

Iperensione arteriosa: quali target nell'ultra 75enne in prevenzione cardiovascolare?

Arterial hypertension: which targets in over-75-year people?

Gian Francesco Mureddu

Chairperson Area Prevenzione ANMCO, Firenze

UOC Cardiologia 2, Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma, Italy

Abstract

Arterial hypertension has always been considered the main risk factor in cardiovascular prevention. However, the goals of anti-hypertensive treatment (targets) in the elderly has long been under discussion. The results of the studies in favor of the hypothesis "the lower the better" than those that argue against the existence of the phenomenon of the J-curve, that is, the hypothesis according which, mortality increases when blood pressure values are lower than 115/75 mmHg, are still controversial. However, in elderly patients the association between blood pressure lowering and increased cardiovascular events seems to depend on the general health status, that means the presence of comorbidity, frailty and / or disability. Recent data from the SPRINT study show that the benefit of an intensive blood pressure target (SBP <120 mmHg) compared to a usual target (SBP <140 mmHg), appears to be greater in the oldest hypertensive patients (≥ 75 years). The cardio-geriatric functional assessment can provide useful information to better stratify the elderly and to define more accurately individual pressure targets.

Corresponding author: Gian Francesco Mureddu, MD, UOC Cardiologia 2, Ospedale San Giovanni-Addolorata, Via dell'Amba Aradam 9, 00184 Roma, Italy. Tel.: +39.06.77055637 - Fax: +39.06.77056715.
E-mail: gfmureddu@tiscali.it

Key words: High blood pressure; blood pressure targets; elderly; comorbidity; frailty; geriatric assessment; cardiovascular prevention.

Parole chiave: Iperensione arteriosa; target pressori; anziani; comorbidity; fragilità; valutazione geriatrica; prevenzione cardiovascolare.

Received for publication: 1 March 2016

Accepted for publication: 8 March 2016

©Copyright G.F. Mureddu, 2015

Tipografia PI-ME Editrice, Italy

Monaldi Archives for Chest Disease Cardiac Series 2015; 84:724

doi: 10.4081/monaldi.2015.724

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License (by-nc 4.0) which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited.

Riassunto

L'ipertensione arteriosa è da sempre considerata il fattore di rischio centrale in prevenzione cardiovascolare. Tuttavia gli obiettivi del trattamento anti-ipertensivo (target pressori) nei soggetti anziani è da molti anni oggetto di discussione. Il risultati degli studi a favore dell'ipotesi "the lower the better" rispetto a quelli contrari che sostengono l'esistenza del fenomeno della cosiddetta curva J, l'ipotesi cioè secondo la quale la mortalità aumenta per valori di pressione troppo bassi, inferiori a 115/75 mmHg, sono tutt'ora controversi. Tuttavia in pazienti anziani l'associazione tra riduzione dei valori di pressione arteriosa e aumento degli eventi cardiovascolari sembra dipendere dallo stato di salute generale, ovvero alla presenza di comorbidity, fragilità e/o disabilità. I recenti dati dello studio SPRINT, mostrano che il beneficio di un target pressorio intensivo (PAS<120 mmHg) rispetto ad un target usuale (PAS<140 mmHg), sembra essere maggiore nei soggetti ipertesi più anziani (≥ 75 anni). La valutazione funzionale cardio-geriatrica può fornire informazioni utili a stratificare meglio i soggetti anziani e a definirne in maniera più accurata i target pressori, la cui scelta rimane individuale.

Prevenzione cardiovascolare in individui "anziani"

La prevenzione cardiovascolare in individui ultrasettantacinquenni pone una serie di problemi di non facile soluzione soprattutto per l'intensità degli interventi e quindi gli obiettivi da raggiungere. È infatti semplice affermare, in accordo con le linee guida europee sulla prevenzione cardiovascolare che "le persone anziane dovrebbero essere incluse nei programmi di valutazione del rischio cardiovascolare allo stesso modo di altri sottogruppi per determinare la necessità di trattamenti specifici" [1]. La classe di raccomandazione I e il livello di evidenza B non stupiscono: infatti è noto che l'età è tra i principali se non il principale fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari (MCV); sappiamo pure che con l'avanzare dell'età il tempo di esposizione ai comuni fattori di rischio (ipertensione arteriosa, diabete mellito, fumo ed ipercolesterolemia) aumenta. Diverso è chiarire nell'ambito di persone over 75 chi e come curare, definire quando iniziare il trattamento, per quanto tempo e con quale intensità trattare e quale obiettivo raggiungere. I cosiddetti target d'intervento, già fonte di controversia in ambito scientifico, nell'anziano rappresentano un rebus spesso di non facile soluzione: sono infatti il risultato di un difficile equilibrio tra età, comorbidity e fragilità. Innanzitutto vi è da considerare che gli anziani presentano fenotipi molto diversi tra di loro che sono il risultato della differenza tra dell'età biologica ed età cronologica. La prima è espressa oltre che dalla seconda, anche dalla

capacità funzionale e dalla velocità di invecchiamento (aging rate), parametri in genere misconosciuti se non sconosciuti al di fuori di una valutazione geriatrica o cardio-geriatrica [2].

La comorbilità o comorbilità viene spesso definita come la presenza di 2 o più patologie nello stesso paziente, che nel soggetto anziano, sono generalmente ad andamento cronico. Nella maggior parte degli studi la comorbilità è valutata semplicemente come somma delle condizioni cliniche associate a quella principale ovvero come *disease count* e diversi indici, tutti validati prognosticamente come il Charlson index, il cumulative illness rating scale (CIRS), l'index of coexistent diseases di Greenfield (ICED), il Kaplan scale, il geriatrics index of comorbidity (GIC), sono utilizzati per predire la disabilità o la mortalità in diversi contesti clinici [3]. Tuttavia la relazione tra patologie croniche coesistenti in termini di rischio cardiovascolare è più complessa della semplice somma dei rischi e più spesso ha un andamento esponenziale [4].

Infine il concetto di fragilità (frailty), l'espressione fenotipica di una ridotta riserva omeostatica e di una maggiore vulnerabilità ad eventi stressogeni [5,6], si riferisce ad una serie di caratteristiche fisiopatologiche di cui le principali sono rappresentate dalla perdita di peso non intenzionale, la forza muscolare (misurata con hand grip), la sensazione di stanchezza *self-reported*, la velocità del cammino e la quantità di attività fisica abituale *self-reported*. Anche in questo caso la valutazione funzionale cardio-geriatrica può fornire informazioni utili a stratificare i soggetti anziani candidati ad intervento clinico o farmacologico e a definirne in maniera più accurata il target ed il costo-benefico degli interventi di prevenzione cardiovascolare.

In questa breve rassegna verrà affrontato il problema dei livelli *target* di pressione arteriosa nel paziente ultrasessantacinquenne.

I target dell'ipertensione arteriosa nell'ultra 75enne

L'ipertensione arteriosa è da sempre considerata il fattore di rischio centrale in prevenzione cardiovascolare. L'opportunità di trattare l'ipertensione e gli obiettivi del trattamento anti-ipertensivo (target pressori) nei soggetti anziani è da molti anni oggetto di discussione. Lo studio HYVET [7] ha rappresentato una svolta nell'approccio terapeutico del paziente anziano. In questo studio condotto in pazienti ≥ 80 anni e pressione arteriosa sistolica (PAS) >160 mmHg, il trattamento attivo riduceva significativamente sia la mortalità totale che l'ictus e lo scompenso cardiaco prolungando la sopravvivenza. Questo dato è stato recepito dalle recenti linee guida della European Society of Cardiology e dell'European Society of Hypertension (ESC/ESH) [8], che sulla base di quest'evidenza, raccomandano di iniziare la terapia per valori di PAS ≥ 160 mmHg in individui ipertesi d'età superiore agli 80 anni e di ridurla fino al *target* di 150 e 140 mmHg. Nei pazienti anziani in buone condizioni fisiche e mentali, ovvero non fragili, l'inizio della terapia si può considerare per valori di PAS >140 mmHg con l'obiettivo di abbassarla sotto i 140 mmHg se il trattamento è ben tollerato. Le evidenze per un *target* inferiore (<130 mmHg) che sarebbe giustificato dall'assunto fisiopatologico del "*the lower the better*" accettato nelle precedenti linee guida per i pazienti ipertesi ad alto rischio (tra i quali anziani e diabetici), è stato fortemente criticato dal "*re-appraisal*" delle linee guida europee del 2009 [9]. Infatti, in nessuno degli studi randomizzati-controllati eseguiti nei pazienti anziani, e presi in considerazione dagli estensori delle linee guida, al termine del trattamento è stata ottenuta una PAS <140 mmHg. L'unico trial che ha paragonato una PA sistolica maggiore e minore di 140 mmHg, lo studio JATOS [10] non ha mostrato un chiaro beneficio clinico, sebbene il limitato numero di eventi ne condizionasse fortemente l'attendibilità delle conclusioni.

Ma cosa accade ai pazienti anziani quando riduciamo ancora la pressione arteriosa? L'assunto del "*the lower the better*" si scontra con l'ipotesi della "*J curve*", l'ipotesi cioè secondo la quale la mortalità aumenta per valori di pressione troppo bassi, inferiori a 115/75 mmHg. Il fenomeno della cosiddetta curva J, riguarda proprio i pazienti anziani e quelli ad elevato rischio cardiovascolare per cui ridurre la PA oltre una certa soglia comporterebbe il rischio di veder aumentare gli eventi avversi e la mortalità. A favore dell'una o dell'altra vi sono evidenze epidemiologiche ed ipotesi fisiopatologiche.

Una sotto-analisi dello studio INVEST condotta proprio per valutare l'influenza dell'età sulla mortalità in relazione ai livelli di pressione raggiunti, in pazienti anziani con malattia coronarica, ha confrontato pazienti suddivisi per quartili crescenti di età: <60 anni (6668), tra 60 e 69 anni (7602), tra 70 e 79 anni (6126) e >80 anni (2180) [11]. Lo studio mostrava che nelle fasce d'età comprese tra 70 e 79 anni e 80 anni e oltre, un PAS più elevata (135 e 140 mmHg, rispettivamente) era associata con un minor rischio di morte, infarto miocardico o ictus, rispetto a una PAS di 130 mmHg. I pazienti più anziani sembra tollerino meglio una PAS più alta e peggio una PAS più bassa rispetto a quelli più "giovani". Inoltre i settantenni sembrano avere un *range* relativamente stretto di valori di PA diastolica ottimale. Nell'INVEST, si osservava il fenomeno della *J-curve* con un nadir però al di sotto di 120 mmHg (119/84 mmHg). È interessante notare tuttavia, come suggerisce un documento di consenso dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), che questa relazione non si osservava per l'ictus (sia fatale che non fatale) e non era presente in pazienti sottoposti a rivascularizzazione coronarica [12].

Di contro altre evidenze sono a favore di un beneficio di un *target* <140 mmHg nei soggetti anziani.

In una sotto-analisi dello studio FEVER, la riduzione della PAS al di sotto di 140 mmHg (139.7 mmHg), ottenuta con felodipina (rispetto a 145 mmHg nel braccio placebo) conduceva ad una riduzione significativa negli eventi cardiovascolari, dell'ictus e degli eventi cardiaci, come anche della mortalità per tutte le cause di circa il 40-50% (prevenzione di 3.8 ictus e 5.2 eventi cardiovascolari ogni 100 pazienti per 3.3 anni di follow-up), che era più marcata nel sottogruppo d'età >65 anni rispetto a quello <65 anni.

Una meta-analisi condotta per valutare la relazione a J tra pressione arteriosa e mortalità in pazienti ipertesi trattati e non (progetto INDANA) [13] ha incluso sette trials randomizzati dal Progetto INDANA (INDividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention), per un totale di 40.233 pazienti ipertesi seguiti con un follow-up medio di 3.9 anni. In quest'analisi una curva a J tra la PAD ed il rischio di morte si evidenziava per la mortalità totale e la mortalità cardiovascolare sia nei pazienti trattati (nadir di 84 e 80 mm Hg, rispettivamente) che nei pazienti non trattati (nadir=90 e 85 mm Hg, rispettivamente). Per quanto riguarda le morti da causa non cardiovascolare, la relazione tra la PA diastolica e gli eventi mostrava una curva a J nel gruppo trattato (nadir di 84 mm Hg) ed era negativa nel gruppo di controllo. Risultati simili si osservavano per la PA sistolica e la presenza di pazienti con elevato polso pressorio non spiegava i risultati. Quindi l'aumento del rischio di eventi osservato riguardava non solo la mortalità CV ma anche la mortalità totale, ed inoltre coinvolgeva non solo il gruppo trattato con farmaco attivo ma anche il gruppo placebo. Questo suggerisce che il fenomeno della *J-curve* che sicuramente avviene, non è strettamente dipendente dalla terapia antiipertensiva e non è specifico per gli eventi correlati alla PA.

Un altro studio ha indagato selettivamente i rischi relativi per tutte le cause di mortalità in funzione della PAD in una popolazione anziana ≥ 85 anni [14]. Anche in questo caso si osservava una curva J. Tuttavia, la correlazione inversa osservata tra PA e mortalità scompariva dopo l'aggiustamento per tutti gli indicatori clinici dello stato di

salute. Il fenomeno pertanto sembra essere associato allo stato di salute. In altre parole, ciò che rende pericoloso scendere a valori di PAD <75 mmHg nell'anziano non sembra essere la terapia antiipertensiva di per sé o l'ipoperfusione degli organi vitali, quanto le condizioni cliniche generali.

Altre evidenze sul beneficio di un controllo più "stretto" della PA (target <130 mmHg) riguardano studi che hanno valutato *end-points* surrogati o intermedi. Tra questi uno dei più rilevanti è lo studio Cardio-Sis [15], che ha coinvolto gli ambulatori ospedalieri dell'ANMCO in Italia. Lo studio ha arruolato 1111 ipertesi di età >55 anni con ipertensione arteriosa non controllata dalla terapia (PAS>150 mmHg) che venivano randomizzati ad una strategia di controllo usuale della PA (target di PAS<140 mmHg) rispetto ad una strategia di controllo più stretta della PA (target di PAS<130 mmHg). La terapia antiipertensiva era libera (*open-label*) e individualizzata sul singolo paziente dal ricercatore. L'end-point primario, la prevalenza a 2 anni di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) diagnosticata all'elettrocardiogramma, si riduceva del 39% nel gruppo randomizzato a <130 mmHg rispetto a quello in controllo usuale (<140 mmHg). L'end-point secondario clinico composito (mortalità per tutte le cause, infarto fatale o non-fatale, ictus fatale o non-fatale, TIA, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, angina pectoris con evidenza d'ischemia miocardica, fibrillazione atriale di nuova insorgenza, rivascolarizzazione coronarica, dissezione aortica, arteriopatia ostruttiva periferica ed insufficienza renale che richiedeva dialisi), si riduceva del 50% nel gruppo randomizzato a target <130 mmHg rispetto ai controlli.

In soggetti ipertesi e diabetici, una recente meta-analisi che confrontava diversi target di PA (più intensivi verso meno intensivi) in 31 studi d'intervento per un totale di più di 70.000 pazienti, ha mostrato che un controllo della PA più intensivo riduceva significativamente il rischio di ictus del 39% (RR=0.61, IC 95%: 0.48-0.79, P<0.001) e quello di infarto miocardico del 13% (RR=0.87, IC 95%: 0.74-1.02, P<0.084) [16].

Un'altra osservazione proviene ancora da ricercatori del Cardio-Sis [17] che hanno analizzato l'effetto di un target di PAS<130 mmHg rispetto a quello <140 mmHg dividendo la popolazione sulla base della assenza (n=895) o della presenza (n=216) all'arruolamento di malattia cardiovascolare nota. Anche in questo caso il tasso cumulativo di eventi era inferiore nel gruppo a target di PA<130 mmHg rispetto a quello a target <140 mmHg, senza alcun incremento paradossale nel rischio di nuovi eventi per i livelli più bassi di PA sistolica raggiunta.

Un documento di consenso dell'ACC/AHA, e dell'American Society of Hypertension, sul trattamento dell'ipertensione in pazienti con malattia coronarica [18], raccomanda (in classe IIb; livello di evidenza: B) un target di PA più basso (<130/80 mm Hg) in pazienti con cardiopatia ischemica o suoi equivalenti (aterosclerosi carotidea, arteriopatia ostruttiva periferica, aneurisma dell'aorta addominale), ma non ci sono riferimenti specifici per l'età. Il recente studio SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [19] fornisce invece indicazioni più precise a riguardo. Lo studio era disegnato per valutare gli effetti di un controllo pressorio intensivo (PAS<120 mmHg) rispetto al controllo *usual-care* (PAS<140 mmHg) in soggetti ad alto rischio cardiovascolare (malattia cardiovascolare clinicamente manifesta o subclinica, malattia renale cronica, rischio a priori ≥15% (score di Framingham); età di 75 anni o superiore. L'end point primario composito includeva IMA o sindrome coronarica acuta, ictus, insufficienza cardiaca, o morte per cause cardiovascolari. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa della significativa riduzione (-25%) dell'end-point composito nel gruppo randomizzato a PAS<130 mmHg (1.65% vs 2,19%/anno, HR:0.75; IC 95%: 0.64-0.89; p<0.001). La mortalità per tutte le cause era significativamente ridotta (HR: 0.73; IC 95%: 0.60-0.90; p=0.003). L'analisi dei sottogruppi condotta per età, mostrava beneficio in entrambi i gruppi ma più marcato nei pazienti con età >75 anni (HR=0.67; IC

95%: 0.51-0.86) rispetto ai pazienti di età <75 anni (HR=0.80; IC 95%: (0.64-1.00). L'ipotensione ortostatica era osservata meno frequentemente nel gruppo randomizzato a terapia intensiva (p=0.01), ma la sincope era più comune (3.5% vs. 2.4%, p=0.003), così come l'ipotensione (3.4% vs 2.0%, p<0.001) anche se non vi era differenza tra i gruppi nei traumatismi legati alle cadute (HR:1.0).

Conclusioni

Nei pazienti anziani l'epidemiologia ci viene meno incontro: la predizione del rischio è meno accurata. La capacità funzionale del paziente, la fragilità e la presenza di comorbidità più che l'età sono i determinanti principali per identificare i target individuali d'intervento terapeutico. Nel paziente >80 anni con ipertensione e diabete in «buone condizioni di salute» i target possono essere simili a quelli dei pazienti giovani. Il trattamento dell'ipertensione arteriosa è in grado di migliorare la prognosi cardiovascolare sia nel paziente anziano che nel grande anziano esposto a rischio. Quindi in alcuni sottogruppi l'intervento potrebbe essere più intensivo. Tuttavia l'intensità della cura (il target) dev'essere relazionata allo stato di salute generale e all'aspettativa di vita, quindi decisa sempre su base individuale.

Bibliografia

1. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
2. Nakamura E, Miyao K. A method for identifying biomarkers of aging and constructing an index of biological age in humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:1096-105.
3. Zekry D, Loures Valle BH, Lardi C, et al. Geriatrics index of comorbidity was the most accurate predictor of death in geriatric hospital among six comorbidity scores. *J Clin Epidemiol* 2010; 6):1036-44.
4. Marchionni N, Di Bari M, Fumagalli S, et al. Variable effect of comorbidity on the association of chronic cardiac failure with disability in community-dwelling older persons. *Arch Gerontol Geriatr* 1996;23:283-92.
5. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-56.
6. Rockwood K, Wolfson C, McDowell I. The Canadian Study of Health and Aging: organizational lessons from a national, multicenter, epidemiologic study. *Int Psychogeriatr* 2001;13: 233-7.
7. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887-98.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;31:1281-357.
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. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008;31:2115-27.
11. Denardo S, Gong Y, Nichols WW, et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *Am J Med* 2010;123:-26.
12. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 Expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents. *Circulation* 2011;123:2434-506.
13. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, et al. INDANA Project Steering Committee. Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002 19;136:438-48.
14. Boshuizen HC, Izaks GJ, vanBuuren S, Ligthart GJ. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. *BMJ* 1998;316:1780-4.
15. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 374:525-33.
16. Reboldi P, Gentile G, Angeli F, et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73913 patients. *J Hypertens* 2011; 29:1253-69.
17. Cardio-Sis Investigators. Tight versus standard blood pressure control in patients with hypertension with and without cardiovascular disease. *Hypertension* 2014;63:475-82.
18. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease. A scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2015;9:453-98.
19. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.

Non commercial use only