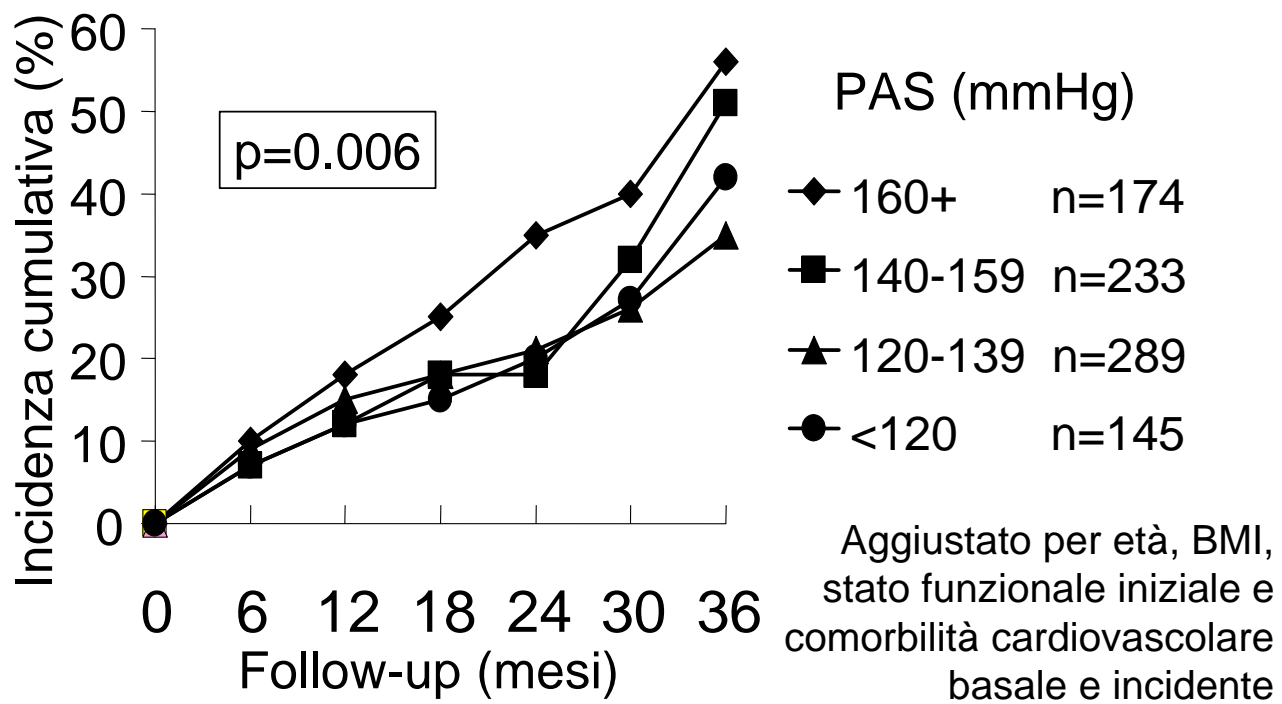


Figura 2