- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 09:12:12

La terapia antipertensiva negli anziani: i risultati dei grandi trial

Gastone Leonetti, Cesare Cuspidi, Mario Facchini

Divisione di Riabilitazione Cardiologica e Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Ospedale San Luca, Milano

Key words:
Antihypertensive treatment; Arterial hypertension; Elderly; Trial.

The aim of this review was to evaluate if antihypertensive treatment in elderly hypertensive patients is able to lower the incidence of cardiovascular events when compared to hypertensive controls who received placebo.

All trials agree in that the greater blood pressure reduction in hypertensive patients randomized to active treatment is associated with a minor incidence of cerebrovascular, cardiac and all cardiovascular events in comparison to placebo-treated control groups. Therefore the chronic antihypertensive treatment makes more good than bad.

All antihypertensive agents have been used for the treatment of arterial hypertension in the elderly and all have shown a good efficacy and tolerability, even if, as in the adult hypertensives, the combination of two or more agents is necessary in the great majority of hypertensive patients to reach the target blood pressure.

Because life expectancy is progressively longer and the prevalence of hypertension, in particular isolated systolic hypertension, is age-dependent, it is clinically relevant to investigate if there is an upper limit for the benefit of antihypertensive therapy. The results so far available suggest a benefit up to the age of 80 years, while an ongoing study is aimed at evaluating the benefit of antihypertensive therapy in patients > 80 years.

Finally, according to our personal point of view, there are sufficient data to sustain the indication of a diastolic blood pressure reduction between 80 and 90 mmHg, while the indication to a reduction in systolic blood pressure below 140 mmHg is less strong and supported.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (11): 1161-1169)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 18 giugno 2001; accettato il 10 luglio 2001.

Per la corrispondenza:

Prof. Gastone Leonetti

Divisione di Riabilitazione Cardiologica e Malattie dell'Apparato Cardiovascolare Istituto Auxologico Italiano, IRCCS Ospedale San Luca Via Spagnoletto, 3 20149 Milano

Introduzione

Allorché il medico si trova di fronte un soggetto anziano con ipertensione arteriosa, la decisione medica da prendere dipende dalle risposte che possono essere date a tre domande diverse: 1) l'ipertensione arteriosa è un fattore di rischio per il soggetto anziano? 2) l'intervento farmacologico e non farmacologico nei pazienti anziani con valori pressori elevati è in grado di ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari? 3) è possibile ridurre i valori pressori elevati nel paziente anziano senza interferire negativamente sulla sua qualità di vita?

Come è ben noto[1] una risposta positiva è già stata data alla prima domanda ed in questo articolo faremo una rassegna degli studi che hanno evidenziato come la riduzione pressoria sia accompagnata da una diminuzione degli eventi cardiovascolari negli anziani ipertesi.

Trial clinici di terapia antipertensiva nell'anziano

Sin dalla fine degli anni '50, molti studi hanno dimostrato una diminuzione dell'incidenza di morbilità e mortalità cardiovascolare associata all'abbassamento dei valori pressori elevati.

Allorché il trattamento antipertensivo fu iniziato nella pratica clinica l'attenzione fu rivolta verso le forme più severe di ipertensione, ma a partire dalla fine degli anni '60, furono pubblicati anche studi prospettici, controllati verso placebo ed in doppio cieco in ipertesi con elevazione lieve e moderata della pressione arteriosa[2]. Successivamente sono stati pubblicati numerosi studi prospettici e controllati ed una metanalisi di 14 grossi studi in ipertesi non severi ha evidenziato che l'incidenza degli ictus e degli eventi coronarici mortali e non mortali è significativamente ridotta del 42 e del 14% rispettivamente negli ipertesi trattati con i farmaci in confronto ai gruppi di controllo trattati con placebo[3].

Tuttavia, anziani ipertesi non erano inclusi negli studi completati prima del 1985 o costituivano solo una componente minore della popolazione studiata ed i risultati di studi di intervento specificatamente dedicati agli anziani ipertesi sono diventati disponibili soltanto dopo il 1985. Questi studi possono essere così suddivisi: tre studi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 09:12:12

dedicati ad anziani con ipertensione sistolica isolata (SHEP[4], Syst-Eur[5], Syst-China[6]); due studi in pazienti con ipertensione sisto-diastolica (EWPHE[7], STOP-Hypertension[8]) e tre studi comprendenti pazienti con entrambe le forme di ipertensione (Coope e Warrender[9], MRC negli anziani[10] e STONE[11]). Inoltre due studi (MRC negli anziani[10] e STOP-Hypertension-2[12]) hanno confrontato il beneficio di regimi con farmaci antipertensivi diversi.

Sulla base dei risultati ottenuti con tutti questi trial noi discuteremo i seguenti punti: il beneficio cardiovascolare del trattamento antipertensivo negli anziani; i farmaci antipertensivi da prescrivere negli anziani ipertesi; il limite superiore di età per iniziare un trattamento antipertensivo e il *goal* pressorio del trattamento antipertensivo nel paziente anziano.

Beneficio cardiovascolare del trattamento negli anziani

Otto studi hanno valutato fino ai nostri giorni il beneficio del trattamento antipertensivo nell'anziano confrontando i risultati nei soggetti trattati con farmaci antipertensivi attivi o con il corrispondente placebo, monitorando gli eventi cardiovascolari per un tempo sufficientemente prolungato.

Pazienti anziani con ipertensione sistolica isolata. Dal 1990 sono stati pubblicati tre studi SHEP, Syst-Eur e Syst-China, su pazienti con questa caratteristica.

Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)[4]. Questo lavoro è stato pubblicato nel 1991 e costituisce indubbiamente una pietra miliare nella storia della terapia antipertensiva, dopo la prima dimostrazione nel 1967[2] dello studio americano del Veterans Administration del beneficio del trattamento dell'ipertensione severa e nel 1970[13] del paziente con ipertensione lieve e moderata. Infatti la maggior parte della ricerca sull'efficacia antipertensiva nella prevenzione degli eventi cardiovascolari negli anni '70 ed '80 era stata rivolta verso gli adulti con ipertensione diastolica lieve (90-105 mmHg) o moderata (105-114 mmHg). I risultati dello studio SHEP, relativi alla prevenzione degli eventi cerebrovascolari e cardiaci con la terapia antipertensiva nei soggetti ≥ 60 anni con ipertensione sistolica isolata sono importanti per almeno due ragioni: per la rilevante percentuale di soggetti anziani con questo tipo di ipertensione e per l'attenzione posta per la prima volta negli studi con i farmaci antipertensivi sulla riduzione della pressione sistolica piuttosto che di quella diastolica.

In questo studio sono stati arruolati 4736 pazienti con età > 60 anni e pressione sistolica > 160 mmHg e diastolica < 90 mmHg. I pazienti randomizzati al gruppo trattato con farmaci attivi hanno ricevuto clortalidone a basse dosi (12.5 mg/die) come primo step e nei *non-responders* (pressione sistolica > 160 mmHg e/o riduzione della sistolica < 20 mmHg) la dose di clortalidone era raddoppiata ed eventualmente associata ad atenololo o reserpina (Tab. I).

L'endpoint primario dello studio era l'incidenza di ictus, mentre gli endpoint secondari erano gli eventi coronarici e tutti quelli cardiovascolari. Come era lecito attendersi la pressione arteriosa è risultata maggiormente ridotta nei pazienti trattati con i farmaci attivi e la differenza tra il gruppo trattato attivamente e quello di controllo che ha ricevuto il placebo è stato di 11 mmHg per la sistolica e 3 mmHg per la diastolica, entrambe le differenze essendo statisticamente significative. La maggiore riduzione della pressione arteriosa nel gruppo trattato attivamente è stata associata ad un'incidenza < 36% degli ictus totali, del 32% degli eventi cardiovascolari totali e del 27% di quelli coronarici (Tab. II). Questo è stato il primo studio a dimostrare l'efficacia del trattamento farmacologico antipertensivo nel ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari negli anziani con ipertensione sistolica isolata.

Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)[5]. Questo è il secondo studio pubblicato sull'ipertensione sistolica isolata nel paziente anziano. In questo studio 4695 pazienti con età ≥ 60 anni, pressione sistolica tra 160 e 219 mmHg e diastolica < 95 mmHg furono randomizzati ad un trattamento con un calcioantagonista diidropiridinico (nitrendipina 10-40 mg/die) con possibile

Tabella I. Principali caratteristiche dei pazienti e trattamento farmacologico.

	N. pazienti	Età (anni)	Pressione arteriosa (mmHg)	Trattamento farmacologico	
				Step I	Step II
SHEP[4]	4736	71.6	170/77	Clortalidone	Atenololo
Syst-Eur[5]	4695	70.2	174/85	Nitrendipina	Enalapril
Syst-China[6]	2394	66.5	171/86	Nitrendipina	Captopril
EWPHE[7]	840	72.0	182/101	Idroclorotiazide + triamterene	Alfa-metildopa
STOP-Hypertension[8]	1627	76.0	195/102	Diuretico o betabloccante	Diuretico o betabloccante
Coope e Warrender[9]	884	68.7	196/99	Atenololo	Diuretico
MRC[10]	4396	70.0	185/91	Diuretico o betabloccante	Diuretico o betabloccante
STONE[11]	1632	66.0	168/100	Nifedipina	Captopril

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 09:12:12

Tabella II. Effetti della terapia sulla pressione arteriosa e sugli eventi cardiovascolari.

	Pressione arteriosa (mmHg)			Ictus (%)	Eventi (%)		Mortalità (%)	
	Gruppo placebo	Gruppo trattato con farmaci attivi	Δ		Coronarici	Cardiovascolari	Cardiovascolare	Totale
SHEP[4]	155/71	144/68	-11/-3	-36*	-27	-32*	-20	-13
Syst-Eur[5]	161/83	151/78	-10/-5	-42*	-26*	-31*	-27	-14
Syst-China[6]	159/84	151/81	-9/-3	-38*	-37	-37*	-39*	-39*
EWPHE[7]	167/90	148/85	-19/-5	-32	-47*	-38*	-27*	-9
STOP-Hypertension[8]	186/96	167/87	-19/-8	-47*	-13	-40*	ND	-43
Coope e Warrender[9]	180/89	162/78	-18/-11	-42*	+3	ND	-22	-3
MRC[10]	168/85	152/76	-16/-9	-25*	-19	-17*	-9	-3
STONE[11]	156/90	146/87	-9/-5	-57*	-6	-60*	-26	-45*

ND = non disponibile. * = attivo statisticamente più basso del placebo.

aggiunta di enalapril e di idroclorotiazide, o con il corrispondente placebo (Tab. I). L'endpoint primario era l'incidenza degli ictus e quelli secondari erano gli eventi cardiaci e quelli cardiovascolari *in toto*.

Dopo un follow-up medio di 2 anni la pressione sistolica era stata ridotta di 13 e 23 mmHg e la diastolica di 2 e 7 mmHg nei gruppi trattati con placebo e farmaci attivi rispettivamente, con una differenza media tra i due gruppi di 10.1/4.5 mmHg. Come conseguenza dei valori pressori più bassi nel gruppo trattato attivamente l'incidenza degli ictus totali, l'endpoint primario dello studio, era stata ridotta del 42%, mentre l'incidenza degli endpoint cardiovascolari e delle complicazioni cardiache erano ridotte del 31 e del 26% rispettivamente (Tab. II).

Systolic Hypertension in China (Syst-China)[6]. Questo è stato il primo studio sull'ipertensione sistolica isolata in Cina ed i criteri di inclusione erano gli stessi dello studio Syst-Eur con due differenze: dopo stratificazione per centro, sesso e precedenti patologie cardiovascolari i pazienti erano alternativamente arruolati (piuttosto che randomizzati) al gruppo trattato con farmaci attivi o placebo; il farmaco antipertensivo iniziale era lo stesso (nitrendipina), mentre il farmaco del secondo step era il captopril invece dell'enalapril: 1253 pazienti hanno ricevuto il farmaco attivo e 1141 il corrispondente placebo (Tab. I).

Non vi erano differenze statisticamente significative nell'età media e nella pressione sistolica e diastolica all'ingresso nello studio nei due gruppi e la durata media del follow-up è stata di 3 anni. L'endpoint primario era l'incidenza degli ictus totali. La pressione sistolica è stata ridotta di 20.0 e 10.9 mmHg nei gruppi trattati con farmaci attivi e con placebo, mentre i valori diastolici diminuirono di 5.0 e 1.9 mmHg rispettivamente. Vi è stata una riduzione statisticamente significativa del 38% dell'incidenza degli ictus e del 37% di tutti gli eventi cardiovascolari nel gruppo trattato attivamente verso il gruppo placebo (Tab. II).

Staessen e Wang[14] hanno fatto una metanalisi dei risultati di questi tre studi ed hanno calcolato il rischio relativo del trattamento attivo verso il placebo per gli endpoint cardiovascolari maggiori. Complessivamente il trattamento con farmaci attivi verso placebo ha ridotto la mortalità per tutte le cause del 17%, la mortalità cardiovascolare del 25%, gli endpoint cardiovascolari combinati del 32%, gli ictus totali del 37% e gli infarti mortali, inclusa la morte improvvisa, del 25%: tutte le riduzioni sono risultate statisticamente significative.

Pazienti anziani con ipertensione sisto-diastolica. Due studi hanno valutato pazienti anziani con questa forma di ipertensione arteriosa: gli studi EWPHE e STOP-Hypertension.

European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial (EWPHE)[7]. Questo studio in doppio cieco, controllato verso placebo, comprendeva pazienti di età > 60 anni con una pressione diastolica, media di sei misurazioni in tre visite successive, compresa tra 90 e 119 mmHg e pressione sistolica tra 160 e 239 mmHg. Ottocentoquaranta pazienti sono stati randomizzati al trattamento con farmaci attivi, la combinazione idroclorotiazide-triamterene, od al corrispondente placebo: se la pressione arteriosa con questo approccio non raggiungeva il livello pressorio prefissato veniva aggiunto alfametildopa nel gruppo attivo e il corrispondente placebo nel gruppo di controllo (Tab. I). Il periodo medio di follow-up è stato di 46 mesi e l'endpoint primario era la mortalità totale, cardiaca e cardiovascolare.

I due gruppi erano simili per età, sesso e valori pressori alla randomizzazione. Durante lo studio la pressione arteriosa è stata sempre significativamente più bassa nel gruppo trattato con farmaci attivi rispetto al gruppo di controllo trattato con placebo e alla fine dello studio vi era una differenza statisticamente significativa di 19/5 mmHg tra i due gruppi. In base all'analisi "intention to treat" la mortalità totale (-9%) e gli ictus totali (-32%) non erano significativamente ridotti nel gruppo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 09:12:12

trattato con farmaci attivi, mentre la riduzione degli eventi cardiovascolari (-38%) e della mortalità cardiovascolare (-27%) era statisticamente significativa (Tab. II).

Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension)[8]. Questo studio ha valutato gli effetti del trattamento antipertensivo in pazienti anziani, con un range di età da 70 a 84 anni, più alto rispetto a quelli degli studi precedenti. I criteri pressori per essere inclusi nello studio erano valori sistolici tra 180 e 230 mmHg e diastolici ≥ 90 mmHg oppure valori diastolici compresi tra 105 e 120 mmHg, indipendentemente da quelli sistolici. Milleseicentoventisette pazienti sono stati randomizzati ad un trattamento attivo basato sui diuretici tiazidici o sui betabloccanti o al corrispondente placebo. L'endpoint primario era la combinazione di tutti gli ictus, infarti miocardici e mortalità cardiovascolare.

Non vi erano differenze statisticamente significative all'ingresso nello studio nei pazienti randomizzati ai gruppi trattati con farmaci attivi o con placebo. L'età, come era lecito attendersi in base ai criteri di ammissione, era superiore a quella degli altri studi (76 ± 4 anni) e la pressione media alla randomizzazione era 195/102 mmHg (Tab. I). La durata totale dello studio è stata di 65 mesi ed il follow-up medio di 25 mesi.

Il trattamento attivo ha ridotto maggiormente la pressione arteriosa rispetto al placebo e la differenza tra i due gruppi alla fine dello studio era di 19.5/8.1 mmHg. Rispetto al gruppo placebo, il trattamento con farmaci attivi ha ridotto significativamente l'incidenza degli eventi cardiovascolari combinati del 40% ed anche la mortalità totale, che non era prevista inizialmente nella valutazione degli endpoint, è risultata significativamente ridotta dal trattamento attivo (-43%) (Tab. II).

Paziente anziano con ipertensione sistolica e/o diastolica. Tre studi sono stati dedicati ad una popolazione con entrambe le forme di ipertensione arteriosa: ipertensione sistolica isolata o ipertensione sisto-diastolica.

Coope and Warrender study in the elderly[9]. Questo è uno studio randomizzato del trattamento antipertensivo in 884 pazienti con età compresa tra 60 e 79 anni all'inizio dello studio e finalizzato ad indagare se l'intervento farmacologico era in grado di ridurre l'incidenza di ictus, di eventi coronarici o interferire sulla mortalità cardiovascolare totale: all'epoca in cui è stato effettuato questo studio (1986) non vi era alcun dato sull'efficacia del trattamento antipertensivo nel paziente anziano iperteso.

I pazienti erano randomizzati 50:50 senza stratificazione se la pressione sistolica era ≥ 170 mmHg e/o la pressione diastolica era ≥ 105 mmHg. Nel gruppo trattato attivamente il betabloccante atenololo era il farmaco del primo step, associato al diuretico bendrofluazide se la pressione sistolica o diastolica era ancora al di sopra dei criteri di ammissione, mentre nel gruppo di controllo i pazienti ricoverati ricevevano i corrispondenti placebo (Tab. I). La pressione arteriosa media alla randomizzazione era 198/100 mmHg per pazienti allocati ai gruppi trattati con farmaci attivi e placebo rispettivamente e la differenza nella pressione arteriosa alla fine del follow-up medio di 4.4 anni era di 18/11 mmHg tra i due gruppi. L'incidenza degli ictus totali era significativamente ridotta del 42% nei pazienti trattati con i farmaci attivi, mentre l'incidenza di infarti miocardici e della mortalità totale non era stata modificata significativamente (Tab. II).

Medical Research Council trial in elderly hypertensive adults (MRC in the elderly)[10]. Lo studio dell'MRC negli anziani confronta due trattamenti attivi verso il placebo in 4396 pazienti di età compresa tra 65 e 74 anni, con pressione sistolica tra 160 e 209 mmHg e diastolica < 115 mmHg durante un periodo di run-in senza farmaci antipertensivi di 8 settimane.

I pazienti erano randomizzati ai due gruppi trattati con farmaci attivi comprendenti diuretici e betabloccanti rispettivamente e al gruppo di controllo trattato con placebo e seguiti in singolo cieco per una durata media di 5.8 anni. L'endpoint primario erano gli ictus, gli eventi coronarici e la mortalità per tutte le cause.

Le caratteristiche dei pazienti all'ingresso nello studio erano paragonabili nei tre gruppi (Tab. I): l'età media era 70 anni e la pressione media era 183/91 mmHg negli uomini e 184/90 mmHg nelle donne. La pressione arteriosa si ridusse in tutti i gruppi, ma l'abbassamento fu maggiore anche se simile, nei due gruppi trattati con i farmaci attivi (Tab. II). Rispetto al gruppo placebo, nei pazienti trattati con farmaci attivi (diuretico e betabloccante combinati) vi fu una riduzione statisticamente significativa degli ictus (-25%), di tutti gli eventi cardiovascolari (-17%) ed una diminuzione statisticamente non significativa degli eventi coronarici (-19%). Tuttavia, quando gli eventi furono analizzati separatamente per i diuretici ed i betabloccanti, gli ictus e le complicazioni coronariche e cardiovascolari erano ridotti significativamente soltanto nel gruppo trattato con il diuretico, mentre nessuna riduzione era statisticamente significativa nei pazienti che avevano ricevuto il betabloccante.

Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE)[11]. In questo studio cinese in singolo cieco 1632 pazienti con un range di età tra 60 e 79 anni e con pressione sistolica tra 160 e 220 mmHg e/o diastolica tra 96 e 125 mmHg erano alternativamente allocati al gruppo trattato con nifedipina a lunga durata d'azione o al corrispondente placebo; nei pazienti *non-responders* (pressione sistolica ≥ 160 mmHg e/o diastolica > 90 mmHg) erano aggiunti captopril e idroclorotiazide od i corrispondenti placebi. Il follow-up medio è stato di 30 mesi. Gli eventi clinici valutati comprendevano: ictus,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 09:12:12

scompenso cardiaco, infarto miocardico, grave aritmia e morte improvvisa (considerati eventi cardiovascolari combinati) ed altre complicazioni come ospedalizzazione, neoplasie e gravi malattie (eventi clinici).

L'età media era 66 ± 5 anni ed i valori medi basali erano 169/98 mmHg (pressione arteriosa 168/99 mmHg nei pazienti allocati a nifedipina e 169/97 mmHg nel gruppo di controllo), non vi erano differenze statisticamente significative nelle principali caratteristiche all'ingresso nello studio (Tab. I). Dopo un follow-up medio di 30 mesi la pressione sistolica e diastolica nel gruppo trattato con farmaci attivi era significativamente più bassa che nel gruppo placebo (pressione sistolica -21.6 vs -12.3 mmHg e diastolica -13.1 vs 7.6 mmHg rispettivamente). Il rischio relativo era significativamente ridotto del 62% per gli eventi cardiovascolari combinati e del 59% per tutti gli eventi clinici (Tab. II).

In conclusione, tutti gli studi di terapia antipertensiva negli anziani indicano in maniera concordante un beneficio e nessun pericolo associato alla riduzione della pressione arteriosa, sia quando i pazienti sono affetti da ipertensione sistolica isolata sia da ipertensione sisto-diastolica.

Scelta del farmaco antipertensivo negli anziani ipertesi

Sebbene le recenti linee guida del Joint National Committee (JNC)[15] e del Comitato World Health Organization/International Society of Hypertension (WHO/ISH)[16] abbiano molti punti in comune, le indicazioni per l'approccio farmacologico al trattamento differiscono in parte. Infatti le linee guida del JNC basano le loro raccomandazioni sui risultati degli studi allora disponibili ed indicano i diuretici ed i betabloccanti per i pazienti anziani con ipertensione sisto-diastolica ed i diuretici ed i calcioantagonisti diidropiridinici negli anziani con ipertensione sistolica isolata. Diversamente le linee guida WHO/ISH suggeriscono che tutti i farmaci antipertensivi disponibili (diuretici, betabloccanti, calcioantagonisti, ACE-inibitori, alfa$_1$-bloccanti ed AT$_1$-antagonisti) possono essere considerati farmaci di prima scelta nei pazienti ipertesi, compresi gli anziani, tenendo conto sempre delle specifiche indicazioni e controindicazioni. In aggiunta, un confronto indiretto dei benefici ottenuti nei pazienti ipertesi non diabetici dello studio SHEP, basato sulla terapia con il diuretico e dello studio Syst-Eur, basato sulla terapia con calcioantagonista, ha evidenziato benefici cardiovascolari del tutto sovrapponibili (Fig. 1)[17].

Dopo la pubblicazione di entrambe le linee guida sono diventati disponibili i risultati di un altro studio sugli anziani ipertesi (STOP-Hypertension-2)[12], che ha confrontato gli effetti sulla morbilità e mortalità cardiovascolare del trattamento convenzionale, cioè della terapia basata sui diuretici ed i betabloccanti e di quello con i nuovi agenti antipertensivi, in particolare gli ACE-inibitori ed i calcioantagonisti diidropiridinici.

In questo studio prospettico e randomizzato, 6614 pazienti di età compresa tra 70 e 84 anni ed ipertesi (pressione sistolica ≥ 180 mmHg, diastolica ≥ 105 mmHg od entrambi) sono stati randomizzati al trattamento con i farmaci tradizionali (atenololo, metoprololo, pindololo o idroclorotiazide + amiloride) o con i nuovi farmaci (enalapril, lisinopril o felodipina, isradipina). Gli eventi combinati di ictus mortali, infarto miocardico mortale ed altre morti cardiovascolari costituiscono l'endpoint primario dello studio.

Le caratteristiche principali dei pazienti randomizzati ai tre gruppi non erano differenti tra di loro (età media 76 anni, pressione arteriosa supina 194/98

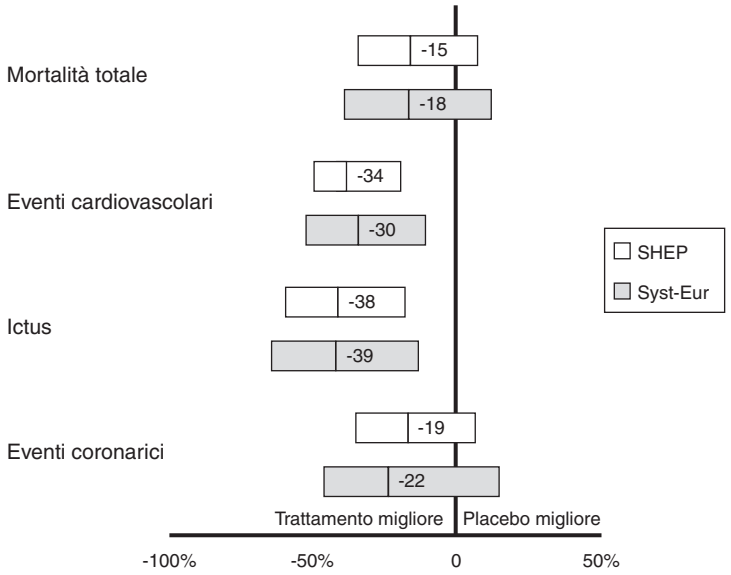

Figura 1. *Riduzione nell'incidenza della mortalità totale degli eventi cardiovascolari nei pazienti anziani ipertesi e non diabetici trattati con farmaci attivi degli studi SHEP e Syst-Eur. Da Tuomilehto et al.[17], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 09:12:12

mmHg). I valori pressori furono ridotti di entità simile nei tre gruppi e l'incidenza degli endpoint primari combinati di ictus mortali, infarto miocardico mortale ed altri decessi cardiovascolari fu del 19.8% nei pazienti trattati con i farmaci convenzionali e del 19.0% nei pazienti che hanno invece ricevuto i nuovi farmaci. Nessuna differenza tra trattamento tradizionale e nuovo fu riscontrata anche quando furono valutati insieme gli eventi mortali e non mortali cardiovascolari. Infine, quando i pazienti trattati con ACE-inibitori e calcioantagonisti furono confrontati separatamente con i farmaci tradizionali e tra di loro, non furono riscontrate differenze nell'incidenza degli eventi cardiovascolari.

Differenze statisticamente significative per alcuni endpoint cardiovascolari furono riscontrate dal confronto indiretto tra pazienti ipertesi con diabete mellito randomizzati nello studio SHEP[18] al trattamento basato sul diuretico e nello studio Syst-Eur[17] al trattamento con il calcioantagonista: infatti nello studio europeo la riduzione degli eventi cardiovascolari combinati, degli ictus e della mortalità totale è stata maggiore che nei pazienti dello studio americano (Fig. 2). Tuttavia i risultati ricavati dal confronto di studi diversi debbono essere presi sempre con grande cautela e questo è confermato da una recente subanalisi dei pazienti dello studio STOP-Hypertension-2[19] che, a differenza di quanto riscontrato nel confronto precedente, non ha evidenziato differenze negli endpoint primari tra farmaci tradizionali e farmaci nuovi (ACE-inibitori o calcioantagonisti) relativamente agli anziani ipertesi con diabete mellito. Vi era una tendenza verso un maggiore beneficio con gli ACE-inibitori nella prevenzione degli eventi coronarici, ma la numerosità della popolazione della subanalisi non era tale da permettere di giungere a risultati definitivi.

Età e terapia antipertensiva

Gli studi randomizzati controllati del trattamento antipertensivo negli anziani hanno evidenziato un beneficio relativo simile a quello degli ipertesi giovani od adulti, ma, essendo il rischio cardiovascolare di base più alto negli anziani, il beneficio assoluto del trattamento (espresso come numero di eventi prevenuti in 1000 pazienti trattati per anno) è decisamente più elevato negli anziani. Tuttavia non è ancora definito se questi benefici sono presenti anche nei pazienti molto anziani, cioè di età > 80 anni. I pazienti di età > 80 anni sono stati una minoranza nei singoli studi del passato e nessun singolo studio aveva la potenza per rispondere a questo quesito. Gueyffier et al.[20] sono ricorsi ad una metanalisi ed hanno analizzato i risultati dei sottogruppi di pazienti anziani > 80 anni inclusi negli studi randomizzati e controllati per ricercare l'evidenza a favore o contro il trattamento antipertensivo nelle persone di età > 80 anni. L'endpoint primario della metanalisi era l'ictus mortale e non mortale, mentre quelli secondari erano gli eventi cerebrovascolari e coronarici e lo scompenso cardiaco. Gli autori hanno selezionato quattro sottogruppi da studi in doppio cieco[4,5,8,21] e due da studi in singolo cieco[9,22] in anziani di età > 80 anni. La metanalisi dei risultati di 1670 pazienti ha indicato che il trattamento antipertensivo riduce del 33% l'incidenza degli ictus, che era l'endpoint primario. Risultati non uniformi sono stati invece ottenuti per gli endpoint secondari: infatti l'incidenza degli eventi cardiovascolari maggiori e dello scompenso cardiaco era significativamente ridotta del 22 e 39% rispettivamente, vi era una non significativa tendenza per una riduzione del 22% degli eventi coronarici ed un non significativo incremento del 6% della mortalità totale. Quando gli effetti del trattamento sugli ictus mortali e non mortali

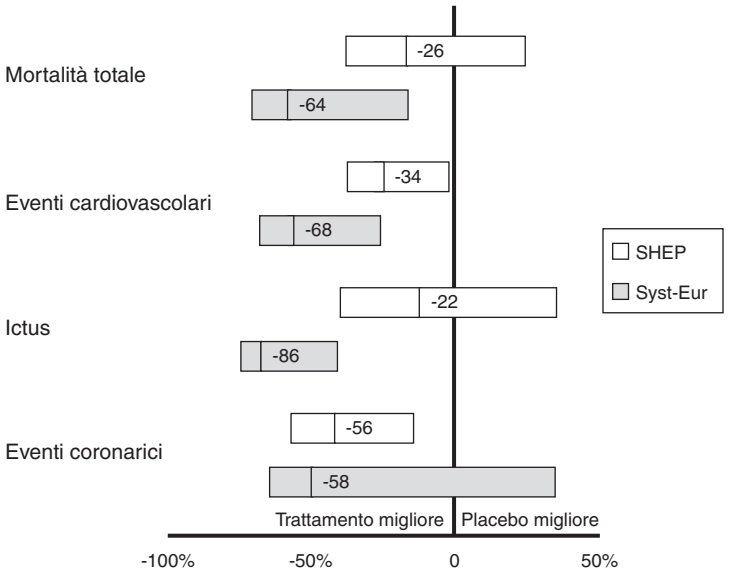

Figura 2. *Riduzione nell'incidenza della mortalità e degli eventi cardiovascolari nei pazienti anziani ipertesi e diabetici trattati con farmaci attivi o con placebo negli studi SHEP e Syst-Eur. Da Tuomilehto et al.[17], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 09:12:12

sono stati analizzati separatamente, il beneficio è risultato limitato solo agli ictus non mortali. Nel complesso, i risultati della metanalisi suggeriscono un beneficio del trattamento per l'endpoint primario dell'ictus e per due endpoint secondari, eventi cardiovascolari maggiori e scompenso cardiaco. È possibile che indicazioni più consistenti saranno disponibili allorché uno studio attualmente in corso che include pazienti ≥ 80 anni sarà completato[23].

Relazione tra mortalità e valori pressori durante il trattamento

Alcune analisi retrospettive su studi di intervento hanno suggerito una relazione curvilinea tipo J tra il rischio di infarto miocardico e valori di pressione arteriosa in trattamento[24,25]. Tuttavia nessuno di questi studi aveva un gruppo di controllo trattato con placebo ed altri studi di intervento di lunga durata e controllati verso placebo non hanno confermato o non hanno riportato questo tipo di relazione a J[26-29].

In un'analisi *a posteriori* dello studio EWPHE[30] l'incidenza della mortalità è stata valutata in funzione della distribuzione in terzili della pressione arteriosa durante il trattamento, separatamente per il gruppo trattato con farmaci attivi e con placebo. I due gruppi (339 randomizzati al placebo e 352 al gruppo attivo) erano simili per età, sesso, pressione sistolica e diastolica e proporzioni dei pazienti con complicazioni cardiovascolari alla randomizzazione.

Da questa analisi retrospettiva risulta che negli anziani ipertesi trattati con farmaci attivi la mortalità totale ha una relazione tipo U con la pressione sistolica durante il trattamento con un nadir intorno a 150 mmHg, mentre la mortalità totale aumentava gradualmente con la riduzione della pressione diastolica dal terzile > 98 mmHg. Tuttavia una relazione ad U tra mortalità totale e pressione diastolica con un nadir intorno a 95 mmHg è stata riscontrata anche nei pazienti che hanno ricevuto il placebo e questo suggerisce che l'aumento della mortalità nei terzili inferiori nei pazienti trattati con farmaci attivi possa non essere stato indotto dai farmaci.

È probabile che questo aumento della mortalità possa essere l'espressione di una compromissione dello stato di salute generale, come suggerito dalla concomitante riduzione del peso corporeo e della concentrazione ematica di emoglobina. Non vi è alcun dubbio che conclusioni definitive non possono essere tratte da studi retrospettivi, ma, nonostante ciò e sulla base dei risultati complessivi ottenuti negli otto studi negli anziani ipertesi fino ad oggi disponibili, una riduzione della pressione sistolica nel range tra 140 e 160 mmHg e della diastolica tra 80 e 90 mmHg sembrano i livelli pressori da raggiungere con la terapia antipertensiva. Nello studio HOT circa un terzo degli oltre 18 000 ipertesi arruolati avevano una età > 65 anni ed è stato calcolato che il livello pressorio ottimale per la più bassa incidenza di eventi cardiovascolari è intorno a 138 mmHg per la sistolica ed 83 mmHg per la diastolica, senza alcun significativo aumento negli endpoint cardiovascolari negli ipertesi con valori pressori in corso del trattamento più bassi[31]. Un confronto nell'analisi "intention to treat" ha evidenziato un andamento simile nell'incidenza degli eventi cardiovascolari nei pazienti adulti ed anziani suggerendo simili livelli pressori ottimali, indipendenti dall'età.

Conclusioni

Lo scopo di questa rassegna degli studi di intervento farmacologico era quello di dare una risposta al secondo quesito riportato nella parte introduttiva, cioè se una riduzione della pressione arteriosa elevata negli anziani è in grado di ridurre significativamente l'incidenza degli eventi cardiovascolari relati all'ipertensione arteriosa.

Gli otto studi analizzati sono prevalentemente randomizzati, controllati verso placebo, a gruppi paralleli e soddisfano i requisiti della "medicina basata sulle prove". Tutti gli studi concordano nella dimostrazione che le maggiori riduzioni pressorie ottenute nei pazienti trattati con farmaci attivi rispetto ai pazienti del gruppo di controllo trattato con placebo non arrecano alcun danno all'anziano iperteso ed in realtà abbassano l'incidenza di eventi mortali e non mortali cerebrovascolari, cardiaci e cardiovascolari *in toto*. La riduzione dell'incidenza degli ictus, che costituiscono la più frequente e pericolosa complicazione dell'ipertensione nel soggetto anziano, è sempre risultata statisticamente significativa nei pazienti trattati con farmaci attivi in tutti gli studi. Pertanto la risposta al secondo quesito è positivo: la riduzione farmacologica dell'ipertensione nei soggetti anziani migliora la loro prognosi cardiovascolare.

Mentre alcuni decenni fa l'armamentario farmacologico per ridurre i valori pressori elevati era molto limitato e gli eventi avversi severi erano frequenti, oggi possiamo scegliere tra numerose e differenti classi di farmaci antipertensivi, tutte molto efficaci e con un buon profilo di tollerabilità e sicurezza. Gli studi randomizzati, controllati e disponibili sugli anziani ipertesi hanno impiegato diuretici, betabloccanti, calcioantagonisti diidropiridinici ed ACE-inibitori e non vi è dubbio che il loro uso negli anziani è oggi giustificato dai risultati medici raggiunti. Tuttavia, la monoterapia può normalizzare i valori pressori in circa il 40-50% dei pazienti ipertesi e pertanto la combinazione di due o più farmaci è richiesta per raggiungere il *goal* pressorio.

Tenendo presente che la durata media della vita si sta allungando e che la prevalenza dell'ipertensione arteriosa è un fenomeno età-dipendente, il prossimo traguardo da raggiungere è quello di valutare se il beneficio del trattamento antipertensivo si estende anche ai

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 09:12:12

pazienti con età più avanzata. Solo una minoranza di pazienti di età ≥ 80 anni sono stati ammessi negli studi precedenti e perciò la potenza statistica dell'analisi dei sottogruppi dei pazienti > 80 anni non permetteva di giungere a conclusioni definitive. La metanalisi di questi sottogruppi suggerisce un beneficio anche in questa popolazione di ipertesi, anche se le conclusioni finali debbono probabilmente attendere i risultati dello studio HYVET attualmente in corso.

Entrambe le linee guida del JNC e WHO/ISH suggeriscono di ridurre i valori pressori nell'anziano iperteso sotto 140/90 mmHg, ma personalmente noi riteniamo che attualmente vi sono dati sufficienti per indicare che valori diastolici tra 80 e 90 mmHg sono associati ad un evidente beneficio nei pazienti anziani, mentre i dati in supporto di una riduzione dei valori sistolici al di sotto di 140 mmHg, anche se incoraggianti, richiedono ancora una conferma più diretta.

Riassunto

Lo scopo di questa rassegna è di valutare se la terapia antipertensiva nel soggetto anziano iperteso permette di ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari rispetto ai controlli ipertesi che assumevano placebo.

Tutti gli studi analizzati concordano nell'evidenziare che le maggiori riduzioni pressorie ottenute nei pazienti ipertesi trattati con farmaci attivi rispetto ai controlli sono associate ad una minore incidenza di eventi cerebrovascolari, cardiaci e cardiovascolari *in toto*: pertanto il trattamento cronico antipertensivo nell'anziano iperteso fa più bene che male.

Tutti i farmaci antipertensivi sono stati impiegati nell'anziano iperteso e tutti hanno dimostrato una buona efficacia e tollerabilità, anche se, come nell'adulto iperteso, è necessario nella maggioranza dei casi ricorrere alla combinazione di due o più farmaci per raggiungere il target pressorio.

Poiché la durata media della vita si va gradualmente allungando e la prevalenza dell'ipertensione, specie l'ipertensione sistolica isolata, è età-dipendente, è di estrema importanza clinica conoscere se esiste un limite superiore di età per il beneficio cardiovascolare del trattamento antipertensivo. I risultati attualmente disponibili suggeriscono un beneficio fino all'età di 80 anni circa della terapia antipertensiva ed uno studio in corso affronta il problema della terapia antipertensiva negli ultraottantenni.

Infine, secondo il nostro personale parere, vi sono risultati sufficienti per sostenere l'indicazione ad una riduzione della pressione diastolica a valori compresi tra 80 e 90 mmHg, mentre l'indicazione ad una riduzione della sistolica al di sotto di 140 mmHg nell'anziano iperteso è meno convincente.

Parole chiave: Anziani; Ipertensione arteriosa; Trattamento antipertensivo; Trial.

Bibliografia

1. Fagard RH. Epidemiology of hypertension in the elderly. Am J Geriatr 2001, in press.
2. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 125 mmHg. JAMA 1967; 202: 1028-34.
3. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-38.
4. 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.
5. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, 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.
6. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. J Hypertens 1998; 16 (Part 1): 1823-9.
7. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. Lancet 1985; 1: 1349-54.
8. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991; 338: 1281-5.
9. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment in elderly patients in primary care. BMJ 1986; 293: 1145-51.
10. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. BMJ 1992; 304: 405-12.
11. Gong L, Zhang W, Zhu Y, et al. Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE). J Hypertens 1996; 14: 1237-45.
12. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354: 1751-6.
13. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II: Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. JAMA 1970; 213: 827-38.
14. Staessen JA, Wang JG. Benefit of antihypertensive treatment in older patients with isolated systolic hypertension. Eur Heart J 1999; 20 (Suppl P): 3-8.
15. Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: 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.
16. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
17. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. N Engl J Med 1999; 340: 677-84.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sun, 13 Jul 2025, 09:12:12

18. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. JAMA 1996; 276: 1886-92.
19. Lindholm LH, Hansson L, Ekbom T, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP-Hypertension-2 Study Group. J Hypertens 2000; 18: 1671-5.
20. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 1999; 353: 793-6.
21. Perry HM Jr, Smith WM, McDonald RH. Morbidity and mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) pilot study. Stroke 1989; 20: 4-13.
22. Casiglia E, Spolaore P, Mazza A, et al. Effect of two different therapeutic approaches on total and cardiovascular mortality in a Cardiovascular Study in the Elderly (CASTEL). Jpn Heart J 1994; 35: 589-600.
23. Bulpitt CJ, Fletcher AE, Amery A, et al. The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). Rationale, methodology, and comparison with previous trials. Drugs Aging 1994; 5: 171-83.
24. Cruickshank JM. Coronary flow reserve and the J curve relation between diastolic blood pressure and myocardial infarction. BMJ 1988; 297: 1227-30.
25. Beevers DG. Overtreating hypertension. BMJ 1988; 297: 1212-3.
26. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee. Lancet 1980; 1: 1261-7.
27. Untreated mild hypertension. A report by the Management Committee of the Australian therapeutic trial in mild hypertension. Lancet 1982; 1: 185-91.
28. IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). J Hypertens 1985; 3: 379-92.
29. Miall WE, Greenberg G. Mild hypertension: is there pressure to treat? Cambridge: Cambridge University Press, 1987: 101-8.
30. Staessen J, Bulpitt C, Clement D, et al. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. BMJ 1989; 298: 1552-6.
31. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.