



Società Italiana di
Gerontologia e
Geriatra

SIMPOSIO

IPERTENSIONE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE

Ipertensione sistolica isolata

Isolated systolic hypertension

A. UNGAR, L. LAMBERTUCCI, M. DI BARI, A. FEDELI, N. MARCHIONNI, G. MASOTTI

Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Unità Funzionale di Gerontologia e Geriatria, Università di Firenze e Azienda Ospedaliero-Universitaria, Careggi

The prevalence of essential hypertension is very high in Western Countries and isolated systolic hypertension (ISH) is the peculiar form of older patients. ISH was considered a physiological condition until the '80s and it was recognised as a real disease only in the '90s, when the efficacy of pharmacological treatments in terms of cardiovascular morbidity and mortality in older patients was finally demonstrated. However, until now the cut off value for treatment as well as the efficacy and opportunity of treating the oldest old affected by significant comorbidity and disability, were controversial. In this paper the main epidemiological, physiopathological and therapeutic aspects of ISH will be reviewed.

Key words: Systolic hypertension • Elderly • Cardiovascular disease • Therapy

Introduzione

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa nella popolazione geriatrica dei paesi occidentali è estremamente elevata, superando il 70% negli ultrasessantacinquenni. Fin dalle linee guida del 1997¹ 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, come descritto più avanti. 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 progressivamente²⁷⁻³⁰.

Prevalenza e fisiopatologia

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa in Italia, secondo alcuni studi epidemiologici su popolazioni ultrasessantacinquenni, varia da un minimo del 67% (studio ILSA)³⁴, a valori del 72% nello studio ICARE Dicomano³⁵, fino a percentuali superiori all'80% in campioni di età media più elevata^{10,11}. L'elevata prevalenza di iper-

■ Corrispondenza: dott. Andrea Ungar, Centro di Riferimento regionale per l'ipertensione arteriosa dell'anziano, Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Università di Firenze e Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Centro Universitario Polivalente, v.le Pieraccini 6, 50139 Firenze, Italy - Tel. +39 055 4271467 - Fax +39 055 4223879



tensione sistolica isolata ha una spiegazione di tipo fisiopatologico, che determina modificazioni diverse della pressione arteriosa sistolica (PAS) e di quella diastolica (PAD) all'aumentare dell'età. 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.

L'ipertensione sistolica isolata (ISI) rappresenta la forma di ipertensione arteriosa più frequente nell'anziano, la cui prevalenza è pari al 5%, 15% e 25% rispettivamente nella sesta, settima e ottava decade di vita³³. Dall'analisi globale dei dati dello studio ICARE Dicomano e InCHIANTI, l'ipertensione sistolica isolata era presente nel 45% degli ipertesi anziani.

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^{13 14}. Queste considerazioni erano supportate anche dalle linee guida internazionali che infatti, fino al 1988, basavano la classificazione dell'ipertensione arteriosa e dei vari gradi di severità, solo sui valori di PAD considerando la PAS una componente accessoria e quindi non indispensabile per la stratificazione del rischio. In realtà stime del rischio cardiovascolare datate di oltre 40 anni condotte dalle assicurazioni americane, avevano, già nel 1962, messo in evidenza come la pressione sistolica, a valori peraltro non molto ele-

vati (Tab. D)¹⁵, era un fattore di rischio indipendente di mortalità cardio e cerebrovascolare. Questo dato è stato poi completamente ignorato, fino addirittura agli inizi degli anni '90, quando la pubblicazione dello studio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program)¹⁶, comportò, come descritto oltre, un drastico cambiamento di opinione. Il Joint National Committee IV del 1988 classificava infatti ancora l'ipertensione arteriosa sulla base dei soli valori pressori diastolici con la presenza di una sottoclassificazione da impiegare solo nei casi di pressione diastolica normale, che divideva l'ipertensione sistolica isolata in borderline (se la pressione sistolica era compresa tra 140 e 159 mmHg) ed ipertensione sistolica isolata franca (se sistolica era maggiore di 160 mmHg)¹⁷.

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.

Riguardo all'emodinamica, l'elemento caratterizzante dell'ISI è rappresentato da un aumento della pressione pulsatoria, 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 sfingica 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 sfingica per cui l'onda riflessa centripeta raggiunge l'aorta ascendente in fase telesistolica invece che in fase diastolica, determinando un picco

Tab. I. Tabelle attuariali del rischio di morte in una popolazione di soggetti americani in relazione alla pressione arteriosa sistolica e diastolica pubblicata (da Gubner, 1962¹⁵).

Systolic Blood Pressure (mmHg)	Diastolic blood pressure (mmHg)				
	68 to 82 (%)	83 to 87 (%)	88 to 92 (%)	93 to 97 (%)	98 to 102 (%)
98 to 102		83	103	109
98 to 102		106	116	137	160 160
98 to 102		136	144	166	194 208
98 to 102		150	185	189	231 272
98 to 102		211	180	215	249 307

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 differenziale¹⁸. 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 normotesi¹⁹, 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.

Da alcuni anni è stato dimostrato che il progressivo irrigidimento della parete arteriosa non sia solo un fenomeno legato all'invecchiamento. Uno studio condotto da Avolio nel 1985²⁰ sulla popolazione cinese ha dimostrato che la riduzione della "compliance" vascolare con conseguente aumento della velocità di propagazione dell'onda sfigmica era presente nella popolazione cinese urbana ma non in quella rurale, attribuendo così un importante ruolo dello stile di vita sulle diverse modalità di invecchiamento dell'albero arterioso. L'assunzione di sale con la dieta, la sedentarietà e la dieta ricca di grassi animali sono infatti probabilmente in grado di determinare una disfunzione endoteliale con successivo danno ed irrigidimento della parete vascolare e conseguente aumento della pressione arteriosa sistolica e differenziale.

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^{1-3 21-24}.

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 diastolica⁴¹. 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.

È 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 Framingham²⁶. 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)¹⁶, ampio studio randomizzato doppio cieco contro placebo, condotto su 4.736 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 SHEP⁴², 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 antiipertensivo nel paziente con ipertensione sistolica isolata è stato confermato con chiarezza⁴³, mentre altri, ampi studi epidemiologici hanno dimostrato che la PAS è in realtà un potente fattore di rischio e che, so-

prattutto in età avanzata, è nettamente più potente della PAD^{44 45}.

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 PAD⁴⁶. In studi longitudinali infine la PP risulta il più potente predittore del rischio cardiovascolare, soprattutto nella popolazione anziana^{45 47}.

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 carotidea³. Queste osservazioni possono spiegare come mai in studi longitudinali, a partire da quello di Darnè et al. del 1989²⁹, la PP sia risultata predittiva del rischio cardiovascolare più della PAS o della PAD da sole, in soggetti di età adulto-giovanile³⁰ e, ancora di più, in età avanzata³¹.

Due metanalisi di trial clinici hanno quantizzato il rischio cardiovascolare associato alla PAS e alla PP in anziani con ipertensione sistolica. Secondo una metanalisi di Staessen³², che ha raccolto dati relativi a 15.693 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 8.000 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% ($p < 0,05$)³³.

Diagnosi di ipertensione sistolica isolata

Secondo le ultime linee guida internazionali^{2 3} la diagnosi di ipertensione arteriosa nell'anziano de-

ve 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), rispetto ai valori di pressione intravascolare misurati con metodo cruento. Questo fenomeno si verifica perché in alcuni pazienti, 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. Per riconoscere questa condizione sono utili alcuni accorgimenti diagnostici:

1. rilievo del segno di Osler: tale segno è positivo quando, gonfiando il manicotto del bracciale dello sfigmomanometro al di sopra del valore di pressione arteriosa sistolica, l'arteria radiale risulta ancora come un cordoncino di consistenza dura, anche se non pulsante. L'estrema semplicità di questa manovra rende la ricerca del segno di Osler comunque utile, sebbene il suo riconoscimento richieda una certa esperienza da parte dell'operatore;
2. misurazione automatica ad ultrasuoni: tecnica non invasiva, utile per uno screening iniziale, poiché è in grado di approssimare in maniera accurata i valori pressori intra-arteriosi nei casi di pseudoipertensione.

Anche in assenza di questi reperti, la possibilità di una pseudoipertensione deve essere considerata tutte le volte che si verifica una delle seguenti condizioni: presenza, in modo persistente, di valori pressori sistolici abnormemente elevati; mancata riduzione dei valori pressori sistolici in seguito a trattamento farmacologico; dimostrazione radiologica di estese calcificazioni delle grandi arterie.

GAP ASCOLTATORIO

Il "gap ascoltatorio"³⁷ 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. Pertanto, è necessario insufflare il bracciale a valori pressori piuttosto alti, per non sotto-stimare i valori di pressione sistolica o, viceversa, sovrastimare quelli di diastolica nel caso sia pre-

sente gap auscultatorio. Anche il gap auscultatorio è un fenomeno legato alla rigidità vascolare³⁷.

RICERCA DELL'IPOTENSIONE ORTOSTATICA

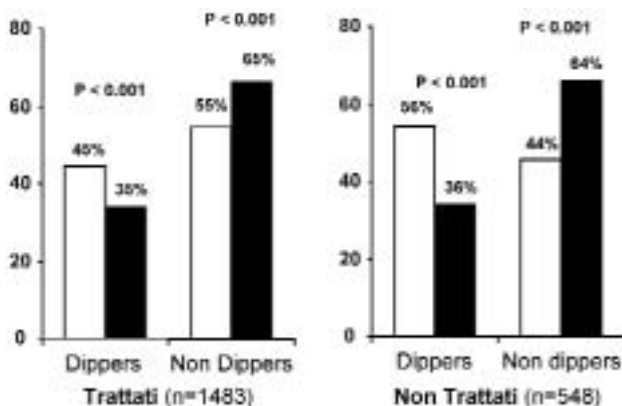
La ricerca dell'ipotensione ortostatica che assume particolare rilevanza proprio nell'anziano, definita come la riduzione di almeno 20 mmHg di pressione arteriosa sistolica nel passaggio dal clinostatismo all'ortostatismo; le misurazioni pressorie devono essere eseguite dopo 1, 3 e 5 minuti di ortostatismo. 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^{38,39}. La sua presenza inoltre deve essere sempre attentamente considerata nella scelta della terapia antiipertensiva e del dosaggio dei vari farmaci.

MONITORAGGIO AMBULATORIALE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA NELLE 24 ORE (MAPA)

Il MAPA ha una notevole utilità nel paziente anziano iperteso. 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/ECC² 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 pres-

Fig. 1. Prevalenza di pazienti con fisiologico calo notturno (calo notturno pressione arteriosa sistolica $\geq 10\%$, "Dippers") e senza fisiologico calo pressorio notturno (calo pressione arteriosa sistolica notturna $< 10\%$, "Non dippers"), in 2.031 pazienti arruolati dallo studio Hy-oldest (Hypertension in the Older Patients in Tuscany)⁴⁰ (□ = Giovani, ■ = Anziani).



sori "self-measured" e quelli riscontrati dal medico;

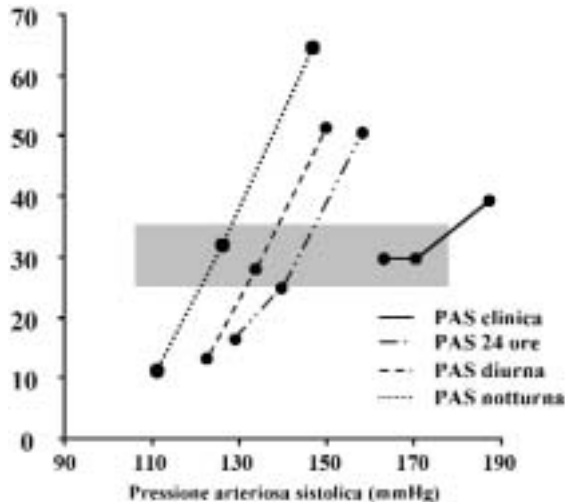
4. sospetta resistenza al trattamento.

Nel paziente anziano infatti il MAPA 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 (Fig. 1)⁴⁰. 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 farmacologia 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 che 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^{41,42}. Proprio nell'anziano con ipertensione sistolica isolata infine è stato dimostrato che la pressione sistolica al monitoraggio, in particolare quella notturna, ha un potere prognostico estremamente elevato, al contrario della pressione clinica, che si è rivelata estremamente aspecifica nella determinazione del rischio di mortalità totale in questa particolare categoria di pazienti (Fig. 2)⁴³.

Principi di trattamento

In considerazione di quanto precedentemente esposto, dal momento che l'ipertensione sistolica isolata rappresenta oggi un fattore di rischio per l'incremento di morbilità e mortalità cardiovascolare in particolare negli anziani, è assolutamente rac-

Fig. 2. 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.⁴³).



comandato, anche secondo le ultime linee guida internazionali, il trattamento dei pazienti con ISI.

L'obiettivo della terapia antiipertensiva nei pazienti anziani, come nei pazienti più giovani, deve essere il raggiungimento di valori di pressione arteriosa almeno inferiori a 140/90 mmHg e cioè una pressione "normale-alta", nonostante sia stato ormai chiarito che valori di pressione arteriosa sistolica più bassi siano protettivi per eventi cardio- e cerebrovascolari e che il trattamento antiipertensivo sia in grado di ridurre tali eventi in assenza di rilevanti effetti collaterali.

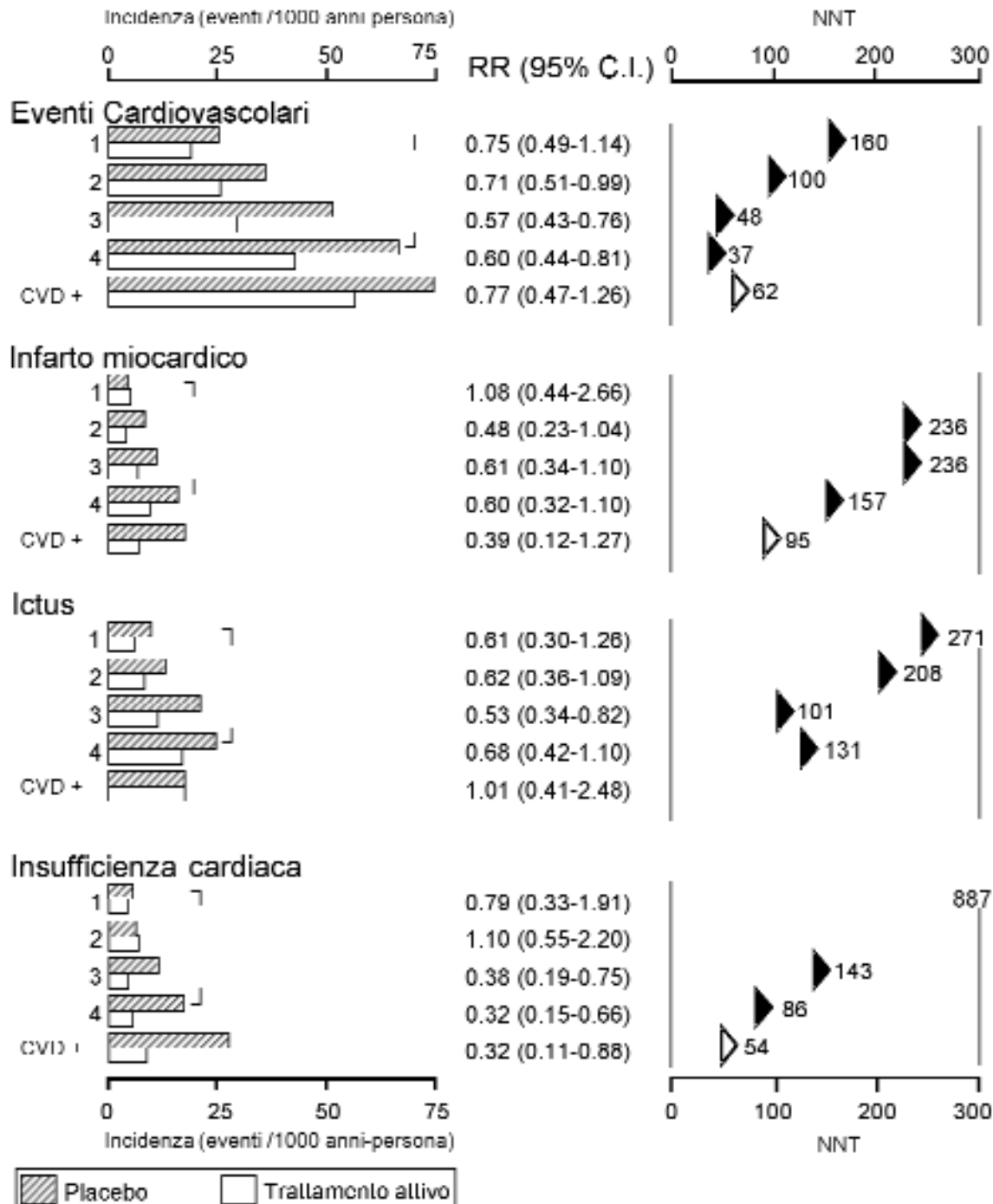
Secondo un'opinione molto diffusa, però, trattare l'ipertensione non modifica favorevolmente la prognosi del paziente anziano quando coesistono altri significativi fattori di rischio, in quanto il danno d'organo - anche solo subclinico - sarebbe ormai grave e irreversibile. Una recente revisione dei dati dello SHEP⁴⁴ ha valutato l'efficacia del trattamento attivo, a confronto con placebo, in sottogruppi omogenei per stato di rischio cardiovascolare globale. Il rischio veniva quantificato con un'equazione proposta dall'American Heart Association (AHA)⁴⁵, che predice la probabilità di infarto miocardico entro dieci anni in base a età, sesso, colesterolemia totale e HDL, valori di PAS, abitudine al fumo e presenza di diabete. Nei partecipanti allo SHEP che all'arruolamento non avevano malattia aterosclerotica conclamata, l'incidenza di infarto miocardico, ictus e scompenso cardiaco nel follow-up cresceva progressivamente in funzione del punteggio di rischio AHA basale. L'assegnazione al

gruppo di trattamento attivo preveniva tali eventi in misura paragonabile tra quartili di punteggio AHA, come indicato da valori simili di rischio relativo, ma nel corso dei cinque anni di follow-up dello studio il vantaggio terapeutico risultava progressivamente maggiore al crescere del punteggio AHA, se si confrontava tra gli stessi quartili la riduzione di rischio assoluto. La probabilità di eventi nei soggetti che ricevevano il trattamento attivo diminuiva, infatti, in misura proporzionale al punteggio AHA basale e, di conseguenza, il numero di soggetti da trattare per prevenire un evento era 2-10 volte minore nel quartile a più alto rischio, rispetto a quello a rischio più basso (Fig. 3). Si può dunque concludere che, a breve termine, sono proprio i pazienti con più grave profilo di rischio cardiovascolare i migliori candidati al trattamento antiipertensivo.

Il trattamento dell'ipertensione sistolica isolata, seppure come detto nel paragrafo precedente ha a breve termine un maggiore impatto nei pazienti più complicati, è molto efficace anche nel paziente non complicato. Una recente analisi eseguita sulla popolazione dello studio SHEP prima citato, ha valutato l'impatto della terapia antiipertensiva dopo 14 anni dall'inizio del trial. Il gruppo trattato con farmaco attivo nei 4 anni dello studio ha mantenuto benefici in termini di morbilità cardiovascolare anche a 14 anni. Va però segnalato che, se si suddivide la popolazione in due gruppi sulla base della presenza o assenza di malattia clinica o sub-clinica, il vantaggio a breve termine era sovrapponibile nelle due popolazioni, mentre il vantaggio a lungo termine era evidente solo nei pazienti che di base non avevano alcuna manifestazione clinica. In particolare, in questa ultima classe di pazienti, il rischio cardiovascolare a lungo termine con il trattamento rimaneva del tutto sovrapponibile a quello di una popolazione sana di controllo⁴⁶.

A fronte di questi risultati estremamente positivi 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 recentissima meta-analisi pubblicata su JAMA nel settembre 2004⁴⁷, infatti, ha rilevato che tutti i dati sul trattamento dell'ISI sono stati ottenuti in pazienti con PAS > 160 mmHg e con un target pressorio equivalente. L'indicazione del JNC VII⁴⁸ 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

Fig. 3. Incidenza di nuovi eventi cardiovascolari, rischio relativo (RR) con, in parentesi, limiti fiduciali 95% e numero di pazienti da trattare (NNT) per prevenire un evento nei partecipanti allo SHEP. Stratificazione per presenza di malattia cardiovascolare all'arruolamento (CVD +) o, in sua assenza, per quartili di rischio globale (da Ferrucci et al, mod.).



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 pazien-

ti, anche sulla base della comorbidità e del rischio correlato ad una terapia antiipertensiva aggressiva. Per i pazienti anziani ultraottantenni 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. L'*Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET)⁴⁹, iniziato nel 1994 ed i cui risultati non sono ancora stati pubblicati, permetterà di ottenere ulteriori dati sugli effetti della terapia antiipertensiva in tale classe di età. 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.

Si deve infine riconoscere che il controllo pressorio a livello di popolazione è gravemente insoddi-

sfacente anche nel nostro paese. Nello studio ICARE Dicomano¹⁹, 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 16.000 i casi di ictus che potrebbero ogni anno essere prevenuti nel nostro paese con un trattamento antiipertensivo adeguato¹⁹.

L'ipertensione arteriosa ha una elevatissima prevalenza nelle popolazioni occidentali e l'ipertensione sistolica isolata (ISI) è la forma di ipertensione tipica del paziente anziano. Se fino agli anni '80 l'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 quali la effettiva

riduzione pressoria da ottenere con la terapia, il trattamento del paziente molto anziano, in particolare affetto da comorbilità e disabilità. In questa rassegna saranno affrontati gli aspetti peculiari dell'ipertensione sistolica, da un punto di vista epidemiologico, fisiopatologico e di trattamento.

Parole chiave: Ipertensione sistolica isolata • Anziano • Malattie cardiovascolari • Terapia antiipertensiva

BIBLIOGRAFIA

- 1 The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
- 2 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
- 3 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report*. *JAMA* 2003;289:2560-72.
- 4 Agüero TH, Fratiglioni L, Lindberg J, Winblad B. *Hypertension in the elderly population: prevalence data from an urban area in Sweden*. *Aging* 1994;6:249-55.
- 5 Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. *Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991*. *Hypertension* 1995;25:305-13.
- 6 Chamontin B, Poggi L, Lang T, Menard J, Chevalier H, Gallois H, et al. *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;11:759-62.
- 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;16:747-52.
- 8 The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. *Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses*. *Int J Epidemiol* 1997;26:995-1002.
- 9 Di Bari M, Salti F, Nardi M, Pahor M, De Fusco C, Tonon E, et al. *Undertreatment of hypertension in community dwelling older adults: a drug-utilization study in Dicomano, Italy*. *J Hypert* 1999;17:1633-40.
- 10 Casiglia E, Mazza A, Tikhonoff V, Pavei A, Privato G, Schenari N, et al. *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.
- 11 Di Bari M, Marchionni N, Matteuzzi D, Ungar A, Ferrucci L, Masotti G. *Epidemiologia dell'ipertensione arteriosa nell'anziano a rischio*. *G Gerontol* 2002;50:237-47.
- 12 Staessen J, Amery A, Fagard R. *Isolated systolic hypertension in the elderly*. *J Hypertens* 1990;8:393-405.
- 13 Paige DM, Leonardo E, Roberts E, Graham GG. *Enhancing the effectiveness of allied health workers*. *Am J Public Health* 1972;62:370-3.
- 14 Silber W. *Letter: Air transport of patients*. *S Afr Med J* 1975;49:1947.
- 15 Gubner RS. *Systolic hypertension: a pathogenetic entity. Significance and therapeutic considerations*. *Am J Cardiol* 1962;9:773-6.
- 16 SHEP Cooperative Research Group. *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)*. *JAMA* 1991;265:3255-64.

- ¹⁷ Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Revision of guidelines for high blood pressure management: JNC IV*. Md Med J 1988;37:698-701.
- ¹⁸ Smulyan H, Safar ME. *The diastolic blood pressure in systolic hypertension*. Ann Intern Med 2000;132:233-7.
- ¹⁹ Pini R, Cavallini M, Bencini F, Silvestrini G, Tonon E, De Alfieri W, et al. *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;40:1283-9.
- ²⁰ Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, et al. *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;71:202-10.
- 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;345:825-9.
- ²⁴ Kannel WB, Wolf PA, Verter J, McNamara PM. *Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke. The Framingham study*. JAMA 1970;214:301-10.
- ²⁵ The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). Arch Intern Med 1993;153:154-83.
- 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. *Seum 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 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. *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;350:757-64.
- ²⁹ Neaton JD, Grimm RHJ, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, et al. *Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group*. JAMA 1993;270:713-24.
- ³⁰ Kannel WB. *Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study*. Am J Hypertens 2000;13:3S-10S.
- ³¹ Glynn RJ, Chae CU, Guralnik JM, Taylor JO, Hennekens CH. *Pulse pressure and mortality in older people*. Arch Intern Med 2000;160:2765-72.
- ³² Pini R, Cavallini MC, Bencini F, Stagliano L, Tonon E, Innocenti F, et al. *Cardiac and vascular remodeling in older adults with borderline isolated systolic hypertension: the ICARE Dicomano Study*. Hypertension 2001;38:1372-6.
- ³³ 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.
- ³⁴ 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;39:105-10.
- ³⁵ Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. *Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials*. Lancet 2000;355:865-72.
- ³⁶ Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, et al. *Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients*. Arch Intern Med 2000;160:1085-9.
- ³⁷ 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;124:877-83.
- ³⁸ Kohara K, Jiang Y, Igase M, Takata Y, Fukuoka T, Okura T, et al. *Postprandial hypotension is associated with asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertensive patients*. Hypertension 1999;33:565-8.
- ³⁹ Luukinen H, Koski K, Laippala P, Kivela SL. *Prognosis of diastolic and systolic orthostatic hypotension in older persons*. Arch Intern Med 1999;159:273-80.
- ⁴⁰ 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)*. J Nutr Health Aging 2004;8:325.
- ⁴¹ Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. *Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators*. N Engl J Med 2003;348:2407-15.
- ⁴² O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al., 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;21:821-48.
- ⁴³ Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. *Predicting cardiovascular risk using conventional vs. ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators*. JAMA 1999;282:539-46.
- ⁴⁴ Ferrucci L, Furberg CD, Penninx BW, Di Bari M, Williamson JD, Guralnik JM, et al. *Treatment of isolated systolic hypertension is most effective in older patients with high-risk profile*. Circulation 2001;104:1923-6.
- ⁴⁵ Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S jr, Fuster V. *Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology*. Circulation 1999;100:1481-92.
- ⁴⁶ Sutton-Tyrrell K, Wildman R, Newman A, Kuller LH. *Extent of cardiovascular risk reduction associated with treat-*

ment of isolated systolic hypertension. Arch Intern Med 2003;163:2728-31.

⁴⁷ Chaudhry SI, Krumholz HM, Foody JM. *Systolic hypertension in older persons.* JAMA 2004;292:1074-80.

⁴⁸ The Seventh Report of the Joint National Committee on

Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003;289:2560-72.

⁴⁹ Bulpitt CJ, Fletcher AE, Amery A, Coope J, Evans JG, Lightowers S, et al. *The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET).* J Hum Hypertens 1994;8:631-2.