

Paziente con ipertensione arteriosa sistolica isolata: caso clinico

Riscontrabile in tutte le fasce di età, l'ipertensione arteriosa sistolica isolata è in realtà una condizione clinica più frequente nell'anziano. Attualmente sono disponibili solide evidenze che dimostrano un significativo beneficio associato al suo trattamento, dove l'approccio più razionale è bene che preveda associazioni di antipertensivi: una combinazione Ace-inibitore e calcioantagonista comporta un effetto additivo ed è ben tollerato

Enrico Agabiti Rosei

*Direttore Clinica Medica Generale
Università di Brescia-Spedali Civili
Azienda Spedali Civili di Brescia*

Massimo Salvetti

*Clinica Medica Università
di Brescia-Spedali Civili
Azienda Spedali Civili di Brescia*

► Anamnesi

La paziente è una donna di 67 anni, ex impiegata di banca ora in pensione, ipertesa da circa 10 anni. Ha fumato per un breve periodo (10 sigarette al giorno per 5 anni), ha avuto due gravidanze non complicate. Riferisce familiarità per ipertensione arteriosa (la madre ed una sorella sono ipertese da anni), non vi è familiarità per eventi cardiovascolari. Non ha mai sofferto di patologie di rilievo in passato, fatta eccezione per una isterectomia totale per miomi all'età di 48 anni. Al momento del riscontro di ipertensione arteriosa aveva eseguito alcuni esami ematochimici volti a valutare il coinvolgimento renale (creatininemia, esame urine), e il profilo metabolico (glicemia, uricemia, assetto lipidico) e un elettrocardiogramma, riferiti tutti "normali". Dopo un periodo di osservazione di alcuni mesi il medico curante aveva iniziato terapia con enalapril 20 mg/die. La paziente aveva proseguito il trattamento senza lamentare sintomi o effetti collaterali, ma due anni fa, in seguito al riscontro di valori di pressione arteriosa domiciliare non controllati (160/80 mmHg in media) il medico aveva ripetuto gli esami ematochimici, che avevano evidenziato alterata glicemia a digiuno, e introdotto clonidina transdermica. La paziente si sottopone a visita perché da quando assume clonidina avverte lieve sonnolenza e sec-

chezza delle fauci, ed ha compreso, leggendo foglietto illustrativo dei farmaci, che tali sintomi potrebbero essere legati alla terapia in atto, ma, d'altro canto, apprezza la somministrazione transdermica della clonidina che consente di "evitare l'assunzione di molte compresse". Ritiene "soddisfacente" il controllo della pressione arteriosa: infatti riferisce di effettuare misurazioni con apparecchio elettronico automatico da braccio, e di rilevare valori di pressione arteriosa diastolica costantemente inferiori agli 80 mmHg. I valori di pressione arteriosa sistolica sono invece costantemente pari o superiori a 150 mmHg, ma non attribuisce importanza al riscontro affermando che "un piccolo aumento della pressione arteriosa massima è normale alla mia età".

► Esame obiettivo

Al momento della visita la paziente è asintomatica ed eupnoica, è evidenziabile sovrappeso corporeo (154 cm, 67.8 kg, IMC 28.6) con accumulo di adipe prevalentemente centrale (circonferenza addominale 103 cm).

I valori di pressione arteriosa sono pari a 152/78 mmHg, la frequenza cardiaca è di 60 battiti al minuto; non ipotensione ortostatica. È rilevabile un soffio sistolico puntale di intensità 2/6, irradiato in direzione dell'ascella. Non sono rilevabili soffi addominali. Non stasi polmonare né edemi declivi.

► **Approfondimento diagnostico**

• *Indagini strumentali*

La paziente viene sottoposta ad elettrocardiogramma, che risulta nei limiti di normalità e ad ecocardiogramma che evidenzia ipertrofia concentrica di lieve entità (indice di massa ventricolare sinistra 51 gr/m^{2.7}, spessore parietale relativo 0.45), conservata funzione sistolica ed alterato rilasciamento del ventricolo sinistro e lieve aumento della volumetria atriale (33 mL/m²). Un ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici evidenzia la presenza di ispessimento miointimale diffuso e piccole placche marginali, iperecogene con superficie liscia sulle pareti delle biforcazioni carotidiche, in assenza di stenosi. Viene anche misurata la velocità dell'onda di polso carotido-femorale ("PWV"), indice ampiamente accettato di rigidità aortica ⁽¹⁾, che risulta pari a 12.2 m/sec (valore di riferimento < 10 m/sec).

• *Esami ematochimici*

Viene prescritto un controllo di esami di laboratorio (ultimo controllo più di due anni fa): creatinina, potassio, glucosio, colesterolo totale ed HDL, trigliceridi, emocromo, TSH, esame delle urine, rapporto albumina/creatinina urinario e, visto il peggioramento riscontrato di alterata glicemia a digiuno, il dosaggio dell'emoglobina glicata.

► **Indicazioni terapeutiche**

In attesa dell'esecuzione degli esami ematochimici vengono discussi i risultati delle indagini effettuate, illustrando alla paziente il significativo aumento del rischio cardiovascolare in presenza di una elevazione dei valori di pres-

sione arteriosa, sia sistolica che diastolica. Nel colloquio con la paziente si sottolinea l'importanza della corretta modalità per l'automisurazione della pressione arteriosa domiciliare e si ricorda che i limiti di riferimento per questo tipo di misurazione sono pari a 135/85 mmHg ⁽¹⁾.

La paziente, che ha smesso di fumare molti anni fa, non sembra attribuire adeguata importanza ad altri aspetti relativi allo stile di vita quali la dieta, l'attività motoria ed il raggiungimento di un peso corporeo ottimale. Viene perciò sottolineata l'importanza dello stile di vita incoraggiandola a modificare la dieta, limitando l'introito sodico ed aumentando l'assunzione di vegetali, e ad impegnarsi a svolgere attività fisica aerobica della durata di 30-40 minuti per almeno 4 giorni alla settimana.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica viene modificato lo schema terapeutico passando all'associazione preconstituita enalapril 20 mg/lercanidipina 10 mg, sospendendo la somministrazione di clonidina.

► **Visita di controllo**

La paziente viene sottoposta a visita di controllo a un mese per valutazione degli esami ematochimici prescritti e verifica dell'effetto delle modifiche apportate allo schema terapeutico. La paziente ha notato la scomparsa della secchezza delle fauci e un significativo miglioramento della sonnolenza ed il senso di benessere è globalmente migliorato; inoltre afferma di apprezzare il fatto che questi risultati sono stati ottenuti senza aumentare il numero di compresse assunte quotidianamente.

Gli esami ematochimici mostrano: creatininemia 0.9 mg/dl (clearance Cockcroft Gault 65 ml/min), glicemia 112 mg/dl, emoglobina glicata 5.8%, trigliceridemia 140 mg/dL, colesterolo LDL 110 mg/dl, colesterolo HDL 48 mg/dl, rapporto albumina/creatinina urinario 28 mg/gr; nella norma i restanti esami.

L'esame obiettivo è sostanzialmente invariato (eccetto un calo di peso di 1 kg) e i valori di pressione arteriosa sono oggi pari a 138/72 mmHg in posizione seduta (non ipotensione ortostatica), la frequenza cardiaca è 72 b/min.

La paziente riferisce valori di pressione domiciliare di circa 130/70 mmHg.

► **Indicazioni terapeutiche**

Viene confermata la terapia con la combinazione fissa enalapril/lercanidipina, dimostratasi efficace e ben tollerata, e vengono reiterate le raccomandazioni riguardanti lo stile di vita. La paziente infatti ha iniziato a svolgere attività fisica, ma solo due giorni alla settimana e per di più concentrati nel fine settimana. Si insiste per una attività di intensità moderata ma frequente, senza intervalli di più giorni di inattività.

Vengono raccomandati controlli clinici dal medico di medicina generale per confermare il buon controllo pressorio. Viene programmata l'esecuzione, fra circa un anno, di esami ematochimici, di dosaggio della microalbuminuria, ECG ed ecocardiogramma per rivalutare il profilo metabolico e l'evoluzione della albuminuria (basalmente ai limiti superiori della norma), e delle alterazioni riscontrate all'ecocardiogramma.

► Visita di controllo ad un anno

La paziente viene sottoposta a visita di controllo ad un anno; è asintomatica e riferisce un buon controllo della pressione arteriosa a domicilio (valori pari a 130/70 mmHg) e nello studio del medico. L'esame obiettivo è sostanzialmente invariato (eccetto un ulteriore calo di peso di 1 kg) ed i valori di pressione arteriosa clinica sono oggi pari a 136/72 mmHg. Gli esami ematochimici sono sostanzialmente invariati, la microalbuminuria si è ridotta a 18 mg/gr e l'ecocardiogramma mostra una riduzione della massa ventricolare sinistra con normalizzazione della geometria ($44 \text{ gr/m}^{2.7}$, spessore parietale relativo 0.41). La velocità dell'onda di polso si è ridotta a 9.8 m/sec. Viene prescritta la prosecuzione della terapia farmacologica in atto rafforzando le raccomandazioni riguardanti lo stile di vita, insistendo in particolare sulla necessità di un ulteriore calo ponderale.

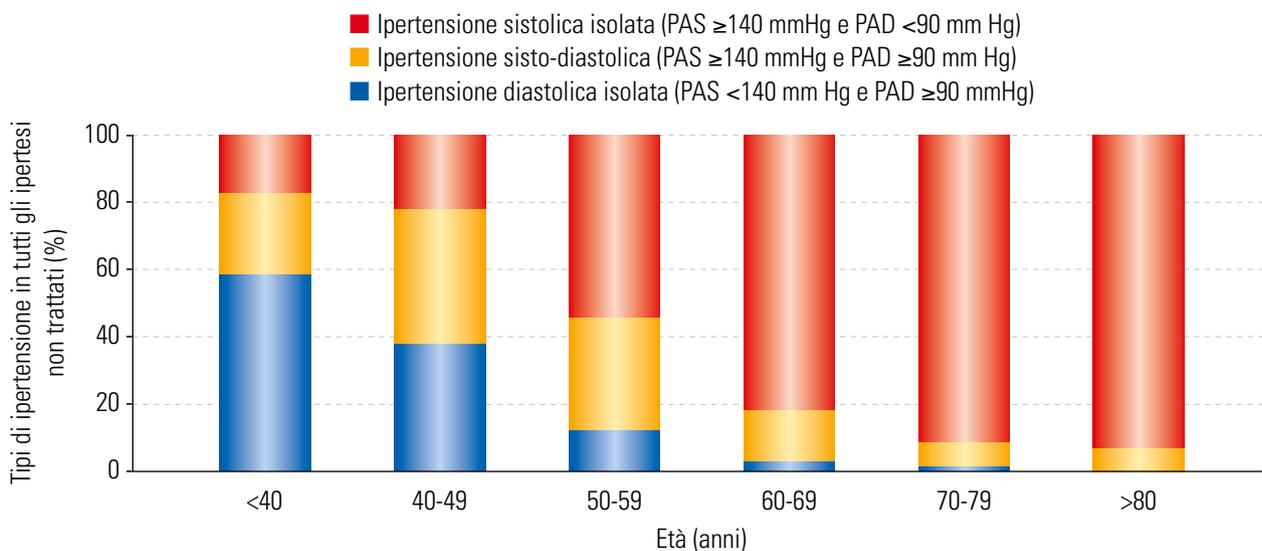
► Discussione

Il caso descritto si presta ad alcune considerazioni riguardanti aspetti di comune riscontro nella pratica clinica. La paziente è affetta da ipertensione arteriosa sistolica isolata, condizione caratterizzata da elevazione della pressione arteriosa sistolica ($\geq 140 \text{ mmHg}$) e valori entro i limiti di pressione arteriosa diastolica ($\leq 90 \text{ mmHg}$)^(1,2). Si tratta di una forma di ipertensione riscontrabile in tutte le fasce di età, ma assai più frequente negli anziani. Il progressivo irrigidimento delle arterie di grosso calibro associato all'invecchiamento fa sì che nella popolazione generale si assista ad un continuo aumento della pressione arteriosa sistolica con il passare degli anni, laddove invece la pressione diastolica rimane costante o si riduce dopo i 50 anni. Per questo motivo l'ipertensione sistolica isolata rappresenta il fenotipo più frequentemente riscontrabile dopo i 50 anni

di età (Figura 1)⁽³⁾ e l'impatto epidemiologico è ben evidente se si considera che tre quarti degli ipertesi hanno più di 50 anni. I dati dello studio di Framingham hanno evidenziato che i soggetti che raggiungono i 65 anni di età hanno il 95% di probabilità di sviluppare ipertensione arteriosa nel corso della vita, e che si tratterà quasi esclusivamente di ipertensione sistolica isolata. Il già descritto irrigidimento arterioso che caratterizza l'ipertensione sistolica isolata comporta un aumento della pressione differenziale, con conseguente riduzione della pressione di perfusione coronarica, ed un parallelo aumento del post-carico imposto al ventricolo sinistro che favorisce lo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra ed aumento del rapporto spessore di parete/raggio (rimodellamento concentrico). Queste alterazioni possono dunque favorire la comparsa di ischemia subendocardica e di disfunzio-

Figura 1

Distribuzione dei vari tipi di ipertensione in relazione all'età nella popolazione dello studio NHANES III



Franklin SS et al. Hypertension 2001; 37: 869-874

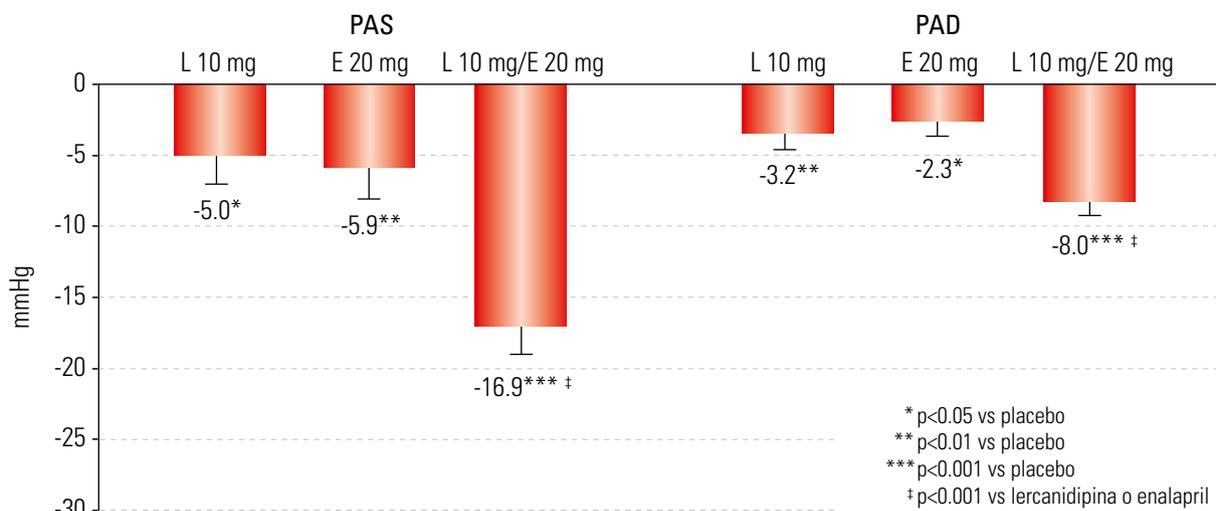
ne diastolica ventricolare sinistra, che possono sommarsi agli effetti deleteri sulle pareti vascolari indotte dall'aumento dello stress pulsatile a carico della parete vasale, favorendo in ultima analisi la comparsa di complicanze cardiovascolari. È stato infatti dimostrato che l'ipertensione sistolica isolata dell'anziano si associa ad un significativo aumento del rischio di eventi coronarici, scompenso cardiaco, ictus cerebrale (sia ischemico che emorragico), demenza, insufficienza renale. È interessante osservare che nell'anziano la pressione differenziale è spesso risultata più strettamente legata alla comparsa di eventi cardiovascolari rispetto alla pressione sistolica o diastolica. Attualmente sono disponibili solide evidenze che dimostrano un *significativo beneficio associato al trattamento dell'ipertensione sistolica isolata dell'anziano*. I risultati dello studio SHEP (*Systolic Hypertension in*

the Elderly Program)⁽⁴⁾, ottenuti in pazienti ultrasessantenni trattati con un diuretico, avevano dimostrato una riduzione assai significativa dell'incidenza di ictus cerebrale (-36%), eventi coronarici (-27%) e scompenso cardiaco (-55%). Successivi studi⁽⁵⁻⁷⁾ nei quali sono stati arruolati pazienti anziani con ipertensione sistolica isolata (*European Trial in Systolic Hypertension*, *Systolic Hypertension in China*) hanno evidenziato un simile effetto positivo associato con il trattamento con calcioantagonisti diidropiridinici. Non vi è dunque alcun dubbio riguardo l'utilità del trattamento antipertensivo in questi pazienti, e le classi farmacologiche per le quali disponiamo di evidenze più solide includono dunque calcioantagonisti e diuretici. In questa paziente la scelta è ricaduta su una *terapia di combinazione*, spesso necessaria per raggiungere l'obiettivo pressorio desiderato: un approccio razionale deve prevedere la

scelta di molecole in grado di potenziarsi reciprocamente nell'effetto antipertensivo e di compensare vicendevolmente gli effetti avversi metabolici o clinici. La terapia con ACE-inibitore, ben tollerata dalla paziente e particolarmente appropriata, anche in considerazione della presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e di valori *borderline* di albuminuria, è stata integrata mediante l'aggiunta di un calcioantagonista diidropiridinico, lercanidipina. La scelta del calcioantagonista in questo caso è supportata da una serie di elementi: innanzitutto, come ricordato, esistono solidi dati prognostici associati all'impiego di questa classe di farmaci nell'ipertensione sistolica isolata. Inoltre la combinazione ACE-inibitore + calcioantagonista si traduce in uno spiccato effetto additivo sui valori pressori⁽⁸⁾ (*Figura 2*) ed offre vantaggi significativi in termini di tollerabilità ed effetti collaterali: il bloc-

Figura 2

Variazione della pressione arteriosa misurata in ambulatorio durante trattamento con lercanidipina, enalapril e loro associazione



Mod. da Puig JG et al. J Hum Hypertens 2007; 21: 917-24



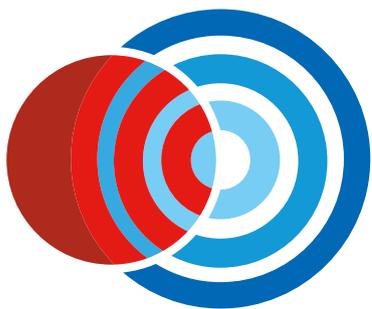
co del sistema renina-angiotensina esercita un'azione positiva sull'edema da calcioantagonista (già poco frequente con la molecola prescritta a questa paziente, lercanidipina) ed inoltre la combinazione ACE-inibitore + calcioantagonista offre indiscussi vantaggi dal punto di vista metabolico rispetto all'associazione con un diuretico particolarmente apprezzabili in questa paziente. È interessante osservare che nello studio ACCOMPLISH⁽⁷⁾, in pazienti con caratteristiche simili a quelle di questa paziente (età media dei pazienti inclusi 68 anni, BMI medio 31, 60% diabetici), il trattamento con ACE-inibitore + calcioantagonista si è associato ad un significativo vantaggio in termini di ridotta incidenza di eventi cardiovascolari rispetto a quello con ACE-inibitore + diuretico. Infine è opportuno un breve commento sulla scelta di un'associazione fissa di farmaci. La possibilità di somministrare due molecole con l'assunzione di una sola compressa non solo

è vista con particolare favore da parte dei pazienti, come nel caso descritto, ma è suggerita anche dalle Linee Guida internazionali^(1,9), e si traduce in un significativo incremento dell'aderenza al trattamento e anche in un significativo contenimento dei costi⁽¹⁰⁾. La favorevole evoluzione del danno d'organo preclinico osservata in questa paziente (microalbuminuria, rigidità aortica, ipertrofia ventricolare sinistra) costituisce un'ulteriore conferma del buon controllo della pressione arteriosa. È importante rilevare che è stato chiaramente dimostrato che la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra durante trattamento antipertensivo si associa ad una prognosi migliore; l'evoluzione favorevole della microalbuminuria sembra anch'essa prognosticamente rilevante. Per quanto riguarda la velocità dell'ondata di polso, al momento attuale vi sono evidenze chiare a supporto dell'utilizzo di questa forma di danno d'organo per la stratificazione

del rischio cardiovascolare globale, mentre sono necessari ulteriori studi che dimostrino il potere predittivo della sua evoluzione nel tempo.

Bibliografia

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013, 31:1281-1357.
2. Chobanian AV. Clinical practice. Isolated systolic hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2007; 357: 789-96.
3. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, et al. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US Hypertensives - Analysis based on NHANES III. *Hypertension* 2001; 37: 869-874.
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. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
6. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, et al. Comparison of active treatment and placebo in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1823-9.
7. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.
8. Puig JC, Calvo C, Luurila O, et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 917-24.
9. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58.
10. Sherrill B, Halpern M, Khan S. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J Clin Hypertens* 2011; 13: 898-909.



ZaniPRIL
enalapril maleato/lercanidipina cloridrato



RECORDATI