

L'ipertensione arteriosa sisto-diastolica verso l'ipertensione sistolica isolata

Pantaleo Giannuzzi, Ermanno Eleuteri

Divisione di Cardiologia, Fondazione Salvatore Maugeri, Clinica del Lavoro e della Riabilitazione, IRCCS, Istituto Scientifico, Veruno (NO)

Key words:

Hypertension; Isolated systolic hypertension; Blood pressure.

The presence of elevated values of both diastolic and systolic arterial blood pressure is one of the most important risk factors for coronary heart disease, stroke, and heart failure; in patients with hypertension, the pharmacological reduction of blood pressure decreases the risk of adverse cardiovascular events, though the optimal blood pressure goal is still being debated. During recent years there has been an increasing interest in isolated systolic hypertension, both as an independent risk factor for cardiovascular disease and as a clinical entity requiring treatment in its own right. The definition of what constitutes isolated systolic hypertension still remains controversial and arbitrary; the criteria generally used is a systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and a diastolic blood pressure < 90 mmHg. Not only the cut-off levels used to define isolated systolic hypertension, but also the number of occasions on which blood pressure is measured can significantly affect the prevalence of isolated systolic hypertension in the total population. The use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring is a relatively new method for overcoming transient elevations in blood pressure that often occur during clinic measurement; it has a good reproducibility, is subject to little "white-coat" or placebo effect, and finally provides blood pressure measurements within a subject's normal environment.

Borderline isolated systolic hypertension (defined as a systolic blood pressure between 140 and 159 mmHg and a diastolic blood pressure < 90 mmHg) is probably the most common type of untreated hypertension among adults over the age of 60; in the following 20 years, about 80% of patients with borderline isolated systolic hypertension will show progression to definite hypertension with increased risk of development of cardiovascular disease. The increase in systolic and diastolic blood pressure with age is typical of Western societies, while it is not observed among some "unacculturated" populations, who tend to be lean and physically active, with a lower daily sodium intake. Maybe environmental, rather than genetic factors may contribute more to the determination of blood pressure throughout life.

Pharmacological treatment of isolated systolic hypertension can lead to a significant reduction in total stroke, coronary heart disease, and cardiovascular disease. The question of which antihypertensive agents are most effective is still to be fully elucidated with specifically addressed trials.

(Ital Heart J 2000; 1 (Suppl 2): 93-99)

Per la corrispondenza:

Dr. Pantaleo Giannuzzi

Divisione di Cardiologia
Fondazione Salvatore
Maugeri, IRCCS
Via per Revislate, 13
28010 Veruno (NO)
E-mail: pgiannuzzi@fsm.it

Il riscontro contemporaneo e ripetuto nel tempo di valori di pressione sistolica ≥ 140 mmHg e diastolica ≥ 90 mmHg caratterizza l'ipertensione arteriosa sisto-diastolica; attualmente disponiamo di una grande messe di dati sul significato prognostico dell'ipertensione arteriosa sisto-diastolica, studiata ed esplorata estesamente da diversi anni. La correlazione tra valori di pressione sistolica e diastolica e rischio cardiovascolare è di tipo continuo, indipendente, predittiva e significativa dal punto di vista eziologico con un rapporto di causa-effetto, sia in presenza che in assenza di coronaropatia.

Più di recente, e soprattutto nell'ultimo decennio, si è generato un crescente interesse verso una situazione clinica caratterizzata dalla presenza di elevati valori di pressione

arteriosa sistolica (≥ 140 mmHg) con diastolica normale (< 90 o 95 mmHg), denominata appunto ipertensione arteriosa sistolica isolata. Si tratta di una condizione non rara, maggiormente rilevabile nei soggetti di età più avanzata, alla quale solo da poco è stata assegnata dignità quale fattore di rischio indipendente di morbidità e mortalità per patologie cardiovascolari. Ciò in contrasto con l'abitudine propria di molti medici, pronti a puntare la propria attenzione soprattutto sui valori di pressione diastolica e ad interpretare l'ipertensione sistolica come un mero segno di invecchiamento del sistema arterioso. A confermare il peso dell'ipertensione sistolica isolata quale indice prognostico sono stati diversi studi, i cui risultati hanno contribuito a farla inserire infine

tra le possibili manifestazioni della malattia ipertensiva, con indicazione assoluta al trattamento farmacologico (e non) da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dell'International Society of Hypertension.

La pressione diastolica tende in generale a raggiungere un *plateau* poco prima dei 60 anni di età, e la sistolica ad aumentare con il procedere degli anni. Tale dato è in effetti caratteristico di gran parte delle popolazioni "occidentali", mentre non è ugualmente riscontrabile in popolazioni appartenenti a società meno industrializzate, caratterizzate da livelli di attività fisica più elevati anche in età avanzata e da abitudini alimentari differenti, tra cui una minore assunzione di sodio con la dieta. Gli studi effettuati in quest'ambito mostrano infatti dei valori costanti di pressione arteriosa nel corso di tutte le fasce di età, con eventuale lieve riduzione con l'invecchiamento. A conferma del ruolo giocato dal condizionamento ambientale, i dati provenienti dallo studio Framingham riportano un numero consistente di variabili correlate allo sviluppo di ipertensione sistolica isolata, quali età, sesso, valori basali di pressione sistolica, diastolica, media e differenziale, livelli di colesterolemia, uricemia, tabagismo, frequenza cardiaca, intolleranza glucidica e valori di ematocrito. Per quanto spiegabile con l'involutione ed il deterioramento tissutale che caratterizzano il sistema vascolare con il procedere degli anni (perlomeno nelle popolazioni "civilizzate"), dobbiamo concludere che l'ipertensione sistolica isolata non è da considerarsi un fenomeno parafisiologico ma piuttosto, e più spesso di quanto non si creda, la conseguenza di errate abitudini di vita ed alimentari. Come tale rappresenta un fattore di rischio modificabile mediante interventi sullo stile di vita scorretto che ne è all'origine.

Dal punto di vista anatomico-patologico, i pazienti con ipertensione sistolica isolata presentano spesso una ridotta elasticità della parete arteriosa tanto dei vasi di conduttanza che di resistenza, conseguente ad accumulo di collagene e di calcio con progressivo ispessimento delle tonache intima e media. Alla perdita di elasticità della parete delle grosse arterie fa spesso seguito lo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra sino ad una vera e propria cardiopatia ipertensiva nelle fasi più avanzate; l'aumento delle resistenze periferiche è invece l'evento finale delle alterazioni strutturali delle arterie di più piccolo calibro, con ripercussioni a lungo termine negative su portata cardiaca, perfusione renale e attività reninica. L'aumento dell'impedenza da parte dei grossi vasi arteriosi porta a ripercussioni negative anche attraverso una sfavorevole riflessione dell'onda sfigmica. La ridotta elasticità parietale fa sì che, nei soggetti con ipertensione arteriosa sistolica isolata, l'onda di pressione raggiunga più rapidamente le arterie periferiche, ritornando precocemente al cuore; si genera una sorta di sommissione tra onde sistoliche e diastoliche, con conseguente aumento del picco pressorio sistolico e riduzione dell'ampiezza dell'onda dicrota. Al contrario, nell'adulto

normoteso la somma delle onde incidente e riflessa si colloca in diastole a determinare una pressione sistolica aortica più bassa delle arterie periferiche; in queste ultime invece l'onda riflessa va a situarsi in sistole, con conseguente incremento del picco pressorio sistolico. Ne conseguono valori periferici (ad esempio arteria brachiale) di pressione sistolica lievemente più elevati e di diastolica più bassi rispetto a quanto rilevabile in aorta. I farmaci vasodilatatori attivi proprio sulle piccole arterie devono probabilmente buona parte della loro efficacia nel ridurre la pressione sistolica proprio all'interferenza nel determinismo della riflessione precoce dell'onda sfigmica.

La ridotta distensibilità vasale, prevalente a livello dei vasi di conduttanza, sarebbe anche responsabile di una riduzione dei valori di pressione diastolica, ciò a produrre un più marcato incremento della pressione differenziale. Quest'ultima potrebbe rappresentare un fattore di rischio a sé stante per eventi cardiovascolari, anche se ciò non emerge ancora dalle recenti linee guida internazionali, in quanto i dati presenti in letteratura sono ritenuti ancora insufficienti¹. Addirittura, secondo alcuni autori il dato epidemiologico di valori ridotti di pressione diastolica nei pazienti con ipertensione arteriosa sistolica isolata sarebbe da interpretarsi con cautela, in quanto potenzialmente artificioso: i soggetti con livelli più elevati di pressione diastolica (oltre che sistolica) potrebbero in effetti andare incontro a morte nelle fasi più precoci della malattia, e la popolazione relativa essere in seguito meno rappresentata, anche se in letteratura non esistono dati certi a riguardo.

Diagnosi

Sia la diagnosi di ipertensione arteriosa sistolica che quella di ipertensione arteriosa sistolica isolata richiede estrema attenzione e rigore dal punto di vista metodologico; in particolare per quanto concerne l'ipertensione sistolica isolata, la stessa interpretazione dei lavori riportati in letteratura non può essere disgiunta dalla definizione e dall'iter diagnostico utilizzati.

Il primo dei problemi che si può presentare, soprattutto nel paziente anziano, è legato banalmente al metodo di misurazione non invasivo della pressione mediante gonfiaggio del manico intorno al braccio: una rigidità della parete arteriosa particolarmente spiccata può costringere all'applicazione di elevate pressioni di gonfiaggio per poter comprimere il vaso stesso, con conseguente sovrastima dei valori di pressione arteriosa.

Altro fattore in grado di influenzare in modo significativo i dati di prevalenza (soprattutto di ipertensione arteriosa sistolica isolata) è il numero di misurazioni effettuate che hanno condotto alla diagnosi. Tutti gli studi che riportano dati basati su misurazioni singole tendono in effetti alla sovrastima della reale incidenza e prevalenza, anche in termini di diversi punti percentuali. I soggetti anziani presentano in particolar modo dei valori

di pressione arteriosa estremamente variabili, e spesso fortemente influenzati da situazioni di labilità emotiva maggiormente diffuse in questa fascia di popolazione, soprattutto se di sesso femminile. Intendiamo riferirci alla cosiddetta "ipertensione da camice bianco", così di frequente riscontro nella pratica comune. Soprattutto se si ha il sospetto che il riscontro ripetuto ed in situazioni differenti di valori pressori elevati possa ricondursi invariabilmente ad attivazione emotiva, la monitorizzazione non invasiva della pressione nelle 24 ore (o più) risulta particolarmente utile per una corretta diagnosi e per l'eliminazione dei falsi positivi. Oltre ad eliminare eventuali sfavorevoli interazioni con il "camice bianco", il monitoraggio consente di valutare il comportamento della pressione proprio nel corso delle attività quotidiane del soggetto, fornendo utili indicazioni anche sulla reale indicazione al trattamento. In effetti è stato più volte segnalato che nei soggetti ipertesi i valori di pressione arteriosa rilevati con questo sistema sono meglio correlati ad una serie di parametri indicativi di danno d'organo, come l'ipertrofia ventricolare sinistra, ed inoltre consentono di identificare più correttamente i soggetti a minor rischio relativo di morbilità per patologie cardiovascolari. Il monitoraggio ambulatoriale nelle 24 ore è utile anche per lo studio di pazienti con apparente resistenza ai farmaci, con sintomi di ipotensione durante terapia antipertensiva, con ipertensione episodica e con disfunzione autonoma.

Ovviamente in ogni caso si impone una valutazione preventiva del soggetto, che deve mirare a identificare eventuali cause note di ipertensione, a stabilire la presenza o meno di danni d'organo a carico degli organi bersaglio e di malattia cardiovascolare stabilendo la gravità della malattia e l'eventuale risposta alla terapia; inoltre a verificare la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare o di malattie concomitanti che potrebbero concorrere a definire la prognosi e a guidare l'atteggiamento terapeutico. La raccolta attenta dell'anamnesi dovrà permettere quindi di stabilire l'intervallo di tempo intercorso dal primo riscontro di elevati valori tensivi, la storia eventuale di cardiopatia ischemica, vasculopatia cerebrale, patologie renali, diabete mellito, dislipidemia, gotta (da indagare anche a livello familiare), eventuali disfunzioni sessuali. È importante stabilire un quadro preciso dello stile di vita abituale: livelli di attività fisica svolta, tabagismo, dieta e consumo di alcool, variazioni ponderali recenti, uso di farmaci (importantissimo l'uso abituale di farmaci antinfiammatori non steroidei nella popolazione anziana), precedenti terapie antipertensive, fattori psico-sociali e ambientali. La misurazione della pressione deve essere effettuata in condizioni ideali, in clino e ortostatismo, ad entrambe le braccia. Estremamente utile lo studio del fundus oculi ed una valutazione neurologica globale; da valutare attentamente la regione del collo (giugulari, polsi e/o soffi carotidei, tiroide), ovviamente il cuore (indagine da correlare all'elettrocardiogramma) e la regione addominale (masse pulsanti, soffi periombelicali), con palpazio-

ne di tutti i polsi periferici stabilendone l'ampiezza e la a/simmetria. Tra gli esami di laboratorio sono un passaggio obbligato l'esame delle urine completo, e la valutazione dei livelli ematici di creatinina, glicemia basale, kaliemia e natremia, colesterolo totale e HDL.

Cenni di epidemiologia

Come accennato, l'ipertensione arteriosa sistolica isolata rappresenta una condizione clinica relativamente frequente nella popolazione con più di 60 anni, soprattutto di sesso femminile: le donne avrebbero in effetti una prevalenza di ipertensione arteriosa sistolica isolata superiore del 43% rispetto agli uomini². Prevalenza ed incidenza aumentano con l'aumentare dell'età: due studi effettuati ormai alcuni lustri or sono negli Stati Uniti³ riportano una prevalenza del 16% per età > 60 anni (15% nel sesso maschile e 25% per il sesso femminile), e del 2% per età < 60 anni; da precisare che si tratta di dati ricavati da unica misurazione in sede ambulatoriale. Staessen et al.² riportano una prevalenza del 9% per soggetti di 60 anni, che sale nei successivi 20 anni sino ad un picco del 23% (media di 5 misurazioni consecutive in occasione di due valutazioni distinte nel tempo). In studi precedenti, altri autori riportavano dati di prevalenza lievemente inferiore su popolazioni simili, rimarcando tuttavia l'influenza del metodo di diagnosi utilizzato (in particolare numero delle rilevazioni pressorie) e del cut-off della pressione diastolica (< 90 o < 95 mmHg)^{4,5}. Il gruppo di Sagie⁶ ha pubblicato i dati relativi ad 2767 persone appartenenti al Framingham Heart Study, di cui 351 affette da ipertensione sistolica isolata borderline (pressione sistolica compresa tra 140 e 159 mmHg con diastolica < 90 mmHg, media su due rilevazioni in tempi diversi). In effetti il lavoro è estremamente interessante in quanto presenta una fotografia nitida di una popolazione affetta da ipertensione, definendo oltre alla prevalenza di ipertensione sistolica isolata e ipertensione sistolica isolata borderline, anche quella di ipertensione diastolica e sisto-diastolica nelle diverse fasce di età (l'ipertensione sistolica isolata borderline è una sottocategoria di ipertensione sistolica isolata, introdotta quale entità clinica nel 1984, ed il cui ruolo è stato successivamente enfatizzato dall'OMS e dall'International Society of Hypertension⁷). Il tipo di ipertensione prevalentemente osservata nei soggetti ipertesi di età < 60 anni è l'ipertensione diastolica; la "fetta" di popolazione affetta da ipertensione diastolica si riduce progressivamente passando circa dall'80% nella fascia tra 30 e 39 anni a circa il 10% tra 70 e 79 anni. Parallelamente si rileva un incremento dell'ipertensione sistolica borderline: la prevalenza di ipertensione sistolica isolata borderline, stabile intorno al 4% nei soggetti di sesso maschile e 2% femminile con età compresa tra 30 e 45 anni, presenterebbe un drastico incremento sino a circa il 20% per età intorno ai 70 anni, limite oltre il quale l'ipertensione sistolica isolata diverrebbe invece il ti-

po di ipertensione prevalente. Al termine di un follow-up medio di 20 anni, l'80% dei soggetti con ipertensione sistolica isolata borderline (vs 45% dei non ipertesi) aveva sviluppato franca ipertensione arteriosa; l'ipertensione sistolica isolata borderline conferiva non solo un rischio più elevato di progressione verso l'ipertensione arteriosa sisto-diastolica, ma anche di sviluppare patologie cardiovascolari e di andare incontro a morte per patologia cardiovascolare indipendentemente dall'evoluzione verso l'ipertensione arteriosa conclamata. In effetti solo il 60% dei soggetti con eventi cardiovascolari avevano sviluppato ipertensione sisto-diastolica, mentre il rimanente 40% continuava a mostrare unicamente ipertensione sistolica isolata borderline. Nello studio di Saggie, l'ipertensione sisto-diastolica rappresenta una percentuale di minore rilievo, caratterizzata da una curva di crescita "a losanga", con bassa prevalenza tra i 30 e i 39 anni (4-5 punti percentuali nei maschi e circa 10 nelle femmine), netto incremento tra i 50 ed i 69 anni (circa 20% nei due sessi), e ulteriore progressiva riduzione sino alla fascia di età compresa tra 80 e 89 anni (tra il 5 e il 10%), in cui sono l'ipertensione sistolica isolata borderline e l'ipertensione sistolica isolata conclamata a giocare il ruolo preminente.

In ambito nazionale segnaliamo un attento lavoro epidemiologico effettuato nella Regione Veneto, promosso dalla stessa OMS, che ha interessato oltre 15 000 soggetti ipertesi con età compresa tra i 20 ed i 64 anni⁸. La percentuale di ipertensione sistolica isolata è risultata pari al 15%; il rischio coronarico stimato è risultato simile per le sottopopolazioni con ipertensione arteriosa sistolica isolata e ipertensione sisto-diastolica. Alterazioni elettrocardiografiche riferibili a ipertrofia ventricolare sinistra erano presenti nel 20% dei pazienti con ipertensione sistolica isolata, 18% di quelli con ipertensione sisto-diastolica e 15% con ipertensione diastolica isolata. La prevalenza di alterazioni ischemiche era più netta nei soggetti con ipertensione sistolica isolata (20%), rispetto a quelli con ipertensione sisto-diastolica (15%) e con ipertensione diastolica isolata (7%).

L'ipertensione arteriosa sistolica isolata quale fattore di rischio

L'incremento della pressione sistolica è sicuramente correlato ad aumentato rischio di sviluppare patologia coronarica, ictus e mortalità globale. I primi dati epidemiologici a riguardo risalgono agli anni '50, grazie ad un accurato lavoro di indagine da parte di alcune compagnie di assicurazione statunitensi, svolto su quasi 4 milioni di persone assicurate³. Lo studio dimostrava per l'appunto un incremento della mortalità per ogni causa per incrementi successivi della pressione sistolica, indipendentemente dai valori di pressione diastolica. L'effetto si distribuiva lungo tutta l'ampia fascia di età osservata (dai 15 ai 69 anni), tuttavia con dati analizzabili dal punto di vista statistico per valori sino ai 167

mmHg (campione insufficiente per valori superiori). Indagini successive confermarono questo riscontro, quantificando intorno al 51% l'incremento di mortalità per i soggetti con ipertensione sistolica isolata rispetto ai normotesi³. Lo US Hypertension, Detection and Follow-up Program riporta una mortalità del 17.6% in pazienti con ipertensione sistolica isolata (pressione sistolica • 160 mmHg, pressione diastolica • 90 mmHg), e del 7.5% nei normotesi (analisi corretta per età, razza e sesso), con un incremento di mortalità stimato pari all'1% per ogni aumento di pressione sistolica di 1 mmHg⁹. Nell'ambito del Multiple Risk Factor Intervention Trial, è stato monitorizzato per un periodo di 6 anni un gruppo di 360 000 soggetti di sesso maschile, con età compresa tra 35 e 57 anni, rilevando una prevalenza di ipertensione arteriosa sistolica isolata < 1% (in accordo con quanto detto in precedenza sulla distribuzione della patologia in base all'età). L'analisi multivariata della mortalità in base a valori crescenti di pressione sistolica, per determinate fasce di pressione diastolica e corretta per età, dimostrava una mortalità nettamente superiore per i soggetti con pressione sistolica > 160 mmHg vs pressione sistolica compresa tra 110 e 119 mmHg, indipendentemente dai valori di pressione diastolica (incremento di 2.6 volte nel sottogruppo con pressione diastolica compresa tra 75 e 79 mmHg e di 2.4 volte nel sottogruppo con pressione diastolica tra 80 e 84 mmHg)¹⁰.

Lo stesso studio Framingham ha posto in relazione l'ipertensione sistolica isolata con aumentata mortalità per patologie cardiovascolari, ed aumentato rischio di stroke non fatale e di infarto miocardico¹¹. Lo studio, prospettico ed esteso a poco più di 5000 persone seguite per 24 anni a cadenza biennale a partire dal 1948, ha permesso di rilevare un odds ratio per morte da patologie cardiovascolari nel gruppo con ipertensione sistolica isolata di 2.1 per gli uomini e 3.1 per le donne (ipertensione sistolica isolata vs valori di pressione arteriosa francamente < 140/95 mmHg).

I pazienti con età • 85 anni sono gli unici per cui il valore predittivo di eventi da parte di elevati valori di pressione arteriosa (sistolica o diastolica) rimane incerto. Paradossalmente, alcuni studi effettuati ne suggeriscono un effetto positivo¹². L'elevata prevalenza di patologie cardiache nella popolazione anziana, con associati ridotti valori di pressione arteriosa (ad esempio cardiopatia dilatativa, scompenso), potrebbe rendere ragione di questa apparente inversione di tendenza.

Cenni di terapia

Il National Institute of Health riporta una classificazione dei valori di pressione arteriosa nei soggetti con età > 18 anni, da utilizzare per la valutazione iniziale del paziente iperteso e in corso di terapia, per verificarne l'efficacia (Tab. I)¹; in base alla classificazione iniziale viene suggerito uno schema per il follow-up nel tempo, la

Tabella I. Classificazione della pressione arteriosa secondo il National Institute of Health, in soggetti adulti con et > 18 anni, non in trattamento antipertensivo e non affetti da malattie acute. Quando i valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) e pressione arteriosa diastolica (PAD) cadono in categorie diverse, la pressione arteriosa viene classificata nella categoria superiore. Per ipertensione sistolica isolata si intende la coesistenza di valori di pressione sistolica 140 mmHg con pressione diastolica < 90 mmHg, da integrare con i dati della tabella III.

Categoria	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Ottimale*	< 120	< 80
Normale	< 130	< 85
Normale-alta	130-139	85-89
Ipertensione**		
Grado 1 (lieve)	140-159	90-99
Sottogruppo borderline	140-149	90-94
Grado 2 (moderata)	160-179	100-109
Grado 3 (severa)	180	110
Ipertensione sistolica isolata	> 140	< 90
Sottogruppo borderline	140-149	< 90

* la presenza di significativa ipotensione richiede ovviamente una valutazione e interpretazione individualizzata; ** media di due o più rilevazioni effettuate in occasione di due o più visite successive alla prima valutazione del paziente. Da Linee guida nazionali e internazionali sulla prevenzione della cardiopatia ischemica¹, modificata.

stratificazione del rischio e l'atteggiamento terapeutico (Tabb. II-IV)¹. È sicuramente un esempio di approccio sistematico alla patologia ipertensiva, anche se per alcuni aspetti forse eccessivamente pragmatico, che tuttavia riportiamo come utile modello comportamentale a cui fare riferimento. Il principio di base è comunque rappresentato dalla possibilità e dalla necessità, una volta effettuata una diagnosi precisa che comprenda un'interpretazione eziopatogenetica dell'ipertensione, di intervenire per ridurre i valori di pressione arteriosa e di conseguenza anche il rischio di sviluppare complicanze in termini di malattie ed eventi cerebrovascolari e cardiovascolari. A monte di qualsiasi trattamento farmacologico si voglia intraprendere si deve porre senza dubbio una precisa opera di riconoscimento ed eliminazione delle abitudini di vita scorrette. In base alla situazione clinica si dovrà poi valutare l'opportunità di associare o meno un trattamento farmacologico.

Mentre per l'ipertensione sisto-diastolica l'effetto benefico della correzione dei valori tensivi è assodato da diversi anni, in particolare per la riduzione degli eventi cerebrovascolari¹³, solo nell'ultimo decennio si è riusciti a dimostrare anche le positive ripercussioni del trattamento farmacologico nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa sistolica isolata. In effetti gli studi svolti sino agli anni '80 non erano stati disegnati con l'obiettivo principale di valutare l'effetto della terapia sulla prognosi dell'ipertensione sistolica isolata, e quindi avevano dato sempre risultati inconcludenti. La pubblicazione del Systolic Hypertension in the Elderly Program

Tabella II. Raccomandazioni per il programma di follow-up in base ai valori iniziali di pressione arteriosa sistolica (PAS) e pressione arteriosa diastolica (PAD) nei soggetti adulti.

PAS* (mmHg)	PAD (mmHg)	Frequenza controlli successivi**
< 130	< 85	Ricontrollare dopo 2 anni
130-139	85-89	Ricontrollare dopo 1 anno***
140-159	90-99	Confermare entro 2 mesi***
160-179	100-109	Valutare/inviare ad un centro specialistico entro 1 mese
> 180	> 110	Valutare/inviare ad un centro specialistico immediatamente o entro 1 settimana, in base alla situazione clinica

* se la PAS e la PAD cadono in categorie diverse, seguire le raccomandazioni relative al periodo di controllo successivo del paziente più breve; ** la programmazione delle visite di controllo va modificata in base a eventuali informazioni su precedenti misurazioni della pressione, su fattori di rischio cardiovascolare o segni di danno a carico di organi bersaglio; *** incoraggiare le modificazioni dello stile di vita. Da Linee guida nazionali e internazionali sulla prevenzione della cardiopatia ischemica¹, modificata.

Tabella III. Componenti della stratificazione del rischio nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa (vedi tabella I).

Fattori di rischio maggiori

- Fumo
- Dislipidemia
- Diabete mellito
- Et > 60 anni
- Sesso (maschile, femminile post-menopausa)
- Familiarità positiva per patologie cardiovascolari: femmine < 65 anni, maschi < 55 anni

Danno ad organi bersaglio/segni clinici di malattia cardiovascolare

- Cardiopatie
 - Ipertrofia ventricolare sinistra
 - Angina/infarto miocardico progressivo
 - Progresso intervento di rivascolarizzazione coronarica
 - Insufficienza cardiaca
- Ictus cerebrali, attacchi ischemici transitori
- Nefropatia
- Vasculopatie periferiche
- Retinopatie

Da Linee guida nazionali e internazionali sulla prevenzione della cardiopatia ischemica¹, modificata.

(SHEP)¹³ nel 1991 ha rappresentato in effetti una svolta nella gestione del paziente con ipertensione sistolica isolata: circa 4700 persone, con età media 72 anni, e valori medi di pressione arteriosa di 170/77 mmHg, furono randomizzate a trattamento con clortalidone a cui veniva in seguito associato atenololo o, se questo non era tollerato, reserpina. Ad una riduzione della pressione sistolica compresa tra 11 e 14 mmHg e di pressione diastolica di 3-4 mmHg corrispondeva dopo un periodo di follow-up medio di 4.5 anni una riduzione del rischio di stroke pari al 36% (beneficio assoluto: 6 eventi ogni 1000 pazienti trattati). L'incidenza di infarto miocardico era

Tabella IV. Stratificazione del rischio e terapia. Le modificazioni dello stile di vita devono essere comunque sempre raccomandate in aggiunta all'eventuale terapia farmacologica.

Stadio PAS/PAD (mmHg)	Grado rischio A: non FR, non DO/MC	Grado rischio B: almeno 1 FR (tranne diabete), non DO/MC	Grado rischio C: DO/MC e/o diabete con/senza altri FR
Normale-alta (130-139/85-89)	Modificazioni dello stile di vita	Modificazioni dello stile di vita	Terapia farmacologica*
Stadio 1 (140-159/90-99)	Modificazioni dello stile di vita (max 12 mesi)	Modificazioni dello stile di vita (max 6 mesi)**	Terapia farmacologica
Stadio 2 e 3 (160/100)	Terapia farmacologica	Terapia farmacologica	Terapia farmacologica

DO = danno d'organo; FR = fattore di rischio; MC = segni clinici di malattia cardiovascolare; PAD = pressione arteriosa diastolica; PAS = pressione arteriosa sistolica. * per pazienti con insufficienza cardiaca, insufficienza renale o diabete mellito; ** per pazienti con più FR deve essere considerata sin dall'inizio la terapia farmacologica in aggiunta alle modificazioni dello stile di vita. Da Linee guida nazionali e internazionali sulla prevenzione della cardiopatia ischemica¹, modificata.

più bassa del 27% nel gruppo trattato, e la mortalità totale minore del 13%, a fronte di un lieve incremento (statisticamente non significativo) della mortalità per cause non cardiovascolari. Questi risultati, a prima vista forse non così drammatici, sono invece di grande rilievo se si tiene conto che nel corso dello studio si è realizzata un notevole crossover dal gruppo non trattato a quello trattato (44% dopo 5 anni), e che circa il 10% dei pazienti trattati avevano in seguito sospeso la terapia attiva. È interessante inoltre esaminare i dati sull'uso del clortalidone: alle dosi utilizzate (12.5 o 25 mg/die), non è stato rilevato incremento di aritmie ventricolari. Al contrario, analisi successive hanno rilevato un potente effetto protettivo dal rischio di scompenso cardiaco (riduzione pari all'80%!) nei pazienti con pregresso infarto miocardico. Ciò a smentire le perplessità espresse qualche anno prima dagli autori del Multiple Risk Factor Intervention Trial¹⁴ sui potenziali rischi negativi dei tiazidici.

A confermare i risultati del trial SHEP ricordiamo anche due studi svolti in Europa, lo studio svedese STOP-Hypertension¹⁵ e l'EWPH (European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly)¹⁶; quest'ultimo tuttavia riporta risultati parzialmente in contrasto con lo SHEP, non rilevando benefici significativi per la sottopopolazione trattata con età > 80 anni.

Dunque sia i diuretici tiazidici che i betabloccanti risultano efficaci in termini di riduzione di morbilità e mortalità in pazienti con ipertensione sistolica, anche se i primi sono particolarmente raccomandati per questa categoria di pazienti, soprattutto se in età avanzata e con problemi di scompenso cardiaco, dalle linee guida dell'OMS e dell'International Society of Hypertension¹. Sempre in questo ambito sono raccomandati anche i calcioantagonisti, in particolare a lunga emivita, grazie alla loro particolare efficacia nel ridurre proprio i valori di pressione sistolica (calcioantagonisti e ACE-inibitori riducono peraltro la velocità di trasmissione dell'onda sfigmica, le cui ripercussioni sui valori di pressione sistolica sono stati precedentemente discussi); la contemporanea presenza di angina pectoris costituisce ulteriore supporto all'uso di questa categoria di farmaci.

Nella popolazione maschile in età avanzata possono giocare inoltre un ruolo non trascurabile gli alfabloccanti, per la nota azione terapeutica nei confronti dei problemi di ritenzione urinaria nei pazienti con ipertrofia prostatica, patologia estremamente diffusa nell'anziano. A ciò si associa ovviamente una documentata efficacia antipertensiva. Ben documentata anche l'azione positiva degli ACE-inibitori, da tenere presente in caso di coesistenza di insufficienza cardiaca o comunque disfunzione ventricolare sinistra, e di nefropatia diabetica, per la ormai nota azione benefica sulla proteinuria. In alternativa (in genere in caso di tosse da ACE-inibitori, quando sia fortemente raccomandabile la scelta di questa categoria di farmaci), di recente sono stati introdotti nell'uso clinico gli inibitori dell'angiotensina II; ad una discreta efficacia nel ridurre la pressione per ora non fanno riscontro studi di ampio respiro che dimostrino una corrispondente riduzione di morbilità e mortalità per patologie cardiovascolari, soprattutto nei pazienti con scompenso cardiaco.

Infine, un breve cenno alle possibili ripercussioni sui valori di pressione diastolica da parte della terapia antipertensiva nei pazienti con ipertensione arteriosa sistolica isolata. Un'analisi retrospettiva dei pazienti appartenenti allo studio SHEP pubblicata di recente dal gruppo di Somes¹⁷ riporta, per il solo gruppo sottoposto a trattamento, un seppur lieve incremento del rischio di stroke (rischio relativo 1.14), coronaropatia (rischio relativo 1.08) e patologie cardiovascolari (rischio relativo 1.11) attentamente valutato dopo correzione per sesso, precedente uso di farmaci, storia di tabagismo, età, razza, anamnesi di pregresso stroke, infarto miocardico o diabete mellito. L'effetto è descritto come di tipo dose-risposta e limitato agli eventi cardiovascolari. Lo stesso studio HOT ha dimostrato che l'ottenimento di valori di pressione diastolica sempre minori (80 o 85 vs 90 mmHg) non contribuisce a migliorare la prognosi¹⁸; analisi successive hanno confermato inoltre che non vi sono differenze significative in quanto a rischio di eventi cardiovascolari per valori di pressione diastolica compresi tra 70 e 105 mmHg. I risultati di questi studi indicano l'opportunità di avviare ogni trattamento far-

macologico con prudenza, effettuando in particolare nei pazienti anziani e con ipertensione arteriosa sistolica isolata un'attenta titrazione della posologia dei farmaci utilizzati, in modo da raggiungere e non superare gli obiettivi preposti.

Riassunto

L'ipertensione arteriosa sisto-diastolica costituisce un fattore di rischio di primaria importanza per lo sviluppo di patologie cardiovascolari, e la riduzione dei valori di pressione arteriosa produce un effetto positivo in termini di minore morbilità e mortalità nei soggetti ipertesi. Negli ultimi anni si è sviluppato un interesse crescente verso l'ipertensione sistolica isolata, situazione caratterizzata per l'appunto da elevati valori di pressione sistolica (\square 140 mmHg) con diastolica nei limiti di norma ($<$ 90 mmHg). In effetti i limiti di pressione sistolica e diastolica usati per definire l'ipertensione sistolica isolata variano lievemente ma significativamente nei lavori presenti in letteratura; proprio dalla variabilità di questi valori, oltre che dall'accuratezza con cui vengono effettuate le misurazioni pressorie, deriva la variabilità dei dati disponibili su incidenza e prevalenza della patologia. Per quanto concerne la fase diagnostica, sembra che la monitorizzazione pressoria non invasiva nelle 24 ore possa offrire un valido ausilio nel descrivere l'andamento della pressione arteriosa durante l'espletamento delle attività quotidiane, al netto di influenze esterne soprattutto di tipo emozionale (ad esempio "ipertensione da camice bianco").

In soggetti con età $>$ 60 anni il tipo di ipertensione più diffuso è l'ipertensione sistolica isolata borderline (pressione sistolica compresa tra 140 e 159 mmHg, pressione diastolica $<$ 90 mmHg); l'80% di questi pazienti è destinato a sviluppare ipertensione arteriosa stabile nel corso dei successivi 20 anni di vita. In realtà l'osservazione che coerentemente con l'età si verifica un incremento dei valori di pressione sistolica e diastolica è da considerarsi tipico delle popolazioni del mondo occidentale e "civilizzato", mentre altre popolazioni con abitudini di vita differenti (livelli di attività fisica superiori e protratti nel tempo, minore consumo di cloruro di sodio con la dieta) non mostrano questa tendenza; è quindi verosimile che il dato sia da correlarsi a fattori microambientali piuttosto che a caratteristiche genetiche come inizialmente prospettato.

Il trattamento farmacologico dell'ipertensione sistolica isolata conduce ad una significativa riduzione del rischio di stroke e di patologie ed eventi cardiovascolari. In base ai dati presenti in letteratura non è possibile identificare la terapia ideale per l'ipertensione sistolica isolata; la scelta del tipo e della dose del farmaco deve essere quindi attentamente valutata e personalizzata in base alle caratteristiche del paziente da trattare.

Parole chiave: Ipertensione arteriosa; Ipertensione sistolica isolata; Pressione arteriosa.

Bibliografia

1. Linee guida nazionali e internazionali sulla prevenzione della cardiopatia ischemica. II Conferenza Nazionale sulla Prevenzione della Cardiopatia Ischemica. Torino: CSE, 1999: 235-77.
2. Staessen J, Amery A, Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1990; 8: 393-405.
3. Silagy CA, McNeil JJ. Epidemiologic aspects of isolated systolic hypertension and implications for future research. *Am J Cardiol* 1992; 69: 213-8.
4. Colandrea MA, Friedman GD, Nichaman MZ, Lynd CN. Systolic hypertension in the elderly. An epidemiologic assessment. *Circulation* 1970; 41: 239-45.
5. Curb JD, Borhani NO, Entwisle G, et al. Isolated systolic hypertension in 14 communities. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 363-70.
6. Sagie A, Larson MG, Levy D. The natural history of borderline isolated systolic hypertension. *N Engl J Med* 1993; 329: 1912-7.
7. 1993 Guidelines for the Management of Mild Hypertension. Memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *Hypertension* 1993; 22: 392-403.
8. Ambrosio GB, Zamboni S, Pilotto L, Dal Palù C. Isolated systolic hypertension in the community. Data from a population survey and hypertension register in Northern Italy. *Clin Exp Hypertens A* 1982; 4: 1133-50.
9. Hypertension, Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Four year findings of the Hypertension, Detection and Follow-up Program. *JAMA* 1979; 242: 2562-71.
10. Rutan GH, Kuller LH, Neaton JD, et al. Mortality associated with diastolic blood pressure and isolated systolic hypertension among men screened for Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1988; 77: 504-14.
11. Vokonas PS, Kannel WB, Cupples LA. Epidemiology and the risk of hypertension in the elderly: the Framingham study. *Hypertension* 1988; 6: S3-S9.
12. Mattila K, Haavisto M, Rajala J, Heikinheimo R. Blood pressure and four year survival in the very old. *BMJ* 1988; 296: 887-9.
13. SHEP Cooperative 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.
14. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Baseline resting electrocardiographic abnormalities, antihypertensive treatment, and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1-15.
15. Ekborn T, Dahlof B, Hansson L, et al. Antihypertensive efficacy and side effects of three beta-blockers and a diuretic in elderly hypertensives: a report from the STOP-Hypertension study. *J Hypertens* 1992; 10: 1525-30.
16. Fletcher A, Amery A, Birkenhager W, et al. Risks and benefits in the trial of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *J Hypertens* 1991; 9: 225-30.
17. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2004-9.
18. 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.