

Paziente anziana ipertesa e ad alto rischio cardiovascolare

L'ipertensione arteriosa è condizione molto frequente negli anziani, dove si accompagna a fattori di rischio addizionali; le evidenze delle letterature confermano che il suo trattamento rappresenta un importante strumento di prevenzione in età geriatrica, che può essere efficacemente affidato alle associazioni precostituite

Giovambattista Desideri

*Cattedra di Geriatria
Università degli Studi dell'Aquila*

La signora Teresa di 73 anni, pensionata (ex impiegata di una compagnia assicuratrice), giunge alla nostra attenzione riferendo una sintomatologia caratterizzata da dispnea per sforzi di moderata intensità (2 rampe di scale) che la signora mette in relazione soprattutto al recente aumento del peso corporeo (circa 5 chilogrammi nel corso degli ultimi mesi). La signora Teresa è affetta da ipertensione da circa 15 anni, inizialmente trattata con un'associazione precostituita di amiloride (5 mg) ed idroclorotiazide (50 mg) e più recentemente, da circa 5 anni, con un ACE-inibitore (enalapril 10 mg al mattino) - assunto invero in modo discontinuo - con un controllo della pressione arteriosa non soddisfacente (porta in visione i valori di pressione arteriosa rilevati in quattro diverse occasioni nel corso degli ultimi mesi con una media dei valori pari a circa 166/92 mmHg). La signora Teresa, coniugata e madre di due figlie di 46 e 49 anni, riferisce una storia familiare positiva per cardiopatia ischemica (padre deceduto a 55 anni per infarto miocardico), ipertensione arteriosa e diabete mellito (sorella).

► Valutazione clinica e strumentale

L'esame obiettivo evidenzia una moderata eccedenza ponderale (body mass index: 29 kg/m², cir-

conferenza vita 100 cm) e la presenza di epatomegalia (margine epatico arrotondato, debordante di due dita trasverse dall'arcata costale). La pressione arteriosa misurata da seduta è pari a 162/94 mmHg (media di tre misurazioni). A livello cardiaco si apprezza un rinforzo del secondo tono e la presenza di soffio olosistolico di intensità 2/6 sul focolaio aortico. I polsi periferici sono presenti bilateralmente, isosfigmici. A livello della carotide destra si apprezza un soffio sistolico. La valutazione di base delle funzioni cognitive mediante Mini Mental State Examination (MMSE) non evidenzia segni di disfunzione cognitiva (score corretto per età e scolarità pari a 30). Gli esami di laboratorio non evidenziano alterazioni degne di nota, ove si eccettui il riscontro di ridotti livelli di colesterolo HDL (36 mg/dL; valori normali nella donna ≥ 46 mg/dL), un lieve aumento della creatininemia (1.3 mg/dL, valori normali nella donna < 1.2 mg/dL) con un filtrato glomerulare stimato pari a 45 mL/min/m², una glicemia pari a 106 mg/dL (valori normali < 100 mg/dL), e la presenza di microalbuminuria (escrezione urinaria di albumina nelle 24 ore pari a 160 mg, valori da 30-300 mg indicano microalbuminuria). Un elettrocardiogramma effettuato due mesi prima evidenzia un ritmo sinusale, con una frequenza di 72 bpm, e una deviazione a sinistra dell'asse elettrico.

► Inquadramento clinico in itinere

Le informazioni cliniche e strumentali acquisite fino a questo momento consentono di definire per la paziente un profilo di rischio elevato. La presenza di ipertensione arteriosa di grado 2 si inserisce, infatti, nell'ambito di un quadro di sindrome metabolica testimoniata dalla concomitante presenza di ridotti valori di colesterolo HDL e di un aumento della circonferenza vita (nella donna considerata normale se <88 cm). La signora presenta, inoltre, un lieve aumento della creatinemia e microalbuminuria, elementi che configurano la presenza di danno d'organo renale subclinico.

Nel corso della valutazione clinica si ritiene opportuno effettuare una valutazione di base delle funzioni cognitive, in quanto l'ipertensione arteriosa e, più in generale, i fattori di rischio cardiovascolare espongono ad un aumentato rischio di sviluppare deterioramento cognitivo e demenza, sia di tipo vascolare che di tipo Alzheimer. Le linee guida dell'ipertensione consigliano di esplorare routinariamente le funzioni cognitive nell'iperteso anziano - il MMSE è un test utile allo scopo per la semplicità esecutiva e la buona sensibilità e specificità - al fine di cogliere precocemente un eventuale deficit cognitivo iniziale. L'ottimizzazione del controllo dell'ipertensione e degli altri fattori di rischio cardiovascolare eventualmente associati, infatti, ha in sé tutte le potenzialità per prevenire la comparsa e rallentare la progressione del declino cognitivo nell'anziano. Considerando la limitata efficacia dei farmaci attualmente disponibili nel frenare l'iter evolutivo del danno cognitivo nell'età senile, appare evidente come l'ottimale controllo dei fattori

di rischio cardiovascolare si configurino come l'unico strumento terapeutico in cui poter ragionevolmente riporre le nostre speranze di arginare la diffusione epidemica della demenza prevista per gli anni a venire a causa del progressivo invecchiamento della popolazione.

Al fine di una più completa definizione del quadro clinico si decide di prescrivere ulteriori approfondimenti strumentali motivati dal riscontro di un soffio carotideo a destra e dall'evidenza elettrocardiografica di deviazione assiale sinistra, possibile espressione di ipertrofia ventricolare. Vengono richiesti un esame ecocardiografico e un ecodoppler dei vasi epiaortici. Considerato il profilo di rischio cardiovascolare elevato si decide di ottimizzare da subito il controllo della pressione arteriosa consigliando di aumentare la dose di enalapril a 20 mg/die. La presenza di un quadro dismetabolico, infatti, suggerisce l'opportunità di prevedere un trattamento con un farmaco attivo sul sistema renina-angiotensina. Vengono, inoltre, fornite tutte le raccomandazioni su uno stile di vita adeguato che preveda la riduzione dell'introito salino e calorico ed una attività fisica regolare, prima discusse con la paziente e quindi consegnate alla stessa in un breve testo scritto. La paziente viene invitata a tornare a visita di controllo dopo 3 mesi.

► Prima visita di follow-up

La signora ha seguito scrupolosamente le indicazioni come testimoniato dal fatto che è riuscita finalmente a perdere 3.5 chilogrammi di peso. La pressione arteriosa è diminuita, ma ancora non adeguatamente controllata (156/90 mmHg). L'esame ecocardiografico che ha

effettuato evidenzia un "pattern di riempimento da alterato rilasciamento, ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro di grado medio (la massa ventricolare sinistra indicizzata risulta pari a 127 g/m²), sclerosi dell'apparato valvolare aortico e della radice aortica, dimensioni cavitari nei limiti della norma, frazione di eiezione conservata (58%)". L'esame ecodoppler dei vasi epiaortici dimostra la presenza di "ispessimento medio-intimale dell'arteria carotide comune, bilateralmente, e di una placca ateromasica in sede bulbare destra, estesa alla carotide interna, realizzante una stenosi del 35%". La precisa caratterizzazione del danno d'organo rappresenta un aspetto di notevole rilevanza clinica nella gestione del paziente iperteso in quanto rappresenta uno degli snodi decisionali più importanti ai fini dell'impostazione della terapia più adeguata. La presenza di un controllo pressorio ancora non ottimale suggerisce l'opportunità di implementare la terapia farmacologica aggiungendo un calcioantagonista diidropiridinico (lercanidipina 10 mg) al trattamento già in corso con enalapril, orientando la scelta su un'associazione preconstituita al fine di aumentare l'aderenza al trattamento. La presenza di un profilo di rischio cardiovascolare elevato e di una placca ateromasica carotidea ha indotto, inoltre, a prescrivere alla paziente aspirina a basse dosi (100 mg dopo pranzo) in linea con quanto suggerito dalle raccomandazioni internazionali per l'ipertensione.

► Considerazioni in itinere: la terapia di combinazione

La terapia di combinazione rappresenta uno strumento prezioso per il clinico per controllare al meglio i

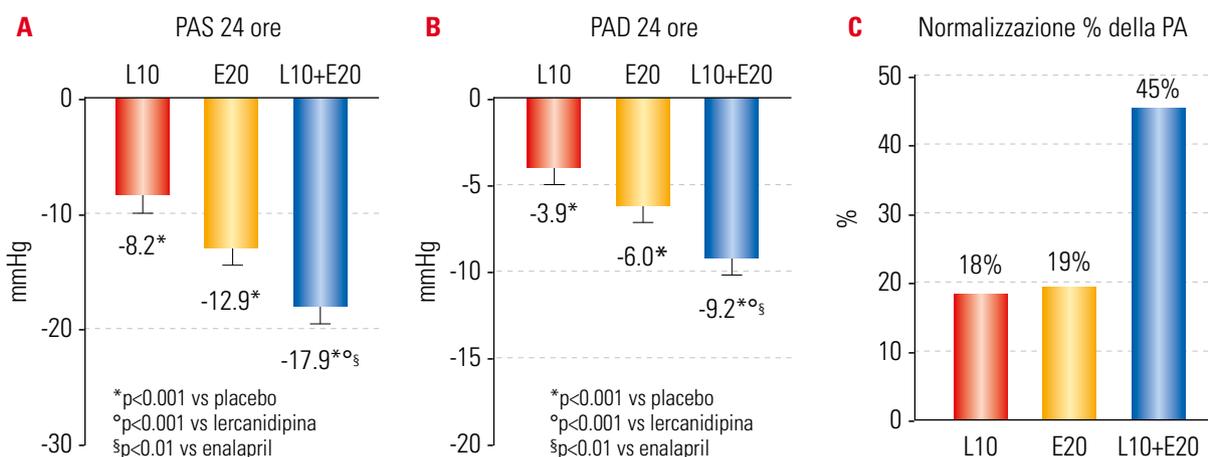
livelli di pressione arteriosa. Nella maggior parte dei casi è necessario utilizzare due o più farmaci per raggiungere un controllo pressorio soddisfacente, soprattutto in alcune categorie di pazienti quali i diabetici o gli anziani. Per questo motivo le linee guida sull'ipertensione arteriosa opportunamente incoraggiano l'uso della terapia di combinazione nel paziente iperteso, anche come primo approccio terapeutico, soprattutto nei casi in cui il paziente presenti un profilo di rischio cardiovascolare elevato o molto elevato o sia necessario ottenere riduzioni pressorie particolarmente ambiziose. La combinazione di due farmaci consente, infatti, di ottenere un decremento pressorio più rapido e più consistente rispetto a quello che si può ottenere aumentando la dose di un singolo farmaco. L'uso di dosaggi ridotti dei singoli farmaci in associazione consente, inoltre, di ridurre il rischio di reazioni indesiderate che nella maggior parte dei casi

sono dose-dipendenti. La decisione di utilizzare l'associazione enalapril/lercanidipina in questa paziente deriva dalla documentata efficacia di questa combinazione nel ridurre la pressione arteriosa nell'anziano (figura 1). Le evidenze della letteratura scientifica, inoltre, suggeriscono che la combinazione ACE-inibitore+calcioantagonista sia in grado di fornire una protezione cardiovascolare che va oltre la riduzione della pressione arteriosa. Nello studio Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH), per esempio, la terapia di combinazione ACE-inibitore+calcioantagonista è risultata più efficace della combinazione ACE-inibitore+diuretico tiazidico nel ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare, a parità di riduzione dei valori pressori. In linea con queste evidenze un'analisi post-hoc dello studio EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in patients with stable

coronary Artery disease (EUROPA), condotto in pazienti con malattia coronarica, ha dimostrato una riduzione del 50% dell'outcome primario combinato di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico o arresto cardiaco con resuscitazione e di altri importanti endpoint, come la mortalità totale e quella cardiovascolare, nei pazienti inizialmente randomizzati ad assumere un ACE-inibitore e che nel corso dello studio avevano assunto stabilmente un calcioantagonista rispetto a quelli randomizzati a placebo e che nel corso dello studio non avevano mai assunto un calcioantagonista. Anche i dati dello studio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA), prematuramente interrotto dopo un follow-up medio di 5.5 anni a causa di un eccesso di beneficio nei pazienti trattati con la combinazione ACE-inibitore+calcioantagonista rispetto alla combinazione betablocante+diuretico soprattutto per ciò che attiene la mortalità totale e di-

Figura 1

Efficacia antipertensiva di enalapril/lercanidipina nell'anziano



Riduzione della pressione arteriosa sistolica (A) e diastolica (B) delle 24 ore e percentuale di normalizzazione dei valori pressori (C) in corso di trattamento con lercanidipina 10 mg (L), enalapril 20 mg (E) e con la combinazione LE in pazienti ipertesi anziani

da Puig JC et al, 2007

versi outcome secondari, forniscono l'interessante prospettiva di una protezione cardiovascolare legata all'associazione ACE-inibitore+ calcioantagonista almeno in parte indipendente dalla riduzione pressoria fornendo, quindi, al clinico un prezioso strumento di prevenzione cardiovascolare nel paziente iperteso.

La combinazione lercanidipina+enalapril, inoltre, ha tutte le potenzialità per influenzare favorevolmente le performance cognitive della nostra paziente. Una recente revisione degli studi che hanno affrontato questa interessante tematica suggerisce, infatti, che la protezione da parte della terapia antiipertensiva nei riguardi della demenza vascolare e del deterioramento cognitivo dipenda anche dal tipo di trattamento utilizzato. A questo riguardo il Systolic Hypertension in Europe Trial (Syst-Eur) ha dimostrato come il trattamento con nitrendipina, eventualmente associato ad enalapril e/o ad un diuretico, fosse associato ad una significativa riduzione del rischio di sviluppare demenza ed ad un significativo miglioramento delle funzioni cognitive nei pazienti che raggiungevano un miglior controllo della pressione diastolica. In linea con queste evidenze uno studio di Tisaire-Sanchez et al., condotto in pazienti ipertesi di età >40 anni trattati con lercanidipina (10 mg/die) per 6 mesi (nel 20% dei casi in associazione con un ACE-inibitore), ha dimostrato un significativo miglioramento delle performance cognitive soprattutto in quei pazienti che avevano raggiunto un adeguato controllo dei valori pressori (82.7% nei soggetti di età <60 anni e 54.9% nei soggetti più anziani). Questo effetto protettivo po-

trebbe essere almeno in parte indipendente dalla riduzione pressoria grazie alla capacità di lercanidipina di interferire con i meccanismi fisiopatologici sottesi allo sviluppo e alla progressione del danno vascolare aterogeno. Lercanidipina, infatti, si è dimostrata efficace nel ridurre la morte neuronale dovuta all'insulto ischemico in un modello sperimentale di ipertensione, evidenze queste che suggeriscono l'esistenza di un potenziale effetto neuroprotettivo.

► Seconda visita di follow-up

Sono passati altri 3 mesi e la signora si è mostrata una paziente attenta e scrupolosa. Ha seguito tutte le indicazioni ed è riuscita a perdere altri 3 chilogrammi. Ora si sente molto meglio soprattutto perchè il "fiatone" durante gli sforzi moderati è scomparso ed ha notato con soddisfazione che la pressione arteriosa si è ulteriormente ridotta (nel corso della visita viene rilevata una pressione pari a 146/88 mmHg). Il profilo metabolico è significativamente migliorato (la glicemia a digiuno è scesa a 96 mg/dL ed il colesterolo HDL è aumentato di circa 8 mg/dL) e l'escrezione urinaria di albumina è scesa a 110 mg/24 ore. Si considera soddisfacente il livello pressorio raggiunto dalla paziente che viene quindi invitata a continuare il percorso virtuoso intrapreso e a tornare a controllo dopo 3 mesi.

► Considerazioni in itinere: il target pressorio nell'iperteso anziano

Abbiamo ritenuto accettabile il controllo pressorio raggiunto dalla signora Teresa perché le Linee Guida internazionali suggeriscono negli

ipertesi anziani con meno di 80 anni con una pressione sistolica >160 mmHg di raggiungere un target pressorio compreso tra 140 e 150 mmHg lasciando al clinico la scelta se portare o meno la pressione arteriosa al di sotto dei 140 mmHg, come nei soggetti più giovani, nei casi in cui le condizioni generali lo permettano. Anche se la nostra paziente è in buone condizioni generali, appare prudente per ora non forzare troppo la riduzione pressoria non precludendo, ovviamente, la prospettiva di raggiungere un target pressorio più ambizioso. È importante considerare che l'iperteso anziano rispetto al soggetto più giovane è maggiormente esposto ai potenziali effetti indesiderati della terapia antiipertensiva ed è particolarmente sensibile alle riduzioni della pressione arteriosa se troppo importanti e/o troppo rapide. A questo riguardo vale la pena ricordare che i meccanismi di autoregolazione del flusso ematico cerebrale nell'anziano tendono a farsi meno efficienti, soprattutto in caso di esposizione cronica ai fattori di rischio cardiovascolare quali l'ipertensione arteriosa o il diabete mellito o la sindrome metabolica (questo potrebbe essere il caso anche della nostra paziente). Per questo motivo riduzioni pressorie che possono essere ben tollerate nel soggetto adulto, nell'anziano possono determinare una temibile riduzione della perfusione cerebrale. Le evidenze della letteratura scientifica dimostrano, infatti, una associazione tra eccessiva caduta notturna della pressione cerebrale e presenza di lesioni ischemiche cerebrali come pure un aumentato rischio di deterioramento cognitivo nei pazienti con ipotensione ortostatica. Questo non significa, ov-

viamente, che il clinico debba assumere una condotta immotivatamente rinunciataria e privare il paziente anziano della documentata protezione che deriva dal trattamento antipertensivo ma implica la necessità di un approccio decisionale sempre molto ponderato con una attenta valutazione del trattamento di volta in volta più adeguato. L'alta lipofilia di lercanidipina, unitamente alla gradualità dell'insorgenza e della durata d'azione prolungata, ad esempio, conferiscono a questo calcioantagonista diidropiridinico di terza generazione una peculiarità d'azione particolarmente vantaggiosa anche nel paziente iperteso anziano. È evidente, inoltre, che nel soggetto anziano è opportuno garantire la massima protezione d'organo possibile per ogni determinata riduzione pressoria. A questo riguardo ACE-inibitori e calcioantagonisti sono tra i farmaci con maggiori potenzialità protettive a carico degli organi bersaglio, cervello e cuore in primis.

► Commento

L'ipertensione arteriosa è una condizione estremamente frequente negli anziani nei quali la frequente coesistenza di fattori di rischio addizionali, di danno d'organo e di comorbidità condiziona spesso un profilo di rischio cardiovascolare elevato o molto elevato. Le evidenze della letteratura scientifica dimostrano in modo inequivocabile che anche nei soggetti anziani ipertesi la riduzione dei livelli pressori è associata ad una significativa riduzione degli eventi cardio e cerebrovascolari. Il controllo della pressione arteriosa rappresenta, quindi, un importante strumento di prevenzione cardiovascolare in età geriatrica. L'*early vascular aging (invecchiamento vascolare precoce)* dovuto alla cronica esposizione ai fattori di rischio cardiovascolare, impone una scelta individualizzata del target pressorio da raggiungere e della strategia terapeutica più opportuna cercando di individuare quell'approccio farmacologico che possa garantire il

massimo della protezione d'organo per ogni livello di riduzione della pressione arteriosa. La terapia di combinazione, soprattutto nel caso di associazioni precostituite che consentono di ridurre il numero di compresse da assumere giornalmente, rappresenta un prezioso presidio terapeutico per il trattamento dell'iperteso anziano. Tra le diverse associazioni disponibili quella tra un ACE-inibitore e un calcioantagonista diidropiridinico riveste certamente un ruolo di assoluto rilievo in quanto unisce all'efficacia antipertensiva una indiscutibile protezione cardiovascolare.

Bibliografia

- J Hypertens. 2013; 31: 1281-357.
- BMJ 2012; 344: e181.
- JACC 2011; 57: 2037-114.
- Stroke. 2011; 42: 2672-2713.
- N Engl J Med 2008; 359: 2417-28.
- Lancet 2005; 366: 895-906.
- Am Heart J. 2010; 159: 795-802.
- J Hum Hypertens 2007; 21: 917-924.
- Curr Med Res Opin 2013; 1-10.
- Arch Intern Med 2002;162:2046-52.
- Vasc Health Risk Manag 2006;2:491-8.
- Cell Mol Neurobiol 2011;31:561-7.