

# P A T I E N T A N D C A R D I O V A S C U L A R R I S K

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO  
[www.patientandcvr.com](http://www.patientandcvr.com)

Anno VI - N. 4, 2014

ISSN 2039-8360

LA TRIPLICE ASSOCIAZIONE PER IL TRATTAMENTO OTTIMALE  
DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA: QUALE RUOLO  
PER LA COMBINAZIONE PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA?

LA SINCOPE NELL'ANZIANO

LA GESTIONE DELL'IPERTESO ANZIANO:  
UNA QUESTIONE DI EQUILIBRIO TRA TARGET PRESSORI,  
POLIFARMACOTERAPIA E FRAGILITÀ

LA TERAPIA DI ASSOCIAZIONE ALL'INSULINA

IPERTENSIONE ARTERIOSA E DANNO VASCOLARE:  
RAZIONALE DI SCELTA DELLA TERAPIA ANTIPERTENSIVA

La tripla associazione per il trattamento ottimale dell'ipertensione arteriosa: quale ruolo per la combinazione perindopril/indapamide/amlodipina? <i>Claudio Borghi, Giovambattista Desideri, Giuseppe Schillaci, Stefano Taddei, Bruno Trimarco</i>	4
La sincope nell'anziano <i>Andrea Ungar</i>	10
La gestione dell'iperteso anziano: una questione di equilibrio tra target pressori, polifarmacoterapia e fragilità <i>Giovambattista Desideri, Raffaella Bocale</i>	17
La terapia di associazione all'insulina (estratto da "Beyond Glycemia - n. 4, 2014) <i>Edoardo Mannucci</i>	22
Iipertensione arteriosa e danno vascolare: razionale di scelta della terapia antipertensiva <i>Lorenzo Ghiadoni</i>	27

**Editore**

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.  
Via la Spezia, 1 - 20143 Milano  
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004  
E-mail: [redazione@edizionisinergie.com](mailto:redazione@edizionisinergie.com)  
[www.patientandcvr.com](http://www.patientandcvr.com)  
[www.edizionisinergie.com](http://www.edizionisinergie.com)

**Direttore responsabile** Mauro Rissa

**Direttore scientifico** Claudio Borghi

**Comitato scientifico**  
Ettore Ambrosioni  
Vittorio Costa  
Ada Dormi  
Claudio Ferri  
Guido Grassi  
Giuseppe Mancina  
Dario Manfellotto  
Enzo Manzato  
Simone Mininni  
Maria Grazia Modena  
Maria Lorenza Muiesan  
Roberto Pontremoli  
Giuseppe Rosano  
Enrico Strocchi  
Stefano Taddei  
Bruno Trimarco  
Paolo Verdecchia  
Augusto Zaninelli

**Capo redattore**

Eugenio Roberto Cosentino

**Redazione scientifica**

Elisa Rebecca Rinaldi  
Martina Rosticci

**Segreteria di redazione**

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.  
[redazione@edizionisinergie.com](mailto:redazione@edizionisinergie.com)

**Impaginazione**

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.

**Stampa**

Galli Thierry Stampa S.r.l.  
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

**Tiratura**

10.500 copie

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 207 del 28-03-2006

*Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.*

*L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata e della quale non si sia riusciti ad ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.*

*Nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto, l'Editore non sarà ritenuto responsabile per ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.*

Copyright ©2014 SINERGIE S.r.l.

*Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.*

# La triplice associazione per il trattamento ottimale dell'ipertensione arteriosa: quale ruolo per la combinazione perindopril/indapamide/amlodipina?

Claudio Borghi<sup>1</sup>, Giovambattista Desideri<sup>2</sup>, Giuseppe Schillaci<sup>3</sup>, Stefano Taddei<sup>4</sup>, Bruno Trimarco<sup>5</sup>

<sup>1</sup> *Divisione di Medicina Interna*

<sup>2</sup> *Divisione di Geriatria, Università dell'Aquila*

<sup>3</sup> *Medicina Interna e Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Perugia*

<sup>4</sup> *Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa*

<sup>5</sup> *Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università Federico II, Napoli*

Una quota non trascurabile di pazienti, stimabile nella misura del 20-25%, non raggiunge un controllo pressorio ottimale neanche con due farmaci. In questi casi è evidentemente necessario prevedere l'aggiunta di una terza molecola per ottenere una ulteriore riduzione della pressione arteriosa e raggiungere il controllo pressorio desiderato

La normalizzazione della pressione arteriosa è il principale meccanismo di beneficio del trattamento antipertensivo sul rischio cardiovascolare del paziente iperteso (1). Un soddisfacente controllo dei valori pressori non è, tuttavia, un obiettivo facile da realizzare, come dimostrato dalla percentuale relativamente bassa di pazienti ipertesi che raggiungono la normalizzazione della pressione arteriosa nella pratica clinica (2). Nel corso degli ultimi anni una crescente attenzione è stata rivolta alla terapia di combinazione quale strumento per ottimizzare il controllo della pressione arteriosa. La limitata efficacia della monoterapia nel portare a target i livelli di pressione arteriosa, la necessità di utilizzare nella maggior parte degli ipertesi almeno due farmaci per raggiungere un controllo pressorio soddisfacente e l'opportunità di portare rapidamente a target la pressione arteriosa nei pazienti con profilo di rischio cardiovascolare più elevato sono gli elementi che maggiormente giustificano un uso

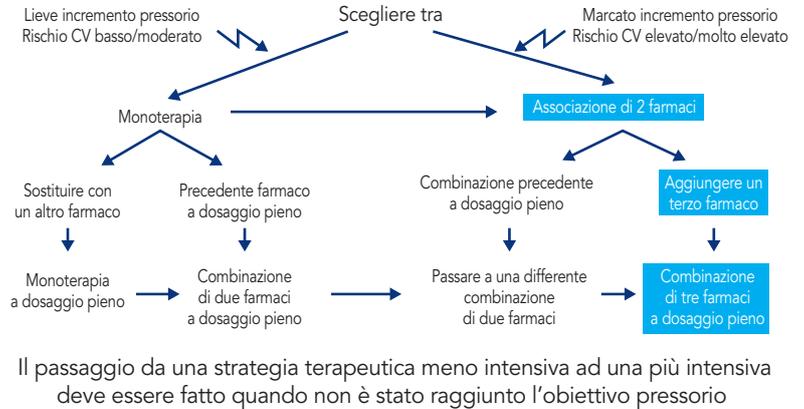
ampio della terapia di combinazione (1) (Fig. 1). Un ulteriore vantaggio della terapia di combinazione deriva dalle sinergie fisiologiche e farmacologiche tra differenti classi di farmaci che non solo giustificano la particolare efficacia delle combinazioni razionali ma riducono anche l'incidenza di reazioni indesiderate dose-dipendenti e possono portare ad un beneficio maggiore rispetto a quello offerto da un singolo farmaco. L'associazione razionale di due principi attivi, infatti, consente di portare a target la pressione arteriosa nel 75-80% dei pazienti con ipertensione lieve-moderata e rispetto alla monoterapia è caratterizzata da una maggiore

La triplice associazione perindopril/indapamide/amlodipina è una combinazione ideale perchè è razionale, in ragione della complementarità del meccanismo d'azione dei tre farmaci che la compongono.

riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare (1). Peraltro, una quota non trascurabile di pazienti, stimabile nella misura del 20-25%, non raggiunge un controllo pressorio ottimale neanche con due farmaci. In questi casi è evidentemente necessario prevedere l'aggiunta di una terza molecola per ottenere una ulteriore riduzione della pressione arteriosa e raggiungere il controllo pressorio desiderato (Fig. 1 e 2) (1,3). Tra le diverse combinazioni proposte dalle linee guida la triplice associazione perindopril/indapamide/amlopidina è una combinazione ideale perchè è razionale, in ragione della complementarità del meccanismo d'azione dei tre farmaci che la compongono (Fig. 3) (4) e soddisfa i requisiti di efficacia, tollerabilità e protezione che ogni moderna strategia antipertensiva deve prevedere. Il sinergismo di azione tra ACE-inibitore e calcioantagonista, che combina l'effetto di riduzione del tono arteriolare a livello pre-capillare del calcioantagonista con quello di dilatazione del letto vascolare arterioso a livello dei vasi di capacità dell'ACE-inibitore, garantisce, infatti, da un lato il potenziamento reciproco dell'effetto antipertensivo delle due classi di farmaci e dall'altro di minimizzare un effetto collaterale tipico dei calcioantagonisti diidropiridinici rappresentato dall'edema agli arti inferiori (5,6). La combinazione ACE-inibitore/diuretico ha invece la capacità di minimizzare i rischi di iper- o ipokaliemia in ragione degli effetti opposti di questi due trattamenti sulla potassiemia (7,8).

Questi presupposti fisiologici e farmacologici hanno trovato conferma negli studi clinici controllati che hanno dimostrato l'ottima efficacia antipertensiva e l'eccellente profilo di tollerabilità di queste molecole, sia in monoterapia che in associazione, ed hanno fornito le indispensabili evidenze di protezione cardiovascolare (1). A questo riguardo, i risultati dello studio *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA), condotto in 19.257 pazienti con ipertensione arteriosa e fattori di rischio addizionali, dimostrano la maggiore efficacia dell'associazione perindopril/amlopidina rispetto all'associazione atenololo/bendro-

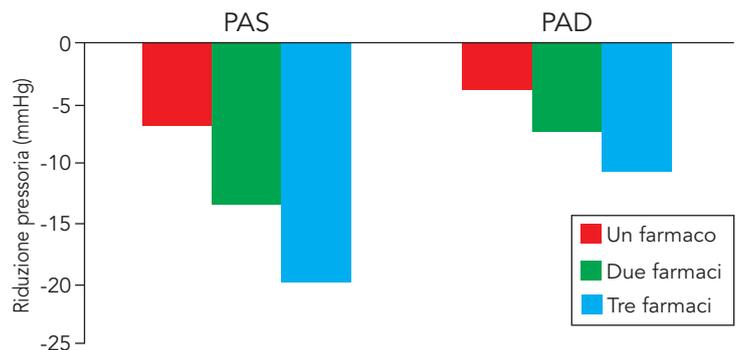
### Indicazioni all'impiego della monoterapia e della terapia di associazione per ottenere i target pressori



da Ref. 1

Figura 1

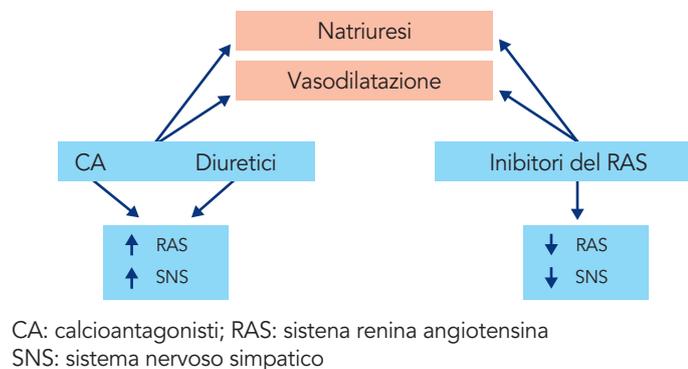
### Effetto antipertensivo aggiuntivo dei farmaci in associazione



da Ref. 3

Figura 2

### Complementarietà del meccanismo di azione di inibitori del sistema renina angiotensina, diuretici e calcioantagonisti



da Ref. 4

Figura 3

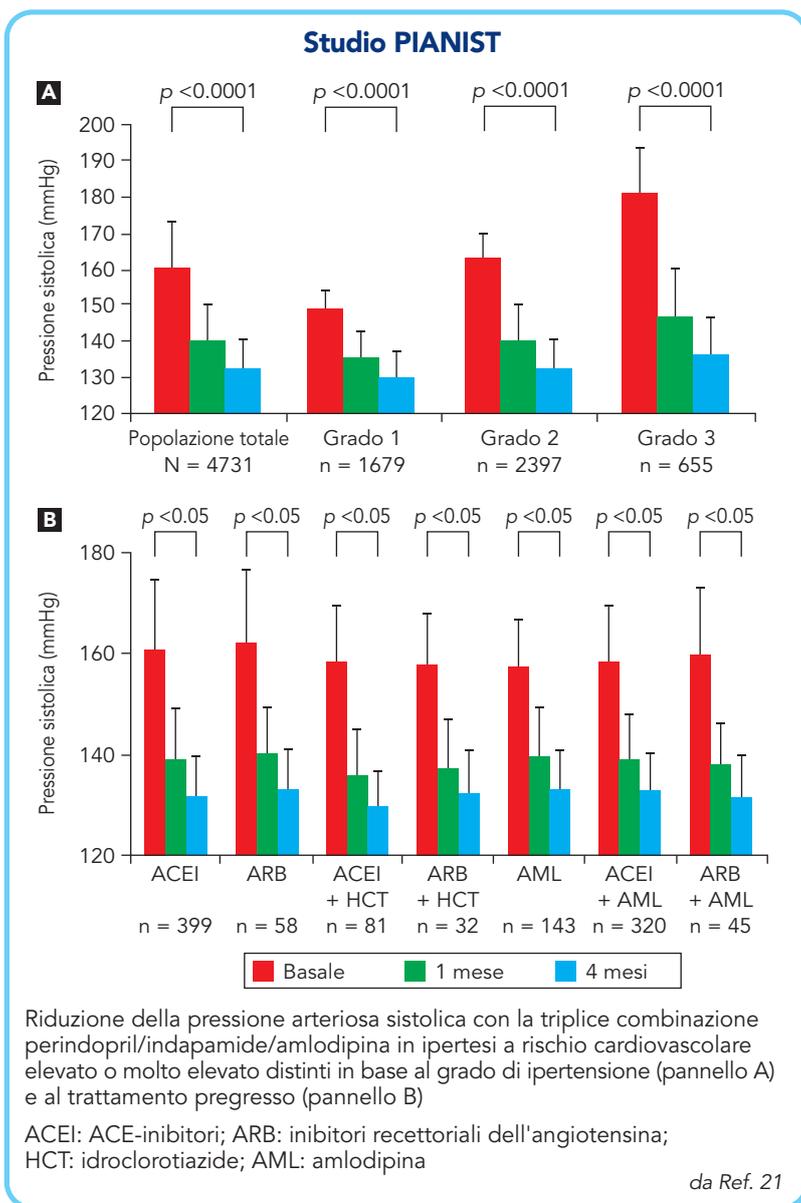


Figura 4

flumetiazide nel ridurre gli eventi cardiovascolari, la mortalità totale e l'insorgenza di nuovi casi di diabete (9). 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) ha

Le evidenze dello studio ASCOT-BPLA dimostrano la maggiore efficacia dell'associazione perindopril/amlopidina rispetto all'associazione atenololo/bendroflumetiazide nel ridurre gli eventi cardiovascolari, la mortalità totale e l'insorgenza di nuovi casi di diabete.

dimostrato una riduzione del 46% della mortalità totale e del 35% dell'endpoint primario composito (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, arresto cardiaco) con il 41%, 54% e 28% di riduzione rispettivamente della mortalità cardiovascolare, delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca e dell'infarto del miocardio nei pazienti che nel corso dello studio avevano ricevuto un trattamento con perindopril ed un calcioantagonista (10). Anche la combinazione perindopril/indapamide si è dimostrata estremamente efficace nel ridurre la mortalità e gli eventi cardiovascolari negli studi *Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS) (11), *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) (12), e *HYpertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) (13). Si tratta di risultati certamente non sorprendenti se si considera che perindopril è l'ACE-inibitore con la miglior documentazione scientifica di efficacia sulle alterazioni funzionali e strutturali sia del macrocircolo che del microcircolo arterioso nell'uomo (14,20) probabilmente in ragione delle sue peculiarità farmacologiche. Il perindopril, infatti, è caratterizzato da una più elevata capacità di penetrazione tissutale e da una maggiore efficacia nel bloccare la degradazione della bradichinina rispetto ad altre molecole della stessa classe (15,16).

Per ciò attiene specificatamente la triplice terapia con perindopril/indapamide/amlopidina lo studio *Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hyperTensive patients* (PIANIST) ha recentemente fornito convincenti evidenze di efficacia (21).

Lo studio, di tipo osservazionale, in aperto e della durata di quattro mesi, ha reclutato 4731 pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato affetti da ipertensione non adeguatamente controllata dalla terapia e per i quali era possibile prescrivere una dose fissa della triplice terapia in studio (perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg + amlopidina 5 oppure 10 mg). La pressione arteriosa clinica media

Anche la combinazione perindopril/indapamide si è dimostrata estremamente efficace nel ridurre la mortalità e gli eventi cardiovascolari negli studi PROGRESS, ADVANCE e HYVET.

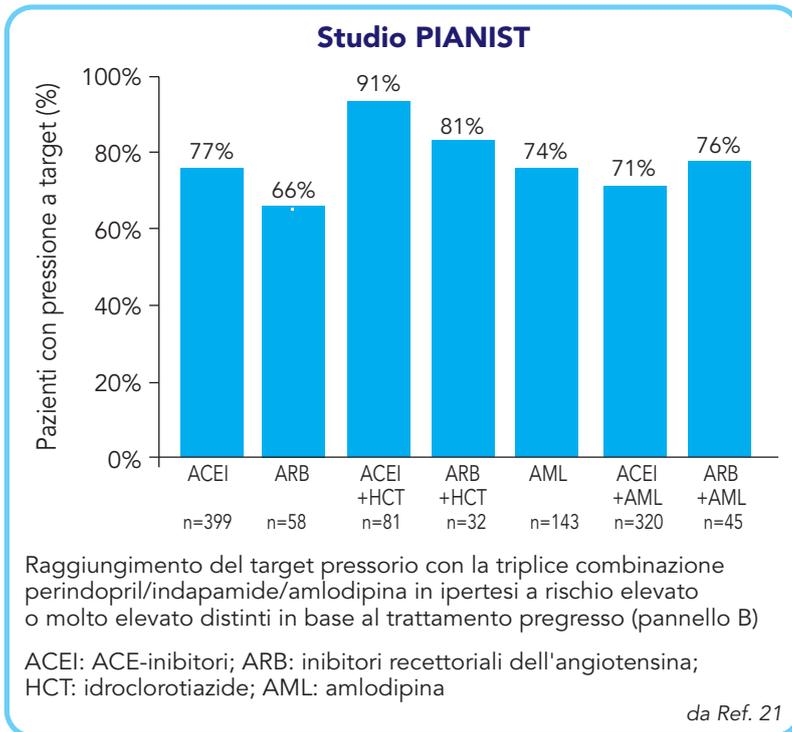


Figura 5

al momento dell'arruolamento era di  $160.5 \pm 13.3/93.8 \pm 8.7$  mmHg. Dopo 4 mesi di trattamento la pressione arteriosa si è ridotta di  $28.3 \pm 13.5/13.8 \pm 9.4$  mmHg ( $P < 0.0001$ ) indipendentemente dal grado di ipertensione e dal tipo di

trattamento precedentemente seguito (Fig. 4). Il target pressorio è stato raggiunto nella larga maggioranza dei pazienti (72.1%), soprattutto in quelli già in trattamento con la combinazione ACE inibitore/idroclorotiazide (81%) o con l'associazione inibitore recettoriale dell'angiotensina/idroclorotiazide (91%) (Fig. 5). I risultati ottenuti del sottogruppo di 104 pazienti sottoposti a monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa confermano questa notevole efficacia antipertensiva della combinazione perindopril/indapamide/amlopidina dimostrando una riduzione della pressione delle 24 ore da  $147.4 \pm 13.8/82.1 \pm 11.9$  a  $122.6 \pm 9.1/72.8 \pm 7.4$  mmHg ( $p < 0.0001$ ) (Fig. 6). La scarsa incidenza di effetti indesiderati registrati nel corso dello studio testimonia, inoltre, l'ottimo profilo di tollerabilità di questa associazione.

Nonostante non siano ancora disponibili evidenze sugli outcome cardiovascolari derivanti da studi randomizzati, i dati ottenuti da una sottanalisi dello studio *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation*

(ADVANCE) sembrano fornire una solida indicazione di efficacia della combinazione perindopril/indapamide/amlopidina anche in termini di riduzione degli "hard end-points". Lo studio ADVANCE ha arruolato un totale di 11.140 pazienti con diabete di tipo 2 randomizzati al trattamento con la

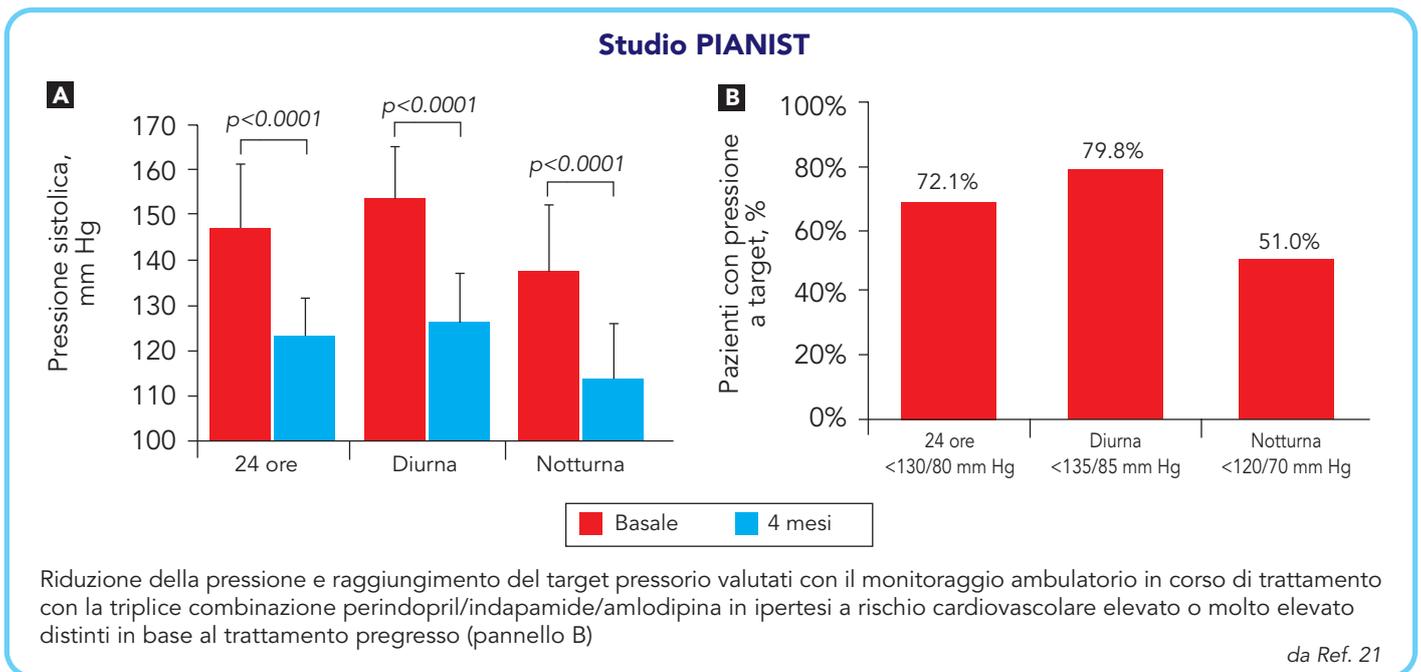


Figura 6

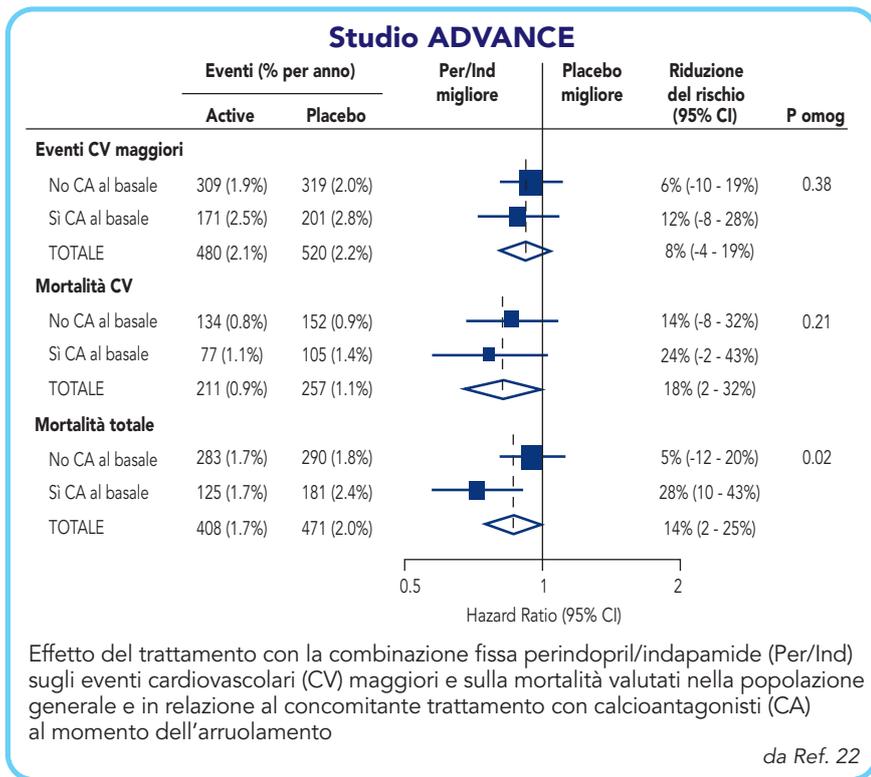


Figura 7

combinazione fissa perindopril/indapamide (4/1.25 mg) o placebo (22). Rispetto ai pazienti che al momento dell'arruolamento non erano trattati con calcioantagonisti (7.713), quelli in trattamento con questi farmaci (3.427) costituivano un gruppo a più elevato rischio cardiovascolare. In questi pazienti il trattamento con la combinazione perindopril/indapamide ha determinato una riduzione significativamente maggiore ( $p=0.02$ ) del rischio relativo di morte (28%, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 10% e 43%) rispetto a quanto osservato nei soggetti non in trattamento con calcioantagonisti (5%, intervallo di confidenza al 95% compreso tra -12% e 20%) e nell'intera popolazione (14%, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 2% e 25%) (Fig. 7). Analogamente, il rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori in corso di trattamento con la combinazione perindopril/indapamide ha mostrato un trend verso una riduzione, sia pur non significativa ( $p=0.38$ ), nei pazienti che assumevano calcioantagonisti (12%, intervallo di confidenza al 95% compreso tra -8% e 28%) rispetto a quanto osservato nei soggetti non

in trattamento con calcioantagonisti (6%, intervallo di confidenza al 95% compreso tra -10% e 19%) (Fig. 7). Il vantaggio in termini di riduzione della mortalità cardiovascolare e totale in corso di trattamento con la combinazione perindopril/indapamide è risultato ancora più evidente considerando la concomitante assunzione di calcioantagonisti non limitatamente al basale ma in una qualsiasi fase della studio (Fig. 8). Questi dati suggeriscono che nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 il trattamento con la combinazione perindopril/indapamide/calcioantagonista possa garantire una protezione cardiovascolare addizionale rispetto alla combinazione perindopril/indapamide. Peraltro, la bassa incidenza di eventi indesiderati osservati nello studio ADVANCE è indicativa anche di una eccellente tollerabilità di questa triplice associazione, evidentemente riconducibile alla complementarità del meccanismo di azione delle molecole utilizzate.

**Conclusioni**

Le evidenze della letteratura scientifica identificano nella triplice combinazione perindopril/indapamide/amlodipina un approccio razionale supportato dalle linee guida e da una rilevante mole di dati di efficacia anipertensiva e di protezione cardiovascolare delle singole molecole che la compongono sia quando usate in monoterapia che in associazione.

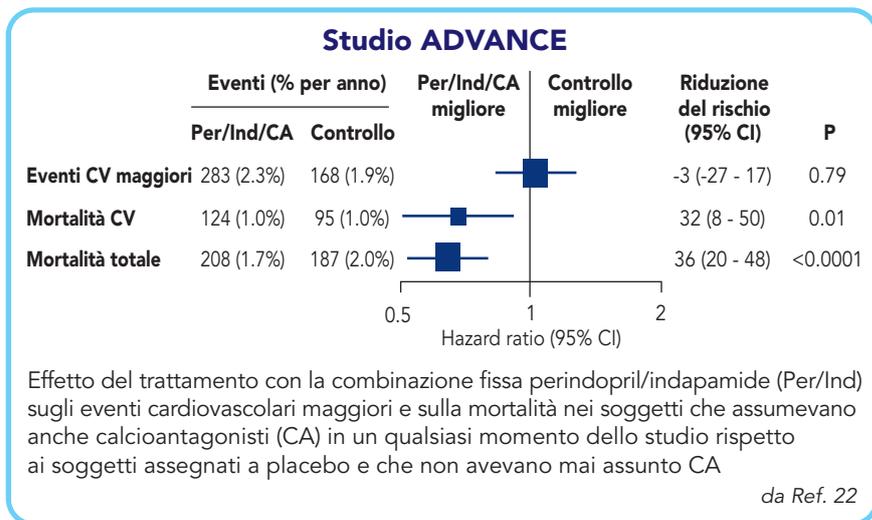


Figura 8

...nella triplice combinazione perindopril/indapamide/amlodipina un approccio razionale supportato dalle linee guida e da una rilevante mole di dati di efficacia antipertensiva e di protezione cardiovascolare delle singole molecole che la compongono sia quando usate in monoterapia che in associazione.

Questa combinazione fornisce al clinico un prezioso strumento terapeutico per portare a target la pressione arteriosa, soprattutto in quei pazienti in cui il trattamento in monoterapia o con due farmaci non si sia dimostrato completamente efficace.

La possibilità di unire le molecole in un'unica compressa e la disponibilità di diverse combinazioni di dosaggi dei singoli farmaci certamente consentirebbero di modulare il trattamento in base alle specifiche necessità di riduzione pressoria del singolo paziente.

Questa combinazione fornisce al clinico un prezioso strumento terapeutico per portare a target la pressione arteriosa, soprattutto in quei pazienti in cui il trattamento in monoterapia o con due farmaci non si sia dimostrato completamente efficace. La possibilità di unire le molecole in un'unica compressa e la disponibilità di diverse combinazioni di dosaggi dei singoli farmaci certamente consentirebbero anche di migliorare l'aderenza del paziente, a tutto vantaggio del controllo pressorio, senza limitare la possibilità per il clinico di modulare il trattamento in base alle specifiche necessità di riduzione pressoria del singolo paziente.

#### Bibliografia

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 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). *J Hypertens* 2013 Jul;31(7):1281-357.
2. Mancia G, Sega R, Milesi C, et al. Blood-pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997;349:454-7.
3. Kjeldsen SE, Messerli FH, Chiang CE, et al L. Are fixed-dose combination antihypertensives suitable as first-line therapy? *Curr Med Res Opin.* 2012;28(10):1685-97.
4. Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *European Heart Journal* 2011;32, 2499-2506.
5. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399-407.
6. Makani H, Bangalore S, Romero J, Wever-Pinzon O, Messerli FH. Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel block-

- ker-associated peripheral edema. *Am J Med.*2011;124(2):128-35.
7. Kuo SW, Pei D, Hung YJ, Hsieh AT, Wu LY, Hsieh CH, et al. Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2003;16(8):623-8.
8. Madkour H, Gadallah M, Riveline B, Plante GE, Massry SG. Comparison between the effects of indapamide and hydrochlorothiazide on creatinine clearance in patients with impaired renal function and hypertension. *Am J Nephrol.*1995;15(3):251-5.
9. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895-906.
10. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J* 2010;159:795-802.
11. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033-1041.
12. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:829-840.
13. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887-1898.
14. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, et al. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ* 2011;342:d2234.
15. Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005;3:15-29.
16. Ceconi C, Francolini G, Olivares A, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol* 2007;577:1-6.
17. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003;41:1281-6.
18. Ceconi C, Fox K, Remme W, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007;73:237-46.
19. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 2006;48:80-6.
20. Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009;54:409-13.
21. Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14(2):137-45.
22. Chalmers J, Arima H, Woodward M, et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension.* 2014;63(2):259-64.

# La sincope nell'anziano

Andrea Ungar  
Cardiologia e Medicina Geriatrica, AOU Careggi e Università di Firenze

La popolazione anziana è particolarmente soggetta a sincope, sia per le modificazioni fisiopatologiche legate all'invecchiamento, sia per l'elevata prevalenza di malattie croniche così come per la frequente assunzione contemporanea di molti farmaci

La sincope è definita come una *perdita di coscienza transitoria (PdCT) da ipoperfusione cerebrale globale, a rapida insorgenza, breve durata, recupero completo e spontaneo* (1). Nel paziente anziano è frequente la presenza di amnesia retrograda, che può rendere complessa la diagnosi differenziale, soprattutto con le cadute (2,3). Si definisce invece "presincope", lo stato che mima la fase premonitrice della sincope, ma non è seguito da perdita di coscienza (1).

La sincope è una condizione clinica di rilievo nella popolazione geriatrica (4). La popolazione anziana è infatti particolarmente soggetta a sincope, sia per le modificazioni fisiopatologiche legate all'invecchiamento (ridotta compliance cardiaca responsabile dell'aumentata dipendenza della funzione di pompa ventricolare del precarico e dalla contrattilità atriale; alterato controllo della volomia; diminuita sensibilità barocettoriale; minor efficienza dei sistemi di autoregolazione cerebrale), sia per l'elevata prevalenza di malattie croniche (insufficienza cardiaca, diabete, BPCO) così come per la frequente assunzione contemporanea di molti farmaci (5).

La rilevanza clinica della sincope è notevole, per la possibile compromissione della qualità della vita e per l'elevata frequenza dei ricoveri ospedalieri che a sincopi ripetute possono conseguire. Nella popolazione geriatrica la sincope, oltre ad essere più frequente, ha anche ripercussioni molto più rilevanti rispetto al paziente più giovane. Nell'anziano, infatti, la morbilità e la mortalità ad essa correlate sono nettamente superiori, in gran parte per le conseguenze delle cadute che frequentemente complicano la sincope. La sincope, infine, può determinare una disabilità non solo per le conseguenze della caduta, ma anche per lo svilup-

po di una sindrome ansioso-depressiva legata alla perdita della fiducia e dell'autonomia.

Lo studio GIS "trasversale", del Gruppo Italiano per lo studio della Sincope nell'anziano (GIS) ha dimostrato che, in 163 pazienti afferenti a strutture geriatriche per sincope, analizzati per classi di età, le singole forme più frequenti sono quelle neuro-riflesse (51%) e da ipotensione ortostatica (12%). Le sincopi di origine cardiaca sono più frequenti nei più anziani, ed in totale rappresentano il 12% (Tab. 1) (6). Anche lo studio EGSYS 2 su una popolazione non propriamente geriatrica, ma comunque di età abbastanza elevata (60±23 anni), riporta dati simili ai precedenti: la neuro-riflessa si conferma infatti la forma più frequente raggiungendo il 45% delle diagnosi (7). Tra le forme neuro-riflesse, l'ipersensibilità seno-carotidea è la più frequente in

**Cause di sincope, per classe di età**

	EGSYS 2*	GIS**		p*
	Tutti (n=465) n (%)	65-75 anni (n=71) n (%)	> 75 anni (n=160) n (%)	
Cardiaca	74 (16)	8 (11,3)	26 (16,3)	ns
Neuromediata	309 (66)	44 (62)	58 (36,3)	0,001
Ortostatica	46 (10)	3 (4,2)	49 (30,5)	0,001
Cerebrovascolare	0 (0)	0	0	/
Da farmaci	2 (0)	3 (4,2)	8 (5)	ns
Inspiegata	11 (2)	10 (14,1)	14 (8,8)	ns

\*<75 anni vs >75 anni GIS

\*Brignole M et al, Eur Heart J. 2006; 27:76-82 \*\*Ungar A et al, JAGS 2006; 54: 1531-1536

Tabella 1

I dati dello studio "GIS longitudinale" dimostrano ancora una volta che le sincopi neuro-mediate sono le più frequenti in una popolazione di pazienti anziani di età molto avanzata; in particolare, le forme riflesse sono le più frequenti tra 65 e 75 anni, mentre le forme ortostatiche sono più rappresentate negli ultra 75enni.

pazienti anziani afferenti al Pronto Soccorso, come emerso dallo studio di McIntosh in cui peraltro, venivano considerati non solo pazienti con sincope, ma anche con vertigine o caduta non accidentale. La sincope da ipotensione ortostatica variava dal 6% dei non ricoverati al 33% dei degenti in ospedali geriatrici. L'ipotensione ortostatica è stata riscontrata nel 32% di tutti i pazienti anziani analizzati (8).

I dati dello studio "GIS longitudinale" dimostrano ancora una volta che le sincopi neuro-mediate sono le più frequenti in una popolazione di 231 pazienti anziani di età molto avanzata (67%); in particolare, le forme riflesse sono le più frequenti tra 65 e 75 anni (62%), mentre le forme ortostatiche sono più rappresentate negli ultra75enni (30.5%), dato questo che rafforza l'indicazione alla misurazione della pressione arteriosa sia in clinico che in ortostatismo, soprattutto nell'anziano. In questa popolazione, le forme da ipersensibilità seno-carotidea erano l'8.5% del totale, le sincopi cardiogene il 14.7% e solo nel 10.4% dei casi la sincope rimaneva indeterminata (3). Oltre a definire la prevalenza delle differenti cause di sincope nella popolazione geriatrica, lo studio ha dimostrato l'applicabilità e la sicurezza dell'algoritmo diagnostico delle Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) anche nell'anziano.

### Presentazione clinica della sincope nell'anziano

La sincope si manifesta generalmente in ortostatismo o nei cambiamenti posturali, aspetto di particolare rilevanza nella popolazione anziana, data la ridotta sensibilità baro-recettoriale e la frequente ipovolemia (5). I sintomi prodromici sono piuttosto frequenti nella popolazione studiata dal GIS, infatti il 69% dei pazienti presentava almeno un sintomo premonitore, soprattutto di tipo neurovegetativo. Non si sono osservate, però, differenze nella presenza o assenza di sintomi prodromici nei vari tipi di sincope. I sintomi prodromici sono quindi presenti anche nell'anziano. Da una analisi post-hoc dello studio GIS si dimostra che la dispnea è il sintomo prodromico più frequentemente associato alla sincope cardiogena

La sincope si manifesta generalmente in ortostatismo o nei cambiamenti posturali, aspetto di particolare rilevanza nella popolazione anziana, data la ridotta sensibilità baro-recettoriale e la frequente ipovolemia.

È stato inoltre validato uno score in grado di predire il rischio di sincope cardiaca e di mortalità alla valutazione iniziale, derivato dai risultati dello studio EGSYS 2.

nell'anziano, probabilmente per la minore incidenza di dolore toracico tra le varie manifestazioni cliniche in età geriatrica (9).

### Approccio diagnostico nell'anziano con sincope

La valutazione di primo livello (anamnesi, esame obiettivo, ECG a 12 derivazioni, prove di ipotensione ortostatica) ha lo scopo di identificare il paziente a rischio di sincope cardiogena o sincope maligna, a prognosi peggiore rispetto alle altre forme, indipendentemente dall'età, e che quindi deve essere più attentamente monitorizzato e valutato (10) (mortalità ad un anno 18-33%, Fig. 1) (4). La presenza di una cardiopatia strutturale rappresenta l'unico fattore predittivo di mortalità, indipendentemente dal meccanismo sottostante la sincope. Nella stratificazione del rischio un'età maggiore di 45 anni, il riscontro all'anamnesi di scompenso cardiaco ed un ECG patologico predicono aritmie o morte. La probabilità di eventi maggiori ad un anno varia infatti dal 4-7% nei pazienti che non hanno nessuno dei tre precedenti fattori di rischio al 58-80% nei pazienti che li hanno tutti (1).

Esistono vari strumenti di stratificazione del rischio nei Dipartimenti di Emergenza-Accettazione identificati e validati nello studio OESIL (11), nello *Short-Term Prognosis of Syncope* (StePS) (12) e nel *San Francisco Syncope Rule* (13). È stato inoltre validato uno score in grado di predire il rischio di sincope cardiaca e di mortalità alla valutazione iniziale, derivato dai risultati dello studio EGSYS 2 (*Evaluation of Guidelines in SYNcope Study*) (14). L'EGSYS risk score (15) è un metodo di stratificazione del rischio che considera come predittori clinici indipendenti di sincope cardiogena l'ECG anormale e/o cardiopatia, la presenza di palpitazioni prima della sincope, la sincope ad insorgenza durante lo sforzo o in posizione supina, l'assenza di prodromi neuro-autonomici, di fattori precipitanti e/o predisponenti. Ad ognuna di queste variabili è assegnato un punteggio (Tab. 2). Uno score totale  $\geq 3$  è indicatore di sincope cardiogena, con una sensibilità del 92-95% ed una specificità

### Mortalità e recidiva di sincope nell'anziano in base all'età ed al tipo di sincope. Dallo studio GIS Longitudinale

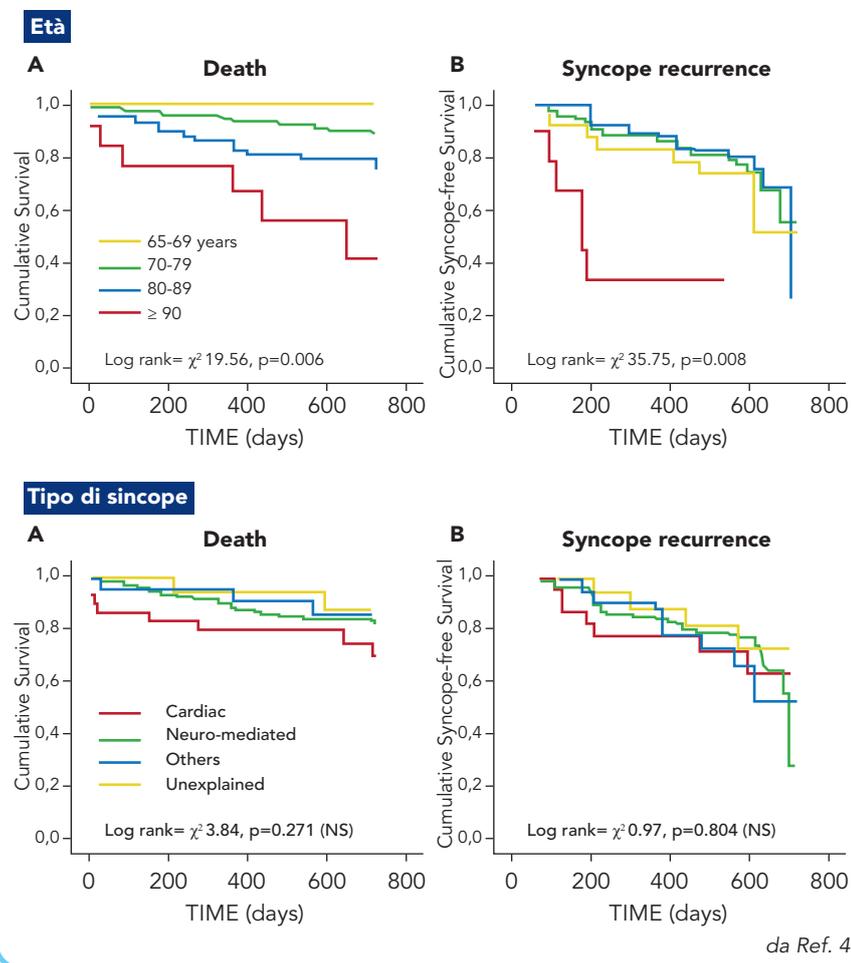


Figura 1

del 61-69%. Durante il follow-up ( $614 \pm 73$  giorni) i pazienti con uno score  $\geq 3$  hanno presentato una maggiore mortalità (16).

La scarsa specificità dei prodromi e la frequente presenza di sincope neuro-mediata, rendono molto importante la valutazione neuro-autonomica (Tilt Test, massaggio dei seni carotidei in clino- ed ortostatismo) proprio nei pazienti anziani, nei quali spesso invece non viene eseguita. Dai risultati dello studio GIS, dei 29 centri invitati a partecipare, almeno 15 hanno rifiutato, per l'impossibilità di eseguire il Tilt Test (TT) ed il massaggio dei seni carotidei proprio nei pazienti anziani. Impossibilità nella maggior parte dei casi dovuta a problemi di tipo culturale (17). Il TT è la metodica di maggiore impiego clinico per la valutazione dei riflessi neuro-mediati, e di riferimento per la diagnosi di sincope vaso-vagale in tutti i casi di sincope indeterminata

ad una analisi di primo livello (dopo aver escluso sulla base dei dati anamnestici, dell'ECG e dell'esame obiettivo una cardiopatia strutturale) (18). Il TT potenziato con nitroglicerina è stato validato in soggetti di età geriatrica dal GIS della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (19). In particolare è stato valutato il tasso di positività, la specificità e la tollerabilità del test potenziato con nitroglicerina nel soggetto anziano, utilizzando il cosiddetto "Protocollo Italiano" (20). Nello studio di validazione, il TT è risultato ben tollerato in tutti i pazienti, anche negli ultra75enni. Le risposte esagerate alla nitroglicerina sono risultate tuttavia più frequenti nella popolazione anziana. È quindi fondamentale, in caso di sincope Tilt-indotta in un ultra75enne, valutare il tipo di risposta della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, al fine di discriminare i veri positivi dai falsi positivi legati a risposta esagerata alla nitroglicerina (21).

Il massaggio dei seni carotidei è l'altra metodica di rilievo nella diagnosi di sincope neuro-mediata dell'anziano, tanto che le Linee Guida ESC (1) propongono la sua esecuzione nell'ambito della valutazione di primo livello, data l'elevata prevalenza della sindrome seno-carotideica in questo gruppo di età. Il metodo più adeguato consiste nell'esecuzione di tale manovra sia in clino- che in ortostatismo, secondo il

metodo dei sintomi. L'incidenza di eventi ischemici cerebrali è molto bassa (3 casi su 1719) (22). Controindicazioni ad eseguire in massaggio sono rappresentate da ictus, TIA o infarto miocardico acuto nei 6 mesi precedenti (23). In caso di soffio carotideo, è possibile eseguire il massaggio previa esclusione di una stenosi carotidea significativa tramite ecocolorDoppler dei vasi epiaortici (24).

I dati dello studio SUP (*Syncope Unit Project*) condotto in 9 Syncope Unit italiane, strutture dedicate allo studio

Il TT è la metodica di maggiore impiego clinico per la valutazione dei riflessi neuro-mediati, e di riferimento per la diagnosi di sincope vaso-vagale in tutti i casi di sincope indeterminata ad una analisi di primo livello.

**Predittori clinici di sincope cardiogena: EGSYS score.  
Un punteggio  $\geq 3$  indica un rischio aumentato di sincope cardiogena**

PARAMETRO	VALORE
Palpitazioni precedenti la sincope	+ 4 punti
Cardiopatia e/o ECG patologico	+ 3 punti
Sincope durante lo sforzo	+ 3 punti
Sincope da supino	+ 2 punti
Fattori precipitanti e/o predisponenti (ambiente caldo/prolungato) ortostatismo/paura-dolore-emozione	- 1 punti
Prodromi neurovegetativi (nausea/vomito)	- 1 punti

Mod. da 15

Tabella 2

del paziente con sincope in cui si applica l'approccio diagnostico delle Linee Guida ESC (1), confermano che al termine di una valutazione clinica e neuro-autonomica completa, la sincope rimane comunque indeterminata nel 18% dei casi. Probabilmente in quanto si tratta di pazienti più complessi, che giungono al setting ambulatoriale dedicato al termine di un iter già di per sé specialistico (25). Questa elevata percentuale indica la necessità di avvalersi di più avanzate strategie diagnostiche, quali il Loop Recorder impiantabile (registratore impiantabile intermittente con memoria di 36 mesi), che permette di valutare il ritmo cardiaco al momento della sincope, attivabile sia in modalità automatica, sia da parte del paziente alla comparsa dei prodromi dell'episodio o dopo la ripresa della coscienza. Utile nell'identificare una diagnosi causale quando le sincopi recidivanti non siano così frequenti da essere evidenziate con le tecniche convenzionali di monitoraggio (26). Si stima che la sua reale efficacia diagnostica sia intorno al 35% (range 26-51%) su un periodo di osservazione inferiore di 10-18 mesi. Il ruolo diagnostico è indipendente dalla patologia cardiaca strutturale di base, blocco di branca registrato all'ECG, numero della sincope, età e sesso (27). Nello studio SUP il Loop Recorder ha permesso di ottenere una diagnosi nel 33% dei casi con sincope rimasta indeterminata al termine del protocollo diagnostico standard (28). In considerazione dell'elevato potere diagnostico, spesso poco correlato alla clinica ed ai risultati dei test diagnosti-

ci, l'utilizzo del Loop Recorder può essere indicato anche in fase iniziale in pazienti con sincope ricorrente o di natura incerta a basso rischio. Nei pazienti ad alto rischio la ricerca di una eziologia cardiologica della sincope va sempre eseguita prima dell'impianto del Loop Recorder, anche nell'anziano (29, 30). La valutazione neuroautonomica peraltro andrebbe eseguita anche nei pazienti anziani con *caduta non spiegata*, frequente soprattutto tra i pazienti molto anziani ricoverati per trauma in ortopedia, spesso da assimilare a sincope non spiegata nell'anziano (Fig. 2).

**Principi di trattamento**

La sincope spesso è la manifestazione di una condizione clinica sottostante, pertanto è dirimente chiarire la reale eziologia, al fine di impostare il trattamento più adeguato.

L'ipotensione ortostatica è una frequente causa di sincope nell'anziano. Di primaria importanza è l'identificazione di fattori di rischio, quali l'assunzione di farmaci ipotensivanti, tipicamente utilizzati in età geriatrica, come benzodiazepine, neurolettici, nitrati, diuretici ed alfa-litici. È stato infatti dimostrato che la sospensione di farmaci che incrementano il rischio di caduta, è in grado di migliorare l'omeostasi cardiovascolare e ridurre le recidive di sincope e cadute (31). Si raccomanda, nell'ambito di misure comportamentali, di evitare i bruschi cambiamenti posturali, di incrementare l'in-

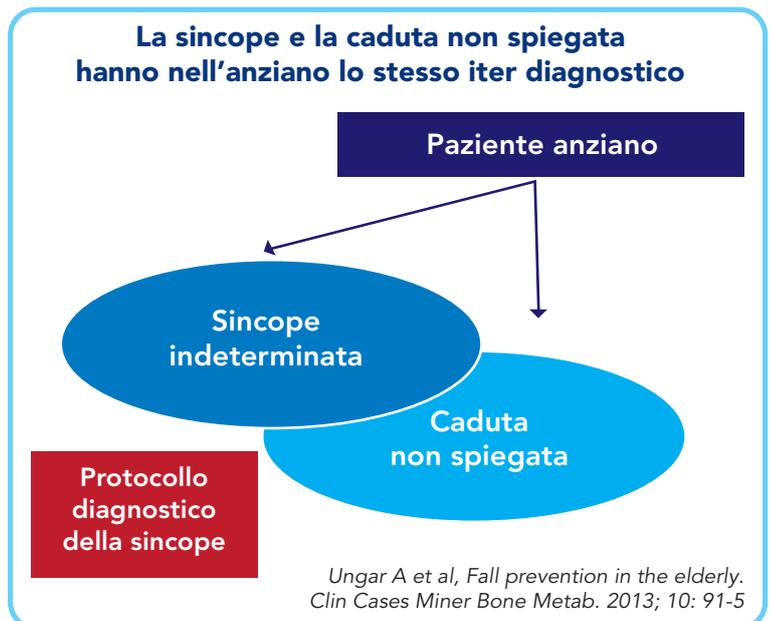


Figura 2

troito idrico, di utilizzare calze elasto-compressive, e di praticare l'*head-up tilt sleeping* con un angolo di almeno 10°. La terapia farmacologica si avvale di due sostanze principalmente: midodrina, alfa-agonista con effetto vasocostrittore su arteriole e vene, mostratasi efficace rispetto a placebo in un trial randomizzato controllato (32); fluidrocortisone, steroide mineral-attivo.

In caso di sincope riflessa, in tutti i pazienti deve essere chiarita la diagnosi, fornita rassicurazione sulla sua natura benigna ed illustrati i rischi di recidiva. Le contromancovre pressorie sono indicate in pazienti in grado di riconoscere la sintomatologia prodromica; tuttavia sembra che questa strategia non sia efficace nell'anziano (33). L'impianto di pacemaker è indicato in classe II<sup>a</sup> nella sindrome seno-carotidea cardio-inibitoria, nella sincope frequente, con risposta cardio-inibitoria al monitoraggio elettrocardiografico prolungato, come recentemente dimostrato nei pazienti con età >40 anni dallo studio ISSUE 3 (34).

#### **Aspetti organizzativi: la "Syncope Unit multidisciplinare"**

La sincope e le transitorie perdite di coscienza sono condizioni di difficile gestione dal punto di vista diagnostico e terapeutico, come dimostra il diverso iter seguito dai pazienti afferenti al DEA e l'alta percentuale di ricoveri ospedalieri. Soprattutto i pazienti anziani sono sottoposti spesso ad esami costosi ed inappropriati, che prolungano la degenza, aumentano la spesa sanitaria, per non raggiungere comunque una corretta diagnosi. Da ciò l'importanza di un approccio multidisciplinare. Alla base dell'inadeguatezza dell'attuale sistema di gestione, si riconoscono fattori quali le ridotte competenze della classe medica e la scarsa attenzione per la diagnosi differenziale delle perdite di coscienza, la mancanza nelle varie strutture ospedaliere di servizi specializzati nella gestione del paziente con sincope. Per una migliore stratificazione prognostica ed una scelta mirata delle indagini strumentali è stata istituita la Syncope Unit, organizzazione funzionale multidisciplinare con competenze specifiche, a distribuzione orizzontale all'interno dell'ospedale. Il coordinamento delle attività della Syncope Unit deve essere svolto da personale medico con forti basi culturali ed operative nel campo delle transitorie perdite di coscienza, e pieno accesso ad indagini diagnostiche e procedure terapeutiche eventualmente indicate. Nelle varie realtà locali, ovviamente con competenze diverse le une dalle altre, il gruppo coordinatore potrà quindi essere appartenente ad una qualsiasi delle varie discipline interessate (Medicina d'Urgenza, Cardiologia, Medicina

Si raccomanda, nell'ambito di misure comportamentali, di evitare i bruschi cambiamenti posturali, di incrementare l'introito idrico, di utilizzare calze elasto-compressive, e di praticare l'*head-up tilt sleeping* con un angolo di almeno 10°.

La sincope e le transitorie perdite di coscienza sono condizioni di difficile gestione dal punto di vista diagnostico e terapeutico, come dimostra il diverso iter seguito dai pazienti afferenti al DEA e l'alta percentuale di ricoveri ospedalieri.

Interna, Geriatria e/o Neurologia), purché queste siano strettamente collegate tra loro. Nello studio EGSYS 2 (7) l'applicazione standardizzata delle Linee Guida ESC (1) ha ridotto l'uso improprio di indagini a bassa resa diagnostica, come la TC cranio, l'EEG e l'ecocolordoppler dei vasi epiaortici. L'attivazione di protocolli condivisi tra le varie specialità che collaborano tra loro e di una Syncope Unit permette, nella realtà ospedaliera, di ridurre significativamente il ricorso al ricovero per sincope e l'utilizzo di diagnostica strumentale a bassa resa in DEA, con un effettivo contenimento della spesa sanitaria (14). In Italia sono state istituite 47 Syncope Unit coordinate dal Gruppo Italiano Multidisciplinare per lo studio della Sincope (GIMSI, [www.gimsi.it](http://www.gimsi.it)), sia a direzione cardiologica che geriatrica o di medicina d'urgenza. In queste realtà vi è una stretta collaborazione tra le varie discipline, ponendo quindi le basi per un vero laboratorio cardiogeriatrico.

#### **Bibliografia**

1. Moya A, Sutton R et al. Guidelines on Management (diagnosis and treatment of syncope): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009; 30:2631-2671.
2. Parry SW, Steen IN, Baptist M, Kenny RA. Amnesia for loss of consciousness in carotid sinus syndrome: implications for presentation with falls. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1840-1843.
3. Ungar A, Mussi C, Del Rosso A, et al. Diagnosis and characteristics of syncope in older patients referred to geriatric departments. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54:1531-1536.
4. Ungar A, Galizia G, Morrione A, Mussi C, Noro G, Ghirelli L et al. Two-year morbidity and mortality in elderly patients with syncope. *Age and Ageing* 2011; 0:1-6.
5. Kenny RA. Syncope in the elderly: diagnosis, evaluation, and treatment. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:S74-S77.
6. Cellai T, Del rosso A, Malin N, Mussi C, Piccirillo G, Di Lorio A et al. Syncope in the elderly. Etiologic assessment by means of specific protocol. *J Nutrition Health Aging* 2001.

7. Brignole M, Ungar A, Bartoletti A, et al. Standardized-care pathway versus usual management of syncope patients presenting as emergencies at general hospitals. *Europace* 2006;8:644-650.
8. McIntosh S, Da Costa D, Kenny RA. Outcome of an integrated approach to the investigation of dizziness, falls and syncope in elderly patients referred to a 'syncope clinic'. *Age Ageing* 1993; 22:53-58.
9. Galizia G, Abete P, Mussi C, Noro G, Morrione A, Langellotto A, Landi A, Cacciatore F, Masotti G, Rengo F, Marchionni N, Ungar A. Role of early symptoms in assessment of syncope in elderly people: results from the Italian group for the study of syncope in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57:18-23.
10. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002; 347:878-885.
11. Colivicchi F, Ammirati F, Melina D, Guido V, Imperoli G, Santini M, et al. Development and prospective validation of a risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: the OESIL risk score. *Eur Heart J.* 2003; 24:811-819.
12. Costantino G, Perego F, Dipaola F, Borella M, Galli A, Cantoni G et al. Short- and long-term prognosis of syncope, risk factors, and role of hospital admission: results from the STePS (Short-Term Prognosis of Syncope) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 276-83.
13. Quinn J, McDermott D, Stiell I, Kohn M, Wells G. Prospective validation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with serious outcomes. *Ann Emerg Med* 2006; 47: 448-54.
14. Brignole M, Bartoletti A, Giada F, Lagi A, Ungar A, Ponassi I, et al. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. *Eur Heart J* 2006; 27:76-82.
15. Del Rosso A, Ungar A, Maggi R, Giada F, Petix NR, De Santo T et al. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to general hospital: the EGSYS score. *Heart* 2008;94:1620-6.
16. Ungar A, Del Rosso A, Giada F, Bartoletti A, Furlan R, Quartieri F et al. Evaluation of Guidelines in Syncope Study 2 Group. Early and late outcome of treated patients referred for syncope to emergency department: the EGSYS 2 follow-up study. *Eur Heart J.* 2010;31:2021-6.
17. Ungar A, Malin N, Del rosso A, Landi A, Mussi C, Noro G et al. La sincope nell'anziano: risultati preliminari del "Longitudinal Gis Study". *Giornale di Gerontologia* 2003.
18. Kapoor WN. Diagnostic evaluation of syncope. *Am J Med* 1991; 90:91-106.
19. Del Rosso A, Ungar A, Bartoli P, Cellai T, Mussi C, Marchionni N et al. Usefulness and safety of shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual glyceryl trinitrate in older patients with recurrent unexplained syncope. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1324-1328.
20. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, Brignole M, Del Rosso A, Foglia MG et al. [The tilt test enhanced with oral nitroglycerin in patients with unexplained syncope: the Italian Protocol. The Working Group on Syncope of the Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmo--the Arrhythmia Area of the Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri]. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1:226-231
21. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, Gasparini G, Alboni P, Musso G. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1995; 76:267-72.
22. Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, Menozzi C, Oddone D, Donateo P et al. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the "method of symptoms". *Am J Cardiol* 2002; 89:599-601.
23. Davies AJ, Kenny RA. Frequency of neurologic complications following carotid sinus massage. *Am J Cardiol* 1998; 81:1256-1257.
24. Richardson DA, Shaw FE, Bexton R, Steen N, Kenny RA. Presence of a carotid bruit in adults with unexplained or recurrent falls: implications for carotid sinus massage. *Age Ageing* 2002; 31:379-384.
25. Michele Brignole, Andrea Ungar, Ivo Casagrande e coll. Prospective multicentre systematic guideline-based management of patients referred to the Syncope Units of general hospitals. *Europace* 2010; 12: 109-118.
26. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Takle-Newhouse T, Norris C. Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. *Reveal Investigators. Circulation* 1999; 99:406-410.
27. Toshiyuki Furukawa, Roberto Maggi, Cristina Bertolone, Daniela Fontana, Michele Brignole. Additional Diagnostic Value of Very Prolonged Observation by Implantable Loop Recorder in Patients with Unexplained Syncope. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* Vol. 23, No. 1, Gennaio 2012.
28. Elena Vitale, Andrea Ungar, Roberto Maggi, Maura Francese, Maurizio Lunati, Roberto Colacei, Attilio Del Rosso, Antonio Castro, Massimo Santini, Silvia Giuli, Lara Belgini, Ivo Casagrande, Michele Brignole. Discrepancy between clinical practice and standardized indications for an implantable loop recorder in patients with unexplained syncope. *Europace* 2010; 12: 1475-1479.
29. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R et al. EHRA Scientific Documents Committee. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace.* 2009;11:671-87.
30. Armstrong VL, Lawson J, Kamper AM, Newton J, Kenny RA. The use of an implantable loop recorder in the investigation of unexplained syncope in older people. *Age Ageing* 2003; 32:185-188.
31. Van der Velde N, van den Meiracker AH, Pols HA, Stricker BH, van der Cammen TJ. Withdrawal of fall-risk-increasing drugs in older persons: effect on tilt-table test outcomes. *J AM Geriatr Soc.*2007; 55:734-9.
32. Low PA, Gilden GL, Freeman R, Sheng KN, McElligot MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double blind multicenter study. *Midodrine Study Group. JAMA* 1997; 277: 1046-51.
33. Croci F, Brignole M, Menozzi C, Solano A, Donateo P, Oddone D, Puggioni E, Lolli G. Efficacy and feasibility of isometric arm counter-pressure manoeuvres to abort impending vasovagal syncope during real life. *Europace.* 2004; 6: 287-91.
34. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, et al. International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation.* 2012;125:2566-71.

# La gestione dell'iperteso anziano: una questione di equilibrio tra target pressori, polifarmacoterapia e fragilità

Giovambattista Desideri<sup>1</sup>, Raffaella Bocale<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Geriatria, Università degli Studi dell'Aquila

<sup>2</sup>Complesso Integrato Columbus, Roma

Con l'avanzare dell'età il controllo della pressione arteriosa diventa più difficile ragione per cui meno di un terzo degli ipertesi ultraottantenni raggiunge un controllo pressorio soddisfacente

Le evidenze epidemiologiche identificano nell'ipertensione arteriosa il più importante fattore di rischio cardiovascolare con una diretta responsabilità su una larga quota della mortalità e morbilità cardiovascolare sia nel mondo occidentale che nei Paesi in via di sviluppo (1). L'ipertensione è particolarmente frequente nella popolazione anziana raggiungendo negli ultrasessantacinquenni una prevalenza superiore al 70% (2) e la sua presenza comporta un aumento di 2-3 volte del rischio di eventi cardiovascolari rispetto agli ipertesi più giovani. Con l'avanzare dell'età il controllo della pressione arteriosa diventa più difficile ragione per cui meno di un terzo degli ipertesi ultraottantenni raggiunge un controllo pressorio soddisfacente (3). Peraltro, in questi soggetti l'opportunità di impostare un trattamento antiipertensivo è stata oggetto di un intenso dibattito scientifico nel corso degli ultimi anni principalmente in ragione della scarsa disponibilità di evidenze sufficientemente solide sulla possibilità di ottenere dallo stesso un reale vantaggio in termini di rapporto costi/benefici. Fino ad un recente passato i principali trial clinici, infatti, o avevano escluso i pazienti ultraottantenni o ne avevano reclutato un numero troppo esiguo per poter trarre chiare indicazioni da trasferire nella pratica clinica quotidiana. Un ulteriore motivo di incertezza su questa importante tematica derivava dai risultati della meta-analisi dell'Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention trials (INDANA) Project che suggerivano l'inquietante possi-

bilità che il trattamento antiipertensivo, pur efficace nel ridurre gli eventi cerebrali e lo scompenso cardiaco negli ipertesi ottuagenari, potesse determinare addirittura un aumento della mortalità globale e degli eventi cardiovascolari fatali (4). I risultati dell'Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) hanno gettato nuova luce sull'argomento fornendo la prima evidente dimostrazione dell'efficacia e della sicurezza del trattamento antiipertensivo anche nei soggetti ultraottantenni dimostrando una riduzione del 30% dell'ictus fatale e non fatale, del 23% della mortalità cardiovascolare e del 21% di quella globale, ed una riduzione del 64% di casi di scompenso cardiaco (5). I risultati dello studio HYVET sono indubbiamente di grande interesse ma va considerato che lo studio ha reclutato pazienti in buone condizioni fisiche e mentali escludendo malattie e individui fragili, che sono di frequente riscontro tra gli ottuagenari. Il trial, inoltre, ha escluso soggetti con rilevante ipotensione ortostatica. Oltre a ciò, tre pazienti su quattro avevano un'età compresa tra gli 80 e gli 84 anni mentre meno del 5% aveva un'età >90 anni. Resta, quindi, da definire se analoghi risul-

Lo studio HYVET ha dimostrato una riduzione del 30% dell'ictus fatale e non fatale, del 23% della mortalità cardiovascolare e del 21% di quella globale, ed una riduzione del 64% di casi di scompenso cardiaco.

### Studio HYVET

	Trattamento continuato vs. non trattamento (placebo): n: 2486		Inizio trattamento vs. non trattamento (placebo): n: 1359	
	HR	CI	HR	CI
Mortalità totale	<b>0.71</b>	0.56-0.90	<b>0.95</b>	0.69-1.31
Mortalità CV	<b>0.69</b>	0.56-0.97	<b>0.94</b>	0.61-1.47
Stroke	<b>0.69</b>	0.44-1.07	<b>0.73</b>	0.39-1.36
Scompenso cardiaco	0.42	0.23-0.76	0.28	0.12-0.65
Eventi CV totali	0.65	0.50-0.86	0.69	0.48-0.99

Incidenza degli eventi in relazione alla continuazione, all'inizio o alla sospensione del trattamento antipertensivo

da ref. 6

Tabella 1

tati possono essere attesi in pazienti con un profilo di rischio meno favorevole e/o di età più avanzata. Anche se è ipotizzabile che, in analogia a quanto dimostrato in soggetti meno anziani, il trattamento antiipertensivo possa produrre vantaggi ancor più evidenti negli anziani a rischio più elevato, il trasferimento sic et simpliciter dei risultati dello studio HYVET nella pratica clinica impone, quindi, cautela. Ciò non giustifica, ovviamente, alcuna condotta immotivatamente rinunciataria che finirebbe per privare l'iperteso anziano di trattamenti efficaci in termini di protezione cardio- e cerebrovascolare. Del tutto recentemente sono stati, infatti, pubblicati i risultati di una sottoanalisi dello studio HYVET che dimostrano come i maggiori benefici in termini di riduzione degli eventi cardio e cerebrovascolari siano stati osservati nei pazienti ipertesi già in trattamento che venivano assegnati alla nuova terapia antipertensiva prevista dalla studio - senza quindi interrompere il trattamento - rispetto a quei pazienti già trattati ma che, in osservanza del disegno dello studio, erano stati randomizzati a placebo ed avevano, quindi, interrotto un trattamento antipertensivo precedentemente impostato (6) (Tab. 1). Questi dati suggeriscono, quindi, come la sospensione immotivata di un trattamento antipertensivo in atto possa privare l'iperteso anziano di una efficace protezione e ulteriormente giustificano la raccomandazione delle linee guida di considerare sempre la

prosecuzione di un trattamento antipertensivo ben tollerato quando un individuo diviene ottuagenario (7). Ovviamente nel trattare l'anziano iperteso è fondamentale una attenta riflessione da parte del clinico sul target pressorio che di volta in volta potrebbe essere più opportuno e sull'approccio terapeutico più adeguato. La possibilità, infatti, che una ridotta riserva funzionale, soprattutto cardiovascolare e renale, esponga l'anziano ad un maggior rischio di effetti indesiderati quali ad, esempio, una riduzione della perfusione cerebrale, cardiaca o renale va sempre considerata. Per questo motivo le linee guida europee per l'ipertensione arteriosa raccomandano target pressori non particolarmente ambiziosi suggerendo una riduzione della pressione sistolica a valori compresi tra 150 e 140 mmHg per gli ipertesi anziani con pressione sistolica  $\geq 160$  mmHg e rimandano alla valutazione del clinico l'opportunità di considerare come target terapeutici valori di pressione sistolica  $< 140$  mmHg nei pazienti anziani in buone condizioni con meno di 80 anni (7) (Tab. 2). Negli ultraottantenni con valori di pressione sistolica  $\geq 160$  mmHg è raccomandato di ridurre la pressione sistolica a valori compresi tra 150 e 140 mmHg dopo aver verificato che siano in buone condizioni fisiche e mentali. Particolare enfasi viene anche posta all'opportunità di valutare la tollerabilità individuale al trattamento ipotensivante negli anziani fragili perché un approccio terapeutico

### Target pressori nei pazienti ipertesi

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Il target di SBP 140 mm Hg:		
a) è raccomandato in pazienti a rischio CV basso-moderato	I	B
b) è raccomandato in pazienti diabetici	I	A
c) dovrebbe essere considerato in pazienti con precedente ICTUS o TIA	IIa	B
d) dovrebbe essere considerato in pazienti CHD	IIa	B
e) dovrebbe essere considerato in pazienti CKD diabetica o non	IIa	B
In ipertesi anziani con età $< 80$ anni e con SBP $\geq 160$ mmHg ci sono evidenze a favore di riduzioni della SBP tra 150 e 140 mmHg.	I	A
Nei pazienti anziani in buone condizioni con età $< 80$ anni si può considerare un target di SBP $< 140$ mmHg, mentre gli obiettivi pressori negli anziani fragili devono essere adattati alla tollerabilità individuale	IIb	C
Negli ultraottantenni con valori di SBP $\geq 160$ mmHg è raccomandato di ridurre la BP tra 150 mmHg e 140 mmHg dopo aver verificato che essi siano in buone condizioni fisiche e mentali.	I	B
L'obiettivo di DBP $< 90$ mmHg è sempre raccomandato, eccetto nei pazienti diabetici in cui i valori raccomandati sono $< 85$ mmHg. Si dovrebbe tuttavia essere certi che i valori di DBP tra 80 e 85 mmHg siano ben tollerati e privi di effetti sfavorevoli.	I	A

BP: pressione arteriosa; CHD: malattia coronarica; CKD: nefropatia cronica; DBP: pressione arteriosa diastolica; SBP: pressione arteriosa sistolica; TIA: attacco ischemico transitorio.

da ref. 7

Tabella 2

“disinvolto” che porti ad una riduzione indiscriminata della pressione arteriosa finisca per determinare più danni che benefici favorendo, ad esempio, l’ipotensione ortostatica ed aumentando, quindi, il rischio di cadute o di ipoperfusione cerebrale.

**Alla ricerca della massima protezione possibile**

La riduzione della riserva funzionale che si osserva sovente nell’anziano e, conseguentemente, la sua ridotta capacità di adattarsi alle variazioni indotte dai trattamenti che di volta in volta si rendono necessari suggeriscono l’opportunità di orientare le scelte terapeutiche verso quei trattamenti anti-pertensivi che a parità di riduzione pressoria possano garantire una migliore protezione d’organo. Infatti, anche se le evidenze scientifiche dimostrano una efficacia terapeutica sostanzialmente simile per le diverse classi di farmaci negli anziani come nei giovani, la particolare efficacia di alcuni trattamenti nel prevenire lo sviluppo e/o nel favorire la regressione del danno d’organo può rappresentare un valore aggiunto in quei contesti clinici, come appunto l’ipertensione dell’anziano, in cui è importante massimizzare la resa di ogni determinata riduzione della pressione arteriosa (7). A questo riguardo le evidenze della letteratura scientifica suggeriscono una particolare efficacia dei farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina nel favorire la protezione degli organi bersaglio dell’ipertensione al punto da

Le recenti evidenze dello studio ESPORT, dimostrano come nell’anziano il trattamento con un bloccante del recettore AT1, nel caso specifico olmesartan, sia ben tollerato e più efficace rispetto a quello con un ACE-inibitore di riferimento in protezione cardiovascolare quale il ramipril.

rappresentare i farmaci di scelta in diverse condizioni specifiche quali la presenza di danno d’organo asintomatico o di pregressi eventi cardiovascolari o in presenza di dismetabolismo glicidico (7). Il trattamento con bloccante del recettore AT1 dell’angiotensina II, ad esempio, si è dimostrato più efficace nel ridurre l’ictus sia in prevenzione primaria che secondaria rispetto al trattamento con beta bloccante o, rispettivamente, con un calcio-antagonista (7). Le recenti evidenze dello studio Efficacy and Safety in elderly Patients with Olmesartan vs Ramipril Treatment (ESPORT), peraltro, dimostrano come nell’anziano il trattamento con un bloccante del recettore AT1, nel caso specifico olmesartan, sia ben tollerato e più efficace rispetto a quello con un ACE-inibitore di riferimento in protezione cardiovascolare quale il ramipril (8,9) (Fig. 1). Questo bloccante del recettore AT1 dell’angiotensina, caratterizzato da una durata di azione prolungata e da una spiccata azione anti-pertensiva, ha dimostrato di poter migliorare il flusso ematico cerebrale nel

paziente iperteso (10) e di ridurre la progressione della placca ateromascica a livello carotideo (11) e coronarico (12), effetti “ancillari” che potrebbe contribuire al recupero di un certo grado di riserva funzionale vascolare nell’anziano iperteso certamente utile ai fini di una efficace protezione cardio- e cerebrovascolare. Non meno interessanti, a questo riguardo, sono le evidenze derivanti dagli studi Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) e Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) condotti in soggetti non necessariamente anziani dal punto di vista cronologico (anche se il 63% dei pazienti dello studio ASCOT-BPLA erano ultrasessantenni e il 66% di quelli arruolati nello studio ACCOMPLISH erano ultrasessantacinquenni) ma certamente non giovani dal punto di vista biologico in ragione del profilo di rischio elevato e della presenza di

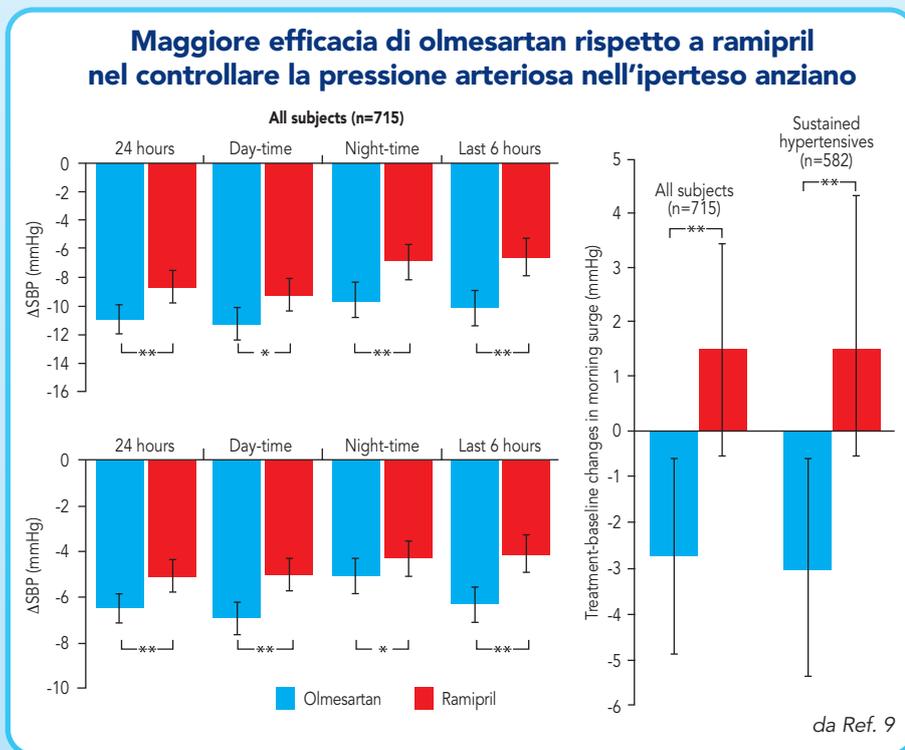


Figura 1

### Superiorità della combinazione amlodipina/perindopril rispetto alla combinazione atenololo/diuretico tiazidico nel prevenire gli eventi nello studio ASCOT-BPLA

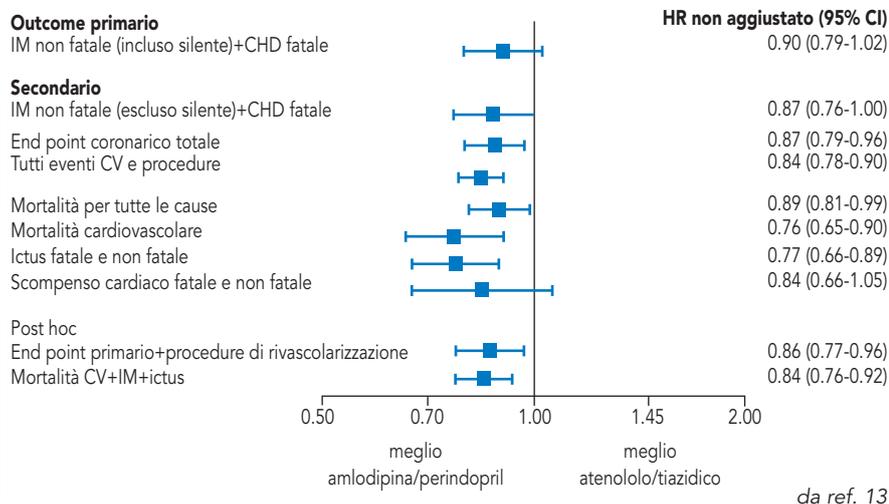


Figura 2

comorbidità (13). Lo studio ASCOT-BPLA ha fornito una convincente dimostrazione di efficacia dell'associazione ACE-inibitore/calcio-antagonista non solo in termini di riduzione pressoria ma anche di protezione cardiovascolare. Lo studio, infatti, è stato prematuramente interrotto dopo un follow-up medio di 5.5 anni a causa di un eccesso di beneficio osservato nei pazienti trattati con la combinazione perindopril/amlodipina soprattutto per ciò che attiene la mortalità totale e numerosi endpoints secondari (Fig. 2), beneficio probabilmente non interamente ascrivibile al maggior decremento pressorio osservato nei pazienti che assumevano l'associazione perindopril/amlodipina (-2.7/1.9 mmHg vs atenololo,  $p < 0.0001$ ) rispetto a quanto osservato nei pazienti che assumevano l'associazione atenololo/bendroflumetazide. In linea con queste evidenze lo studio ACCOMPLISH ha dimostrato una significativa riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare, a parità di riduzione dei valori pressori, con l'impiego iniziale della terapia di combinazione basata su un ACE-inibitore, il benazepril, e un calcio-antagonista, l'amlodipina, rispetto a quanto ottenuto con la terapia di associazione basata sul medesimo ACE-inibitore in aggiunta all'idroclorotiazide (Fig. 3) (14). Le evidenze della letteratura scientifica dimostrano, quindi, come anche nel paziente

“cronologicamente” o “biologicamente” anziano il trattamento antipertensivo sia di grande efficacia protettiva e che il prezzo da pagare in termini di effetti indesiderati, a cui il soggetto anziano è inevitabilmente maggiormente esposto, sia largamente bilanciato dalla protezione cardio- e cerebrovascolare che deriva da tale trattamento a patto che la “sensibilità” del clinico orienti le scelte verso il target pressorio e l'approccio terapeutico di volta in volta più opportuno.

### L'automisurazione della pressione arteriosa: un valore aggiunto anche nell'iperteso anziano

La misurazione della pressione arteriosa al domicilio (Home BP Monitoring, HBPM) è impiegata in modo sempre più esteso nella pratica clinica per valutare il profilo

pressorio individuale al di fuori dello studio medico, grazie ai suoi numerosi vantaggi rispetto alla misurazione in ambiente clinico ed all'attuale disponibilità di strumenti automatici per l'automisurazione a domicilio più precisi ed accurati rispetto alle metodiche tradizionali ed anche economicamente accessibili da parte di un'ampia fascia di popolazione (15). Nel paziente anziano l'utilità dell'HBPM è ulteriormente giustificata dalla maggior incidenza di ipertensione da camice in queste fasce d'età (16), condizioni che può indurre in pericolosi eccessi terapeutici qualora si

### Incidenza dell'obiettivo primario composito e delle singole componenti dell'obiettivo primario nei pazienti inclusi nello studio ACCOMPLISH

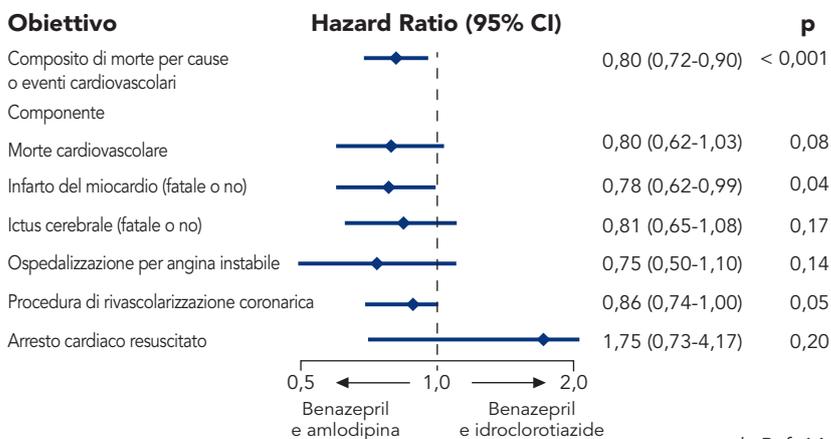


Figura 3

Le evidenze della letteratura scientifica dimostrano, quindi, come anche nel paziente anziano la diminuita capacità di autoregolazione del circolo favorisce, infatti, l'insorgenza di episodi ipotensivi che possono determinare ipoperfusione soprattutto cerebrale e aumentano il rischio di cadute e, quindi, di fratture.

decida di titolare la terapia sui valori clinici piuttosto che domiciliari: la diminuita capacità di autoregolazione del circolo nell'anziano favorisce, infatti, l'insorgenza di episodi ipotensivi che possono determinare ipoperfusione soprattutto cerebrale e aumentano il rischio di cadute e, quindi, di fratture. Per lo stesso ordine di ragioni può essere utile istruire il paziente anziano ad effettuare misurazioni sia da seduto o sdraiato che in piedi. L'uso dell'HBPM nell'anziano è anche giustificato dalla maggior variabilità pressoria, fattore che rende necessaria l'esecuzione di misurazioni ripetute per fornire valori medi veritieri. La variabilità pressoria, inoltre, è di per sé un fattore di rischio anche nell'anziano, soprattutto quando associata ad un marcato incremento mattutino della pressione arteriosa ("morning surge") (16). Per ovviare alle necessità di pazienti disabili o con decadimento cognitivo, peraltro, sono attualmente in corso di sviluppo dispositivi semiautomatici integrati, con funzione di registrazione delle misurazioni, misurazione regolata via timer (potendo quindi permettere anche registrazioni notturne) e trasmissione telematica delle informazioni.

### Conclusioni

L'iperteso anziano è certamente un "iperteso particolare" perché nella generalità dei casi gli aumentati livelli pressori si associano alle diverse espressioni del danno d'organo e a fattori di rischio addizionali e a comorbidità che impongono l'individuazione di un target pressorio necessariamente personalizzato ed una attenta valutazione dell'approccio terapeutico di volta in volta più opportuno. La ridotta riserva funzionale che caratterizza l'iperteso "cronologicamente" o "biologicamente" anziano impone la ricerca della "massimizzazione" della protezione per ogni determinata riduzione pressoria. Per lo stesso ordine di ragioni il monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa rappresenta uno strumento da cui probabilmente non è più possibile prescindere per una gestione ottimale dell'iperteso anziano.

### Bibliografia

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2224-60.

2. Chobanian AV et al. Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *N Engl J Med* 2007; 357:789-796.
3. Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Jul;55(7):1056-65.
4. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group. Lancet* 1999;353(9155):793-796.
5. Beckett NS, Ruth Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-1898.
6. Beckett N, Perters R, Leonetti G et al. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2014;32:1478-1487.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 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). *J Hypertens* 2013 Jul;31(7):1281-357.
8. Malacco E, Omboni S, Volpe M et al. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate essential hypertension: the ESPORT study. *J Hypertens* 28:2342-2350.
9. Omboni S, Malacco E, Mallion J-M, et al. Twenty-four hour and early morning blood pressure control of olmesartan vs. ramipril in elderly hypertensive patients: pooled individual data analysis of two randomized, double-blind, parallel-group studies. *J Hypertens* 2012;30:1468-1477.
10. Nagata R, Kawabe K, Ikeda K. Olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, restores cerebral hypoperfusion in elderly patients with hypertension. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2010;19:236-240.
11. Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T, et al. MORE study investigators. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2007;1(2):97-106.
12. Hiroata A, Yamamoto K, Miyoshi T et al. Impact of Olmesartan on Progression of Coronary Atherosclerosis A Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis From the OLIVUS (Impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by IntraVascular UltraSound) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:976-82.
13. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895-906.
14. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417-2428.
15. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008;26(8):1505-26.
16. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs. ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282:539-46.
17. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003;107:1401-6.

# La terapia di associazione all'insulina

Estratto da "Beyond Glycemia" - n. 4, 2014

Edoardo Mannucci  
Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Contrariamente al passato, quando si tendeva a sospendere il resto della terapia ipoglicemizzante al momento della prescrizione di insulina, oggi prevale l'orientamento di mantenere, in tutto o in parte, gli altri farmaci, con il duplice scopo di migliorare il compenso glicemico e ridurre le dosi di insulina necessarie

L'insulina conserva un ruolo importante nel trattamento del diabete di tipo 2, nei casi di iperglicemia di grado elevato oppure quando il trattamento con farmaci non insulinici, anche combinati tra loro, non siano sufficienti a raggiungere o mantenere il compenso glico-metabolico entro i target pre-stabiliti (1). Contrariamente al passato, quando si tendeva a sospendere il resto della terapia ipoglicemizzante al momento della prescrizione di insulina, oggi prevale l'orientamento di mantenere, in tutto o in parte, gli altri farmaci, con il duplice scopo di migliorare il compenso glicemico e ridurre le dosi di insulina necessarie. Peraltro, non tutti i farmaci sono ugualmente adatti per essere combinati con l'insulina. Effettueremo quindi una revisione delle evidenze attualmente disponibili riguardo a benefici e rischi di combinare le varie classi di farmaci con l'insulina nel diabete mellito di tipo 2.

## Metformina

La metformina è il farmaco che più spesso viene impiegato in associazione all'insulina. Gli studi disponibili mostrano che l'aggiunta di metformina è in grado di ridurre il fabbisogno di insulina, con un tendenziale miglioramento del compenso glicemico e con qualche effetto ancillare (peraltro di entità modesta) su altri parametri, a partire dal peso corporeo (2). Questi vantaggi sembrano essere maggiore dei pochi svantaggi, essenzialmente limitati ai disturbi intestinali caratteristici della metformina (Tab. 1); per questo motivo, la maggior parte delle linee guida raccomanda di aggiungere sempre la metformina nel diabete di tipo 2

in terapia insulinica, a meno che non esistano controindicazioni, quali l'insufficienza renale, lo scompenso cardiaco o l'insufficienza respiratoria grave (1). Alcuni studi suggeriscono che la combinazione della metformina all'insulina potrebbe essere utile anche nel diabete di tipo 1 (4), ma i dati in questo caso sono ancora troppo scarsi per raccomandarne un uso esteso.

## Tiazolidinedioni

I tiazolidinedioni sono farmaci insulino-sensibilizzanti; sembra quindi logico che li si combinino all'insulina, per potenziarne l'azione; un trattamento associato di questo tipo, infatti, potrebbe mirare ad ambedue le componenti patogenetiche del diabete di tipo 2, la resistenza insulinica ed il deficit di funzione beta cellulare (Fig. 1). In effetti, questi farmaci furono originariamente registrati per la terapia in associazione all'insulina, e solo successivamente estesi all'uso anche in pazienti non insulino-trattati. Nei trial randomizzati controllati, rispetto alla sola insulina, la combinazione di insulina e pioglitazone permette di ottenere un miglioramento del compenso glicometabolico ed una riduzione delle dosi giornaliere di insulina, a prezzo di un maggior aumento di peso (5). Occorre anche ricordare che il pioglitazone provoca ritenzione idrica e che tale

La maggior parte delle linee guida raccomanda di aggiungere sempre la metformina nel diabete di tipo 2 in terapia insulinica.

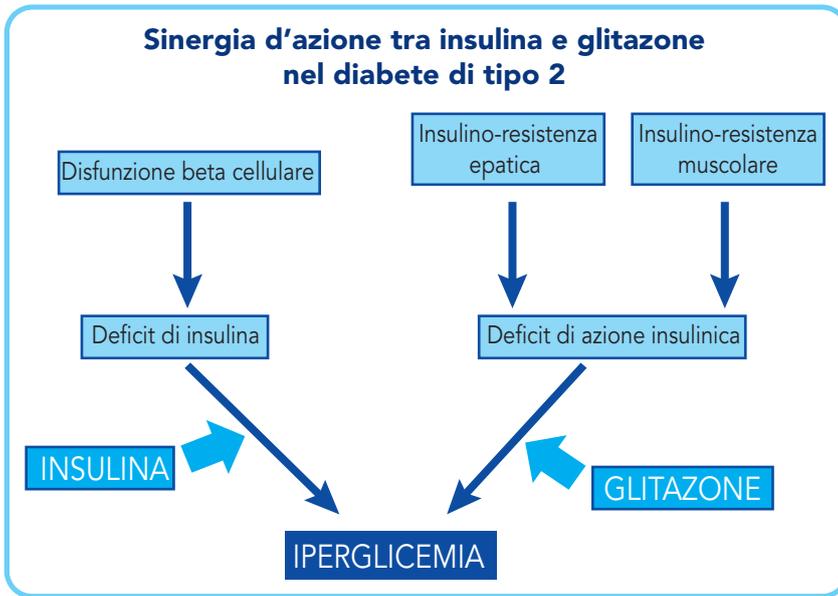


Figura 1

effetto potrebbe essere accentuato dalla terapia combinata con l'insulina. Infine, i tiazolidinedioni, almeno nelle donne in post-menopausa, provocano una riduzione della resistenza meccanica dell'osso, mentre l'insulina aumenta il rischio di cadute (6, 7). Ciò potrebbe determinare, almeno teoricamente, un maggior aumento del rischi di fratture. Nel complesso, quindi, gli svantaggi sembrano superare i vantaggi della terapia di combinazione tra pioglitazone

ne ed insulina, che dovrebbe essere riservata a casi particolari (Tab. 1).

### Sulfaniluree e glinidi

Gli stimolatori tradizionali della secrezione insulinica, sulfaniluree e glinidi, sono stati ampiamente utilizzati in combinazione all'insulina, da soli o associati alla metformina. In particolare, li si sono molto impiegati in associazione all'insulina basale, con l'intento di migliorare il controllo glicemico nel corso della giornata senza dover ricorrere ad all'insulina rapida prandiale. Nei trial disponibili, l'aggiunta all'insulina basale di sulfaniluree, combinate o meno con la metformina, migliora il controllo glicemico riducendo il fabbisogno di insulina; quando invece si usano più somministrazioni di insulina al giorno, il vantaggio delle sulfaniluree

sull'emoglobina glicata tende a scomparire (8). A questo riguardo, i secretagoghi a più breve durata d'azione, come la repaglinide, dovrebbero avere effetti più favorevoli delle sulfaniluree; infatti, le glinidi agiscono in modo più specifico sulla glicemia post-prandiale, senza determinare riduzioni molto marcate della glicemia a digiuno, che può essere comunque controllata attraverso la titolazione delle dosi di insulina basale. Nonostante questo, le evidenze disponibili sulla combinazione di insulina e repaglinide sono modeste (9).

### Vantaggi e svantaggi della combinazione dei vari farmaci con l'insulina

	Met	TZD	Glinidi	SU	Acar.	GLP1 RA	DPP4i	SGLT2i
<b>VANTAGGI</b>								
Riduzione dosi di insulina	+	+	+	+	+	+	+	+
Riduzione peso	+/-	-	-	-	+/-	++	+/-	+
Miglioramento glicemie post-prandiali	+/-	+/-	++	+	++	++	++	+
<b>SVANTAGGI</b>								
Disturbi gastrointestinali	+	-	-	-	++	+	-	-
Aumento di peso	-	++	+	+	-	-	-	-
Rischio di fratture	-	++	-	-	-	-	-	-
Infezioni genitourinarie	-	-	-	-	-	-	-	+
Ipoglicemia	+	+	++	++	+/-	+	+	+
Impossibilità di correggere l'ipoglicemia con saccarosio	-	-	-	-	++	-	-	-

Tabella 1

A fronte del miglioramento del compenso glico-metabolico determinato dalla combinazione di sulfaniluree e glinidi con l'insulina di accompagna ad aumento di peso e, soprattutto, ad un marcato incremento del rischio ipoglicemico. Molti dati epidemiologici dimostrano che quella di insulina e sulfanilure è la combinazione che più spesso si associa ad ipoglicemia nella popolazione (10). Per questo motivo, la maggior parte degli esperti ritiene oggi preferibile sospendere la sulfanilurea o la glinide quando si inizia la terapia insulinica nel diabete di tipo 2, per la quale i rischi superano i vantaggi (Tab. 1).

### **Acarbose**

Anche l'acarbose è un farmaco che agisce specificamente sulla glicemia post-prandiale; esso si presterebbe molto bene, quindi, ad essere combinato all'insulina basale, nei casi in cui sia auspicabile delle glicemie dopo i pasti. In un trial di confronto, l'efficacia di acarbose in associazione all'insulina è sovrapponibile a quella della repaglinide (11). Rispetto a quest'ultima, acarbose ha il vantaggio di non determinare aumento di peso e di avere minor rischio ipoglicemico. La principale limitazione di acarbose è rappresentata dal fatto che, a causa del rallentamento dell'assorbimento dei disaccaridi (compreso il saccarosio), la correzione di una eventuale ipoglicemia indotta dall'insulina deve essere effettuata con l'impiego di glucosio. Questo aspetto, potenzialmente delicato, richiede che il paziente riceva specifiche istruzioni (Tab. 1).

### **Inibitori della DPP4**

Gli inibitori della DPP4 agiscono sulla glicemia attraverso la riduzione della degradazione delle incretine, che vengono prodotte principalmente dopo i pasti; di conseguenza, essi agiscono in maniera particolarmente efficace sulla glicemia post-prandiale. Combinati con l'insulina basale in pazienti con iperglicemia dopo i pasti, possono almeno in una parte dei casi sostituire l'impiego dell'insulina rapida prandiale. Al pari di acarbose, a parità di glicemia media gli inibitori della DPP4 non aumentano il rischio di ipoglicemia; inoltre, essi non provocano aumento di peso e non hanno altri effetti collaterali rilevanti. Nel complesso, quindi, gli inibitori della DPP4 sono tra i farmaci più adatti per l'uso combinato con l'insulina basale (Tab. 1). La documentazione clinica esistente comprende un buon numero di trial, che mostrano una riduzione dell'emoglobina glicata superiore nell'ordine di 0.5-0.7% (12-15). Ovviamente,

Molti dati epidemiologici dimostrano che quella di insulina e sulfanilure è la combinazione che più spesso si associa ad ipoglicemia nella popolazione.

La lixisenatide, possiede una documentazione clinica sufficientemente ampia per sostenerne l'uso combinato con l'insulina, con risultati peraltro assai interessanti, in particolare per quanto riguarda l'insulina basale.

l'entità del miglioramento del compenso glicometabolico che si ottiene con l'aggiunta dell'inibitore della DPP4 dipende dallo schema terapeutico che si sta utilizzando: se si sta trattando il paziente con sola insulina basale la riduzione dell'emoglobina glicata è consistente, mentre se stiamo già effettuando una terapia multiiniettiva in basal-bolus le possibilità di miglioramento ulteriore sono più modeste. Inoltre, i risultati dei trial sono condizionati dalla modalità di titolazione dell'insulina prevista dal protocollo: in quegli studi in cui lo sperimentatore viene lasciato libero di aggiustare le dosi di insulina, l'aggiunta dell'inibitore della DPP4 si traduce in una discreta riduzione del fabbisogno insulinico giornaliero, con piccole variazioni del compenso glicometabolico; quando invece si conferisce maggior rigidità alle dosi di insulina, consentendone la variazione solo in casi estremi, si osservano pochi effetti sulla dose giornaliera complessiva, con miglioramenti più marcati del compenso glicemico.

### **Agonisti del GLP-1**

Uno dei principali effetti collaterali della terapia insulinica è l'aumento di peso. Sembra quindi logico combinare all'insulina farmaci che provocano una cospicua riduzione di peso, come gli agonisti del GLP-1. Nonostante ciò, solo una delle molecole attualmente disponibili in questa classe, la lixisenatide, possiede una documentazione clinica sufficientemente ampia per sostenerne l'uso combinato con l'insulina (16), con risultati peraltro assai interessanti, in particolare per quanto riguarda l'insulina basale. E' possibile che questa possibilità terapeutica sia stata esplorata meno profondamente di altre perché ambedue i trattamenti sono iniettivi. Al momento attuale, anche quegli agonisti del GLP-1 che ne hanno l'indicazione non sono rimborsati in Italia perché considerati non sufficientemente vantaggiosi sul piano del rapporto costo/benefici, benché questa posizione sia opinabile.

Effetti favorevoli sul peso corporeo sono presenti soltanto per gli agonisti del GLP-1 e, in misura minore, per la metformina, mentre i tiazolidinedioni hanno l'effetto opposto.

### Inibitori SGLT-2

Anche gli inibitori SGLT-2, che riducono il riassorbimento tubulare del glucosio inducendo ipoglicemia, sono stati studiati come possibili agenti da combinare con l'insulina. Questi farmaci, che agiscono con un meccanismo totalmente insulino-indipendente, mostrano infatti un effetto additivo a quello dell'insulina, consentendo di ridurre le dosi e di migliorare il compenso glicemico. Inoltre, gli inibitori SGLT-2 prevengono l'aumento di peso indotto dal trattamento insulinico. Il principale effetto collaterale è rappresentato dalle infezioni genitourinarie, generalmente lievi, direttamente conseguenti alla glicosuria (17-19).

### Impiego clinico della terapia combinata

Complessivamente, i potenziali vantaggi di una terapia combinata dell'insulina con altri farmaci per il diabete di tipo 2 sono i seguenti:

- 1) Riduzione del fabbisogno insulinico giornaliero
- 2) Controllo del peso corporeo
- 3) Miglioramento del compenso glico-metabolico.

Il primo punto (la riduzione del fabbisogno di insulina) si osserva con tutte le molecole sperimentate in combinazione con l'insulina. Sul piano puramente farmacoeconomico, la riduzione delle dosi di insulina controbilancia, almeno in parte, l'aumento della spesa legato al prezzo del farmaco da aggiungere all'insulina. Inoltre, il contenimento delle dosi di insulina potrebbe essere utile per evitare una troppo marcata iperinsulinizzazione che, nel diabete di tipo 2, potrebbe avere, almeno teoricamente, effetti pro-aterogeni o favorevoli la crescita tumorale. Occorre però osservare che i presunti effetti negativi della somministrazione di alte dosi di insulina, pur teoricamente motivati, non sono mai stati chiaramente dimostrati sul piano clinico. La riduzione delle dosi di insulina, quindi, riduce un rischio potenziale teorico, ma potrebbe non comportare alcun vantaggio pratico reale.

Effetti favorevoli sul peso corporeo sono pre-

senti soltanto per gli agonisti del GLP-1 e, in misura minore, per la metformina, mentre i tiazolidinedioni hanno l'effetto opposto. In realtà, l'effetto di questi farmaci sul peso corporeo, con la parziale eccezione degli agonisti del GLP-1, è relativamente modesto: nei pazienti insulino-trattati, al massimo un paio di chili. Differenze di questo tipo non sono in grado di influire in modo rilevante sul rischio cardiovascolare e sulla prognosi a lungo termine dei pazienti con il diabete di tipo 2. Anche piccole perdite di peso, o un mancato aumento di peso, possono comunque contribuire in maniera notevole sulla motivazione e quindi sull'aderenza al trattamento dei pazienti. L'inizio della terapia insulinica si accompagna spesso, infatti, ad un incremento ponderale che, in pazienti che si sforzano attivamente di modificare le proprie abitudini alimentari e di attività fisica, può essere molto demotivante.

Più complessa è la definizione del terzo punto, cioè il miglioramento del compenso metabolico. I risultati dei trial, a questo riguardo, dipendono ampiamente dal disegno dello studio. In particolare, occorre distinguere tra trial in cui gli altri farmaci vengono aggiunti ad una terapia basal-bolus, e trial in cui la combinazione viene effettuata con la sola insulina basale. Là dove si sia scelto uno schema di trattamento con iniezioni multiple di insulina rapida ai pasti in aggiunta all'insulina basale, le glicemie possono essere in genere adegua-

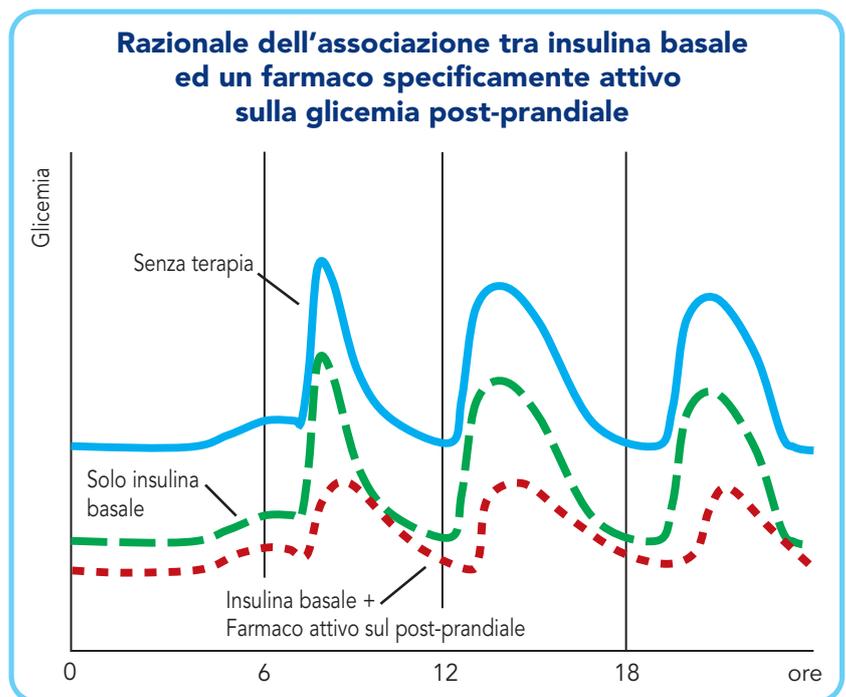


Figura 2

La disponibilità di nuove classi di farmaci (inibitori della DPP4, agonisti del GLP-1 e inibitori SGLT-2) offrono nuove opzioni potenzialmente assai interessanti di terapia combinata con l'insulina, arricchendo il nostro armamentario terapeutico.

tamente gestite anche con la sola insulina e il vantaggio clinico derivante dall'aggiunta di altri farmaci diventa marginale. Al contrario, se un farmaco viene aggiunto alla sola insulina basale, se ne possono ricavare maggiori benefici nel controllo delle glicemie diurne ed in particolare delle post-prandiali. In questo modo, almeno in alcuni pazienti, il trattamento combinato con insulina basale e farmaci non insulinici può rappresentare un'alternativa alla terapia insulinica basal-bolus (Fig. 2).

Quest'ultima eventualità pone in una diversa prospettiva anche la valutazione dei costi della terapia combinata. Infatti, quando i farmaci non insulinici vengono aggiunti al trattamento basal-bolus, il costo del farmaco è bilanciato solo dal risparmio dovuto alla riduzione delle dosi di insulina; se il farmaco è molto economico (ad esempio, la metformina) se ne può avere comunque una riduzione della spesa complessiva, ma con la maggior parte dei farmaci i costi aumentano. D'altro canto, se la terapia con farmaci non insulinici sostituisce l'insulina rapida ai pasti la convenienza può essere maggiore: al risparmio di insulina e aghi si aggiunge anche la riduzione del consumo di materiale per l'automonitoraggio, che deve ovviamente essere più frequente con un trattamento basal-bolus che con la sola insulina basale.

In conclusione, le evidenze disponibili confermano l'utilità di combinare la metformina all'insulina, quando non siano presenti controindicazioni. Il rischio di ipoglicemie suggerisce di non utilizzare, in linea di massima, sulfaniluree e glinidi in pazienti insulino-trattati. La disponibilità di nuove classi di farmaci (inibitori della DPP4, agonisti del GLP-1 e inibitori SGLT-2) offrono nuove opzioni potenzialmente assai interessanti di terapia combinata con l'insulina, arricchendo il nostro armamentario terapeutico e riducendo il numero di casi in cui si è costretti a ricorrere alla terapia insulinica basal-bolus.

#### Bibliografia

1. AMD e SID. Standard italiani di cura del diabete mellito, 2014. [www.siditalia.it](http://www.siditalia.it)
2. Bailey T. Options for combination therapy in type 2 diabetes: comparison of the ADA/EASD position statement and AACE/ACE algorithm. *Am J Med* 2013; 126(9 Suppl 1):S10-20.

3. Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ* 2012; 344:e1771.
4. Abdelghaffar S, Attia AM. Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006691.
5. Clar C, Royle P, Waugh N. Adding pioglitazone to insulin containing regimens in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2009; 4:e6112.
6. Lecka-Czernik B. Bone loss in diabetes: use of antidiabetic thiazolidinediones and secondary osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8:178-84.
7. Yau RK, Strotmeyer ES, Resnick HE, et al. Diabetes and risk of hospitalized fall injury among older adults. *Diabetes Care* 2013; 36:3985-91.
8. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 1996; 156:259-64.
9. Civera M, Merchante A, Salvador M, Sanz J, Martínez I. Safety and efficacy of repaglinide in combination with metformin and bedtime NPH insulin as an insulin treatment regimen in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79:42-7.
10. Fu H, Xie W, Curtis B, Schuster D. Identifying factors associated with hypoglycemia-related hospitalizations among elderly patients with T2DM in the US: a novel approach using influential variable analysis. *Curr Med Res Opin* 2014; 30:1787-93.
11. Duran C, Tuncel E, Ersoy C, et al. The investigation of the efficacy of insulin glargine on glycemic control when combined with either repaglinide or acarbose in obese Type 2 diabetic patients. *J Endocrinol Invest* 2009; 32:69-73.
12. Yki-Järvinen H1, Rosenstock J, Durán-García S, et al. Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a ≥52-week randomized, double-blind study. *Diabetes Care* 2013; 36(12):3875-81.
13. Hong ES, Khang AR, Yoon JW, et al. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(9):795-802.
14. Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D, Chen R. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Curr Med Res Opin* 2012; 28:513-23.
15. Kothny W, Foley J, Kozlovski P, et al. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15:252-7.
16. Aronson R. Optimizing glycemic control: lixisenatide and basal insulin in combination therapy for the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6:603-12.
17. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37:1815-23.
18. Devineni D, Morrow L, Hompesch M, et al. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14:539-45.
19. Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156:405-15.

# Ipertensione arteriosa e danno vascolare: razionale di scelta della terapia antipertensiva

Lorenzo Ghiadoni  
Dipartimento di Medicina clinica e Sperimentale, Università di Pisa

La rigidità arteriosa rappresenta un bio-marcatore di danno con validità prognostica, che è stato inserito nella valutazione del danno d'organo sub-clinico dalle linee guida

## Introduzione

La stratificazione del rischio cardiovascolare è fondamentale per la prognosi del paziente iperteso (1,2) ed è determinata, oltre che dall'entità dei valori pressori, dalla presenza di altri fattori di rischio e condizioni cliniche associate, dal danno d'organo subclinico renale (lieve aumento della creatinemia, microalbuminuria), cardiaco (ipertrofia ventricolare sinistra) e vascolare (ispessimento medio-intimale carotideo e placche a carotidee).

La terapia antipertensiva ha lo scopo di ridurre il rischio cardiovascolare anche interferendo con l'evoluzione delle malattie cliniche associate e del danno d'organo (1,2).

La rigidità arteriosa rappresenta un bio-marcatore di danno con validità prognostica, che è stato inserito nella valutazione del danno d'organo subclinico dalle linee guida (1,2).

## La rigidità arteriosa

Nel modello "propagativo" l'albero arterioso è approssimato ad un condotto elastico che termina dove iniziano le resistenze periferiche (3). La velocità di trasmissione dell'onda sfigmica è direttamente proporzionale alla rigidità del vaso e la pulse wave velocity (PWV) carotido-femorale costituisce una misura diretta, poiché le misure riguardanti l'asse aorto-iliaco si riferiscono a quei vasi (aorta e sue diramazioni) che per primi sono interessati dalla gittata cardiaca e le cui modificazioni fisiopatologiche hanno importanza per la determinazione della rigidità arteriosa (3). La PWV, espressa in m/s, è il rapporto tra distanza e il tempo di transito (Fig. 1), che è stimato acquisendo la forma d'onda pressoria (più comunemente con metodica tonometrica) e prendendo come punto di riferimento il

pie' dell'onda sfigmica, nella fase terminale della diastole e calcolato considerandolo il ritardo tra i due siti di misurazione (3).

La PWV aortica incrementa con l'età e la pressione arteriosa (PA); i valori di normalità, riassunti in tabella 1, sono stati ottenuti considerando la media e la mediana ottenute dalla misurazione della PWV dei soggetti con PA ottimale/normale (3). Nel 2007, le linee guida hanno stabilito a 12 m/s come cut-off per una PWV anormale (1). Tali parametri sono stati revisionati utilizzando l'80% della distanza diretta carotido-femorale come misura di distanza, ottenendo 10 m/s come cut-off della PWV per la stratificazione del rischio (4), così come recepito della linee guida del 2013 (2).

## Rappresentazione schematica della misurazione della pulse wave velocity (PWV) carotido femorale

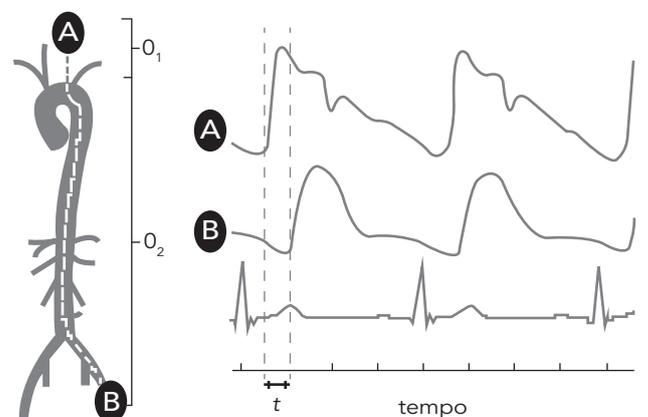


Figura 1

**Valori di normalità della pulse wave velocity (PWV) carotido femorale, stratificati per età, espressi come media e mediana ottenute da soggetti con PA ottimale/normale**

Età (anni)	Media (+/- 2 DS) (m/s)	Mediana (10-90 perc) (m/s)
<30	6,2 (4,7-7,6)	6,1 (5,3-7,1)
30-39	6,5 (3,8-9,2)	6,4 (5,2-8,0)
40-49	7,2 (4,6-9,8)	6,9 (5,9-8,6)
50-59	8,3 (4,5-12,1)	8,1 (6,3-10,0)
60-69	10,3 (5,5-15,0)	9,7 (7,9-13,1)
>70	10,9 (5,5-16,3)	10,6 (8,0-14,6)

DS: deviazione standard; perc.: percentile

dati da voce 3

Tabella 1

L'onda sfigmica si riflette in corrispondenza di siti che offrono maggior resistenza, a livello della biforcazioni e del microcircolo, generando onde di riflessione che si propagano in senso retrogrado. La forma d'onda della pressione arteriosa è quindi la combinazione dell'onda sfigmica anterograda, generata dalla contrazione ventricolare, con l'onda riflessa, che procede in direzione opposta (3). Mentre nei vasi elastici giunge durante la diastole, nei vasi rigidi, invece, l'onda riflessa arriva alle arterie centrali precocemente, sommandosi a quella anterograda e incrementando la PA sistolica. Tale fenomeno è stimato con l'Augmentation index (Alx), definito come la differenza tra il secondo e il primo picco sistolico, espresso come percentuale rispetto all'onda sfigmica (3). L'Alx e la PWV non sono indici interscambiabili di rigidità arteriosa, in quanto solo PWV costituisce una stima diretta della rigidità, mentre l'Alx aggiunge informazioni sul contributo del fenomeno della riflessione dell'onda sfigmica.

**Significato clinico della rigidità arteriosa**

La rigidità arteriosa può essere considerata come l'effetto cumulativo all'esposizione ai vari fattori di rischio, in particolare l'ipertensione arteriosa (3). L'aumento della rigidità aortica determina un incremento della PA sistolica con aumento del post-carico del ventricolo sinistro, favorendo l'ipertrofia

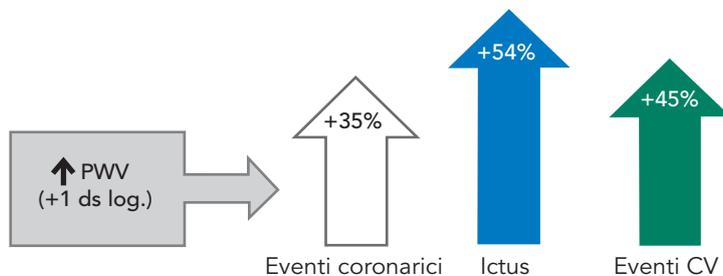
L'Alx e la PWV non sono indici interscambiabili di rigidità arteriosa, in quanto solo PWV costituisce una stima diretta della rigidità, mentre l'Alx aggiunge informazioni sul contributo del fenomeno della riflessione dell'onda sfigmica.

L'aumento della rigidità aortica determina un incremento della PA sistolica con aumento del post-carico del ventricolo sinistro, favorendo l'ipertrofia ventricolare di tipo concentrico e scompenso cardiaco.

ventricolare di tipo concentrico e scompenso cardiaco. Parallelamente la riduzione della PA diastolica riduce la perfusione del miocardio, esponendo il paziente al rischio di ischemia miocardica. La rigidità aortica, inoltre, influisce negativamente sulla funzionalità del microcircolo cerebrale e renale.

L'associazione tra rigidità aortica e sviluppo di patologie cardiovascolari è stata ampiamente studiata. Una meta-analisi (5) che ha analizzato 15877 pazienti in un follow-up medio di circa 8 anni da 17 studi longitudinali ha dimostrato che i soggetti con una PWV aortica aumentata presentano una mortalità e un rischio di eventi cardiovascolari più che doppi rispetto ad individui con bassa PWV, sia nei soggetti a rischio che nella popolazione generale. In un'analisi più recente sono stati analizzati i dati di 17635 pazienti con vari fattori di rischio cardiovascolare, ripresi da 16 studi con un follow-up di almeno 1 anno. Un incremento della rigidità aortica correla con eventi CV (Fig. 2) (6). Inoltre, riclassificare i pazienti sulla base della PWV aortica aumenta la capacità di predire

**Aumento degli eventi cardiovascolari (CV) per un dato aumento della pulse wave velocity (PWV) carotido femorale (1 deviazione standard, DS del logaritmo in base e, Loge, della PWV)**



dati da voce 6

Figura 2

eventi avversi soprattutto in alcuni sottogruppi, come i pazienti a rischio intermedio (aumento del 13% per il rischio di patologie cardiovascolari a 10 anni).

### Effetto della terapia antipertensiva

In uno studio eseguito su 97 pazienti con età media di 63 anni e seguiti per un 5 anni con un trattamento utilizzato nella pratica clinica, è stata osservata una riduzione significativa della PWV, che si associava ad una riduzione della PA sistolica centrale, e meno significativa di quella periferica (Fig. 3) (7).

E' stato suggerito che alcuni tipi di antipertensivi possano avere un effetto sulla rigidità arteriosa, indipendente dalla riduzione di valori pressori (8-9). In una meta-analisi di dati individuali da 15 studi clinici controllati (10) il trattamento antipertensivo era correlato alla riduzione della PWV, spiegando solo il 5% della variabilità; negli studi clinici di durata minore a 4 settimane gli ACE-inibitori si sono dimostrati superiori ai Ca-antagonisti ed al placebo, mentre negli studi di più lunga durata tutte le classi si sono dimostrate superiori al placebo. Una più recente meta-analisi (11) ha infine dimostrato che gli ACE-inibitori riducono efficacemente la PWV, in maniera indipendente dalla riduzione della PA e l'Alx, anche se non è ancora del tutto chiaro se il loro effetto è superiore alle altre classi di farmaci, in particolare gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i Ca- antagonisti.

Per quanto riguarda l'efficacia delle modificazioni della rigidità aortica in rapporto alla riduzione la mortalità e la morbilità cardiovascolare, uno studio su 150 pazienti con insufficienza renale terminale sottoposti ad emodialisi (12), in terapia con perindopril o nitrendipina, da soli o in associazione con un beta-bloccante. Ha per la prima volta dimostrato che la riduzione della PWV erano associati ad una riduzione la mortalità totale e cardiovascolare dei soggetti.

Lo studio CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) (13), ha analizzato l'impatto di due regimi terapeutici (atenololo +/- diuretico tiazidico rispetto a amlodipina +/- perindopril) su vari parametri emodinamici in 2199 pazienti affetti da ipertensione

Una recente meta-analisi ha dimostrato che gli ACE-inibitori riducono efficacemente la PWV, in maniera indipendente dalla riduzione della PA e l'Alx, anche se non è ancora del tutto chiaro se il loro effetto è superiore alle altre classi di farmaci, in particolare gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i Ca- antagonisti.

### Riduzione della pulse wave velocity (PWV) carotido femorale e della pressione arteriosa sistolica (PAS), centrale e periferica, dopo 5 anni di terapia antipertensiva nella pratica clinica

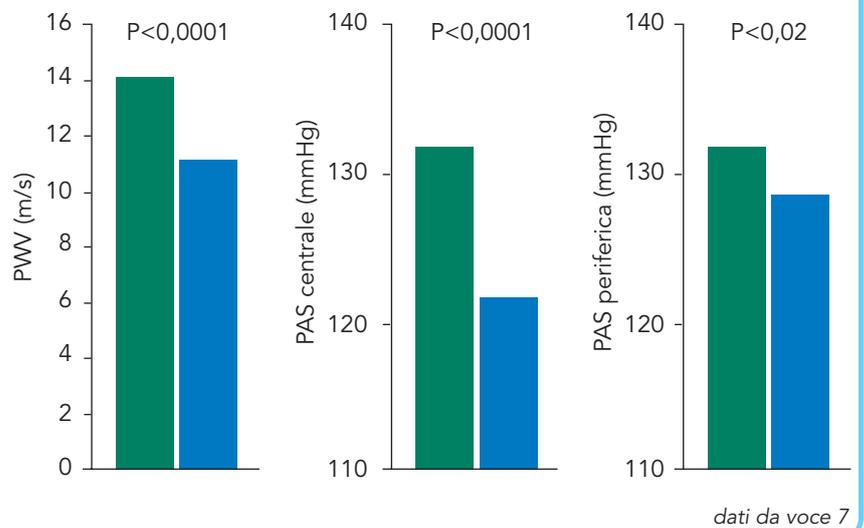


Figura 3

### Riduzione dell'aumentation index (Alx) nello studio CAFE (a sinistra) ed associazione tra aumento dell'Alx ed eventi cardiovascolari e mortalità

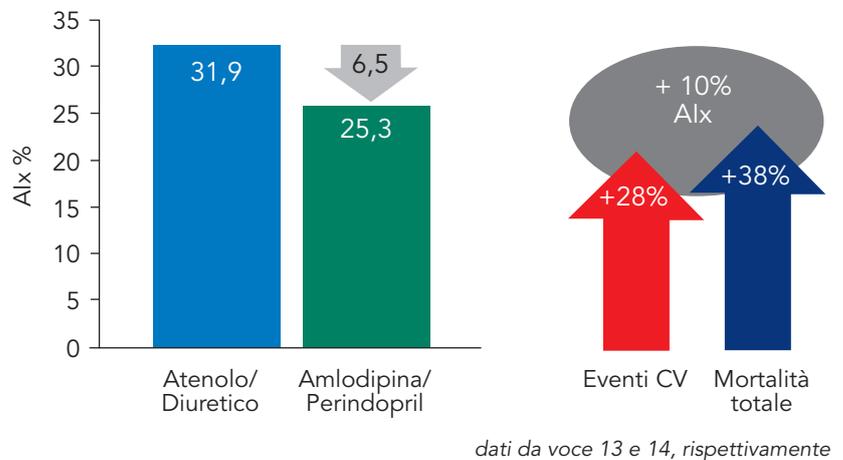


Figura 4

Nello studio CAFE la combinazione amlodipina +/- perindopril si è dimostrata più efficace nel migliorare i parametri emodinamici e ridurre i valori pressori centrali ed in particolare Alx.

seguiti per un follow-up di 4 anni. Nonostante entrambi i trattamenti inducano una simile riduzione della PA periferica, la combinazione amlodipina +/-perindopril si è dimostrata più efficace nel migliorare i parametri emodinamici e ridurre i valori pressori centrali ed in particolare Alx (Fig. 4). Questo risultato è importato, considerando anche l'importanza prognostica evidenziata anche per questo parametro di rigidità arteriosa e riflessione dell'onda sfingica (Fig. 4) (15).

### Conclusioni

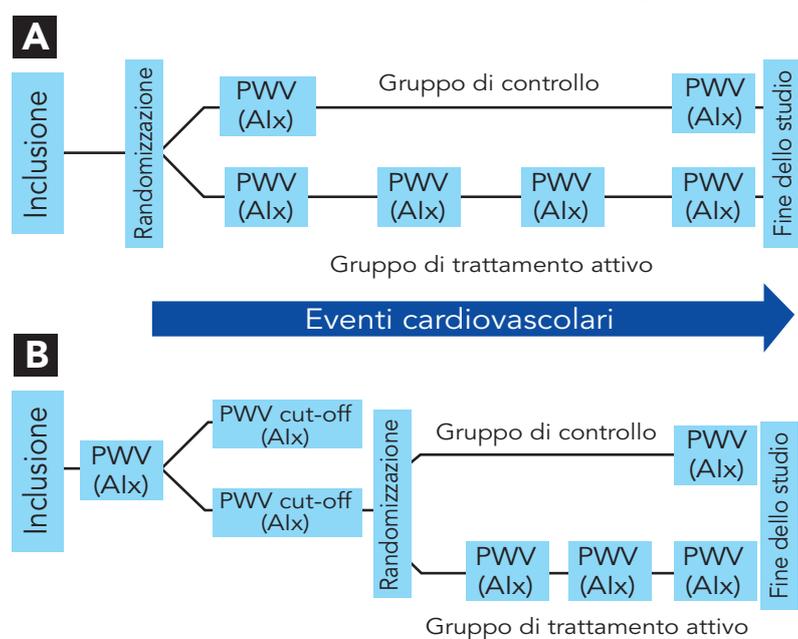
La rigidità arteriosa ed in particolare quella aortica rappresenta un importante danno d'organo nel paziente iperteso e quindi un bersaglio terapeutico aggiuntivo del trattamento ipertensivo. Sebbene alcuni farmaci abbiano dimostrato la loro efficacia nel ridurre la rigidità arteriosa e la riflessione dell'onda sfingica sono necessari studi che valutino dimostrino che la riduzione di tali parametri

di danno vascolare in pazienti reclutati anche in base a PWV e/o Alx aumentati (Fig. 5) si associ ad un beneficio in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari.

### Bibliografia

1. Mancia G, et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society of Hypertension (ESH). J Hypertens 2007; 25:1105-1187.
2. Mancia G, 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). J Hypertens 2013;31:1281-1357.
3. Laurent S, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006; 27:2588-2605.
4. Van Bortel LM, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid femoral pulse wave velocity. J Hypertens 2012;30:445-448.
5. Vlachopoulos C et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010;55:1318-1327.
6. Ben-Shlomo Y, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J Am Coll Cardiol 2014;63:636-646.
7. Ait-Oufella H, et al. Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3-year follow-up in routine clinical practice. J Hypertens. 2010;28:2336-2341.
8. Ghiadoni L, et al. Central blood pressure, arterial stiffness, and wave reflection: new targets of treatment in essential hypertension. Curr Hypertens Rep. 2009;11:190-6.
9. Boutouyrie P, et al. Pharmacological modulation of arterial stiffness. Drugs 2011;71:1689-1701.
10. Ong KT et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short- and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. J Hypertens 2011; 29:1034-1042.
12. Shahin Y, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wavereflexions: A meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. Atherosclerosis 2012; 221: 8-33.
13. Williams B et al. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006;113:1213-25.
14. Vlachopoulos C, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and metaanalysis. J Am Coll Cardiol 2010;55:1318-27.
15. Laurent S, et al. Arterial stiffness as surrogate end point: needed clinical trials. Hypertension. 2012;60: 518-522.

### Rappresentazione schematica del disegno di uno studio che preveda la misurazione della pulse wave velocity (PWV) carotido femorale come obiettivo surrogato



modificata da voce 15

Figura 5