

Trattamento dell'ipertensione arteriosa nel paziente anziano in polifarmacoterapia: aspetti clinici e gestionali

Giovanni Aisa¹, Luca Parretti¹, Damiano Parretti²

¹ Istituto di Gerontologia e Geriatria, Perugia; ² Referente Nazionale per l'Area Cardiovascolare SIMG, Perugia

L'ipertensione arteriosa rappresenta il principale fattore di rischio cardiovascolare (CV) nell'anziano, in considerazione della sua crescente prevalenza con l'aumentare dell'età e delle previsioni di aumentata incidenza, nei prossimi anni, conseguente all'invecchiamento della popolazione, ed è probabilmente l'unico a mantenere il suo potenziale di rischio anche nelle classi di età più avanzate della popolazione. Di conseguenza gli ultimi decenni hanno visto un interesse sempre maggiore nei confronti del trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa, che ha portato all'organizzazione di numerosi studi di intervento sui pazienti ipertesi. Le linee guida sulla gestione dei soggetti con ipertensione arteriosa, emanate dalle Società Europee dell'Ipertensione (ESH) e di Cardiologia (ESC), a partire dalla pubblicazione della prima edizione del 2003 e poi nelle successive edizioni, hanno continuamente suggerito le modalità di intervento più razionali, proponendone l'utilizzazione in maniera sempre più omogenea e consentendo inoltre di acquisire alcuni dati in maniera definitiva.

Le certezze

Il primo dato certo è che il trattamento dell'ipertensione arteriosa ha un impatto positivo sulla prognosi dei pazienti in termini di riduzione della morbilità e della mortalità CV: i trial in cui si è operato il confronto tra un farmaco attivo e il placebo hanno mostrato differenze così nette fra i due gruppi da indurre a sospendere per motivi etici questo tipo di sperimentazione.

In secondo luogo risulta dimostrato che i benefici prodotti dalla terapia antipertensi-

va appaiono strettamente correlati all'entità del decremento pressorio, come si può derivare dall'andamento di trial in cui il disegno dello studio prevedeva interventi farmacologici aggressivi. Tra questi figura lo studio SPRINT¹, che ha arruolato circa 9300 pazienti ipertesi non diabetici a elevato rischio CV, di cui circa il 28% erano ultrasessantacinquenni. A limitare la portata di questa affermazione, è da rilevare che questo tipo di studi, per la rigosità dei criteri di inclusione, non comprendeva i soggetti più anziani e soprattutto quelli con importante comorbilità e con minore autonomia funzionale, creando una casistica eccessivamente selezionata e quindi diversa rispetto alla popolazione reale.

I benefici prodotti dal trattamento antipertensivo sono inoltre estendibili, in generale, anche agli anziani, inclusi i soggetti con ipertensione sistolica isolata (ISH), la forma più frequente in età avanzata. La dimostrazione è stata definitivamente fornita dallo studio HYVET, il primo grande studio condotto nell'anziano, che includeva solo ultratantenni con ipertensione sistodiastolica o sistolica isolata (PAS > 160 mmHg), con o senza danno d'organo, e mostrava la riduzione statisticamente significativa di mortalità e morbilità CV nel gruppo dei pazienti trattati con i farmaci in studio.

L'ultimo dato certo fornito dalle linee guida è che, nelle metanalisi effettuate sui trial del passato, i farmaci antipertensivi più studiati (diuretici, β -bloccanti, calcioantagonisti, ACE-inibitori e sartani) hanno evidenziato una sostanziale parità di efficacia su mortalità e morbilità CV totale; le stesse metanalisi hanno tuttavia mostrato differenze di comportamento delle singole classi di

farmaci nei sottogruppi dei pazienti affetti da diverse forme di patologia: sono state pertanto successivamente proposte specifiche indicazioni per la scelta terapeutica, le ormai note *compelling indications*.

Un'altra acquisizione ormai consolidata riguarda l'intervento più opportuno nei confronti del danno d'organo, sia che si tratti di operarne la prevenzione, che di gestire i soggetti già portatori delle sue manifestazioni cliniche. In numerosi studi è stata evidenziata, oltre all'efficacia antipertensiva, anche la capacità di prevenire l'insorgenza o limitare la progressione del danno d'organo, come documentato in soggetti ipertesi e diabetici con nefropatia diabetica², o addirittura di indurre la regressione, come in ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra³. L'uscita degli ACE-inibitori prima e dei sartani poi ha evidenziato come entrambe le classi di farmaci siano in grado di interferire con l'attività dell'angiotensina II, considerata come principale mediatore di danno d'organo. Il diverso sito d'azione delle due classi di farmaci aveva suggerito anche di sperimentarne l'associazione, in modo di aumentarne l'efficacia. I risultati dello studio ONTARGET mostravano la non inferiorità dell'associazione delle due molecole in studio (ramipril e telmisartan), nei confronti del solo ramipril, ma l'associazione era però gravata da un maggiore numero di effetti collaterali e quindi ritenuta sconsigliabile. Nelle linee guida viene ritenuta comunque indispensabile la presenza di un farmaco attivo sul sistema renina-angiotensina (RAS) in ogni schema di trattamento, con maggiore evidenza per il sartano per i soggetti senza danno d'organo. Una più recente opportunità di intervento è stata fornita

dagli inibitori della renina, ma i risultati degli studi sono apparsi finora contrastanti.

I problemi aperti

A fronte delle certezze fin qui esposte, vari sono i punti che necessitano di essere ancora completamente chiariti.

In primo luogo è da definire il momento in cui iniziare la terapia antipertensiva. Le linee guida indicano in 140 mmHg il cut-off fra normalità e ipertensione arteriosa, ma negli anziani in realtà esiste un'area grigia, compresa fra 140 e 160 mmHg, in cui non è stata definita l'opportunità di intraprendere il trattamento farmacologico ed è il profilo di rischio CV del singolo individuo, derivante dall'eventuale presenza di altri fattori di rischio oltre l'ipertensione arteriosa, a condizionare la scelta terapeutica.

Una volta iniziata la terapia antipertensiva, si pone poi il problema di quali siano i limiti a cui portare il decremento pressorio. L'obiettivo a cui tendere nei soggetti giovani è ben definito dalle linee guida ed è di 140 mmHg di PAS e 90 mmHg di PAD, mentre negli anziani non è stato ancora chiarito: dai risultati dei trial il limite sembra essere 140 mmHg di PAS, in quanto una ulteriore riduzione ha fornito risultati contrastanti, e pertanto le linee guida consigliano prudentemente di mantenere i valori sistolici fra 140 e 150 mmHg. Il

quadro appare ancora più complicato in caso di ISH, in cui i valori di PAD sono normali o perfino inferiori alla norma; l'analisi retrospettiva degli studi mostrava infatti che la riduzione di PAD può avere una benefica influenza sulla cerebrovasculopatia, ma può anche tradursi in un aumento degli eventi coronarici⁴. La tendenza degli esperti a proporre target pressori meno rigorosi è spiegata in parte da un aspetto peculiare della popolazione anziana, gli *hypotension related events*, in particolare se da eccesso di trattamento antipertensivo. In numerosi studi si descriveva una maggiore incidenza di sincopi o lipotimie in soggetti anziani sottoposti a trattamento antipertensivo rigoroso; è stato documentato inoltre che la prevalenza di sincopi da ipotensione ortostatica era notevolmente maggiore nell'anziano rispetto al giovane adulto (30% vs 10%)⁵, mentre si registrava un'incidenza di episodi di ipotensione postprandiale di oltre il 25% dei soggetti in uno studio su anziani in terapia antipertensiva⁵; si riscontrava anche una elevata incidenza di cadute e fratture in ipertesi anziani in terapia, con un incremento di rischio di frattura di femore superiore al 40% nei primi 45 giorni dall'introduzione di terapia antipertensiva in una coorte di oltre 300.000 soggetti anziani⁷. È quindi necessaria la ricerca di episodi di ipotensione, facendo particolare riferimento

all'ipotensione ortostatica, postprandiale e notturna, ed è da incoraggiare il ricorso a metodiche come il monitoraggio pressorio domiciliare (MAPA) e ambulatoriale delle 24h (ABPM), in grado di ovviare a numerosi bias della misurazione random della pressione arteriosa, in setting sia ambulatoriale che ospedaliero, in modo da evidenziare i soggetti più predisposti a una variabilità pressoria spesso responsabile di tali eventi.

Un altro problema ancora non completamente definito è rappresentato dalla scelta del farmaco. I risultati dei trial hanno evidenziato la sostanziale equivalenza delle classi principali di antipertensivi in termini di efficacia per cui, anche se alcuni trial del passato sembrano indicare nei diuretici e nei calcio antagonisti i farmaci più efficaci in caso di ISH, a condizionare la scelta è il profilo clinico individuale del paziente, da basare essenzialmente sull'eventuale presenza delle già citate *compelling indications* o di controindicazioni specifiche. Sulla base della valutazione dei risultati di numerosi studi è possibile stilare inoltre una serie di considerazioni su aspetti peculiari dell'utilizzo nell'anziano di ciascuna delle principali classi di farmaci antipertensivi (Tab. I).

È noto infine che solo il 30% degli ipertesi riesce a controllare i valori pressori con un solo farmaco, per cui spesso bisogna ricor-

TABELLA I.

Antipertensivi nell'anziano: aspetti peculiari.

	Diuretici	Beta-bloccanti	Calcio-antagonisti	ACE-inibitori	Sartani
Vantaggi	Ridotta incidenza di demenza e AD	Indicazione nella cardiopatia ischemica	Ridotta incidenza di demenza e AD	Ridotta incidenza di demenza e AD	Minor accumulo di amiloide
	Minor accumulo di amiloide		Indicazioni su ISH	Indicazione su scompenso cardiaco e DM	Indicazione su scompenso cardiaco e DM
	Indicazione su ISH		Forte indicazione nella prevenzione dello stroke		Alta aderenza terapeutica
Svantaggi	Scarsa aderenza terapeutica (39% a 12 mesi)	Minor protezione dallo stroke			
	Aumentato rischio di ospedalizzazione	Effetto peggiorativo su ISH			
	Maggior incidenza di disionie	Debole indicazione come farmaco di 1 ^a scelta			

AD: malattia di Alzheimer; ISH (*Isolated Systolic Hypertension*): ipertensione sistolica isolata; DM: diabete mellito.

TABELLA II.**Associazioni precostituite: i vantaggi.**

Maggior efficacia con più rapido raggiungimento del decremento pressorio
Riduzione degli effetti collaterali per il minor dosaggio dei singoli farmaci
Miglior compliance terapeutica per semplificazione dello schema di trattamento
Maggior numero di pazienti in persistenza di trattamento
Minor rischio di ospedalizzazione e minor numero di visite ambulatoriali
Costi inferiori

TABELLA III.**MMG e aderenza terapeutica.**

Alleanza terapeutica	Adeguate comunicazione, empatia e ascolto attivo
	Spiegazione/concertazione degli obiettivi del trattamento
Gestione aderenza	Adeguate utilizzo dei software (conteggio consumo farmaci, reminder elettronici, ecc.)
	Supporti di smartphone
	Diario del paziente
Gestione farmacologica	Counselling rivolto a ottimizzare aderenza e continuità terapeutica
	Sorveglianza della terapia (in modo particolare della politerapia)
	Conoscenza ADR e loro segnalazione
	Gestione degli effetti collaterali
Prescrizione	Revisione periodica della terapia prescritta
	Semplificazione (quando possibile) degli schemi terapeutici e delle modalità di assunzione dei farmaci
	Istruzioni scritte da unire alla prescrizione sulle modalità di assunzione dei farmaci

rere ad associazioni fra due o più molecole antipertensive. Per questo l'industria farmaceutica negli ultimi tempi ha prodotto e commercializzato associazioni precostituite, che si sono contrapposte alle associazioni estemporanee che era stato necessario creare nel singolo iperteso resistente alla monoterapia. L'esperienza clinica sembra evidenziare in maniera chiara le migliori caratteristiche delle associazioni precostituite, che quindi risultano preferibili rispetto alle estemporanee (Tab. II).

L'anziano fragile

A rendere ancora più complessa la gestione degli anziani ipertesi sono le più recenti edizioni delle linee guida, in cui viene chiaramente indicato che l'atteggiamento terapeutico ormai codificato per i soggetti giovani adulti può essere esteso solo agli

anziani di età non superiore a 80 anni e soprattutto limitatamente ai soggetti privi di importante comorbidità, fisicamente attivi e pertanto sufficientemente autonomi sul piano funzionale. Il limite consigliato dei valori sistolici è inoltre più elevato negli ultraottantenni, mentre per gli altri, i cosiddetti anziani fragili, individuabili come i soggetti d'età abitualmente piuttosto avanzata, affetti da polipatologia cronica e pertanto a forte rischio di disabilità o già non autosufficienti, non c'è ancora nulla di definito. Le caratteristiche di questo tipo di pazienti non figurano né nelle linee guida, né nella totalità dei trial finora eseguiti e quindi nell'ambiente della ricerca geriatrica è nata l'esigenza di individuare parametri che possano correlarsi all'ipertensione, in modo da fornire le indicazioni terapeutiche più appropriate.

Ipertensione e stato funzionale

Nel tentativo di definire con precisione il profilo di rischio dell'anziano fragile con ipertensione arteriosa è stato osservato l'andamento degli ospiti nelle nursing home, il massimo esempio di fragilità nella popolazione anziana: nello studio PARTAGE si valutava la mortalità per tutte le cause in oltre 1.000 ultraottantenni istituzionalizzati, stratificati sulla base dei valori pressori e del numero di farmaci antipertensivi utilizzati, e il dato più significativo e sorprendente è che la mortalità più elevata si riscontrava proprio nel gruppo di coloro che presentavano i valori considerati ottimali per gli ipertesi (PAS < 130 mmHg in corso di trattamento con due o più farmaci antipertensivi).

La ricerca e la validazione di strumenti utilizzabili su larga scala, capaci di quantificare performance fisica, stato funzionale e soprattutto fragilità, appaiono quindi indispensabili al fine di definire il valore predittivo che i vari gradi di non autosufficienza possono avere nei confronti della mortalità in soggetti ipertesi. Tra i principali strumenti disponibili e validati figurano la *Short Physical Performance Battery* (SPPB), i cinque criteri di fragilità di L. Fried, e infine la misurazione della velocità del cammino (*gait speed*), che è la metodica più impiegata per la rapidità e semplicità di somministrazione.

In una review effettuata su dati ricavati da 9 studi, condotti nell'arco di circa 15 anni su una popolazione di oltre 30.000 soggetti, si documentava una correlazione nettamente positiva fra velocità del cammino e sopravvivenza, che raggiungeva la significatività statistica in tutti gli studi revisionati, e che secondo gli autori deriva dal fatto che l'efficienza del cammino richiede un soddisfacente funzionamento integrato di molteplici organi e apparati, in particolare i sistemi cardiocircolatorio, respiratorio, nervoso e muscoloscheletrico⁸.

Il test della velocità del cammino è stato utilizzato inoltre per valutare la possibile influenza della performance fisica sui rapporti fra ipertensione arteriosa e mortalità: l'analisi del comportamento di oltre 2.000 anziani ipertesi, stratificati in tre sottogruppi in base ai vari livelli di velocità del cammino (*faster walkers* ≥ 0,8 m/s, *slower walkers* < 0,8 m/s, soggetti non in grado di completare il test), mostrava una correlazione positiva fra mortalità CV, legata all'iper-

tensione, e stato funzionale solo nel gruppo dei *faster walkers*, mentre non si rilevavano differenze significative negli *slower walkers* e la correlazione appariva addirittura inversa nei soggetti che non avevano completato il test, in cui il crescere dei valori pressori sembrerebbe assumere un ruolo protettivo nei confronti del rischio di morte per cause CV⁹.

Ipertensione e stato cognitivo

Un altro elemento in grado di influire sulla correlazione tra ipertensione e mortalità è rappresentato dallo stato cognitivo. Numerosi studi hanno mostrato l'outcome negativo di anziani ipertesi con diversi gradi di compromissione cognitiva, anche se i risultati non sono del tutto sovrapponibili. Il dato più comunemente riscontrato è che l'ipertensione arteriosa rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di deterioramento cognitivo e malattia di Alzheimer, in quanto l'ipoperfusione cerebrale secondaria al danno endoteliale e all'ipertrofia delle cellule muscolari lisce dei vasi sarebbe responsabile di manifestazioni neurotossiche che si traducono nell'accumulo di amiloide¹⁰.

Tuttavia l'analisi degli studi di intervento volti a valutare l'impatto della terapia antipertensiva sullo stato cognitivo dei soggetti anziani ha fornito risultati contrastanti. In alcuni (SYST-EUR, PROGRESS, HOPE) si riscontrava un significativo beneficio, ma in altri (MRC, SHEP, SCOPE, HYVET-COG) non emergevano differenze di rilievo. In un recente studio osservazionale peraltro i risultati apparivano addirittura peggiori (maggiore perdita di punti al MMSE) nei soggetti trattati con valori pressori più bassi¹¹.

L'incostanza di tali risultati potrebbe derivare da un diverso ruolo della pressione arteriosa nelle varie età: fino ai 75 anni circa si osserverebbe nella popolazione generale un globale incremento dei valori pressori, che comporta l'aumento del profilo di rischio CV, mentre a partire dagli 80 anni se ne assisterebbe a un graduale decremento, correlabile con il grado di atrofia cerebrale, che potrebbe modificare la capacità di regolazione centrale della pressione arteriosa sistemica. Inoltre l'apparente effetto negativo sullo stato cognitivo sia di elevati che di ridotti valori pressori potrebbe anche spiegarsi con la maggiore suscettibilità del flusso cerebrale dell'anziano alla variabilità

pressoria: a causa della ridotta capacità di autoregolazione del flusso cerebrale il tessuto cerebrale dell'anziano sarebbe infatti più soggetto allo sviluppo di lesioni ischemiche della sostanza bianca e di leucoaraiosi¹², già proposte come anello di giunzione tra danno vascolare e declino cognitivo.

Da quanto detto, sia lo stato cognitivo che lo stato funzionale possono essere considerati elementi utili per la stratificazione del rischio negli anziani con ipertensione arteriosa. Benché nelle linee guida finora non se ne sia fatta menzione, la comunità scientifica è sempre più consapevole della necessità di inserire una breve valutazione multidimensionale, comprendente gli aspetti sia funzionali che cognitivi, per tutti i soggetti anziani ipertesi, al fine di individuare il trattamento più appropriato in base al profilo di rischio del singolo paziente.

Il problema dell'aderenza terapeutica

Alcune criticità cliniche e gestionali dei soggetti anziani risultano essere particolarmente rilevanti, per interferenza con comorbidità, politrattamenti, problemi cognitivi e organizzativi. Tra queste criticità è da rilevare la scarsa aderenza terapeutica, responsabile di complicanze ed eventi potenzialmente evitabili. In effetti la scarsa aderenza alla terapia prescritta, in riferimento ai tempi, alle dosi e alla frequenza nell'assunzione dei farmaci, principale causa di non efficacia delle terapie farmacologiche, è responsabile di un aumento degli interventi di assistenza sanitaria ed è associata a un aumento della morbilità e della mortalità, rappresentando un danno per i pazienti, per il sistema sanitario e per la società. La mancanza di aderenza è definibile come "stima dello scostamento tra il comportamento di un individuo (ad es. paziente, medico) rispetto a delle raccomandazioni (medico, linee guida) associate a uno specifico percorso di cura"¹³. Il tema dell'aderenza terapeutica viene ripreso anche dalle linee guida ESH/ESC del 2013 che affermano che "la bassa aderenza al trattamento è la più importante causa di cattivo controllo della pressione arteriosa, perché coinvolge un largo numero di pazienti, e la sua correlazione con la persistenza di elevati valori di PA è stata ampiamente documentata".

Ottenere una buona aderenza determina un minor rischio di ospedalizzazione, minori complicanze associate alla malattia, maggiore sicurezza ed efficacia dei trattamenti e riduzione dei costi per le terapie. È noto che proprio la popolazione anziana è quella più a rischio di bassa aderenza alle terapie. Esistono numerosi dati che dimostrano come la complessità del regime terapeutico sia un determinante di non aderenza: all'aumentare del numero di assunzioni giornaliere si riduce il tasso di aderenza. Ciò si attaglia perfettamente alla popolazione degli anziani, spesso sottoposti a terapie complesse con un elevato numero di farmaci e di assunzioni giornaliere.

I dati sull'aderenza nei pazienti ipertesi

Una dettagliata fotografia sul comportamento dei soggetti ipertesi in Italia, in riferimento alla regolarità nell'assunzione dei farmaci, è fornita dai dati del rapporto OSMED 2012 (Fig. 1). I soggetti aderenti sono solo circa il 60% nel caso di ipertensione senza altre patologie concomitanti, e l'aderenza aumenta, seppure in quantità assolutamente insoddisfacente, in caso di copresenza di diabete, malattie CV o renali. Da questo dato si rileva che la consapevolezza di essere portatori di malattia determini un aumento, seppur lieve, di aderenza terapeutica. Nel successivo rapporto OSMED 2015 la percentuale di soggetti aderenti alle terapie antipertensive non si modifica di molto (59,9%) per gli uomini e 56,6% per le donne.

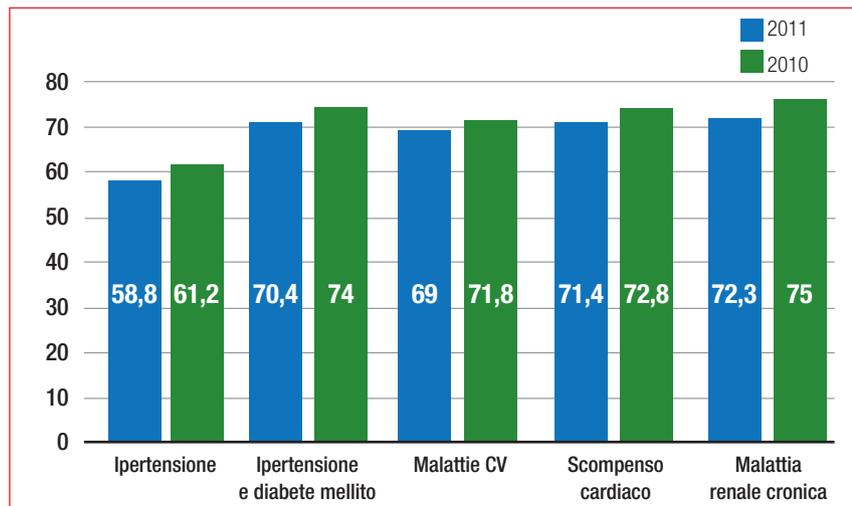
Nella Tabella III si riporta una serie di azioni che il medico di medicina generale (MMG) dovrebbe intraprendere per migliorare l'aderenza terapeutica, con particolare riferimento ai pazienti anziani.

Focus sui farmaci equivalenti

A conclusione di questa trattazione è opportuno focalizzare l'attenzione sulla possibilità di utilizzo dei farmaci equivalenti, da considerare come riferimento sempre più importante nella terapia dell'ipertensione arteriosa. Nella prefazione alla guida AIFA "Medicinali equivalenti – qualità, sicurezza ed efficacia", Luca Pani afferma che "il medicinale equivalente (generico) va visto al pari di qualsiasi altro medicinale, in un'ottica di conformità ai requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia di cui l'AIFA è garante

FIGURA 1.

Aderenza: lo scenario OSMED. Percentuale di pazienti aderenti (da OSMED. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2011. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2012).



e come un'opportunità per liberare risorse economiche da investire nell'ingresso dei nuovi medicinali salvavita". Nella terapia antipertensiva la disponibilità di farmaci equivalenti ricopre tutte le classi terapeutiche ed è sostanzialmente presente per tutti i principi attivi, per cui è opportuno focalizzare l'attenzione su alcuni aspetti che ne riguardano la prescrizione in soggetti anziani ipertesi: sicurezza, efficacia, aderenza terapeutica, copayment.

Sicurezza

La sicurezza di questi farmaci è assicurata, grazie alla normativa vigente e ai controlli che vengono effettuati, dagli studi di bioequivalenza, il cui risultato deve essere presentato per l'immissione in commercio, e dalla dimostrazione dell'equivalenza terapeutica che garantiscono. Inoltre i farmaci equivalenti vengono sottoposti agli stessi controlli post-marketing a cui sono sottoposti tutti i medicinali in commercio: vengono monitorati anche dopo l'immissione sul mercato, sia a livello nazionale che a livello europeo, e sottoposti a programmi di far-

macosorveglianza post-marketing secondo quanto stabilito dalle autorità regolatorie.

Efficacia

Numerosi studi dimostrano che non esiste una superiorità dei farmaci branded rispetto agli equivalenti in riferimento a outcome clinici predefiniti. Tra questi riportiamo una metanalisi che ha preso in esame le maggiori classi di farmaci antipertensivi e CV¹⁴, che nello specifico mostra una sovrapposibilità di efficacia per i calcioantagonisti, ACE-inibitori, sartani, diuretici, β -bloccanti.

Aderenza

La sostituzione di un farmaco brand con un equivalente non mostra una maggior discontinuità al trattamento, né un incremento di ospedalizzazioni per tutte le classi di farmaci antipertensivi¹⁵. Per mantenere una migliore aderenza alla terapia, una volta scelto il farmaco equivalente è raccomandabile di far assumere al paziente sempre lo stesso prodotto, evitando lo switching tra prodotti di aziende diverse. Il cambio tra confezioni di forma e colori diversi può

indurre il paziente, soprattutto anziano, a una discontinuità terapeutica (il paziente non riconosce il "suo" farmaco!).

Copayment

Considerato che molti soggetti anziani assumono un numero di farmaci continuativi elevato (politerapia), è evidente che la partecipazione alla spesa su diversi farmaci è un determinante di non aderenza.

Conclusioni

1. La prevalenza di soggetti anziani nella popolazione degli ipertesi è elevata, ed è altrettanto elevata la prevalenza di ipertensione dell'anziano. Il IX Report Health Search mostra che la prevalenza di ipertensione negli ultrasessantacinquenni è intorno al 65%.
2. La correlazione tra elevati valori pressori e mortalità, diretta e lineare nel giovane adulto, diventa più complessa e meno prevedibile nel soggetto anziano per l'interferenza di molteplici fattori tra cui lo stato funzionale e lo stato cognitivo: risulta pertanto necessario un inquadramento multidimensionale del soggetto anziano preliminarmente alla scelta della terapia farmacologica.
3. Le peculiarità presenti in molti soggetti anziani (comorbidità, polifarmacoterapia, fragilità) giustificano e richiedono una gestione attenta di aspetti non clinici, che possono tuttavia interferire significativamente sugli outcome: compliance e aderenza terapeutica, interventi proattivi di monitoraggio, considerazione del copayment in soggetti in politerapia con possibilità di discontinuità terapeutica.
4. La possibilità di utilizzo di farmaci equivalenti deve essere considerata come scelta di assoluta sicurezza ed efficacia, in grado di annullare o ridurre la partecipazione alla spesa, criticità notevole soprattutto in soggetti anziani in polifarmacoterapia.

Bibliografia

- 1 SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. *A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control*. N Engl J Med 2015;373:2103-16.
- 2 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.;

Collaborative Study Group. *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes*. N Engl J Med 2001;345:851-60.

- 3 Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, et al. *Prognostic significance of left ventricular*

mass change during treatment of hypertension. JAMA 2004;292:2350-6.

- 4 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al.; for the Syst-Eur Trial Investigators. *Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension*. The Systolic

- Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet 1997;350:757-64.*
- ⁵ Milazzo V, Stefano CD, Servo S, et al. *Drugs and orthostatic hypotension: evidence from literature.* J Hypertens 2012;1:104.
- ⁶ Barochiner J, Alfie J, Aparicio LS, et al. *Postprandial hypotension detected through home blood pressure monitoring: a frequent phenomenon in elderly hypertensive patients.* Hypertens Res 2014;37:438-43.
- ⁷ Butt DA, Mamdani M, Austin PC, et al. *The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly.* Arch Intern Med 2012;172:1739-44.
- ⁸ Studenski S, Perera S, Patel K, et al. *Gait speed and survival in older adults.* JAMA 2011;305:50-8.
- ⁹ Odden MC, Peralta CA, Haan MN, et al. *Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty.* Arch Intern Med 2012;172:1162-8.
- ¹⁰ De la Torre JC. *Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia.* Cardiovasc Psychiatry Neurol 2012;2012:367516.
- ¹¹ Mossello E, Pieraccioni M, Nesti N, et al. *Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs.* JAMA Intern Med 2015;175:578-85.
- ¹² Rafanelli M, Simoni D, Ceccofiglio A, et al. *Orthostatic hypotension in patients with dementia.* G Gerontol 2015;63:199-204.
- ¹³ Osterberg L, Blaschke T. *Adherence to medication.* N Engl J Med 2005;353:487-97.
- ¹⁴ Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. *Clinical equivalence and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis.* JAMA 2008;300:2514-26.
- ¹⁵ Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, et al. *Generici substitution of antihypertensive drugs: does it affect adherence?* Ann Pharmacother 2006;40:15-20.