

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO – BICOCCA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

**Dottorato di ricerca in “Ipertensione e prevenzione del
rischio cardiovascolare”**

**Effetti dell'ipossia ipobarica in alta quota
sulla pressione arteriosa e sui suoi possibili
meccanismi di regolazione.**

Relatore: Prof. Gianfranco Parati

Tesi di dottorato di:

dr.ssa Miriam Revera

Matr. N. 708366

Anno Accademico 2008/2009

Sommario

INTRODUZIONE	4
CAPITOLO 1	6
Aspetti fisiologici e fisiopatologici dell'esposizione all'alta quota	6
1.1 Il modello "alta quota"	6
1.2 Effetti dell'alta quota sull'organismo	7
1.3 Ipobaropatie.....	14
1.4 Trattamento e prevenzione del mal di montagna:.....	22
1.5 Il cardiopatico in montagna	28
1.6 Bibliografia.....	30
CAPITOLO 2.....	33
Aspetti Metodologici: come misurare gli effetti cardiovascolari dell'alta quota	33
2A - La misura della pressione arteriosa.....	33
2A.1 L'importanza di misurazioni accurate in diverse situazioni cliniche.....	33
2A.2 L'importanza dell'automisurazione da parte del paziente : le linee guida europee per l'automisurazione a domicilio della pressione	36
2A.3 L'importanza della diffusione nella pratica clinica delle linee guida per l'automisurazione della pressione da parte del paziente: le nuove practice guidelines europee	41
2A.4 L'importanza della accuratezza della misura della pressione arteriosa in quota: confronto tra manometri a mercurio, aneroidi o oscillometrici.....	44
2B.1- Lo studio della rigidità arteriosa.....	47
2B.1 Meccanismi fisiopatologici	47
2B.2 Pulse wave velocità (PWV) e augmentation index (AIx)	51
2B.3 Metodi per la misura della pressione arteriosa centrale e della rigidità arteriosa.....	53
2B.3.1 Metodiche invasive per la misurazione della pressione arteriosa centrale	54
2B.3.2 Metodiche non invasive per la stima della pressione arteriosa centrale	56
2B.4 Obtaining arterial stiffness indices from simple arm cuff measurements: the holy grail?	60
2B.5 Bibliografia	64
CAPITOLO 3.....	67
Attivazione simpatica da ipossia ipobarica ed effetto della terapia beta-bloccante in alta quota.....	67
3.1 Altitudine e sistema nervoso autonomo	67

3.2 Effetti del blocco del sistema nervoso autonomo simpatico con beta-bloccanti in alta quota: la nostra esperienza	72
3.2.1 EFFECTS OF SELECTIVE AND NON-SELECTIVE BETA-BLOCKADE ON 24 HOUR AMBULATORY BLOOD PRESSURE UNDER HYPOBARIC HYPOXIA AT ALTITUDE.....	76
3.2.2 Bibliografia.....	84
3.2.3 EFFECTS OF BETA-BLOCKADE ON EXERCISE PERFORMANCE AT HIGH ALTITUDE: A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL COMPARING THE EFFICACY OF NEBIVOLOL VERSUS CARVEDILOL IN HEALTHY SUBJECTS.	95
3.2.4 Bibliografia.....	109
CAPITOLO 4.....	111
Il progetto HIGHCARE e modificazioni del profilo pressorio delle 24 ore e della rigidità arteriosa in alta quota e possibili meccanismi.....	111
4.1 Il progetto HIGHCARE.....	111
4.2 Effetti dell'ipossia ipobarica ad alta e altissima quota sul profilo pressorio delle 24 ore.....	115
4.3 Effetti dell'ipossia ipobarica ad alta e altissima quota sulle proprietà elastiche delle arterie.....	121
4.4 Meccanismi ormonali alla base delle modificazioni osservate in alta quota	129
4.5 Bibliografia	136
CONCLUSIONE	139

INTRODUZIONE

Questo volume raccoglie i risultati di alcuni studi che ho condotto negli ultimi anni assieme al mio gruppo nel corso del Dottorato in “Ipertensione e Prevenzione del rischio cardiovascolare”.

L’argomento che più abbiamo approfondito è stato il comportamento della pressione arteriosa durante esposizione di soggetti sani all’ipossia ipobarica d’alta quota.

La medicina d’alta quota consente, come descritto nel capitolo 1 di questa tesi, di chiarire i meccanismi fisiopatologici alla base delle problematiche dei pazienti che spesso vediamo giornalmente nelle nostre Unità Coronariche o nei nostri ambulatori dello scompenso cardiaco o dell’ ipertensione. Portare un soggetto sano in alta quota permette, senza problemi dal punto di vista etico e senza interferenze da parte di comorbidità, di studiare l’effetto finale dell’ipossiemia sul sistema cardiovascolare e consente inoltre di studiare possibili interventi terapeutici.

In questo contesto l’attività del nostro gruppo si è concentrata sullo studio della pressione arteriosa monitorata nelle 24 ore, del bilancio autonomico e, ultimamente, del comportamento delle proprietà elastiche delle arterie durante esposizione ad ipossia. Negli ultimi due anni, la mia attenzione nell’ambito dello studio dell’ipertensione arteriosa si è concentrata sull’utilizzo della valutazione della “stiffness” arteriosa mediante diverse metodiche (presentate nel capitolo 2) e sugli aspetti metodologici corretti che consentano di ottenere valori che siano realmente “*affidabili*”.

La pressione arteriosa è per la maggior parte dei cardiologi un numero, spesso un valore approssimativamente misurato in modo più o meno accurato nell’ambito di una visita durante la quale l’interesse maggiore è andare alla ricerca di segni e sintomi di una cardiopatia organica. In questi anni ho imparato l’importanza di una corretta misurazione dei valori pressori; tutto quello che ho appreso e che cerco di trasmettere anche ai pazienti è riassunto nelle Linee Guida della misurazione domiciliare della pressione arteriosa pubblicate nel 2008 e, più recentemente, nel documento delle linee guida pratiche indirizzate specificatamente a pazienti e medici di medicina generale.

Anche in alta quota la misurazione della pressione arteriosa è importante, basti pensare che ogni anno milioni di persone si recano in montagna per turismo, lavoro o sport e che intere città e zone del mondo (in particolare quella andina, tibetana o indiana), ove la prevalenza dell’ipertensione è

alta, sono situate a quote superiori a 2500 m s.l.m. E' evidente che la valutazione della pressione arteriosa in alta quota è importante sia per la gestione dell'ipertensione nei nativi così come degli ipertesi che vivono a bassa quota ma che si recano in montagna. Nel capitolo 2 è anche riassunto il risultato di un piccolo studio sull'affidabilità dei diversi tipi di misurazione di pressione in alta quota.

Il capitolo 3 invece riporta i risultati di alcuni degli studi condotti nel 2006 sul Monte Rosa e introduce l'ultimo capitolo in cui viene presentato il progetto HIGHCARE, ed in particolare i sottoprogetti ABPM e "arterial stiffness", e dove sono sintetizzati alcuni possibili meccanismi che stanno alla base delle variazioni del profilo pressorio delle 24 ore e della pulse wave velocity.

Aspetti fisiologici e fisiopatologici dell'esposizione all'alta quota.

1.1 Il modello "alta quota"

Ogni anno milioni di persone si recano in montagna per vacanza o escursionismo, raggiungendo anche quote considerevoli. A partire dal 1950, quando Maurice Herzog e Louis Lechenal scalarono per primi un ottomila, migliaia di altri alpinisti si sono succeduti sulle altissime montagne del Tibet, Nepal, Pakistan e Cina. Con l'aumento della popolarità degli sport estremi e la facilità di spostamento dei tempi attuali, sempre più persone incorrono in problemi di salute correlati all'alta quota (altitudini maggiori di 2500 m s.l.m.).

Con l'aumentare dell'altitudine, la pressione barometrica totale e la pressione parziale di ossigeno dell'aria diminuiscono; si viene cioè a creare un ambiente ipossico in cui la tolleranza all'esercizio fisico anche non sostenuto è molto diminuita ed è comune sperimentare cefalea, nausea, facile affaticabilità e disturbi del sonno. Il rischio che compaiano questi sintomi aumenta con l'altitudine, ma dipende molto da una "predisposizione" personale; alcuni individui particolarmente suscettibili, infatti, possono accusarli anche a quote relativamente basse (2500 m). Le difficoltà di adattamento alle alte quote sono legate all'evoluzione della nostra specie, infatti tutti gli esseri umani hanno un certo grado di adattabilità, ma esistono delle popolazioni in cui questo processo avviene con più facilità rispetto ad altre. Gli abitanti dell'altopiano Andino (Sud America), ad esempio, vivono a quote maggiori di 3000 metri da più di 10.000 anni.

Data l'incidenza relativamente alta delle malattie d'alta quota (ipobaropatie) anche ad altitudini relativamente basse e la frequente difficoltà o impossibilità di fornire assistenza medica, i medici e gli appassionati di montagna dovrebbero conoscerne i rischi, saper comprenderne i sintomi ed essere informati sui principi basilari del trattamento e della prevenzione di queste sindromi.

Gli studi sull'esposizione all'alta quota sono particolarmente importanti perché oltre a permettere di comprendere meglio i meccanismi di adattamento all'ipossia ipobarica e di studiare le cause che generano il mal acuto di montagna, forniscono un modello per lo studio e la cura di patologie

associate ad una limitata disponibilità di ossigeno a livello tissutale, quali lo scompenso cardiaco, le broncopneumopatie croniche ostruttive, la sindrome delle apnee notturne e l'obesità grave associata o meno all'ipertensione arteriosa. Sono, inoltre, utili per esplorare nuove tecnologie diagnostiche e per testare e comprovare l'efficacia di interventi terapeutici farmacologici e non, utili nelle analisi delle alterazioni cardiovascolari indotti dall'esposizione all'alta quota e da tutte quelle malattie croniche associate ad ipossiemia.

1.2 Effetti dell'alta quota sull'organismo

Gli effetti della quota sull'organismo umano sono dovuti alla diminuzione della pressione atmosferica, alla secchezza dell'aria, alla temperatura ed all'irradiazione solare.

La pressione atmosferica è il risultato della forza di attrazione terrestre sull'aria e a livello del mare equivale al peso di una colonna di 760 mm di mercurio. La pressione atmosferica diminuisce con l'altitudine secondo una funzione esponenziale che dipende dalla distanza dal centro della terra, per esempio a 5500 m è circa dimezzata, sulla cima dell'Everest è poco più di 1/3 della pressione rilevabile a livello del mare.

Il passaggio di O₂ dai polmoni al sangue è funzione della differenza esistente tra la pressione di O₂ negli alveoli polmonari (100 mmHg) e quella nel sangue che arriva ai polmoni stessi (40 mmHg); questo gradiente di pressione, che a livello del mare è di 60 mmHg, è sufficiente ad assicurare il passaggio di O₂ dai polmoni al sangue, garantendo un'adeguata ossigenazione dei tessuti e degli organi. L'esposizione ad *ipossia ipobarica* provoca una diminuzione di questo gradiente pressorio e riduce quindi il passaggio di O₂ dagli alveoli al sangue.

	Quota bassa	Quota media	Quota alta	Quota altissima
Altitudine m	0 ÷ 1800	1800 ÷ 3000	3000 ÷ 5500	5500 ÷ 9000
Pressione atmosferica mmHg	760 ÷ 611	611 ÷ 525	525 ÷ 379	379 ÷ 231
Temperatura media teorica °C	+15 ÷ +5	+4 ÷ -4	-5 ÷ -20	-21 ÷ -43
Saturazione emoglobina %	> 95%	94% ÷ 91%	90% ÷ 81%	80% ÷ 62%
VO ₂ max %	100 ÷ 96	95 ÷ 88	88 ÷ 61	60 ÷ 8
Sintomatologia	Assente	Rara	Frequente	Assai frequente

Tabella 1. Effetti della quota su alcuni parametri.

La pressione atmosferica non è uguale ovunque infatti può cambiare in base a:

- latitudine, in quanto essendo la Terra un Geoide (infatti non è propriamente una sfera, essa risulta schiacciata ai poli ed espansa all'equatore) la colonna di aria che gravita sulla superficie, sarà maggiore (più pesante) all'equatore e minore ai poli e quindi l'altezza della colonna dell'aria sarà diversa.
- altezza, in quanto aumentando la quota diminuisce il peso della colonna d'aria che ci sovrasta.
- temperatura, in quanto l'oscillazione delle molecole dell'aria risulterà maggiore quanto più alta è la temperatura e quindi alle quote basse l'aria sarà meno densa e la colonna d'aria meno pesante.

Densità dell'aria	
Altezza (s.l.m.)	Densità (kg/m ³)
0	1,3
5000	0.6
12000	0.3

Tabella 2. Densità dell'aria in funzione della quota.

L'ipossia, però, non costituisce l'unico fattore di stress per l'organismo: ad un'elevata altitudine si associano anche la riduzione della temperatura (secondo un gradiente termico verticale di circa 0,65°C per ogni 100 m), la riduzione dell'umidità dell'aria e l'aumento dell'irraggiamento solare. I primi effetti patologici legati all'alta quota si presentano per altitudini superiori ai 3.000 m s.l.m. ove la saturazione di O₂ diventa inferiore al 90% ed ove possono insorgere delle complicanze, anche gravi, chiamate **ipobaropatie**. Esse sono:

- *il mal di montagna acuto (AMS, acute mountain sickness);*
- *l'edema cerebrale d'alta quota (HACE, high altitude cerebral edema);*
- *l'edema polmonare d'alta quota (HAPE, high altitude pulmonary edema).*

L'acclimatazione all'altitudine è un processo di adattamento fisiologico che si attua come risposta all'esposizione più o meno prolungata alla ridotta pressione atmosferica, senza o con inadeguata correzione della riduzione della pressione parziale di O₂ (ipossia ipobarica).

Durante l'esposizione acuta all'alta quota si verificano:

- **aumento della ventilazione:** quando la pressione parziale di O₂ raggiunge valori inferiori a 60 mmHg, viene stimolato il centro del respiro con conseguente aumento della profondità e della frequenza degli atti respiratori. Nel contempo, però, l'aumento della ventilazione provoca

riduzione della pressione parziale di anidride carbonica (CO₂) con conseguente inibizione della ventilazione. Questa alternanza di stimoli opposti provoca il cosiddetto respiro periodico (respiro di Cheyne-Stokes), costituito da fasi di iperventilazione che si succedono a fasi di ipoventilazione ed a volte di apnea. Il massimo aumento della ventilazione si raggiunge a 7.000-7.500 m s.l.m., con un valore di pressione barometrica di 300-280 mmHg; a questa quota, la PO₂ alveolare è 28-30 mmHg e quella del sangue arterioso è 25-27 mmHg. Oltre tale altezza la ventilazione polmonare diminuisce più o meno rapidamente e, nel contempo, si possono registrare irregolarità nel ritmo, nell'ampiezza e nella frequenza del respiro.

- **aumento della gettata cardiaca:** in alta quota, al minor trasporto di O₂ per la diminuita pressione dei gas respiratori, il cuore reagisce aumentando la frequenza cardiaca in modo da far arrivare un maggior volume di sangue ai tessuti periferici; la tachicardia raggiunge il limite massimo verso i 7-8.000 m s.l.m. oltre ai quali si verificano perdita di coscienza e collasso.

Durante l'esposizione prolungata all'alta quota, si verificano:

- **ridotto riassorbimento renale dei bicarbonati:** dopo qualche giorno di permanenza in alta quota, l'eccesso di CO₂ nel sangue dovuto all'iperventilazione viene corretto a livello renale mediante una riduzione del riassorbimento dei bicarbonati;
- **aumento dei globuli rossi circolanti:** l'ipossiemia cronica induce la produzione renale di eritropoietina, che stimola il midollo osseo a produrre una maggiore quota di globuli rossi.
- **aumentata produzione di 2-3 difosfoglicerato (2-3DPG):** che favorisce il rilascio di ossigeno ai tessuti periferici;
- **perdita di tessuto muscolare:** durante un'esposizione prolungata ad alta quota si sviluppa una perdita di volume del tessuto muscolare benefica, perché non è accompagnata da una diminuzione dei capillari sanguigni in questi tessuti e quindi favorisce l'ossigenazione dei muscoli stessi ⁶.

Tutte queste forme di adattamento si attuano anche negli atleti e nelle persone ben allenate.

L'ipossia influenza direttamente il tono vascolare della resistenza dei vasi della circolazione sistemica e polmonare ed incrementa la respirazione e l'attività simpatica attraverso la stimolazione dei chemorecettori periferici ^{1,2}. L'interazione è il risultato dell'effetto sinergico tra l'effetto diretto

dell'ipossia sui vasi sanguigni e la risposta sulla circolazione sistemica e polmonare mediata dai chemorecettori (Figura 1).

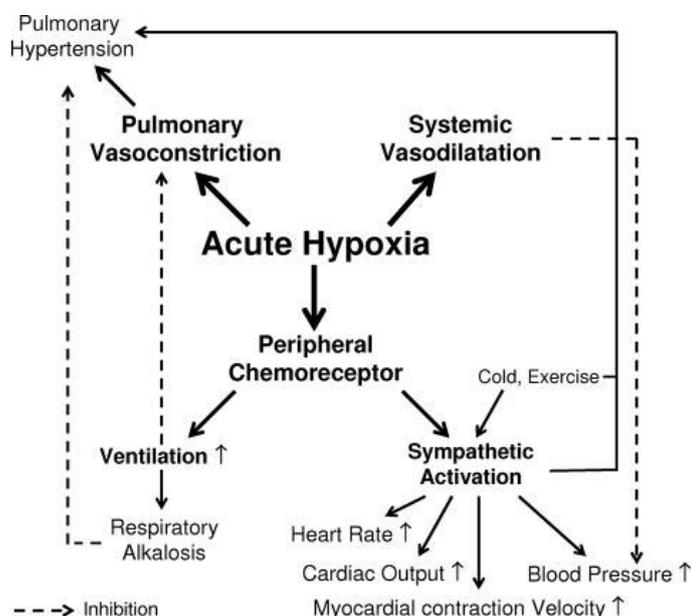


Figura 1. Effetti principali dell'ipossia acuta sul cuore e sui polmoni

Comprendere i meccanismi della vasodilatazione ipossica delle arteriole sistemiche è ancora un'area oggetto di ricerca. Infatti parecchi meccanismi sembrano regolare il trasporto locale di ossigeno secondo le necessità dei tessuti, il rilascio di ATP dai globuli rossi e la generazione di NO, prodotto da diversi sistemi. Questi meccanismi potrebbero parzialmente deattivarsi con una prolungata permanenza in alta quota quando il contenuto di ossigeno del sangue aumenta in risposta ad una acclimatazione respiratoria, un incremento dell'ematocrito associato ad una riduzione del volume del plasma, e a una crescita della massa dei globuli rossi dovuta a eritropoiesi.

L'attività afferente del chemorecettore aumenta iperbolicamente all'aumento dell' ipossia. La ventilazione e l'attività del sistema nervoso simpatico incrementano, come evidenziato dall'aumento della concentrazione delle catecolamine nel sangue e nelle urine e dall'aumento dell'attività simpatica sui muscoli scheletrici. La sensibilità del chemorecettore aumenta in risposta ad un'esposizione ipossica prolungata, da più giorni fino a diverse settimane, portando ad un ulteriore incremento della ventilazione a riposo (acclimatazione ventilatoria). Questo presumibilmente spiega anche l'ulteriore aumento nell'attività simpatica documentata dalla microneurografia dopo tre settimane di esposizione a 5200 m s.l.m.e da un incremento delle catecolamine nelle urine e nel plasma³.

Come illustrato nella Figura 1², c'è un antagonismo tra l'effetto diretto dell'ipossia sulla resistenza dei vasi e gli effetti su entrambi i sistemi circolatori, sistemico e polmonare, mediati dal

chemorecettore. Durante le prime ore di esposizione, la vasodilatazione ipossica tende ad annullare la vasocostrizione indotta dal sistema simpatico sulla circolazione sistemica; tale circostanza si traduce lasciando invariata o aumentando debolmente la pressione arteriosa della grande circolazione. Successivamente, trascorse tre o quattro settimane, la pressione arteriosa e la resistenza dei vasi sanguigni tendono ad aumentare per effetto dell'incrementata attività del sistema nervoso simpatico e della ridotta ipossia tissutale, diretta conseguenza dell'acclimatazione. Poiché l'aumento della pressione arteriosa non è completamente contrastato dalla somministrazione di ossigeno o di α -bloccanti e β -bloccanti, si ipotizza il coinvolgimento di altri meccanismi aggiuntivi. La variazione interindividuale nella pressione arteriosa in risposta all'ipossia, potrebbe in parte essere spiegata dalla constatazione che gli individui con una dinamica risposta ventilatoria all'esposizione all'ipossia in acuto hanno anche un'elevata risposta pressoria all'ipossia. Nella circolazione polmonare, un aumento della ventilazione può modulare l'HPV per effetto della riduzione dell'ipossia alveolare e a causa dell'alcalosi respiratoria.

Le conseguenze dell'ipossia acuta sono un aumento della frequenza cardiaca (sia a riposo sia in esercizio), della contrattilità miocardica e della gittata cardiaca, durante i primi giorni di esposizione. Con l'acclimatazione, diminuisce la gittata cardiaca sia a riposo e sia durante l'esercizio in associazione ad una diminuzione del lavoro ventricolare sinistro, ma con un aumento del lavoro ventricolare destro.

L'incremento della frequenza cardiaca è correlato ad un aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico e ad una inibizione vagale. Per un dato livello di esercizio, la frequenza cardiaca è maggiore in quota, anche se la frequenza cardiaca raggiunta a carico massimale è ridotta in confronto al livello del mare così come il massimo consumo di ossigeno. Alcune ipotesi suggeriscono che una maggiore attività neurale del sistema parasimpatico sia importante per l'abbassamento della frequenza cardiaca durante l'esercizio, mentre la riduzione della gittata cardiaca durante l'esposizione all'ipossia potrebbe essere collegata alla diminuita capacità massima di lavoro, cioè ad una diminuzione dei segnali provenienti dal muscolo scheletrico.

Nei primi giorni in alta quota aumenta la contrattilità cardiaca e la gittata cardiaca submassimale per un dato assorbimento di ossigeno, anche se la gittata cardiaca massima rimane invariata e il massimo consumo di ossigeno (VO_2 max) diminuisce di circa l'1% ogni 100 m sopra i 1500 m s.l.m.⁴.

Questo aumento acuto nella gittata cardiaca al carico di lavoro submassimale, è spiegato in gran parte dall'aumento della frequenza cardiaca, che può essere compensato dalla riduzione del volume di eiezione: esso diminuisce durante la prima settimana in quota e quindi tende a stabilizzarsi. Nel

corso di più esposizioni prolungate in quota, la gittata cardiaca massima diminuisce, e la massima stima di consumo di ossigeno rimane ridotta ⁵. Per esempio, il volume di eiezione e la gittata cardiaca dopo 5 giorni a 2380 m s.l.m. sono diminuiti dal 15% al 20% rispetto al livello del mare, mentre dopo 10 giorni a 3100 m sono diminuiti del 16%, e infine dopo 21 giorni a 4300 m s.l.m. sono diminuiti del 25%.

La diminuzione del volume di eiezione è associata alla riduzione delle dimensioni del ventricolo sinistro e dalla sua pressione di riempimento, in parte può essere una conseguenza della diuresi e della riduzione del volume plasmatico, che si riduce nel corso della prima settimana in alta quota, di oltre il 20% da 3800 a 4500 m ⁴. L'iniziale riduzione del volume plasmatico in parte può essere mediata dai chemorecettori, dall'aumento del rilascio di peptidi natriuretici atriali, e dalla diminuzione della sintesi di aldosterone, mentre la successiva riduzione del volume plasmatico si verifica senza una perdita netta di massa d'acqua durante il passaggio del fluido dal comparto extracellulare a quello intracellulare.

Un cronico sovraccarico di pressione nel ventricolo destro può essere responsabile nella riduzione del volume di eiezione ventricolare sinistro. Il vincolo costituito dal pericardio modula i volumi di eiezione, limitandone la dilatazione. Quando il ventricolo destro si dilata in risposta ad un aumento della resistenza vascolare polmonare, il volume diastolico ventricolare sinistro si riduce. Un'ipertensione polmonare causa una deviazione del setto interventricolare verso il ventricolo sinistro, che altera la geometria ventricolare sinistra e ritarda il riempimento. Nelle forme patologiche di ipertensione polmonare, questo può causare una disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, mentre durante un'esposizione acuta all'ipossia la disfunzione diastolica è contrastata da una maggiore contrazione atriale. L'edema del miocardio può anche contribuire ad una disfunzione ventricolare. Nonostante la riduzione della gittata cardiaca, la funzione ventricolare sinistra a riposo è mantenuta anche durante la simulazione in una camera barometrica alla quota pari alla vetta del Monte Everest, senza un aumento nel ventricolo sinistro della pressione di fine diastole.

In sintesi, la disponibilità di ossigeno del miocardio e la funzione ventricolare sinistra sono mantenuti in individui sani, durante il massimo esercizio in alta quota, dove la massima frequenza cardiaca si è ridotta del 20% mentre la gittata cardiaca e la capacità di esercizio si sono ridotte dal 40% al 50% ².

1.3 Ipobaropatie

Le patologie legate all'esposizione alle altitudini elevate sono di interesse medico sempre crescente: negli ultimi decenni, il numero di persone che si recano in alta quota per escursioni o vacanze è notevolmente aumentato, e tali complicanze non sono più di raro riscontro. La prima descrizione riguardante il mal di montagna la si può trovare nel 30 a.C. quando Too Kin, un ufficiale del Governo cinese, descriveva gli effetti dell'alta quota sugli uomini (pallore associato a cefalea e vomito); tuttavia, la prima vera descrizione medica risale al 1913 grazie a Thomas Holmes Ravenhil ⁷, pioniere della medicina d'alta quota, che prestò la propria opera di medico nelle miniere del nord del Cile a 4.700 m sul livello del mare: egli descrisse con precisione le malattie d'alta quota e le classificò secondo uno schema tuttora in uso.

MALE ACUTO DI MONTAGNA – E' una condizione patologica benigna e autolimitante che si sviluppa entro le prime 4-36 ore in soggetti non acclimatati, dopo una rapida ascesa in alta quota, ed esprime una difficoltà di adattamento dell'organismo all'altitudine. Il decorso è generalmente favorevole, ma può evolvere in forme maligne quali l'edema cerebrale e l'edema polmonare d'alta quota. Trattandosi di una patologia connessa all'ipossia ipobarica, l'incidenza varia secondo l'altitudine e la rapidità di ascesa:

- raramente si sviluppa a quote inferiori ai 2.500 m ¹².
- per altitudini moderate (2500-3000 m) è del 25% ⁸;
- arriva al 50% negli alpinisti che si recano sul monte Everest (8848 metri) in Nepal e soggiornano per più di cinque ore al di sopra dei 4.000 m ⁹⁻¹⁰;
- si verifica nell' l'84% di coloro che compiono voli a 3.860 m ¹¹;

I fattori di rischio, oltre alla rapidità d'ascesa e l'altitudine, includono anche pregressi episodi di male di montagna acuto, l'assunzione di alcool ¹³, l'età inferiore a 40 anni ¹⁴, l'obesità ¹⁵ e l'esercizio fisico ¹⁶.

Il male di montagna acuto si caratterizza per la comparsa di sintomi aspecifici, di grado variabile, includenti cefalea associata a inappetenza, nausea, vomito, insonnia, affaticamento, vertigini e dispnea (difficoltà di respiro, affanno). La cefalea è il sintomo più frequente (48%) seguita dai disturbi gastro-intestinali (24%). La cefalea è di solito di tipo pulsante e spesso più intensa durante la notte o al risveglio.

La diagnosi è essenzialmente clinica e avviene attraverso il riconoscimento dei sintomi elencati. Nel 1991 è stato proposto un questionario di autovalutazione a punteggio per la diagnosi e

quantificazione del male di montagna acuto, divenuto oggi lo strumento più usato a fini di ricerca (tabella 3). La cefalea, i disturbi gastro-intestinali, la debolezza, le vertigini e l'insonnia vengono quantificati secondo un punteggio che va da 0 (assente) a 3 (severo). I risultati del questionario sono compatibili con male acuto di montagna se è presente cefalea associata ad almeno un altro sintomo e con punteggio globale maggiore di 3. La diagnosi può essere ridefinita mediante l'aggiunta di una valutazione clinica dei seguenti parametri: stato mentale (scala da 0 a 4), presenza di disturbi del movimento (scala da 0 a 4) e presenza di edemi periferici, di solito al volto, mani e piedi (scala da 0 a 2) ¹⁷.

a) Auto-valutazione del mal di montagna acuto		
	Score	
Cefalea	0	Per niente
	1	leggera
	2	moderata
	3	Severa, molto doloroso
Sintomi gastro-intestinali	0	appetito normale
	1	inappetenza o nausea
	2	nausea moderata o vomito
	3	severa
Fiacchezza o debolezza	0	per niente
	1	leggera
	2	moderata
	3	severa
Vertigini/confusione mentale	0	per niente
	1	leggera
	2	moderata
	3	severa
Difficoltà a dormire (la notte precedente)	0	per niente
	1	leggermente peggio dell'usuale
	2	frequenti risvegli
	3	insonnia
In conclusione, con i sintomi su descritti come è stata condizionata la tua attività?	0	per niente
	1	lieve riduzione
	2	riduzione moderata
	3	severa riduzione
b) Valutazione clinica		
Alterazione della funzione mentale	0	normale
	1	sonnolenza/indifferenza
	2	disorientamento/confusione
	3	stupore/semioscienza
	4	coma
Atassia	0	per niente
	1	movimenti bilanciati
	2	passo a fianco della linea
	3	non tiene la linea
	4	non si regge in piedi
Edema periferico	0	per niente
	1	una localizzazione
	2	due o più localizzazioni
c) Valutazione funzionale (non autovalutazione)		
	0	Nessun sintomo
		Qualche sintomo, ma nessuna
	1	limitazione funzionale
	2	Deve ridurre le attività
	3	Necessità di riposo a letto
	4	Pericolo di vita

Tabella 3. Lake Louise consensus score per la definizione di mal acuto di montagna.

L'eziopatogenesi del mal di montagna acuto, vale a dire i meccanismi lo provocano, sono i medesimi dell'edema cerebrale d'alta quota: entrambe infatti sono espressione di una sofferenza cerebrale legata all'ipossia. Una tesi accreditata sostiene che il male di montagna acuto sia in realtà una fase precoce e spesso autolimitantesi dell'edema cerebrale, vale a dire di un aumento di volume del cervello ¹⁸.

Due sono i meccanismi eziopatogenetici:

1. **aumento della pressione idrostatica nei vasi cerebrali** – nel distretto cerebrale in risposta all'ipossia si produce vasodilatazione ¹⁹ (il mediatore principale di questa vasodilatazione sembra essere l'ossido nitrico (NO) ²⁰). Questo fenomeno produce un aumento del volume di sangue presente nel cervello con conseguente incremento della pressione idrostatica capillare;
2. **aumento della permeabilità della barriera ematoencefalica (BEE)** - in condizioni di ipossia cerebrale, si verifica anche un aumento della permeabilità dei vasi cerebrali ²¹⁻²²; sembrano giocare un ruolo fondamentale in questo, la maggiore liberazione di radicali liberi e altri mediatori, quali la bradichinina, l'istamina, l'acido arachidonico e l'NO ²³.

La somma di questi due fattori provoca il passaggio di liquidi dal sangue all'interstizio, con insorgenza di edema cerebrale e conseguente aumento del volume encefalico ²⁴.

La comparsa o meno dei sintomi del male acuto di montagna o di un franco edema cerebrale d'alta quota dipende dalla capacità di ciascun soggetto di compensare l'aumento del volume cerebrale, impedendo l'eccessivo aumento di pressione intracranica. Tale capacità di compenso dipende da diversi fattori:

1. capacità di aumentare il riassorbimento del liquido cefalorachidiano e di ridurre la produzione;
2. capacità di dislocare il liquido cefalorachidiano dai ventricoli encefalici verso il canale midollare;
3. differente capacità intracranica di ciascuno: tanto maggiore è la capacità intracranica del soggetto, tanto maggiore sarà la capacità di tamponare un aumento del volume cerebrale, senza che si abbia un eccessivo aumento della pressione intracranica. A sostegno di questa ipotesi vi è il fatto che, negli individui più anziani, nei quali si ha una riduzione del volume cerebrale, l'incidenza di male acuto di montagna e di edema cerebrale d'alta quota è significativamente minore. L'età avanzata sembra essere quindi un fattore protettivo ²⁵.

Coloro che presentano meccanismi di compenso meno efficaci vanno incontro ad un aumento della pressione intracranica, con insorgenza dei sintomi del male di montagna o, nei casi più gravi, dell'edema cerebrale d'alta quota ¹⁹.

EDEMA CEREBRALE D'ALTA QUOTA (HACE) - Nella maggior parte dei casi il male di montagna acuto è un'affezione che si risolve nel giro di pochi giorni. Tuttavia, nel 2-3% dei casi si può sviluppare una complicanza più grave quale l'edema cerebrale d'alta quota. La progressione verso l'edema cerebrale di solito avviene da 2 a 4 giorni dopo l'ascesa ed è più frequente sopra i 5.500 metri. Nonostante un aumento del volume cerebrale sia presente anche nel semplice male acuto di montagna, la differenza consiste nell'evoluzione maligna, progressiva e potenzialmente fatale della patologia. I sintomi iniziali sono quelli del male acuto di montagna, ma, se non vengono riconosciuti ed il soggetto continua la sua ascensione, il quadro clinico può aggravarsi. Il primo sintomo è tipicamente la comparsa di atassia che può essere seguita da allucinazioni, confusione, sonnolenza, alterazione dello stato di coscienza fino al coma. Possono essere presenti vari segni di compromissione neurologica, e può comparire papilledema (edema della papilla oculare) ¹⁸.

Quando si è di fronte a queste due patologie è importante valutare la presenza di circostanze che possono mimare i sintomi del male di montagna acuto ²⁶ quali l'assunzione di alcool o di sostanze stupefacenti, uno stato di disidratazione, l'ipotermia, la presenza di emicrania o di sindrome influenzale.

EDEMA POLMONARE D'ALTA QUOTA (HAPE) - L'HAPE è una complicanza maligna che può insorgere in soggetti non acclimatati, entro i primi 2-5 giorni dall'esposizione all'alta quota. La stessa condizione è stata riscontrata anche fra coloro che risiedono in alta quota, quando tornano da lunghi soggiorni a basse altitudini. I più importanti fattori di rischio per l'insorgenza di HAPE sono: la rapidità di ascesa, l'elevata altitudine (oltre i 2500 m) e la predisposizione individuale (coloro che hanno avuto un precedente episodio di HAPE hanno un rischio maggiore di recidiva durante una successiva esposizione all'alta quota).

L'incidenza dipende dalla velocità di ascesa. Essa è inferiore al 2% fra esperti alpinisti che raggiungono la vetta impiegando 3 o più giorni, sale al 7% anche fra esperti alpinisti senza anamnesi di HAPE se la stessa altitudine viene raggiunta entro 22 ore, raggiunge il 65% in coloro che hanno già avuto HAPE ²⁷ ed è più frequente se l'alta quota si raggiunge in funivia piuttosto che

a piedi ³. Non si è riscontrata un'incidenza diversa fra i due sessi (sembra comunque meno frequente nelle donne) ⁸ né gli atleti sembrano essere maggiormente protetti rispetto alla popolazione generale.

Il soggetto che sviluppa HAPE è spesso un paziente giovane, sano che ha effettuato una rapida ascesa in alta quota da meno di 2-5 giorni. La sintomatologia esordisce con malessere, spossatezza, affaticabilità, cefalea, nausea, anoressia, disturbi intestinali, insonnia, ansia; sintomi difficilmente distinguibili da quelli che caratterizzano il quadro del più comune e benigno del “mal acuto di montagna”.

I sintomi generalmente iniziano da 12 a 48 ore dopo (tipicamente durante la seconda notte) l'arrivo in alta quota e, nei casi in cui poi si sviluppa l'edema polmonare d'alta quota, essi sono ben presto accompagnati o seguiti da oppressione respiratoria con mancanza o brevità di respiro, facile dispnea da sforzo e persistente tosse secca; talora vi è anche oliguria. La tosse diviene poi più insistente, stizzosa, umida, ed è accompagnata da abbondante espettorato schiumoso che diventa poi sanguigno. All'esame obiettivo è presente cianosi, tachicardia (>110/min) e tachipnea (>20/min). Possono comparire edemi periferici e febbre (38-39°C).

Questi sintomi sono comunque simili a quelli di altre affezioni che vanno prese in considerazione per la diagnosi differenziale come l'asma, la bronchite, l'infarto miocardico, la polmonite e l'embolia polmonare ²⁸. In assenza di un rapido trattamento, nel giro di poche ore, il quadro clinico dell'HAPE si aggrava con aumento della frequenza respiratoria, della frequenza cardiaca e della cianosi, fino all'insorgenza del coma, fase che precede la morte.

E' stato dimostrato in una ricerca condotta sulle Alpi Francesi che l'insorgenza di edema polmonare è possibile anche ad altitudini moderate (1400-2400 metri). Questo studio ha mostrato che in un periodo di 9 anni, 52 sciatori esposti a tali altitudini sono stati ricoverati presso l'ospedale locale con un quadro di edema polmonare. Per tutti i soggetti è stata esclusa ogni altra possibile causa che potesse provocare edema polmonare. Tutti presentavano ipossiemia e segni radiologici di edema polmonare; quasi tutti erano sintomatici per dispnea e tutti hanno necessitato di un breve periodo di ricovero senza successive ripercussioni sullo stato di salute ¹².

L'ipossia ha un effetto vasodilatante sulla circolazione sistemica e vasocostrittore sui capillari polmonari (vasocostrizione polmonare ipossica o HPV). Tutto ciò provoca un aumento della pressione polmonare (ipertensione polmonare). Per molto tempo si è creduto che l'HAPE fosse una polmonite legata al freddo, o la conseguenza di un'insufficienza cardiaca acuta secondaria all'esercizio fisico e all'ipossia. Hultgren, nel 1964, fu uno dei primi che dimostrò l'origine non cardiogena dell'HAPE ²⁹. Il meccanismo iniziale è l'aumento eccessivo della pressione arteriosa

polmonare (PAP), come risposta all'esposizione prolungata all'ipossia³⁰⁻³². Tale aumento porta allo "stravaso" di plasma e cellule dai vasi negli alveoli polmonari.

E' interessante notare che gli stessi individui presentano un aumento notevole di PAP anche a livello del mare durante un esercizio fisico^{30,33,34}. Questo ha fatto presupporre la presenza di una predisposizione individuale all'HAPE.

La vasocostrizione polmonare ipossica (HPV) è un fenomeno fisiologico, in cui le arterie polmonari si costringono in presenza di ipossia, ma senza ipercapnia, per indirizzare il flusso di sangue agli alveoli con maggiore tensione di ossigeno. Questo processo potrebbe sembrare a prima vista illogico, in quanto livelli bassi di ossigeno dovrebbero teoricamente portare ad un aumento del flusso ematico ai polmoni per beneficiare di un maggiore scambio gassoso. Tuttavia, una possibile spiegazione è che la vasocostrizione porta ad un aumento del flusso ematico che fa aumentare la superficie totale coinvolta nello scambio gassoso. I soggetti con HPV durante l'esposizione ad ipossia mostrano un maggior aumento della resistenza vascolare polmonare e della pressione arteriosa polmonare (PAP) rispetto ai soggetti normali. Questa evidenza è stata documentata attraverso studi invasivi con l'impiego del cateterismo cardiaco. L'impiego del cateterismo cardiaco ha evidenziato un marcato aumento medio della PAP a riposo associato ad un corrispettivo aumento della resistenza vascolare polmonare. L'aumento della resistenza vascolare polmonare aumenta alle altitudini maggiori ed è in netto contrasto con quanto avviene nella circolazione sistemica. L'ipertensione polmonare è stata parzialmente contrastata dall'ossigeno, suggerendo che alla base ci fosse un rimodellamento strutturale dei vasi³⁵.

Nella popolazione del Tibet che vive a 3658 m, la PAP media a riposo e durante esercizio, che corrisponde ad un aumento di tre volte della gittata cardiaca, non è diversa da quello osservata nei soggetti caucasici a bassa quota. Tuttavia da uno studio recente, la PAP sistolica stimata con un esame ecocardiografico Doppler a 4200 m in 57 tibetani (età media 30 anni) era di 31 ± 7 mm Hg. Questi valori sono confrontabili con quelli ottenuti in 21 soggetti caucasici sani (età media 33 anni) dopo una rapida salita a 4559 m (38 ± 8 mm Hg). Rimane discutibile se queste differenze nei valori di PAP riflettono l'adeguamento genetico dei tibetani all'alta quota³⁵.

La PAP negli andini che vivono tra 3700 e 4540 m è simile a quella in soggetti caucasici sani dopo esposizione acuta ad una paragonabile altitudine. Le autopsie sugli andini mostrano un maggiore grado di muscolarizzazione delle branche dell'arteria distale polmonare e un'ipertrofia ventricolare destra. Queste osservazioni suggeriscono che l'aumento della PAP persiste non solo sui "nuovi arrivati", ma anche su molte generazioni di abitanti alle alte quote e che il cuore può sostenere così un aumento di carico di lavoro per garantire la vita oltre i 4500 m s.l.m.. Studi emodinamici sulle

popolazioni andine hanno dato sufficienti informazioni sulle origini della popolazione studiata. I dati preliminari sui bambini indigeni Aymara mostrano valori di PAP sistolica inferiore rispetto ai bambini bianchi a 3600 m, supportando l'ipotesi che l'adeguamento alle alta quota diminuisce l'HPV (Stuber et al 2004).

L'HPV è un fenomeno che riguarda le cellule muscolari delle arterie polmonari ed è indipendente dall'endotelio, come è stato dimostrato in vari esperimenti su sezioni anulari di vasi polmonari privati dell'endotelio e su isolate cellule lisce prelevate dalle arterie polmonari. La contrazione ipossica delle cellule della muscolatura liscia è causata da un aumento di Ca^{2+} all'interno della cellula. La maggior parte del Ca^{2+} attraversa la membrana cellulare dal comparto extracellulare per mezzo di canali L-Type del calcio, mentre una parte minore è rilasciata dai depositi intracellulari in reticolo citoplasmatico. Il calcio che entra nelle cellule della muscolatura liscia è arricchito da meccanismi che sono sensibili alle concentrazioni di radicali di ossigeno ³⁶.

Anche se il meccanismo che regola l'HPV è intrinseco alle cellule della muscolatura liscia polmonare, ci sono ulteriori meccanismi, sia dipendenti sia indipendenti dall'endotelio, che possono modulare questa risposta. L'ipossia può aumentare anche la PAP attraverso l'endotelio e l'attivazione del sistema simpatico, mentre l'HPV può essere attenuato da un aumento della sintesi di NO, dall'iperventilazione che migliora PO_2 alveolare, e l'alcalosi respiratoria ³⁶.

Quindi i meccanismi che, nei soggetti predisposti, in condizioni di ipossia, concorrono all'insorgenza di HAPE ³⁷ sono molteplici:

- **disfunzione endoteliale** - vi è una minore produzione, da parte dell'endotelio capillare polmonare di sostanze vasodilatanti polmonari (come l'NO) e maggior secrezione di sostanze vasocostrittrici (come l'Endotelina 1, ET1) ³⁸;
- **aumento della pressione capillare polmonare** – Ci sono due possibili meccanismi che possono spiegare questo aumento nella pressione nei capillari polmonari: una vasocostrizione *non omogenea* che porta a iperperfusione di alcune aree polmonari: le aree polmonari meno perfuse sarebbero protette, in quelle iperperfuse si avrebbe, invece, un importante aumento pressorio ^{31,39}; oppure una vasocostrizione venosa in risposta all'ipossia ⁴⁰;
- **aumento dell'attività del sistema autonomo simpatico** – anche l'aumentato tono simpatico vasale dovuto all'ipossia contribuisce all'incremento pressorio nel microcircolo polmonare ⁴¹;
- **disfunzione epiteliale** – minore riassorbimento da parte dell'epitelio alveolare del liquido alveolare ⁴²;

- **aumentata permeabilità della membrana alveolo-capillare** - L'aumento pressorio non è il solo meccanismo dell'insorgenza dell'edema polmonare in alta quota. E' stato dimostrato che negli alveoli di soggetti con HAPE è presente essudato ricco di proteine e globuli rossi in assenza di segni di infiammazione⁴³. Nell'eziologia dell'HAPE è quindi coinvolto un altro meccanismo che provoca aumento della permeabilità della membrana alveolo capillare. Dapprima, si riteneva che esso fosse attribuibile ad un trauma endoteliale provocato dall'eccessivo aumento pressorio (ipotesi dello stress failure)⁴⁴. Recenti studi⁴³ hanno dimostrato che il trauma della parete vasale non è un evento precoce, ma insorge dopo numerosi minuti di esposizione all'ipossia. Quindi, l'insorgenza di HAPE potrebbe essere legata all'apertura di pori o finestre o all'incremento del flusso vescicolare transcellulare sensibili all'aumento pressorio dei capillari che causerebbero il passaggio di plasma e di sue componenti nell'interstizio e negli alveoli, in assenza di un danneggiamento precoce della membrana;
- **flogosi (infiammazione)** – in un momento successivo al passaggio di liquido agli alveoli, la situazione clinica si aggrava perché si instaura anche una risposta di tipo infiammatorio⁴³.
- Altri fattori che contribuiscono alla formazione dell'edema polmonare sono: contemporanea presenza di infezioni delle alte vie aeree o di anomalie congenite polmonari o cardiache e l'esercizio fisico³⁷.

1.4 Trattamento e prevenzione del mal di montagna:

Le tre regole principali per il trattamento non farmacologico delle ipobaropatie sono:

- 1) interrompere la salita all'insorgere dei sintomi e non proseguire fino a quando non passano;
- 2) scendere a quota più bassa in caso di mancata risposta al trattamento medico;
- 3) trasportare a quota più bassa i soggetti che presentano segni o sintomi di edema cerebrale²⁸.

AMS

Poiché il male di montagna acuto è una patologia benigna e autolimitante, il trattamento è soprattutto sintomatico. Interrompere la salita e riposare è spesso sufficiente a limitare i sintomi; è comunque importante non procedere con l'ascensione a quote più elevate per evitare l'aggravamento del quadro clinico, mentre nei casi più gravi è consigliata la discesa a quote inferiori, cui tipicamente si associa la scomparsa dei sintomi. Farmaci antidolorifici (acido

acetilsalicilico o paracetamolo) e antiemetici (farmaci che prevengono o attenuano la nausea ed il vomito) sono solitamente in grado di controllare la cefalea e il vomito.

Anche l'acetazolamide e il desametasone possono essere utilizzati per controllare i sintomi dell'AMS. L'acetazolamide è un diuretico, inibitore dell'anidraasi carbonica, che promuove il rilascio di bicarbonato a livello renale, acidificando il sangue. L'effetto è quello di stimolare la ventilazione operando in questo modo una sorta di compenso respiratorio artificiale. La dose utilizzata è di 125-250 mg per bocca, due volte al giorno, fino a risoluzione dei sintomi. Effetti indesiderati di questo farmaco sono: parestesie (sensazione patologica spontanea non dolorosa, come formicolio, pizzicore, solletico), poliuria (aumento, transitorio o permanente, della quantità di urina emessa nell'arco delle 24 ore) e alterazioni del gusto.

Il desametasone è un cortisonico utilizzato di solito per il trattamento dell'edema cerebrale. Solo raramente di usa anche per l' AMS, ma a dosi più basse rispetto a quelle utilizzate nell'HACE, e pare che gli unici effetti siano la riduzione della nausea e il miglioramento dell'umore.

HAPE e HACE

Se sono presenti i sintomi dell'edema cerebrale o polmonare i primi rimedi sono la discesa ed il supplemento di ossigeno. Una discesa di 500-1000 metri può essere sufficiente in presenza di sintomi lievi, ma nei casi più gravi è necessario scendere ulteriormente ²⁸. La supplementazione di ossigeno al 100% ad alti flussi riduce la pressione arteriosa polmonare del 30-50% e causa un rapido aumento della saturazione arteriosa. L'ossigeno va somministrato attraverso una maschera o una cannula nasale ad un flusso iniziale di 2-4 litri/min, quindi ridotto a 1-2 litri/min o regolato fino ad ottenere una saturazione sanguigna del 90%. Questo approccio è indispensabile nell'edema polmonare ma può anche ridurre in pochi minuti la cefalea nell'AMS ²⁸. L'ossigeno-terapia, tuttavia, è limitata dalla disponibilità di bombole di ossigeno in alta quota; se la sintomatologia persiste e non è possibile scendere a quote più basse si possono utilizzare le camere iperbariche portatili (contenitori pneumatici entro cui viene posto il soggetto) che possono simulare discese fino a 600 metri di altitudine (Figura 2).



Figura 2. camera iperbarica portatile (Gamow bag)

La terapia farmacologica dell'edema cerebrale si basa sul desametasone. Questo farmaco agisce riducendo l'edema; il dosaggio consigliato è di 8 mg intra-muscolo come prima dose, seguiti da 4 mg a distanza di 6 ore ¹⁸. Effetti collaterali di questa terapia sono: una profonda stanchezza di rebound al cessare della terapia e l'iperglicemia.

I principali presidi terapeutici nell'edema polmonare sono:

- la nifedipina: un calcio antagonista che agisce riducendo la pressione arteriosa polmonare e le resistenze vascolari polmonari. Inizialmente va somministrata una dose di 10 mg per bocca, poi 20-30 mg (nella formulazione a rilascio prolungato) ogni 12 ore. Una possibile complicazione possibile è l'ipotensione arteriosa sistemica che può peggiorare la perfusione cerebrale. Per questa ragione è spesso evitata ^{28,45,46};
- gli inibitori della fosfodiesterasi 5 (es. sildenafil -Viagra) ⁴⁷: hanno un'azione vasodilatante selettiva sui vasi polmonari, infatti sono farmaci impiegati anche per la terapia dell'ipertensione polmonare. Il loro utilizzo non è ancora di uso comune nella terapia dell'edema polmonare d'alta quota per la mancanza di studi adeguati;

- la ventilazione con aria a pressione positiva tele-espironaria ha dimostrato favorire lo scambio gassoso^{48,49} e migliorare la saturazione del sangue ma non deve in ogni caso sostituire la discesa;
- l'ossido nitrico per via inalatoria: favorisce la redistribuzione del flusso sanguigno polmonare che migliora la ventilazione⁵⁰. L'inalazione di una dose di 40 ppm (parti per milione) di NO determina riduzione della pressione polmonare media e aumento della saturazione, ma solo in pazienti non resistenti alla terapia.

Prevenzione delle ipobaropatie:

Il modo più sicuro per prevenire il mal di montagna, soprattutto nelle sue manifestazioni più gravi, è quello di compiere ascensioni lente e progressive. Una salita graduale, che permetta la corretta acclimatazione dell'organismo, è la misura preventiva più efficace per tutte le possibili complicanze, benigne e maligne, dell'esposizione alle alte altitudini. Una regola generale dovrebbe essere quella di procedere gradualmente una volta superati i 2500 metri di altitudine⁶, di fermarsi due o tre notti a 2500-3000 metri prima di andare più in alto e di dormire ogni notte a non più di 600 metri rispetto la notte precedente. Molti alpinisti seguono la regola "camminare in alto e dormire in basso" per cui si sale di giorno ma si scende a dormire di notte ad un' altezza minore²⁸. Altre regole generali sono: limitare al massimo l'introito di alcool, evitare sforzi eccessivi quando ci si trova ad una quota superiore ai 2500-3000 metri (soprattutto se i sintomi del mal di montagna acuto si sono già manifestati), bere molto per garantire una sufficiente idratazione e seguire una dieta ricca in carboidrati²⁸. Particolare cautela infine deve essere riservata alle persone che si apprestano ad eseguire un'escursione in montagna poco tempo dopo un'influenza o un'infezione alle alte vie aeree.

Per il naturale adattamento all'ipossia del corpo umano, l'allenamento alle alte quote consente di migliorare le prestazioni atletiche in altitudine. Questo è principalmente dovuto alla policitemia (aumento del numero di globuli rossi nel sangue) secondaria all'ipossia: sia in non atleti che in atleti infatti l'aumento massimo di produzione di globuli rossi si verifica dopo circa 8-10 giorni di permanenza a moderate altitudini²⁸.

Terapia farmacologia:

Molti farmaci sono stati testati per la prevenzione delle ipobaropatie. La profilassi dell'edema cerebrale d'alta quota è la stessa di quella per il mal acuto di montagna.

- Acetazolamide: la dose utilizzata è 250 mg ogni 8 ore o 125 mg due volte al giorno, partendo dalle 24 h precedenti l'ascesa¹⁷; diversi studi hanno dimostrato l'efficacia di questo farmaco nella prevenzione del mal acuto di montagna⁵³. L'assunzione dovrebbe essere prolungata per i primi due giorni in alta quota. Non è noto se l'acetazolamide sia efficace anche nella prevenzione dell'edema polmonare d'alta quota, anche se recenti studi su animali sembrano essere incoraggianti. Infatti è stato dimostrato però che in ratti esposti ad ipossia acuta questo farmaco inibiva la vasocostrizione polmonare⁵⁴.
- Desametasone: ad una dose di 2 mg ogni 6 ore per via orale o di 4 mg ogni 12 ore ha dimostrato prevenire il mal di montagna acuto⁵⁶. Dati preliminari ma interessanti hanno dimostrato che questo steroide è utile anche nella prevenzione dell'edema polmonare acuto d'alta quota se assunto 1 giorno prima e per tutta la durata del soggiorno⁵⁶. In ogni caso gli studi disponibili su questo farmaco non sono al momento sufficienti per raccomandare il suo utilizzo nella prevenzione dell'HAPE.
- Nifedipina: si è dimostrata utile nella prevenzione dell'edema polmonare d'alta quota, ma non nella prevenzione dei sintomi del mal di montagna acuto⁵⁷. La sua azione, come già detto, determina vasodilatazione polmonare e 20 mg nella formulazione a rilascio prolungato, assunti ogni 8 ore a partire dal giorno prima dell'ascesa e continuato fino alla discesa, hanno ridotto l'incidenza di HAPE dal 63% al 10%.
- Inibitori delle fosfodiesterasi 5: agiscono come vasodilatatori dei vasi polmonari e vengono utilizzati nella pratica clinica per la cura dell'ipertensione polmonare, anche se sono più conosciuti per il trattamento della disfunzione erettile. Il Tadalafil (Cialis) 10 mg due volte al giorno ha dimostrato di ridurre l'incidenza di edema polmonare acuto d'alta quota (dal 74% al 10% rispetto a soggetti non in terapia con questo farmaco). Anche il Sildenafil (Viagra) ha dimostrato efficacia preventiva contro lo sviluppo di ipertensione arteriosa polmonare indotta dall'altitudine⁵⁸. Non tutti gli studi, tuttavia, sono concordi nel documentarne l'efficacia.
- Inibitori recettoriali dell'endotelina 1 sono anch'essi farmaci usati nell'ipertensione polmonare. Il bosentan⁵⁹ assunto per tre giorni prima e durante il soggiorno in alta quota, ha dimostrato di ridurre la pressione arteriosa polmonare e migliorare la saturazione di O₂ durante il primo giorno in alta quota, ma di ridurre la quantità di liquidi eliminati nei giorni successivi. Quindi

sembrerebbe che questo farmaco potrebbe essere utilizzato nella prevenzione dell'HAPE soltanto nelle prime ore di esposizione all'alta quota.

- Salmeterolo: usato per la cura dell'asma, ha azione broncodilatatrice e viene utilizzato per via inalatoria. Assunto il giorno precedente l'ascesa e durante il soggiorno in alta quota, ad una dose tripla (125 mg) rispetto quella normalmente utilizzata per l'asma, ha dimostrato di ridurre l'incidenza di HAPE ⁶⁰.

Terapia non farmacologia:

Fino ad ora, però, non è stato ancora proposto un metodo semplice ed efficace per prevenire l'HAPE nei soggetti acutamente esposti a condizioni di lieve o grave ipossia.

Nuove prospettive nella prevenzione delle ipobaropatia in generale e dell'edema polmonare acuto d'alta quota in particolare, sono state offerte dall'evidenza che l'esercizio alla ventilazione lenta (respiro lento e controllato) porta ad effetti benefici. E' stato dimostrato infatti, in pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio, che l'esercizio del respiro lento induce modificazioni quali l'aumento della saturazione di O₂, la riduzione della pressione arteriosa polmonare e l'aumento della tolleranza all'esercizio fisico ⁶¹⁻⁶⁴. E' ipotizzabile quindi che questo tipo di training possa giovare anche ai soggetti esposti alle alte quote.

La respirazione lenta guidata ed il suo potenziale impiego.

L'esercizio del respiro lento ha mostrato di indurre delle modificazioni acute quali:

- Modulazione del sistema nervoso autonomo ⁶² con aumento della componente vagale rispetto quella simpatica con conseguente riduzione degli effetti dell'ipossia che normalmente attiva il sistema nervoso simpatico (il quale provoca alcune delle variazioni fisiologiche spiegate nella prima parte). E' da notare che la semplice regolarizzazione del respiro, non associata a riduzione della frequenza (15 atti/min), non porta gli stessi benefici;
- Aumento della saturazione di O₂ per ogni frequenza respiratoria testata. A frequenze respiratorie minori di 15 atti/minuto, l'aumento della saturazione di ossigeno è ottenuto senza cambiamenti della frequenza respiratoria ma con un significativo aumento dell'efficienza della ventilazione e un miglioramento del rapporto ventilazione/perfusione. Poiché una frequenza di

3 atti/min non può essere mantenuta a lungo senza difficoltà, si ritiene che la frequenza di 6 atti/min sia la più efficace in termini di scambio dei gas respiratori ⁶³;

- una migliore tolleranza all'esercizio fisico anche attraverso una riduzione della sensazione di dispnea ⁶³.

Per esempio Bernardi ha recentemente dimostrato che soggetti che vivono normalmente a livello del mare e che praticano esercizi yoga durante l'esposizione ad alte quote mantengono una migliore ossigenazione con un minor aumento della frequenza respiratoria e minore alterazione dei valori ematici; comportamento più simile a quello dei soggetti che vivono cronicamente ad alte quote rispetto a soggetti che non praticano la respirazione lenta tipica dello yoga ⁶⁴. Gli adattamenti respiratori indotti dalla pratica yoga possono quindi rappresentare una strategia efficace per contrastare l'ipossia d'alta quota.

Anche nella nostra esperienza abbiamo constatato che il training al respiro lento (effettuato con l'ausilio di un apparecchio che, tramite stimoli sonori regola la frequenza respiratoria a 6 atti al minuto) in volontari sani era in grado di migliorare l'ossigenazione del sangue e ridurre, durante l'esercizio con respiro lento, la pressione arteriosa polmonare in alta quota (dati non ancora pubblicati).

1.5 Il cardiopatico in montagna

Tutti gli adattamenti all'altitudine sopra descritti possono avere implicazioni più importanti qualora il soggetto che si espone alla quota sia un cardiopatico. D'altra parte, praticare sport in montagna (sci da fondo e discesa, escursionismo) può rientrare nel programma di riabilitazione del cardiopatico, ma solo a patto che si verifichino alcune condizioni.

La tolleranza all'altitudine dipende da diversi fattori: dalla severità della malattia, dalla quota e dal tipo di attività fisica che si compie in montagna. Infatti, oltre all'ipossia ed il freddo, anche lo stress fisico e mentale vanno presi attentamente in considerazione in questo tipo di soggetti. Il cardiopatico dovrebbe anche tenere in considerazione che in quasi tutte le località turistiche ad alta quota l'accesso alle strutture sanitarie non è agevole ⁶⁵.

Particolarmente delicati sono i primi giorni di esposizione durante i quali i rischi di complicanze quali ischemia miocardica, aritmie cardiache ed edema polmonare sono più alti.

Per quanto riguarda i soggetti con cardiopatia ischemica (pregresso infarto miocardio, pregresso intervento di by-pass aorto-coronarico o di angioplastica coronarica), l'esposizione a quote

moderate (fino ai 2500 m) non sembra essere controindicata, ma solo dopo attenta valutazione a livello del mare ⁶⁵. I pazienti infatti devono essere asintomatici, con un elettrocardiogramma sia a riposo che sotto sforzo che non dimostri la presenza di ischemia cardiaca o aritmie.

All'arrivo in quota questi pazienti devono limitare la propria attività fisica durante i primi 3-4 giorni e l'attività fisica dei giorni successivi deve essere basata sulla frequenza cardiaca massima che deve essere mantenuta al 70-85% rispetto a quella massima raggiunta in pianura o rispetto a quella nella quale, nel test da sforzo a livello del mare, è insorta ischemia ⁶⁵. L'uso del cardiofrequenzimetro è pertanto consigliato durante attività fisica in montagna. I pazienti con test da sforzo negativo, buona funzione del ventricolo sinistro e buon controllo dei valori pressori possono soggiornare in montagna fino a quote di 3000 m. Alitudini più elevate andranno evitate ².

Non esistono studi specifici su pazienti con scompenso cardiaco congestizio, ipertensione polmonare o cardiopatie congenite, per cui questi soggetti dovrebbero evitare l'esposizioni a quote maggiori di 1500-2000 metri. Nei pazienti con scompenso cardiaco il dosaggio del diuretico dovrebbe essere autogestito sulla base dei sintomi e del peso corporeo, in montagna ancor più che in pianura.

I pazienti con pregresso intervento di posizionamento di sostituzione valvolare con protesi meccanica possono andare in montagna a patto che la funzione sistolica sia normale, ma dovranno tenere conto del fatto che, nel caso di traumi durante le loro attività in montagna, esiste la possibilità di un aumentato rischio emorragico dovuto all'impiego di anticoagulanti orali ⁶⁵.

Il paziente iperteso infine può soggiornare e praticare sport in montagna fino ad una quota di 3000 metri purchè i valori pressori siano ben controllati dalla terapia. Va tenuto anche in considerazione che il freddo può aggravare l'ipertensione. Si dovrà quindi controllare frequentemente la pressione arteriosa (specialmente durante i primi giorni) e continuare (come dovrebbe essere in città) ad attenersi alle norme igienico-dietetiche appropriate. I pazienti ipertesi con scarso controllo pressorio non dovrebbero avventurarsi in alta quota finchè non sia stato raggiunto il controllo ottimale dei loro valori pressori ^{2,65}.

In ogni caso prima di avventurarsi in una vacanza in montagna è opportuno rivolgersi al medico di base od al cardiologo di riferimento che potrà dare le indicazioni corrette per il singolo paziente.

Riassumendo, ecco dei consigli generali per i pazienti cardiopatici, suggeriti da Ponchia ⁶⁵, affinché l'attività fisica in montagna sia per loro benefica e non pericolosa:

- sottoporsi ad una accurata valutazione cardiologica prima di salire in quota;

- limitare l'attività fisica durante i primi giorni di permanenza in quota;
- nelle escursioni, evitare passaggi troppo esposti e vie attrezzate;
- iniziare lo sforzo lentamente, aumentarlo gradualmente e non interromperlo mai bruscamente;
- non fare mai sforzi importanti subito dopo mangiato (attendere almeno 2 ore);
- ridurre o evitare del tutto l'attività fisica in condizioni climatiche sfavorevoli (troppo caldo o troppo freddo);
- prestare attenzione agli eventuali disturbi (dolore toracico, vertigini, fatica, dispnea) che insorgono durante o subito dopo le attività;
- fare sforzi fisici solo quando si è in buone condizioni generali.

1.6 Bibliografia

1. Heistad DD, Abboud FM, Dickinson W, Richards Lecture: Circulatory adjustments to hypoxia. *Circulation*. 1980;61(3):463-70.
2. Bartsch P, Gibbs SR. Effect of altitude on heart and the lungs. *Circulation* 2007;116:2191-2202.
3. Mazzeo RS, Bender PR, Brooks GA, et al. Arterial catecholamine responses during exercise with acute and chronic high-altitude exposure. *Am J Physiol*. 1991;261:E419-24.
4. Reeves JT, Groves BM, Sutton JR, Wagner PD, Cymerman A, Malconian MK, Rock PB, Young PM, Alexander JK, Houston CS. Oxygen transport during exercise at extreme altitude: Operation Everest II. *Ann Emerg Med*. 1987;16(9):993-8.
5. Calbet JA, Boushel R, Rådegran G, Søndergaard H, Wagner PD, Saltin B. Determinants of maximal oxygen uptake in severe acute hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284(2):R291-303.
6. Weil WM, Glassner PJ, Bosco JA. High-altitude illness and muscle physiology. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65(1):72-77.
7. Ravenhill TH. Some experiences of mountain sickness in the Andes. *J Trop Med Hyg* 1913; 20:313-22.
8. Honigman B, Theis MK, Koziol-McLain J, et al. Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitudes. *Ann Intern Med* 1993; 118:587-92.
9. Hackett PH, Rennie D. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet* 1976;1149-55.
10. Hackett PH, Rennie D. Rales, peripheral edema, retina hemorrhage and acute mountain sickness. *Am J Med* 1979; 67:214-18.
11. Murdoch DR. Altitude illness among tourist flying to 3740 meters elevation in the Nepal Himalayas. *J Travel Med* 1995; 2:255-56.
12. Gabry AL, Ledoux X, Mozziconacci M, Martin C. High altitude pulmonary edema at moderate altitude (<2400m;7870 feet): a series of 52 patients. *Chest* 2003; 123:49-53.
13. Roeggia G, Roeggia H, Roeggia M, Binder M, Laggner AN. Effect of alcohol on acute ventilatory adaptation to mild hypoxia at moderate altitude. *Ann Intern Med* 1995;122:925-7.
14. Maggiorini M, Buhler B, Walter M, Oelz O. Prevalence of acute mountain sickness in the Swiss Alps. *BMJ* 1990;301:853-5.

15. Kayser B. Acute mountain sickness in western tourists around the Thorong pass (5400m) in Nepal. *J Wilderness Med* 1991; 2:110-7.
16. Roach RC, Maes D, Sandoval D, Robergs RA, Icenogle M, Hinghofer-Szalkay H, Lium D, Loeppky Ja. Exercise exacerbates acute mountain sickness at simulated altitude. *Med sci Sports Exerc* 1999;81:S182.
17. Mason N. The pathology of high altitude: an introduction to the disease states of high altitude. *Current Anaesthesia and Critical Care* 2000; 11:104-112.
18. Milledge JS. Altitude medicine and physiology including heat and cold: a review. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2006; 4:223-237.
19. Roach RC, Hackett PH. Frontiers of hypoxia research: acute mountain sickness. *J Exp Biol* 2001; 204:3161-70.
20. Van Mil AH, Spilt A, Van Buchem MA, Bollen EL, Teppema L, Westendorp RG, et al. Nitric oxide mediates hypoxia-induced cerebral vasodilation in humans. *J Appl Physiol* 2002; 92:962-6.
21. Krasney JA. A neurogenic basis for acute altitude illness. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26:195-208.
22. Yang SP, Krasney JA. Cerebral blood flow and metabolic responses to sustained hypercapnia in awake sheep. *J Cereb Blood Flow Metab* 15:115-23, 1995.
23. Schilling L, Wahl M. Mediators of cerebral edema. *Adv Exp Med Biol* 1999; 474:123-41.
24. Morocz IA, Zientara GP, Gudbjartsson H, Muza S, Lyons T, Rock PB, et al. Volumetric quantification of brain swelling after hypobaric hypoxia exposure. *Exp Neurol* 2001; 168:96-104.
25. Roach RC, Houston CS, Honigman B, Nicholas RA, Yaron M, Grissom CK, et al. How well do older persons tolerate moderate altitude? *West J Med* 1995; 162:32-6.
26. Yarnell PR, Heit J, Hackett PH. High-altitude cerebral edema (HACE): The Denver/Front Range experience. *Semin Neurol* 2000; 20(2):209-17.
27. Bärtsch P, Maggiorini M, Mairbaurl H, Vock P, Swenson E. Pulmonary extravascular fluid accumulation in climbers (Letter). *Lancet* 2002; 360:571.
28. Hackett JR, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med* 2001; 345(2):107-14.
29. Hultgren H., Lopez CE, Lundberg E, Miller H. Physiologic studies of pulmonary edema at high altitude. *Circulation* 1964; 29:393-408.
30. Grunig E, Mereles D, Hildebrandt W, Swenson ER, Kubler W, Kuecherer H, Bärtsch P. Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary artery. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:980-987.
31. Hultgren HN, Grover RF, Hartley LH. Abnormal circulatory responses to high altitude in subjects with a previous history of high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 1971; 44:759-770.
32. Viswanathan R, Jain SK, Subramanian S, Subramanian TAV, Dua GL, Giri J. Pulmonary edema of high altitude II. Clinical, aerohemodynamic, and biochemical studies in a group with history of pulmonary edema of high altitude. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100:334-341.
33. Eldridge MW, Podolsky A, Richardson RS, Johnson DH, Knight DR, Johnson EC, Hopkins SR, Michimata H, Grassi B, Feiner J, Kurdak SS, Bickler PE, Wagner PD, Severinghaus JW. Pulmonary hemodynamic response to exercise in subjects with prior high-altitude pulmonary edema. *J. Appl Physiol* 1996; 81:911-921.
34. Kawashima A, Kubo K, Kobayashi T, Sekiguchi M. Hemodynamic responses to acute hypoxia, hypobaria, and exercise in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1989; 67:1982-1989.
35. Groves BM, Reeves JT, Sutton JR, et al. Operation Everest II: elevated high-altitude pulmonary resistance unresponsive to oxygen. *J Appl Physiol*. 1987;63(2):521-30.
36. Olschewski H, Rose F, Schermuly R, et al. Prostacyclin and its analogues in the treatment of pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther*. 2004;102(2):139-53.
37. Maggiorini M. High altitude pulmonary oedema. *Cardiovascular Research* 2006; 72:41-50.
38. Berger MM, Hesse C, Dehnert C, Siedler H, Kleinbongard P, Bardenheuer HJ, Kelm M, Bärtsch P, Haefeli WE. Hypoxia impairs systemic endothelial function in individuals prone to high-altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:763-767.
39. Hopkins SR, Gard J, Bolar DS, Balouch J, Levin DL. Pulmonary blood flow heterogeneity during hypoxia and high-altitude pulmonary edema. *Am J Crit Care Med* 2005;171:83-87.
40. Gao Y, Raj JU. Role of veins in regulation of pulmonary circulation. *Am J Physiol* 2005;288:L213-26.
41. Duplain H, Vollenweider L, Delabays A, Nicod P, Bärtsch P, Scherrer U. Augmented sympathetic activation during short-term hypoxia and high-altitude exposure in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 1999; 99:2665-68.

42. Sherrer U, Sartori C, Lepori M, Allemann Y, Duplain H, Trueb L, et al. High-altitude pulmonary edema: from exaggerated pulmonary hypertension to a defect in transepithelial sodium transport. In: Roach RC, Wagner PD, Hackett PH, editors. Hypoxia: into the next millennium. Vol.474 of *Advances in experimental medicine and biology* 1999; 93:107.
43. Swenson ER, Maggiorini M, Mongovin S, Gibbs JSR, Greve I, Mairrbäurl H, Bärtsch P. Pathogenesis of High-Altitude Pulmonary Edema. *JAMA* 2002; 287:2228-2235.
44. West JB, Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R. Stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol* 1991; 70:1731-42.
45. Oelz O, Maggiorini M, Ritter M, Waber U, Jenni R, Vock P, et al. Nifedipine for high altitude pulmonary oedema. *Lancet* 1989;2:1241-4.
46. Bärtsch P, Maggiorini M, Ritter M, Noti C, Vock P, Oelz O. Prevention of high altitude pulmonary edema by nifedipine. *N Engl J Med* 1991; 325:1284-89.
47. Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, Mrosek EH, Seeger T, Olschewski H, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitude and at mount Everest base camp. *Ann Intern Med* 2004; 141:169-177.
48. Larson EB. Positive airway pressure for high-altitude pulmonary oedema. *Lancet* 1985; 1:371-3.
49. Davis PR, Kippax J, Shaw GM, Murdoch DR, Goodhall JL. A novel continuous positive airways pressure (CPAP) device for use at high altitude. *High Alt Med Biol* 2002; 3:101 (abstract).
50. Scherrer U, Vollenweider L, Delabays A, et al. Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 1996;334(10):624-9.
51. Consolazio CF, Matoush LO, Johnson HL et al. Effects of a high carbohydrate diets on performance and clinical symptomatology after rapid ascent to high altitude. *Fed Proc* 1969;283:937-43.
52. Berglund B. High altitude training. Aspects of haematological adaptation. *Sports Med* 1992;14(5):289-303.
53. AN Advisory Committee Statement (ACS). Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). Statement on high-altitude illnesses. *Can Comm Dis Report* 2007;33:
54. Berg JT, Ramanathan S, Swenson ER. Inhibitors of hypoxic pulmonary vasoconstriction prevent high-altitude pulmonary edema in rats. *Wilderness Environ Med* 2004;15:32-7.
55. Rock PB, Johnson EB, Larsen RF, Fulco CS, Trad LA, Cymerman A. Desamethasone as prophylaxis for acute mountain sickness. Effect of dose level. *Chest* 1989;95:568-73.
56. Maggiorini M, Brunner-La Rocca HP, Bärtsch P, Fischler MT, Böhm Bloch KE, and Mairrbäurl H. Dexamethasone and tadalafil prophylaxis prevents both excessive pulmonary constriction and high altitude pulmonary edema in susceptible subjects. *Eur Respir J* 2004; 24:S110 (abstract).
57. Hohenhaus E, Niroomand F, Goerre S et al. Nifedipine does not prevent acute mountain sickness. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:857-60.
58. Richalet J. Sildenafil inhibits altitude-induced hypoxemia and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:275-81.
59. Modesti PA, Vanni S, Morabito M et al. Role of Endothelin-1 in Exposure to High Altitude: Acute Mountain Sickness and Endothelin-1 (ACME-1) Study. *Circulation* 2006;114;1410-1416
60. Sartori C, Allemann Y, Duplain H et al. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary oedema. *N Engl J Med* 2002;23:346:1631-6.
61. Parati G, Malfatto G, Boarin S, et al. Device-guided paced breathing in the home setting: effects on exercise capacity, pulmonary and ventricular function in patients with chronic heart failure: a pilot study. *Circ Heart Fail.* 2008;1(3):178-83.
62. Bernardi L, Porta C, Spicuzza L, Bellwon J, Spadacini G, Frey AW, Yeung LY, Sanderson JE, Pedretti R, Tramarin R. Slow breathing increase arterial baroreflex sensitivity in patient with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105:143-5.
63. Bernardi L, Spadacini G, Bellwon J, Hajric R, Roskamm H, Frey AW. Effect of breathing rate on oxygen saturation and exercise performance in chronic heart failure. *Lancet* 1998; 351:1308-11.
64. Bernardi L, Passino C, Spadacini G, Bonfichi M, et al. Reduced hypoxic ventilatory response with preserved blood oxygenation in yoga trainees and Himalayan Buddhist monks at altitude: evidence of a different adaptive strategy? *Eur J Appl Physiol.* 2007;99(5):511-8.
65. Ponchia A. Il cardiopatico in montagna: indicazioni comportamentali. *Ital Heart J Suppl* 2000;1(4):488-96.

Aspetti Metodologici: come misurare gli effetti cardiovascolari dell'alta quota

2A - La misura della pressione arteriosa

2A.1 L'importanza di misurazioni accurate in diverse situazioni cliniche.

Il primo importante passo quando si affronta la misurazione della pressione arteriosa (PA) è volto ad assicurarsi dell'affidabilità e della sicurezza nel tempo degli apparecchi per la misurazione della PA ¹. Questo comprende la manutenzione dei manometri a mercurio, la calibrazione e la manutenzione degli apparecchi aneroidi e l'identificazione e la selezione di apparecchi automatici accurati. La loro accuratezza deve essere testata e provata non solo basandosi sulle affermazioni dei produttori, ma attraverso studi di validazione indipendenti, i cui risultati siano stati pubblicati su riviste sottoposte alla revisione di esperti (peer reviewed) ². I protocolli di validazione proposti negli anni passati avevano come obiettivo comune la standardizzazione di procedure di validazione, volte a stabilire standard minimi di precisione e prestazione e a facilitare i confronti tra gli apparecchi, ma avevano anche il limite di essere di difficile applicazione ad una valutazione di routine degli apparecchi per la misurazione della PA. Nel tentativo di risolvere questo problema, il Gruppo di Studio sul Monitoraggio della Pressione Arteriosa dell'ESH ha abbastanza recentemente pubblicato un protocollo semplificato per facilitare il processo di valutazione ³. L'elenco degli apparecchi per la misurazione della PA che sono stati oggetto di validazione può essere ottenute da siti web come quello approvato dalla Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (www.pressionearteriosa.net) o dallo European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring (www.dableducational.org), entrambi contenenti informazioni continuamente aggiornate.

La misurazione della pressione arteriosa è una procedura relativamente semplice, che tuttavia necessita di una particolare attenzione per un'esecuzione corretta ed attendibile. E' pertanto bene

conoscere le possibili fonti di errore della misurazione, che possono derivare sostanzialmente dall'attrezzatura usata, dall'operatore e dal soggetto a cui si misura la pressione (Tabella 4).

Attrezzatura
Manometro a mercurio (perdita di mercurio, occlusione dei filtri, incontinenza delle valvole)
Manometro aneroido (inaccuratezza deguente a traumi accidentali, calibrazione effettuata troppo di rado)
Bracciale (dimensioni non adeguate, applicazione non corretta, non centrato sull'arteria brachiale, applicato troppo stretto o troppo lasco o sopra i vestiti)
Tubi (perdita d'aria)
Stetoscopio ("olive" rivolte verso l'indietro)
Operatore
Deficit uditivo o visivo
Stetoscopio premuto troppo forte sull'arteria brachiale o troppo freddo
Velocità di deflazione troppo rapida
Manicotto gonfiato troppo o deflazione cominciata prima di aver superato il livello della pressione sistolica
Arrotondamento dei valori pressori
Manometro posto non all'altezza degli occhi
Lettura errata dei valori sul display digitale
Paziente
Non rilassato o non seduto comodamente
Braccio non all'altezza del cuore e non sostenuto da un supporto
Presenza di aritmie
Aterosclerosi (pseudoipertensione, nell'anziano)

Tabella 4. Comuni fonti di errore nella misurazione della pressione arteriosa.

La misurazione della PA sia in ambito clinico che al domicilio inoltre deve tenere presente di alcune categorie particolari di soggetti per cui le indicazioni e le procedure sono diverse.

Misurazione della PA nei bambini

Nei bambini è indispensabile utilizzare un manicotto appropriato, date le ridotte dimensioni del braccio, e comunque, anche con questa accortezza, la pressione sistolica è più attendibile della diastolica, soprattutto sotto i 5 anni.

Data l'enorme variabilità della pressione arteriosa nel bambino, sono necessarie più misurazioni in una stessa occasione per avere un quadro più preciso del livello pressorio del soggetto in esame.

Misurazione della PA negli anziani

Negli anziani, come nei bambini, anche se per motivi differenti, la pressione è molto variabile e non è raro il riscontro di una possibile ipotensione ortostatica.

Inoltre, a causa della rigidità della parete arteriosa dovuta all'invecchiamento ed ai fenomeni di arteriosclerosi nell'anziano, non è raro il fenomeno della "pseudoipertensione", una condizione che colpisce dal 3 all'11% degli anziani. Essa fu riscontrata per la prima volta da William Osler nel 1892. L'autore riferiva di pazienti nei quali l'arteria brachiale era ancora palpabile dopo che il manicotto avvolto attorno al braccio veniva gonfiato ben al di sopra della pressione arteriosa sistolica dei pazienti.

In seguito fu coniato il termine manovra di Osler per definire la procedura di identificazione di una condizione di pseudoipertensione, procedura che si articola nel modo seguente:

- si avvolge un manicotto intorno al terzo medio del braccio del paziente, collegandolo quindi alla colonnina di mercurio
- si posiziona lo stetoscopio sull'arteria brachiale trattenendolo con una mano
- si gonfia il manicotto 20-30 mmHg al di sopra della pressione sistolica, cioè fino alla scomparsa dei toni di Korotkoff
- si palpa l'arteria radiale omolaterale con l'altra mano
- si palpa l'arteria radiale omolaterale con l'altra mano
- si sgonfia il manicotto

Se l'arteria radiale è palpabile sotto le dita, anche debolmente, in assenza di suoni dall'arteria brachiale, la manovra di Osler è positiva ed il soggetto viene classificato come "pseudoiperteso".

Per anni si è pensato che la manovra di Osler fosse utile e indispensabile per identificare i soggetti affetti da pseudoipertensione; in realtà alcuni autori hanno avanzato riserve sull'attendibilità di questa manovra, che non sempre è in grado di identificare i soggetti affetti da questa condizione. È stato suggerito, anche grazie a studi basati sulla registrazione intra-arteriosa della pressione, che la "pseudoipertensione" riscontrabile in alcuni anziani, sia il risultato di un irrigidimento delle pareti arteriose legate all'arteriosclerosi, per cui la pressione arteriosa diastolica risulta superiore e quella sistolica inferiore a quelle reali.

Misurazione della PA negli obesi

Fondamentale ricordare che negli obesi, che non infrequentemente sono ipertesi, la pressione deve essere misurata con un manicotto di dimensioni adeguate, per evitare una sovrastima della pressione arteriosa comune in caso di utilizzo di un manicotto di piccole dimensioni.

Misurazione della PA nei pazienti aritmici

Se un paziente ha un'aritmia irregolare, come ad esempio la fibrillazione atriale, c'è una grande variabilità dei valori di pressione da battito a battito, che rende difficile la stima della reale pressione arteriosa.

Se il paziente è affetto da una bradicardia o una bradiaritmia bisogna ricordarsi di sgonfiare il manicotto molto lentamente, al fine di evitare una sottostima della pressione arteriosa sistolica ed una sovrastima della pressione diastolica. E' bene nei pazienti aritmici misurare la pressione più volte, perché è facile rilevare valori pressori molto diversi tra una misurazione e l'altra.

Misurazione della PA nelle donne in gravidanza

A volte, durante la gravidanza, si può manifestare uno stato ipertensivo, che rende la misurazione della pressione estremamente utile. Bisogna tuttavia tenere presente che nella donna in gravidanza è necessario usare il IV tono di korotkoff (riduzione di intensità dei toni) e non il V tono (scomparsa dei toni) per l'identificazione della pressione diastolica, in quanto più attendibile.

2A.2 L'importanza dell'automisurazione da parte del paziente : le linee guida europee per l'automisurazione a domicilio della pressione arteriosa

L'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa è un utile complemento alla misurazione tradizionale effettuata dal medico in ambulatorio, al fine di rendere più efficace la diagnosi di ipertensione arteriosa e la valutazione del trattamento antiipertensivo.

La diffusione di questa tecnica di misurazione della PA sta crescendo negli ultimi anni anche grazie ai miglioramenti tecnologici che permettono di disporre di strumenti accurati e relativamente economici. Nel 2008 sono state pubblicate le nuove linee guida per l'automisurazione domiciliare della PA ⁴ con lo scopo di aggiornare, alla luce degli studi sull'argomento pubblicati negli ultimi anni, le precedenti linee guida del 2000 ⁵.

Qui di seguito una breve descrizione della metodica e dei contenuti del documento che è allegato alla fine di questo volume.

Vantaggi e svantaggi

Rispetto alla misurazione tradizionale, l'automisurazione domiciliare ha una serie di indubbi vantaggi. L'automisurazione della PA è infatti esente dall'"effetto camice bianco", cioè da quel rialzo pressorio generato dalla reazione emotiva che colpisce talvolta il paziente al momento della misurazione della pressione da parte del medico, rialzo la cui entità e durata sono variabili da soggetto a soggetto. Questo spiega perchè le pressioni misurate dal medico sono in genere più elevate di quelle domiciliari. Un altro vantaggio della pressione domiciliare è che essa fornisce un numero di valori pressori assai più elevato di quello ottenibile con la metodica sfigmomanometrica nello studio medico, consentendo, quindi, di quantificare le modificazioni che la pressione subisce in diverse situazioni nella vita di tutti i giorni (es. sotto stress) e nel corso del tempo (giorni o settimane). L'automisurazione è anche una metodica economica, in quanto un apparecchio costa poco più di un comune sfigmomanometro a mercurio. La tecnica dell'automisurazione è, infine, facile da apprendere e da usare e consente, se bene applicata, di ridurre il numero di visite mediche con un notevole risparmio di tempo sia per il medico che per il paziente, oltre ad una maggiore aderenza alle prescrizioni terapeutiche. Tutto ciò, tuttavia, può essere ottenuto in maniera attendibile solo a condizione di utilizzare delle apparecchiature di qualità elevata.

I pazienti per i quali viene consigliata l'automisurazione domiciliare della pressione devono essere sottoposti ad adeguato addestramento. La disponibilità di strumenti in grado di misurare la pressione arteriosa al polso o addirittura al dito ha contribuito enormemente alla diffusione dei misuratori elettronici oscillometrici. Va detto, tuttavia, che la pressione misurata al polso, ma soprattutto al dito, è inattendibile, a causa della sede troppo periferica della misurazione che risente di fenomeni di vasocostrizione o aterosclerosi, e alla difficoltà di mantenere il manicotto al livello del cuore durante la misurazione. Un altro problema, superato oggi dagli strumenti dotati di memoria, è la scarsa attendibilità dei valori riportati dal paziente sul diario delle misurazioni. Inoltre, in alcuni pazienti, l'automisurazione della pressione arteriosa può indurre uno stato ansioso responsabile di un incremento pressorio di origine emotiva, che vanifica l'utilità dell'automisurazione stessa.

Selezione dello strumento ed addestramento del paziente

La selezione dei pazienti ai quali consigliare o prescrivere la misurazione domiciliare, la supervisione della procedura e la scelta dello strumento più adatto alle esigenze del paziente sono compiti fondamentali che il medico (di solito di medicina generale) è chiamato a fare. Il medico deve indicare al paziente le caratteristiche minime dell'apparecchio da utilizzare (validazione clinica, facilità d'uso, possibilità di memorizzare o stampare i valori, ecc.) (Tabella 5). Il medico

dovrà inoltre spiegare al paziente, non solo come funziona l'apparecchio, ma anche le modalità con le quali la pressione deve essere misurata e dare indicazioni al paziente su come sottoporre a verifica e manutenzione periodica lo strumento.

Tabella 5. Requisiti fondamentali di un apparecchio per la misurazione della pressione arteriosa domiciliare.

Certificazione della Comunità Europea ed accuratezza dimostrata di validazione secondo i protocolli internazionali
Consigliati gli apparecchi che misurano la pressione al braccio
Sconsigliati gli apparecchi che misurano la pressione al polso, e soprattutto al dito
Disponibilità del bracciale delle dimensioni corrette
Facilità d'uso (ampio display, tasto per la misurazione funzionale)
Costo contenuto
Possibilità di memorizzare o stampare i valori pressori misurati

Misurazione della pressione arteriosa domiciliare

La misurazione deve essere effettuata sempre dopo un periodo di 5 minuti di riposo in posizione seduta ed in ambiente tranquillo, come per la misurazione tradizionale auscultatoria, avendo cura di mantenere il bracciale all'altezza del cuore ed il braccio immobile durante la misurazione.

E' necessario effettuare due misurazioni in successione, ad 1-2 minuti l'una dall'altra, al mattino ed alla sera, per una durata che dipende dalla ragione per cui viene effettuato il monitoraggio, dalle caratteristiche del paziente e dalle esigenze del medico, anche se in genere si consiglia di effettuare non meno di quattro misurazioni al giorno (2 al mattino e 2 alla sera) per almeno 3 giorni la settimana (Tabella 6). Nei pazienti in terapia antiipertensiva la misurazione mattutina della pressione arteriosa dovrebbe essere fatta prima dell'assunzione della terapia, al fine di valutare la durata dell'effetto antiipertensivo della dose di farmaco assunta il giorno precedente.

Tabella 6. Raccomandazioni della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa sulle procedure per l'automisurazione della pressione arteriosa ⁴

	Numero di misurazioni giornaliere	Durata del periodo di monitoraggio
Fase di valutazione diagnostica	2 al mattino (6-9) e 2 alla sera (18-21)	1 settimana
Inizio del trattamento antiipertensivo	2 al mattino (6-9) e 2 alla sera (18-21)	1 settimana
Fase stabilizzata	2 al mattino (6-9) e 2 alla sera (18-21)	Almeno 1 giorno ogni settimana

Analisi delle misurazioni

Una volta eseguita da parte del paziente la raccolta dei valori pressori giornalieri, per l'analisi degli stessi le linee guida suggeriscono l'eliminazione delle misurazioni del primo giorno di monitoraggio, che possono essere più alte a causa di una reazione emotiva che si verifica in alcuni pazienti in maniera imprevedibile e che potrebbe aumentare il livello medio di pressione, soprattutto in caso di breve periodo di monitoraggio. I singoli valori devono quindi essere esaminati per valutare la presenza di eventuali artefatti, evenienza che è sicuramente più rara che con registrazioni ambulatorie della pressione arteriosa.

La media dei valori pressori ottenuti nell'intero periodo di registrazione è sicuramente il parametro di riferimento sul quale basare la diagnosi o fare una considerazione terapeutica.

Per quanto riguarda i valori di normalità fissati dalle linee guida: il limite superiore di normalità è stato fissato a 130/85 mmHg. Valori pressori $\geq 135/85$ mmHg sono compatibili con la diagnosi di ipertensione arteriosa. Valori pressori ottimali sono $<120/80$ mmHg.

Indicazioni cliniche all'automisurazione domiciliare della PA

Molte delle indicazioni cliniche all'uso del monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa sono sovrapponibili a quelle del monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa, con la differenza che quest'ultimo, al contrario dell'automisurazione, permette la valutazione della variabilità pressoria e del profilo circadiano della pressione arteriosa. Il vantaggio di questa sovrapposizione

di indicazioni è tuttavia oggi a favore dell'automisurazione per i suoi costi più bassi rispetto al monitoraggio ambulatorio.

L'automisurazione della PA è quindi indicata nelle seguenti condizioni cliniche:

- 1) in tutti i pazienti ipertesi in terapia
- 2) per la valutazione dell' "ipertensione da camice bianco" o "ipertensione clinica isolata" (valori di pressione elevata quando misurata dal medico e nella norma quando automisurata a domicilio);
- 3) per la valutazione dell' "ipertensione mascherata" (valori di pressione normale quando misurata dal medico e superiore alla norma quando automisurata a domicilio);
- 4) per la valutazione dell' "ipertensione resistente";
- 5) per migliorare la compliance alla terapia medica;
- 6) per migliorare il controllo dei valori pressori.

L'automisurazione permette di valutare l'efficacia della terapia antiipertensiva nella vita di tutti i giorni, ma anche la durata d'azione del farmaco, ed è particolarmente utile nel caso di resistenza alla terapia antiipertensiva. L'uso di apparecchi automatici, facili da usare, può rappresentare un vantaggio per la misurazione della pressione nell'anziano, che spesso ha difficoltà a recarsi dal medico o presenta eccessive variazioni della pressione durante la giornata, difficili da rilevare nel corso di una misurazione occasionale nell'ambulatorio del medico.

Infine, la misurazione domiciliare della pressione arteriosa può essere utile per migliorare il grado di aderenza del paziente alla terapia, in quanto coinvolge in maniera attiva il paziente nella gestione del proprio controllo pressorio e può "sostituire" la visita ambulatoria con visite mediche "telefoniche", laddove le visite mediche siano difficili.

L'automisurazione domiciliare, infine, ha delle applicazioni in situazioni particolari come per esempio nei bambini, nelle donne in gravidanza, negli obesi, negli anziani, nei pazienti con aritmie, nei diabetici e nei pazienti con malattia renale cronica. Tutte queste applicazioni e le particolari precauzioni o modalità d'utilizzo sono riassunte all'interno delle linee guida europee.

2A.3 L'importanza della diffusione nella pratica clinica delle linee guida per l'automisurazione della pressione da parte del paziente: *le nuove practice guidelines europee*

Dopo la pubblicazione delle linee guida europee sull'automisurazione domiciliare della PA, nel 2010 è stato pubblicato un altro documento, più conciso e con taglio pratico, finalizzato a dare informazioni pratiche ai medici di medicina generale su come affrontare e spiegare ai pazienti la corretta metodologia dell'automisurazione domiciliare della PA ⁶.

In questo paragrafo viene fornita una sintesi delle istruzioni che devono essere date al paziente per una corretta automisurazione domiciliare della PA. Queste semplici istruzioni possono essere utilizzate dai medici per preparare materiale informativo rivolto ai loro pazienti e sono presenti nel materiale supplementare pubblicato insieme alle "practice guidelines" ⁶.

Società Europea dell' Ipertensione Arteriosa, gruppo di lavoro sul Monitoraggio della Pressione Arteriosa.

Istruzioni per i pazienti e i fruitori per la corretta esecuzione dell' auto-misurazione domiciliare della pressione arteriosa.

L'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa è una tecnica in larga diffusione in tutti i Paesi ed è ben accettata dai pazienti affetti da ipertensione arteriosa. Le misurazioni così ottenute forniscono al medico informazioni utili per una più precisa valutazione dei livelli di pressione arteriosa (PA) e per un miglior aggiustamento della terapia anti-ipertensiva nel lungo termine del paziente iperteso. Questo perché le misurazioni domiciliari forniscono informazioni sul livello di PA nel contesto usuale del singolo paziente nell'arco di un lungo periodo (settimane, mesi) tra una visita e la successiva.

Il monitoraggio domiciliare della PA dovrebbe essere eseguito da soggetti/pazienti istruiti sulla metodologia corretta e sempre sotto la supervisione del loro medico curante. Questo documento ha lo scopo di riassumere gli aspetti più importanti del monitoraggio domiciliare della PA, che il paziente dovrebbe conoscere.

Condizione della misurazione

- La misurazione della pressione arteriosa dovrebbe essere eseguita dopo almeno 5 minuti di riposo e dopo almeno 30 minuti di astensione da fumo o dall'assunzione di bevande che contengono caffeina (caffè, te, coca-cola).
- Durante la misurazione il paziente dovrebbe rimanere seduto ed immobile, con la schiena comodamente appoggiata ad uno schienale e con il braccio della misurazione adagiato sul tavolo; il paziente non dovrebbe parlare durante il funzionamento dell'apparecchio.
- Il bracciale dovrebbe avvolgere il braccio avendo cura che la sua parte gonfiabile si collochi direttamente sopra l'arteria brachiale (la maggior parte dei bracciali hanno un indicatore della posizione appropriate di facile comprensione) e con la parte inferiore della cuffia 2-3 cm sopra la piega del gomito. Il bracciale dovrebbe così trovarsi a livello del cuore durante la misurazione.

Quale manometro usare

- Sul mercato esistono diversi misuratori di pressione per l'uso domiciliare:
 - Apparecchi manuali (o auscultatorio): misuratori a mercurio, aneroidi (*"con quadrante"*) o elettronici (*"ibridi"*) da utilizzare con l'ausilio dello stetoscopio per la misurazione della PA.
 - Apparecchi elettronici automatici per la misurazione della PA a livello del braccio, del polso e del dito.
- Gli apparecchi elettronici per la misurazione della PA al braccio, sia semi-automatici (con il gonfiaggio del bracciale manuale con pompetta) o automatici (a batteria o a corrente) sono da preferire per l'automisurazione domiciliare della PA. Questi apparecchi sono semplici da usare, richiedono una minima preparazione del paziente da parte del medico e sono disponibili sul mercato ad un prezzo ragionevole.
- Sono da preferire gli apparecchi dotati di memoria, cioè che automaticamente registrano ogni misurazione (con la data e l'ora della misurazione) e consentono al medico al momento della visita di ottenere la media delle diverse misurazioni.
- Gli apparecchi da polso sono meno accurate e non sono raccomandati, a meno che la misurazione della PA al braccio sia difficoltosa o impossibile.
- Gli apparecchi da dito non dovrebbero essere utilizzati.
- Gli sfigmomanometri a mercurio richiedono un'attenta preparazione del paziente e sono stati in molti paesi messi a bando per motivi ecologici. Gli apparecchi aneroidi richiedono anch'essi un accurato allenamento per l'utilizzo e una calibrazione periodica. L'utilizzo di questi apparecchi dovrebbe essere limitato ai pazienti in cui la misurazione della PA con quelli automatici sia impossibile o inaccurata.

- Non tutti i dispositivi per la misurazione della PA al domicilio in commercio sono stati opportunamente testati e si sono dimostrati essere accurati. Il paziente per l'acquisto, dovrebbe chiedere consiglio al proprio medico che a sua volta potrà trovare informazioni aggiornate sull'elenco degli apparecchi validati in vendita sul mercato su diversi siti internet, come ad esempio: www.dableducational.org, www.bhsoc.org e www.pressionearteriosa.net.
- La scelta della corretta dimensione del bracciale in ogni soggetto è essenziale per un' accurata misurazione. La camera d'aria del bracciale dovrebbe circondare l'80-100% della circonferenza del braccio. L'utilizzo di bracciali troppo stretti può provocare una sovrastima della PA mentre se il bracciale è troppo largo la PA misurata può risultare sottostimata. Perciò i pazienti con un braccio o troppo sottile (circonferenza <24 cm) o troppo grosso (>32 cm) dovrebbero acquistare degli apparecchi dotati di bracciale taglia "piccola" o "grande", rispettivamente.

Quanto frequentemente misurare la pressione al domicilio?

- Per una corretta prima valutazione dell'ipertensione arteriosa o per la valutazione dell'effetto della terapia anti-ipertensiva la pressione arteriosa domiciliare dovrebbe essere monitorata sull'arco di almeno 3 e preferibilmente 7 giorni.
- Per ogni giorno, le misurazioni della PA dovrebbero essere fatte sia al mattino (subito dopo essersi alzati e prima di prendere i farmaci se in terapia) sia alla sera. Per ogni seduta, dovrebbero essere fatte due misurazioni a distanza di 1 minuto l'una dall'altra.
- La media delle misurazioni dell'intero periodo dovrebbe essere fatta dopo aver scartato le misurazioni del primo giorno.
- Questo schema di 7 giorni di misurazioni dovrebbe essere ripetuto prima di ogni visita programmata con il proprio medico curante.
- Nel follow-up a lungo termine è utile programmare misurazioni meno frequenti per migliorare l'aderenza del paziente alla terapia.
- Le misurazioni effettuate in condizioni di stress possono dare adito a cattive interpretazioni e dovrebbero essere evitate (vedi sezione interpretazione delle misurazioni).
- L'uso compulsivo della metodica e gli auto-aggiustamenti di terapia (prendere dosi più alte di farmaco o saltare la terapia) sulla base del risultato delle auto-misurazioni dovrebbero essere evitate.
- I risultati delle misurazioni dovrebbero essere scritti immediatamente su un diario, a meno che l'apparecchio non sia dotato di memoria o sia collegato ad una linea telefonica per la trasmissione in diretta dei dati.

Quali sono i valori di normalità della pressione al domicilio?

- Come già detto sopra, è necessario fare la media di diverse misurazioni della PA per avere una valutazione realistica dei valori di pressione domiciliari.
- La media dei valori di pressione sistolica inferiore a 130 mmHg e dei valori diastolici inferiore a 80 mmHg è considerato come un valore normale di pressione arteriosa domiciliare, mentre valori sistolica superiori a 135 mmHg e/o diastolici superiori a 85 mmHg come elevati.

2A.4 L'importanza della accuratezza della misura della pressione arteriosa in quota: confronto tra manometri a mercurio, aneroidi o oscillometrici

L'utilizzo di sfigmomanometri non a mercurio si sta diffondendo per l'utilizzo nella pratica clinica sia per disponibilità di apparecchiatura attendibile alternativa, ma soprattutto per la tossicità del mercurio. In molti Paesi europei infatti, l'utilizzo di questo metallo a scopi sanitari è già bandito da qualche anno. L'utilizzo di apparecchi elettronici basati sul metodo oscillometrico e degli apparecchi aneroidi quindi è di pratica comune e nel futuro riguarderà anche l'ambito ospedaliero. Come abbiamo visto esistono milioni di persone che vivono in alta quota oppure soggetti ipertesi che per motivi diversi visitano l'alta quota anche per periodi prolungati. In quest'ottica è importante valutare l'attendibilità degli apparecchi non a mercurio durante esposizione all'alta quota. Uno studio del 2006 del gruppo di Shennan ⁷ ha valutato l'accuratezza di un apparecchio aneroidale portatile, seguendo parte del protocollo di validazione della British Hypertension Society in 10 soggetti residenti in alta quota (Cerro de Pasco, Perù, 4370 m s.l.m.). L'apparecchio aneroidale Riester-Exacta è stato calibrato sia a livello del mare che in alta quota per assicurare un ottimo funzionamento. Questo apparecchio ha dimostrato essere affidabile ed è stato quindi validato per l'utilizzo in questa speciale popolazione perché ha fornito valori di pressione sistolica e diastolica entro i limiti stabiliti dai protocolli di validazione utilizzati in questo studio.

Anche il nostro gruppo ha eseguito uno studio di comparazione tra misurazioni di PA effettuate in soggetti sani, normalmente residenti a livello del mare, durante esposizione all'alta quota.

Sono stati messi a confronto un device elettronico validato (Microlife BP A100 Plus) e un sfigmomanometro aneroidale calibrato rispetto a uno sfigmomanometro a mercurio.

Le misurazioni sono state eseguite a livello mare, a Namche Bazaar (3400 m s.l.m.) e al campo base sud dell'Everest (5400 m s.l.m.). Le misurazioni sono state eseguite con il soggetti in posizione seduta, a riposo da 5 minuti. Due misurazioni a distanza di un minuto sono state eseguite con ogni tecnica seguendo un ordine random.

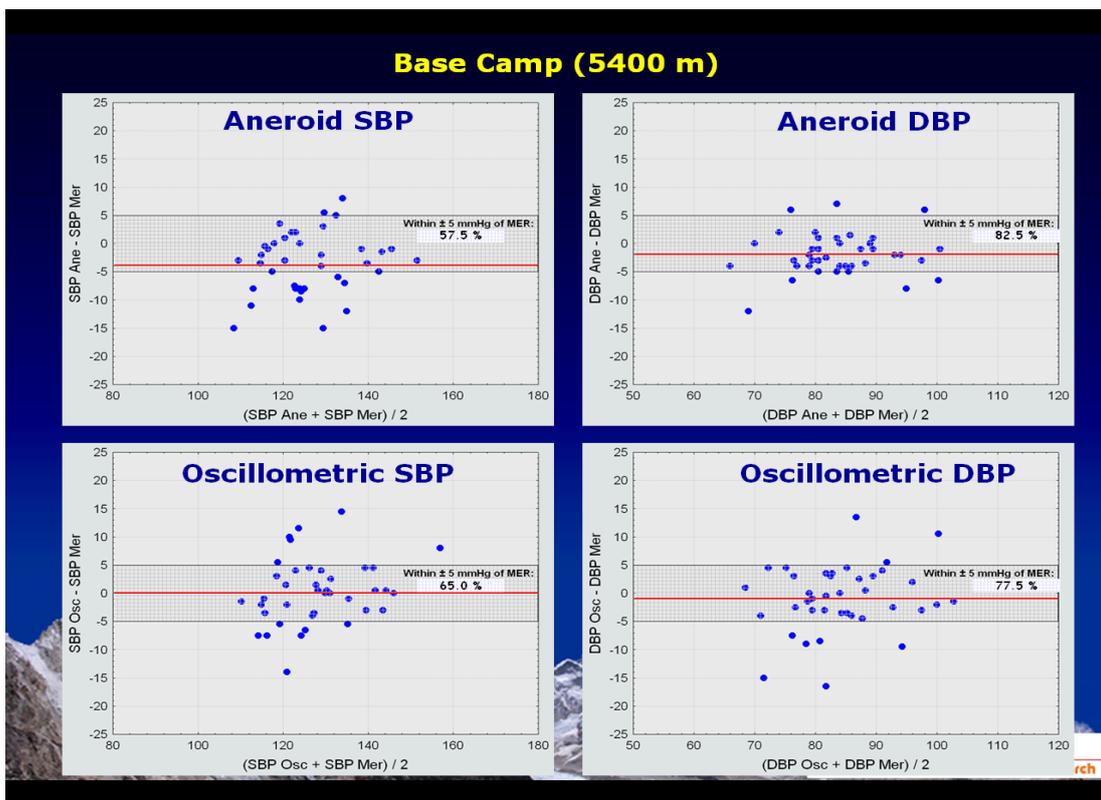
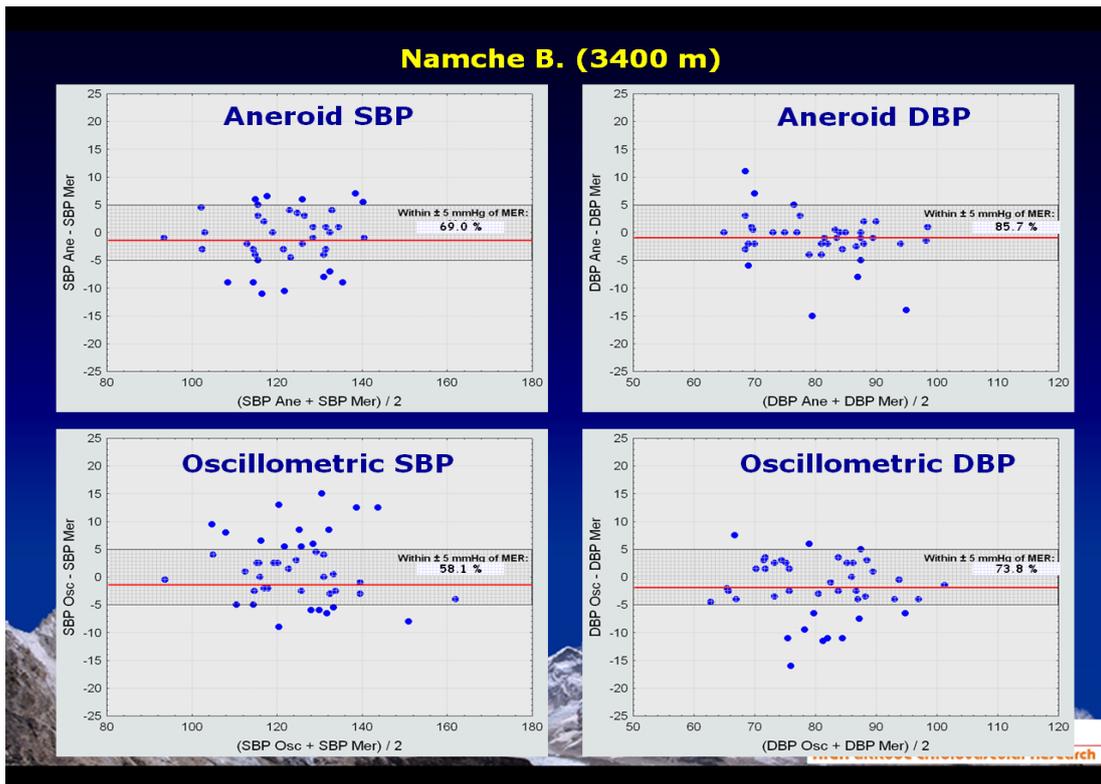


Figura 3. analisi di Bland-Altman per le correlazioni tra i valori di PA sistolica e diastolica dei metodi oscillometrico e aneroidale contro sfigmomanometro a mercurio a 3400 m s.l.m. e a 5400 m s.l.m.

I risultati di questo studio preliminare hanno mostrato che in alta quota la precisione degli apparecchi aneroidi (calibrati) e oscillometrici è accettabile, quando la misurazione effettuata con uno sfigmomanometro a mercurio viene considerata come riferimento.

L'accuratezza dei misuratori aneroidi è ridotta a quote molto elevate (nel nostro studio 5400 m s.l.m.) per una significativa sottostima della pressione sia sistolica che diastolica. Studi precedenti hanno dimostrato che la calibrazione dell'apparecchio aneroide riduce questo errore ⁷.

L'apparecchio oscillometrico tende ad essere meno preciso nella stima della PA diastolica.

Questo studio verrà completato con nuovi dati nelle nostre prossime spedizioni in alta quota e permetterà di stabilire se l'accuratezza dei device di più facile utilizzo per i pazienti o i soggetti ipertesi è accettabile e quindi se questi apparecchi possono essere utilizzati ed i valori riportati essere credibili anche in alta quota.

2A.5 Bibliografia

1. Beevers G, Lip GHY, O'Brien E. ABC of references hypertension. Part I. Sphygmomanometry: factors common to all techniques. *BMJ* 2001;322:981-985.
2. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. European Society of Hypertension recommendations on blood pressure measuring devices. *BMJ* 2001;322:532-536.
3. O'Brien E, Pickering T, Asmar R, Myers M, Parati G, Staessen J, mengden T, imai Y, waeber B, Palatini P, on behalf of the Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. International protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit* 2002;7:3-17.
4. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering T, Redon J, Revera M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. 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.
5. Asmar R, Zanchetti A. Guidelines for the use of self-blood pressure monitoring: a summary report of the First International Consensus Conference. *J Hypertens* 2000; 18:493-508.
6. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering TG, Redon J, Revera M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. European Society of Hypertension Practice Guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens*. 2010 Jun 3. [Epub ahead of print]
7. Kametas NA, McAuliffe F, Krampfl E, Nicolaidis KH, Shennan AH. Can aneroid sphygmomanometers be used at altitude? *J Hum Hypertens*. 2006;20(7):517-22.

2B - Lo studio della rigidità arteriosa

2B.1 Meccanismi fisiopatologici

L'ipertensione arteriosa è uno dei maggiori fattori di rischio per malattie cardiovascolari e renali. Per diversi secoli, la misurazione della pressione arteriosa (PA) a livello brachiale è stato il segno vitale principale su cui si basava la valutazione medica. Studi epidemiologici osservazionali hanno chiaramente dimostrato l'associazione tra valori di PA periferica ed eventi cardiovascolari¹. Tale relazione è documentabile sia per la PA sistolica che per quella diastolica, sebbene la PA sistolica sia riconosciuta come il fattore di rischio cardiovascolare più importante nei pazienti con età superiore a 50 anni^{1,2}.

Le componenti principali della PA consistono in una componente stabile, rappresentata dalla pressione arteriosa media (PAM) e da una pulsatile, la pressione differenziale o pulse pressure (PP), che è la differenza tra pressione sistolica e pressione diastolica (Figura 4). Queste due componenti sono determinate da diversi fattori: la PAM dipende principalmente dalle resistenze vascolari periferiche, mentre la pressione differenziale dipende principalmente dalla rigidità arteriosa. La pressione sistolica e diastolica dipendono da tutte queste componenti.

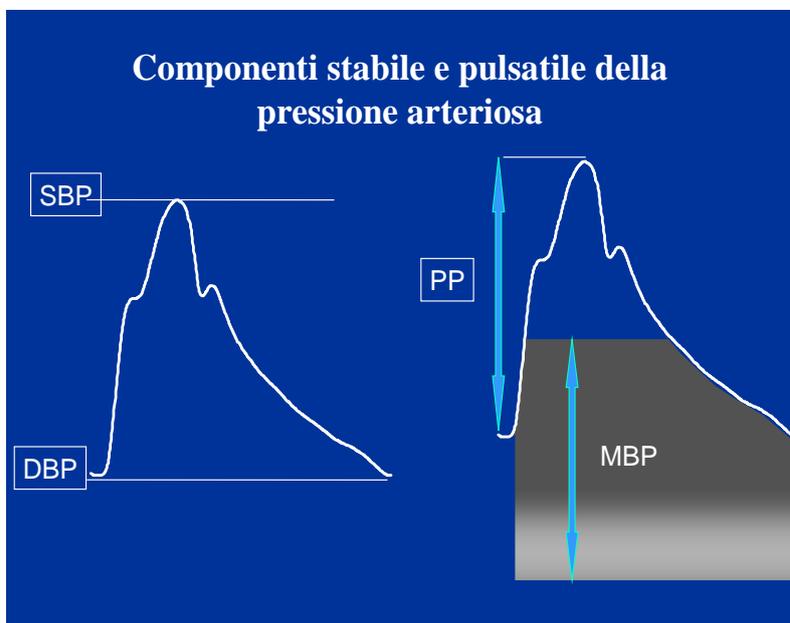


Figura 4: le componenti dell'onda pressoria arteriosa.

La misurazione della pressione arteriosa in periferia può fornire una stima abbastanza accurata della pressione diastolica, che cambia poco lungo l'albero arterioso, ma non è altrettanto affidabile

nella stima della pressione sistolica che dipende dalla gittata sistolica e dall'impedenza arteriosa e si modifica dalla periferia a livello centrale. Le caratteristiche strutturali dei vasi variano lungo l'albero arterioso, con conseguenti differenze nelle proprietà visco-elastiche delle pareti; si hanno così arterie prossimali più elastiche e distali più "muscolari" e rigide. Questo fenomeno concorre all'aumento dell'ampiezza dell'onda pressoria e della sua velocità di propagazione dal cuore verso la periferia. Inoltre, la rigidità delle arterie di medio calibro è regolata dal tono vasomotore, a sua volta dipendente dalla funzione endoteliale, dal sistema nervoso simpatico e dal sistema renina-angiotensina³. Le arterie elastiche di conduttanza, e in particolare l'aorta, tendono a convertire il flusso arterioso da intermittente a continuo. Durante la sistole, il volume di sangue immesso in aorta determina una progressione verso la periferia della colonna sanguigna già presente nell'albero arterioso e una dilatazione dell'aorta e delle sue prime diramazioni. Terminata la sistole, le pareti arteriose, grazie alle loro proprietà elastiche, ritornano alla loro primitiva condizione: tale ritorno elastico contribuisce a mantenere costante la perfusione periferica nel periodo diastolico. Quando la rigidità arteriosa aumenta, la perdita di elasticità della parete arteriosa causa sia un aumento della pressione sistolica, poiché il vaso ha minore capacità di dilatarsi, sia una diminuzione della pressione diastolica, poiché si riduce il ritorno diastolico della parete (Figura 5).

La rigidità arteriosa è determinata da componenti funzionali e strutturali correlate alle caratteristiche intrinseche di elasticità delle arterie. Le componenti strutturali sono rappresentate dall'ispessimento intimale, ma soprattutto dall'interazione tra le fibre elastiche e le cellule muscolari lisce della tonaca media. Dal punto di vista funzionale, le variazioni acute della PA distendono le fibre elastiche della parete arteriosa, rendendo le arterie funzionalmente più rigide. Quando i valori pressori sono più elevati (soprattutto la PA sistolica) il carico si trasferisce progressivamente dalle fibre elastiche a quelle collagene, rendendo l'arteria ancora più rigida⁴.

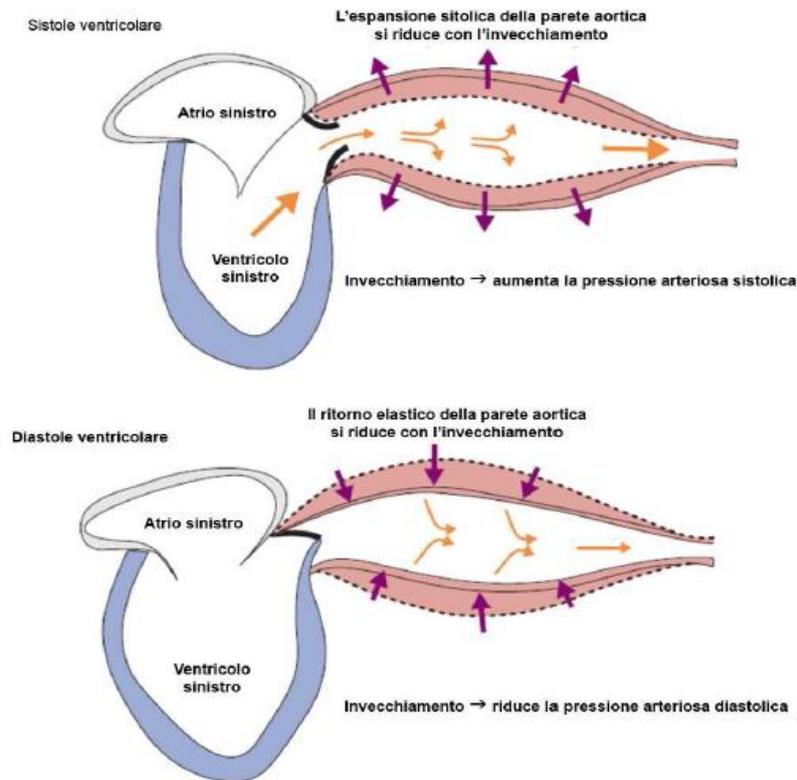


Figura 5: L'invecchiamento determina un aumento della rigidità arteriosa, che riduce il ritorno elastico delle pareti aortiche determinando un aumento della pressione arteriosa sistolica e una riduzione della pressione arteriosa diastolica.

Le principali alterazioni istologiche della parete arteriosa che si verificano con l'età sono situate soprattutto nella tonaca media e sono costituite da una progressiva perdita della corretta disposizione delle fibre elastiche e laminari che favorisce l'assottigliamento, la lacerazione e la frammentazione della parete vascolare⁵. Si verificano da un lato una ridotta sintesi e un'umentata degradazione dell'elastina, dall'altro un'umentata sintesi e una ridotta degradazione del collagene soprattutto di tipo I e III⁵. Inoltre, la progressiva riduzione quantitativa delle cellule muscolari lisce e la perdita delle proprie capacità contrattili portano ad un'alterata interazione tra cellule muscolari lisce e molecole della matrice extracellulare⁶.

Un altro meccanismo con cui la rigidità arteriosa si rende responsabile dell'aumento della PP e della PA sistolica è la sua influenza sulla riflessione dell'onda sfingica in periferia. L'onda di pressione anterograda trasmessa dall'aorta alle arterie viene in parte riflessa in periferia in ogni punto dove si rileva una discontinuità di impedenza, come a livello delle ramificazioni arteriose o di una giunzione arteriolare. Risulta così che l'onda pressoria registrata a livello dell'aorta ascendente può essere descritta come la somma di un'onda

anterograda generata dal cuore ed un'onda retrograda corrispondente all'onda riflessa dalla periferia ⁷.

Le caratteristiche dell'onda di riflessione dipendono non solo dalla rigidità delle grandi arterie elastiche, ma anche dal sito di riflessione e quindi dalla lunghezza dell'albero arterioso e dal tono vascolare del microcircolo. In base all'entità dell'onda di riflessione e al momento di sommazione con l'onda anterograda, si hanno effetti diversi sulle pressioni centrali e periferiche. Infatti nei giovani sani la pressione centrale (aortica) è più bassa della pressione periferica (omerale): la differenza può arrivare a 20 mmHg o più ⁸. Questo fenomeno è dovuto al fatto che l'onda di riflessione arriva all'aorta ascendente in tarda sistole o nella diastole precoce e non può perciò contribuire all'aumento della PP, mentre permette al contrario di mantenere una buona perfusione coronarica e cerebrale.

Quando le arterie elastiche diventano più rigide, come con l'invecchiamento o nell'ipertensione, si verifica un aumento della velocità di propagazione dell'onda di riflessione, che torna così all'aorta durante la fase sistolica. Si ha di conseguenza la sommazione dell'onda riflessa con l'onda sfingica incidente che fa aumentare la PA sistolica, la PP centrale ed il post-carico cardiaco (Figura 6).

Le alterazioni della parete arteriosa che si osservano con l'invecchiamento sono anticipate ed accelerate dalla concomitante presenza di ipertensione arteriosa ^{4,9}.

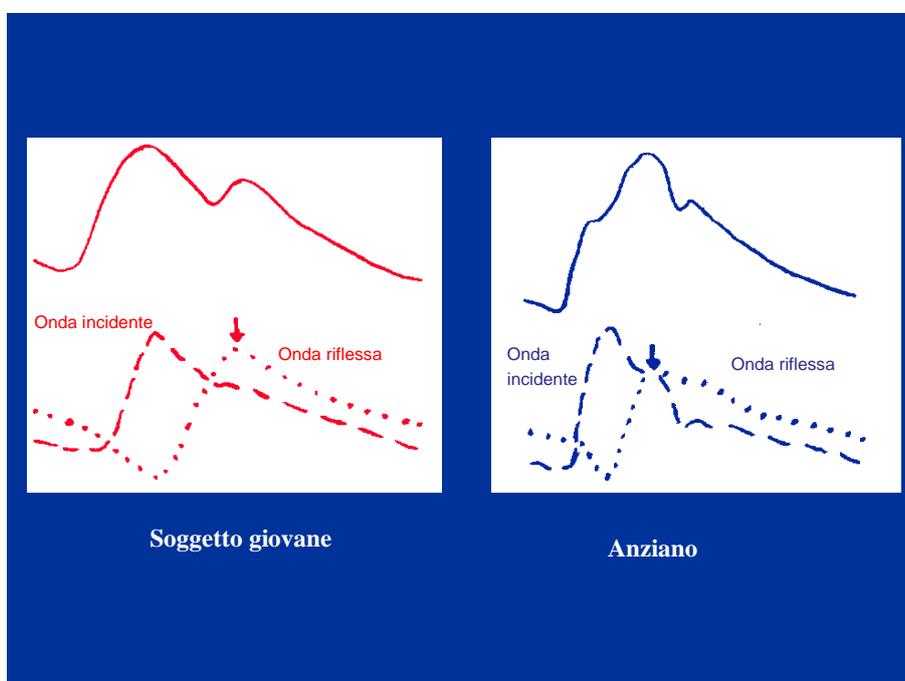


Figura 6: Differente morfologia dell'onda pressoria nei giovani adulti rispetto agli anziani. Negli anziani si osserva un aumento della PAS conseguente all'aumento della rigidità arteriosa.

2B.2 Pulse wave velocità (PWV) e augmentation index (AIx)

L'onda di riflessione può essere studiata clinicamente attraverso la misurazione di due parametri: la velocità di propagazione dell'onda di pressione lungo l'albero arterioso e la precocità di ritorno dalla periferia per effetto della riflessione a livello soprattutto delle biforcazioni arteriose.

La velocità di propagazione dell'onda di polso (pulse wave velocity, PWV) è direttamente proporzionale alla rigidità arteriosa e si misura come rapporto tra la distanza di due punti dell'albero arterioso e il tempo impiegato dall'onda a percorrere tale distanza (Figura 7).

La PWV può essere misurata a vari livelli, ma il distretto carotide-femorale rappresenta il "gold standard" per le misurazioni di rigidità arteriosa in quanto, rappresentando la rigidità aortica, riflette effettivamente ciò che causa la maggioranza degli effetti fisiopatologici sul ventricolo sinistro ed è stata dimostrata essere un predittore indipendente di eventi cardiovascolari ³.

La precocità di ritorno dell'onda di riflessione può essere identificata con l'augmentation index (AIx), espresso come percentuale dal rapporto tra la pressione di amplificazione (differenza tra il secondo picco sistolico, dovuto all'onda di riflessione, e il primo picco sistolico o inflessione, che rappresenta l'onda incidente) e la pressione differenziale (PP) (Figura 8). L'AIx rappresenta un indice integrato, poiché dipende sia dal sito di riflessione dell'onda (stato del microcircolo), sia dalla sua ampiezza, sia dalla rigidità arteriosa centrale e periferica.

L'onda pressoria aortica può essere ottenuta da quella periferica (arteria radiale) utilizzando una funzione di trasformazione validata ^{10, 11}.

La PP centrale e l'AIx non sono intercambiabili con la PWV come indici di rigidità arteriosa, poiché i primi sono indici indiretti mentre la PWV è un indice diretto. La pressione centrale e l'AIx dipendono dalla velocità di propagazione dell'onda, dall'ampiezza dell'onda riflessa, dalla durata e dal pattern di eiezione ventricolare, specialmente per quanto riguarda le variazioni della frequenza cardiaca e della contrattilità. Inoltre alcune condizioni fisiopatologiche e alcuni farmaci, come la nitroglicerina, possono influenzare l'AIx ma non la PWV, il che suggerisce un effetto predominante sull'onda di riflessione, sulla frequenza cardiaca e sull'eiezione ventricolare piuttosto che sulla rigidità arteriosa ¹².

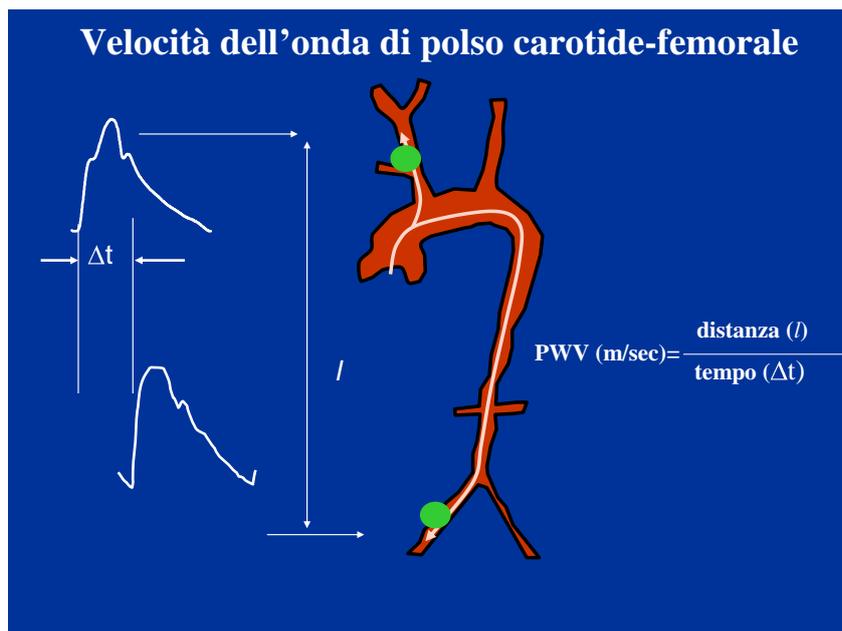


Figura 7: La velocità di propagazione dell'onda sfimica può essere misurata campionando l'onda sfimica in due punti dell'albero arterioso, valutando il ritardo di comparsa dell'onda (Δt) e la distanza (L) tra i due siti.

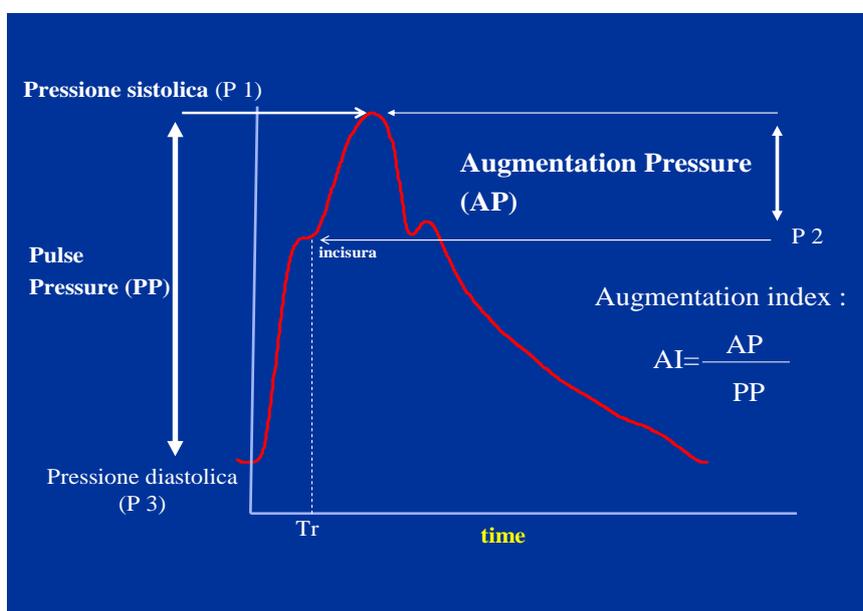


Figura 8: Augmentation index (AI_x) = $(P1 - P2) / (P1 - P3) = AP / PP$. P1: picco sistolico; P2: punto di inflessione, inizio della branca ascendente dell'onda di riflessione; P3: pressione arteriosa diastolica; T_r è il tempo tra il piede dell'onda e il punto di inflessione (incisura).

La PWV e l'AIx sono due parametri ampiamente usati negli studi osservazionali per l'analisi dei determinanti dei cambiamenti emodinamici osservati in varie condizioni cliniche, fra le quali

l'ipertensione arteriosa riveste un ruolo preponderante, e per la comprensione della patogenesi delle relative complicanze cardiovascolari¹³. Inoltre, numerosi studi epidemiologici longitudinali hanno dimostrato il valore predittivo indipendente della PWV e dell'AIx per lo sviluppo di eventi cardiovascolari¹³. Tuttavia, le maggiori evidenze cliniche riguardano la rigidità aortica, misurata come PWV carotide-femorale.

Inoltre, sono disponibili studi clinici, che hanno valutato un numero complessivo di più di 10.000 pazienti, che hanno dimostrato il ruolo predittivo indipendente della PWV aortica per la mortalità cardiovascolare e totale, per gli eventi coronarici mortali e non mortali, e per l'ictus mortale in popolazioni di pazienti con fattori di rischio cardiovascolari, ma anche in popolazioni non selezionate per la presenza di tali fattori¹³.

In particolare è emerso il valore predittivo indipendente della PWV aortica per tutte le cause di morte e per la mortalità cardiovascolare, per gli eventi coronarici fatali e non fatali e per l'ictus fatale nei pazienti con ipertensione essenziale non complicata^{14,15,16}, diabete mellito di tipo 2¹⁷, insufficienza renale cronica¹⁸, nei soggetti anziani¹⁹ e nella popolazione generale²⁰.

Infine, il valore predittivo indipendente della PWV aortica è stato dimostrato dopo la correzione per i classici fattori di rischio cardiovascolare, inclusa la PP periferica. La PWV aortica mantiene il proprio valore predittivo per gli eventi coronarici dopo l'aggiustamento per lo score di rischio di Framingham¹⁴, suggerendo quindi che la rigidità arteriosa abbia un valore aggiunto rispetto alla combinazione dei singoli fattori di rischio³.

Sulla base di queste evidenze la determinazione della PWV aortica è stata inclusa tra le variabili cliniche che devono essere utilizzate per stratificare il rischio cardiovascolare nelle Linee Guida Europee per il Management dell'Ipertensione Arteriosa (ESH/ESC)²¹. In particolare, un valore di PWV carotide-femorale misurata >12 m/s è un indicatore di danno d'organo subclinico e può influenzare la prognosi e guidare ad una strategia terapeutica migliore nel singolo paziente²¹.

2B.3 Metodi per la misura della pressione arteriosa centrale e della rigidità arteriosa

Le tecniche non invasive attualmente disponibili per la misurazione della pressione centrale possono fornire solo una stima della PA centrale e non una misurazione diretta. Il termine "centrale" è da riferirsi alla PA misurata a livello dell'aorta o delle arterie carotidi cioè le arterie più vicine al cuore. I metodi per la stima della PA a livello aortico e carotideo differiscono soprattutto perché solo la carotide è un'arteria con un polso superficiale.

2B.3.1 Metodiche invasive per la misurazione della pressione arteriosa centrale

I primi esperimenti di Hales di misurazione invasiva della PA su animali risalgono al 1733. Questi primi tentativi implicavano notevoli pericoli, principalmente per il rischio di infezioni e perdita importante di sangue per i pazienti. Da allora diverse metodiche si sono succedute fino ai giorni nostri. Attualmente la misurazione invasiva della PA aortica da eseguire nel laboratorio di cateterismo cardiaco, possono essere effettuati attraverso l'utilizzo di cateteri a perfusione d'acqua (fluid-filled catheter) o con catetere ad alta fedeltà dotato di microtrasduttore di pressione alla punta (micro-tip pressure transducer). Quest'ultimo è considerato il metodo "gold standard" e più accurato per la stima della PA centrale.

L'utilizzo di queste tecniche, proprio per il carattere invasivo della metodica ed i rischi connessi con essa, è di solito limitato ai pazienti più gravi e non può essere esteso a studi su larga scala.

Cateteri a perfusione d'acqua (fluid-filled catheter)

La misurazione diretta viene eseguita inserendo l'agocannula in un'arteria (radiale, femorale o brachiale); la cannula è connessa ad un sistema a perfusione d'acqua sterile e ad un monitor. La pressione presente all'estremità del catetere agisce come una colonna di soluzione fisiologica, che, essendo incompressibile, trasmette la pressione ad un trasduttore che ne converte il valore istantaneo in una tensione elettrica che viene successivamente amplificata e visualizzata sul monitor. Il catetere è un tubicino di materiale plastico e presenta una piccola apertura attraverso la quale la pressione del sangue viene trasmessa al liquido contenuto nel catetere e nel duomo del trasduttore e quindi alla membrana sensibile di quest'ultimo. La parte sensibile del trasduttore è la membrana. La pressione sanguigna agisce sulla membrana non direttamente, ma tramite una colonna di soluzione fisiologica che riempie il duomo del catetere. Oltre alla cannula, il tubo (con incorporato il sistema di infusione), il trasduttore di pressione e il microprocessore con schermo è necessario un meccanismo di calibrazione e "messa a zero" del sistema. Per una misurazione precisa è indispensabile rimuovere l'aria dal sistema e ottenere un accurato "zero" di riferimento. Anche il trasduttore di pressione va calibrato frequentemente.

Catetere ad alta fedeltà dotato di microtrasduttore di pressione alla punta (micro-tip pressure transducer)

Molti inconvenienti legati alla misurazione della pressione con trasduttori esterni possono essere eliminati con il trasduttore posizionato in cima al catetere. I cateteri con micro-tip transducer sono

costituiti da un trasduttore microscopico posto nella porzione distale del catetere intravascolare. Questi cateteri forniscono forme di onda pressoria non distorte che permettono una misurazione accurata dei parametri pressori come la velocità dell'aumento di pressione (dP/dt) e altri indici che si ottengono dall'analisi del contorno della forma d'onda. I trasduttori "catheter-tip" presentano i seguenti vantaggi: 1) minor dipendenza dalla temperatura, essendo immersi in un liquido termostatico come il sangue, 2) nessuna limitazione alla banda passante del trasduttore poiché non sussistono le limitazioni introdotte dal catetere e dal circuito idraulico, 3) nessun problema di occlusione del lume, 4) maggior indipendenza del paziente dal sistema di misura e sensibile semplificazione della metodica. Comunque questi cateteri sono più costosi e il loro uso è ancora più limitato.

2B.3.2 Metodiche non invasive per la stima della pressione arteriosa centrale

Tonometria ad applanazione

La valutazione non invasiva della PA centrale è eseguita con la stima della forma d'onda della PA a livello centrale cioè a livello dell'aorta ascendente o dell'arteria carotide. La PA aortica è più frequentemente stimata o indirettamente dall'arteria radiale, applicando una funzione di trasferimento generalizzata, o direttamente stimando l'onda pressoria a livello dell'arteria carotide comune. Sia che si usi per la stima della pressione aortica l'arteria radiale (e quindi poi l'applicazione della funzione di trasferimento) o l'arteria carotide, queste onde pressorie devono essere calibrate. Tale calibrazione è considerata il "tallone d'Achille" dei metodi non invasivi di stima della PA centrale.

La calibrazione, che viene di solito eseguita in modo indiretto usando la PA ottenuta con lo sfigmomanometro, si basa su di alcune assunzioni che probabilmente sono responsabili dell'introduzioni di errori nella stima della PA centrale. Queste assunzioni sono: 1) la PA sistolica e diastolica misurate a livello brachiale sono considerate simili alle rispettive PA registrate dal tonometro a livello radiale e questo può non essere vero a causa del fenomeno di amplificazione della PA dall'arteria brachiale a quella radiale; 2) il trasduttore di pressione segue un comportamento "lineare"; 3) la PA diastolica è simile tra arteria brachiale e arteria carotide cioè rimane abbastanza costante dalla periferia al centro dell'albero arterioso. I due principali metodi di calibrazione sono:

- utilizzare la PA sistolica e diastolica brachiale: questo metodo può essere usato solo per la fonometria ad applanazione a livello radiale;
- utilizzare il valore di MAP (calcolato dall'integrale della forma d'onda registrata a livello radiale e calibrata come sopra) e il valore di PA diastolica brachiale. Questo è il metodo più frequentemente impiegato per la tonometria ad applanazione a livello carotideo e si basa sull'osservazione che il valore di MAP è costante lungo l'albero arterioso principale e che il valore di PA diastolica non cambia in modo sostanziale²². E' stato infatti riportato che la differenza di MAP e PA diastolica è soltanto 0.2 mmHg più alta a livello radiale rispetto che a livello dell'aorta ascendente²².

Un tonometro è uno strumento che determina pressione premendo un oggetto pieno di liquido (es. arteria o bulbo oculare) contro un oggetto solido (es. un osso) e misura la forza necessaria per deformare il primo. Questa forza è proporzionale alla pressione interna sulla base della terza legge di Newton della dinamica. I tonometri arteriosi si basano sulla possibilità di trasmettere forze o spostamenti delle arterie superficiali da un trasduttore meccanico ad uno elettrico perché si basano su trasduttori piezoelettrici. Il tonometro deve essere posizionato sull'arteria, dopo che è stata

identificato palpatoriamente il polso, e, con piccoli movimenti da parte dell'operatore, va ricercata la forma d'onda più ampia per quell'arteria. L'arteria non deve essere deformata dal tonometro sovrastante, ma soltanto appiattita nella sua porzione centrale, sotto il tonometro, e per questo è necessario un training dell'operatore che con l'esperienza riesce a eseguire movimenti delicati ma anche a mantenere fermamente la posizione di acquisizione per garantire la miglior riproducibilità della forma d'onda nei diversi cicli cardiaci.

Lo strumento in commercio di più ampio utilizzo che si basa sulla tonometria è lo SphygmoCor®. Questo strumento è dotato di un "controllo di qualità" interno delle forme d'onde acquisite detto Operator Index si basa su dei indici di qualità che sono:

- l'altezza media delle onde misurate,
- la variazione dell'altezza tra le diverse forme d'onda registrate
- la deviazione delle forme d'onda nella fase sistolica
- la variazione nella fase diastolica delle diverse forme d'onda e in particolare come si modifica la pressione di base durante la misurazione. Dall'analisi di questi indici di qualità viene mostrato dal software l'indice operatore che è compreso tra 0 e 100 e, come regola generale, un valore ≥ 80 è considerato valido, valori compresi tra 75 e 79 sono ai limiti dell'ammissibilità, mentre un valore inferiore a 74 indica che la misurazione non è accettabile e quindi deve essere ripetuta.

Dai profili delle onde sfigmiche periferiche viene istantaneamente derivata l'onda sfigmica aortica mediante l'applicazione di una funzione di trasferimento validata ¹⁰⁻¹¹. Questa funzione di trasferimento generalizzata assume che le proprietà arteriose rimangano costanti tra l'arteria radiale e l'aorta ascendente in tutti gli individui ed in ogni condizione (accuratezza vicina al 90%).

La Pulse Wave Analysis (PWA) è ottenuta a livello radiale e viene analizzata attraverso il software Sphygmocor. Fornisce informazioni sul rapporto tra l'entità del primo picco sistolico causato dalla riflessione dell'onda in periferia e la pressione di pulsazione (augmentation index, AIx). Poiché l'AIx è strettamente influenzato dalla frequenza cardiaca (FC) ²³, i valori vengono anche normalizzati per una FC di 75 bpm attraverso l'applicazione di una formula derivata da uno studio di popolazione ²⁴. La PWV viene determinata mediante la registrazione sequenziale dell'onda pressoria in due punti, solitamente a livello della carotide destra e della femorale destra. La PWV, espressa in metri al secondo, è il rapporto fra la distanza misurata tra i due punti di registrazione ed il tempo di transito dell'onda calcolato con riferimento al piede dell'onda (punto di pressione diastolica minima) e al piede dell'onda R dell'ECG registrato contemporaneamente (software Sphygmocor).

Studi di validazione verso la metodica invasiva²⁵ hanno dimostrato l'affidabilità di questo device.

Metodo piezoelettrico

Per la valutazione della PWV uno strumento molto utilizzato è il Complior® (Artech Medical). Questo device misura la PWV applicando contemporaneamente due piccoli sensori piezoelettrici sulla cute, di solito a livello dell'arteria carotide e dell'arteria femorale omolaterale. Attraverso il calcolo del tempo necessario all'onda pressoria per propagarsi da un sito all'altro e la misurazione della distanza tra i due siti di misurazione viene calcolata la velocità dell'onda di polso. Quindi Complior® e SphygmoCor® hanno diversa tecnologia nei sensori utilizzati e algoritmi diversi per la misurazione del tempo di propagazione del polso. Nello SphygmoCor il tempo di propagazione è misurato dal piede della forma d'onda carotidea a quello della forma d'onda femorale usando registrazioni sequenziali che hanno come punto di riferimento l'ECG. Nel Complior le due forme d'onda sono registrate contemporaneamente dai meccanotrasduttori e il tempo ha come riferimento il punto del massimo picco sistolico. Complior e SphygmoCor si basano, per il calcolo del tempo di transito, su algoritmi di calcolo differenti: Complior utilizza un sistema di sovrapposizione delle onde relative alla prima derivata, mentre SphygmoCor analizza il ritardo del piede della curva rispetto all'onda R del qRs dell'ECG. Inoltre le differenze in termini di PWV registrate dai due devices sono da attribuire anche alla misurazione della distanza²⁶.

Studi di validazione verso la metodica invasiva²⁷ hanno dimostrato l'affidabilità di questo device.

Metodo oscillometrico

Un metodo recentemente introdotto per lo studio delle proprietà elastiche delle arterie è quello oscillometrico (Arteriograph, TensioMed). In questo tipo di device, un manicotto brachiale viene utilizzato come sensore, ma in una condizione molto particolare esso viene infatti pressurizzato fino ad un valore maggiore di 35 mmHg rispetto alla pressione sistolica attuale del paziente (S35) per creare la così detta "stop-flow condition". In questa condizione di assenza di flusso, la superficie di separazione tra l'arteria aperta e quella occlusa dal manicotto si comporta come un diaframma (che si trova a livello della porzione superiore del manicotto). In relazione alle variazioni delle forme d'onda della pressione centrale, l'onda sistolica precoce o diretta (P1), l'onda sistolica riflessa (P2) e l'onda diastolica (P3) raggiungono questa membrana e trasmettono la loro energia al manicotto. Poiché i tessuti del braccio sono praticamente incompressibili, questa energia viene trasmessa inalterata a livello della superficie di contatto tra la pelle e il manicotto stesso, sul quale causa minime variazioni di pressione-volume che vengono registrate da un sensore di pressione ad elevata precisione. In questa condizione, le arterie di conduttanza si comportano come una cannula che trasferisce le modificazioni della pressione centrale al sensore (così come avviene durante il cateterismo cardiaco). Inoltre le caratteristiche della parete dell'arteria non

influenzano le forme d'onda registrate in quanto non si verificano movimenti della parete stessa (Fig 9).

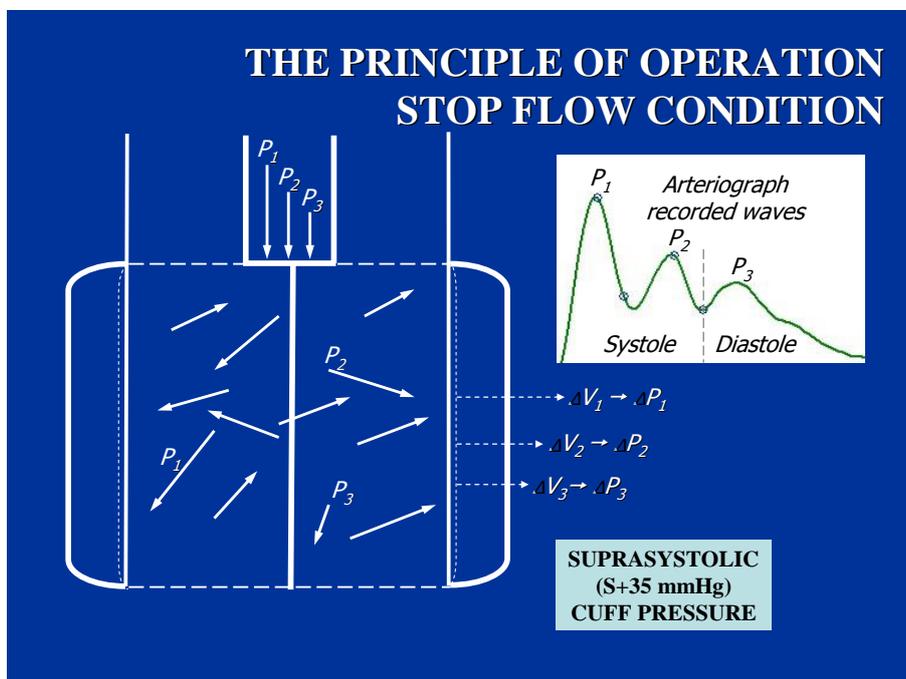


Figura 9: Schema del principio di lavoro in stop-flow condition attraverso la superinsufflazione della cuffia.

Operativamente, l'Arteriograph procede prima alla misurazione oscillometrica della pressione sistolica e diastolica, quindi, dopo lo sgonfiaggio del manicotto, il device lo rigonfia prima fino al raggiungimento della pressione diastolica e poi fino ad un valore di pressione più alto della sistolica di 35 mmHg (pressione sovrastolica). A questi due livelli di pressione vengono registrati i segnali per 8-10 secondi che vengono inviati al computer. L'analisi dei dati viene effettuata da un software che ricava l'augmentation index usando la formula: $AIx (\%) = (P_2 - P_1) / PP \times 100$ (dove PP è la pulse pressure). Per determinare la PWV aortica, questo device si basa sul principio della riflessione dell'onda pressoria: l'onda pressoria diretta o sistolica viene riflessa prevalentemente a livello della biforcazione aortica. Misurando l'intervallo di tempo tra i picchi registrati dell'onda diretta (P1) e dell'onda riflessa (P2) sistolica, il device calcola il tempo di ritorno (o return time, RT). La distanza utilizzata invece è quella sinfisi pubica-incisura sternale che è la distanza che meglio si avvicina alla lunghezza dell'aorta²⁸. La PWV aortica viene quindi calcolata con la formula: $PWV_{Ao} = \text{distanza sinfisi-giugulo (m)} / RT / 2 \text{ (sec)}$.

Il calcolo della pressione sistolica centrale si basa invece sulla relazione tra la pressione sistolica brachiale e centrale sulla base dell'ampiezza dell'onda sistolica tardiva. L'algoritmo con cui viene misurata la pressione arteriosa nel device è stato validato²⁹.

Anche per questo specifico device, no studio di validazione verso la metodica invasiva ³⁰ è stato pubblicato recentemente.

Tre studi invece hanno messo a confronto i risultati ottenuti negli stessi soggetti con le tre metodiche ^{26,31-32}: la concordanza dei risultati è risultata accettabile anche se le tre metodiche non sono interscambiabili.

Nell'editoriale qui di seguito vengono brevemente discussi e messi in luce vantaggi e svantaggi delle tre metodiche non invasive descritte sopra e, più in generale, è sottolineato la necessità di una corretta valutazione della stiffness arteriosa e la necessità di valori di riferimento.

2B.4 Obtaining arterial stiffness indices from simple arm cuff measurements: the holy grail?

Pierre Boutouyrie ^{a,b}, Miriam Revera ^{c,d} and Gianfranco Parati ^{c,d}

^a Université Paris Descartes; INSERM, U970, ^b Department of Pharmacology, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Europe en Georges Pompidou, Paris, France, ^c Department of Clinical Medicine and Prevention, Milano-Bicocca University and ^d Department of Cardiology, IRCCS San Luca Hospital, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy

Journal of Hypertension 2009, 27:2159–2161

Precise assessment of cardiovascular risk factors is a necessary step for the identification of patients at high risk of developing cardiovascular events. When setting the operating curve of the risk function, measurement of blood glucose and lipids, estimation of blood pressure (BP) levels, identification of smoking status, and assessment of existing organ damage represent the main determinants of the tendency to develop cardiac and vascular problems over and above the impact of nonmodifiable factors such as age and sex. Each of these classical risk factors is included in a risk function specific to a given population and aimed at yielding absolute quantitative values of cardiovascular risk [1,2]. Such an approach, in spite of its clinical usefulness, is affected by important limitations. This is because the importance of any modifiable risk factor and its ill effects is highly variable in individual patients, with most of their risk level depending on nonmodifiable characteristics and/or on the complex interaction between a variety of mechanisms. The usual and disappointing result of this classical approach to cardiovascular risk assessment is the possibility to target a very small number of patients at a very high risk only.

This allows prevention of only a minority of the total burden of cardiovascular events, as most of them occur in the large majority of patients with only marginally elevated levels of risk [3]. In this context, the quest for new markers of risk offering better identification of patients worth receiving

preventive intervention is intense. When focusing on patients with arterial hypertension, markers of target organ damage, such as left ventricular hypertrophy and microalbuminuria, have demonstrated their predictive value, both at baseline and following treatment [4]. More recently, large artery properties, such as intima–media thickness and arterial stiffness, have also been proposed as useful indices of hypertension target organ damage and, thus, as clinically relevant new risk factors.

Several methods have been developed over the years to assess arterial stiffness in humans. Overall, three main groups of techniques can be identified: methods based on the analysis of arterial pressure pulse waveform, methods based on the quantification of pulse transit time, and methods based on a direct estimation of arterial stiffness through the assessment of arterial diameter and of the corresponding distending pressure [5]. The method most commonly employed in this setting is the assessment of carotid–femoral pulse wave velocity (cf-PWV), which is also the method most frequently shown to carry prognostic information. Indeed, the predictive value of arterial stiffness, measured through cf-PWV, has been demonstrated in more than 11 independent studies, being beyond and above that of the classical risk factors [6]. In particular, the prognostic value of arterial stiffness has been demonstrated in hypertension [7], type II diabetes [8], end-stage renal disease [9], and in the general population [10]. Moreover, the prediction of cardiovascular risk was shown to be improved by inclusion of cf-PWV in the risk equation [10,11]. This has led arterial stiffness through cf-PWV to be recommended in the current European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for risk assessment in hypertension [4]. At the present time, the two most commonly employed noninvasive methods that allow the measurement of cf-PWV are those implemented in the Complior (Artech Medical, Pantin, France) and in the Sphygmocor (AtCor Medical, Sydney, Australia). These methods are considered as techniques of reference, although they differ according to certain aspects [12].

There are currently two major limitations for a wider use of arterial stiffness assessment in the routine management of patients, in particular, of those with high BP. First, the lack of undisputable reference values for arterial stiffness interpretation as ‘being normal’ or ‘pathologically increased’. This subject is currently addressed by large multicenter studies, and the necessary information should be provided in the near future [13]. Second, measurement of cf-PWV is still technically demanding and not easy to implement in daily practice. The patient under evaluation has to remain still in a steady-state condition for a few minutes, whereas the two mechanosensors have to be firmly positioned on the carotid artery and the femoral artery throughout the recording time. This is not free from difficulties, including the fact that exposure of the groin, which is necessary to detect femoral pulse waves, is considered somewhat embarrassing in many cultures. Moreover, applying a

captor firmly on the carotid artery may be risky in the presence of unstable plaque (although rupture of an atherosclerotic plaque has never been described under these conditions).

In this context, the emergence of new techniques allowing measurement of PWV by considering a single site of measurement and making use of a simple oscillometric arm cuff represents a very interesting novelty. A system based on this approach is now commercially available known as Arteriograph (TensioMed Ltd., Budapest, Hungary). This is a recently developed, computerized device using an oscillometric method to determine PWV, augmentation index (AIx) and central systolic blood pressure (SBPao). In the study by Jatoi et al. [14], published in the present issue of the journal, the clinical performance of the Arteriograph is evaluated against the Sphygmocor and the Complior devices. The elegant technique implemented in the Arteriograph takes advantage of a cuff measure of BP by using a high fidelity pressure sensor giving good quality pressure traces. The inventors of the technique noticed that during suprasystolic (>35 mmHg) cuff inflation, the late systolic peak on the BP waveform, corresponding to the reflection of BP waves from the aortic bifurcation point, appeared more clearly. The time delay between the peak of the pressure wave and the late systolic peak represents twice the time taken by the pressure wave from the heart to the main reflection site (usually considered to be at the aortic bifurcation, the distance between heart and aortic bifurcation being approximated by distance between the sternal notch and pubian symphysis). An additional fascinating feature of this technique is the possibility of its easy future adaptation to ambulatory measurements of arterial stiffness.

Two previous studies [15,16], recently published in this journal, have evaluated the relationship between data taken from the Arteriograph and the two 'classical methods' for the assessment of PWV. The interest of the present study by Jatoi et al. [14] is that the study was done in a large population of 254 untreated hypertensive patients, and that the authors also analyzed the determinants of PWV and AIx, when recorded by the different devices. The results are similar to those of the two previous studies published on this issue, confirming a close agreement between the arterial stiffness parameters provided by Arteriograph, Complior, and Sphygmocor. Similar results were also obtained when assessing the determinants of PWV and AIx making use of any of these three devices. However, at least in the population of the study by Jatoi et al. [14], the limits of agreement when comparing the data provided by the three devices were quite wide. This indicates that these techniques for arterial stiffness assessment are not interchangeable. In Table 1, the main advantages and limitations of each of these three techniques are summarized. The results also indicate that the 'gold standard' in this field still needs to be identified, an issue that deserves to be addressed in a specific study. It has to be emphasized that this study raises a number of questions. First, it is still unknown what the minimal level of agreement between techniques, for them to be used interchangeably, might be. Second, it needs to be clarified whether we need data illustrating

prediction of morbidity and mortality for each new technique, even when they are assessing a parameter, which has previously been shown to have an independent prognostic value. Finally, and most importantly, the biggest question

is ‘How and when should we use any measure of arterial stiffness in clinical decision-making?’.

This question has yet to be addressed properly. To our knowledge, the demonstration of a better risk stratification, leading to better care of patients by using arterial stiffness indices, has only been shown in a small group of patients with end-stage renal disease [17]. Similar studies are needed in more general populations.

Moreover, for a meaningful risk stratification, we need to have undisputable reference values for a patient to be classified as having elevated arterial stiffness. We also need to know which therapeutic interventions might be beneficial in patients with elevated arterial stiffness. Needless to say, the availability of a simple, affordable, and easy to apply technique will be of great help in this regard.

Table 1 Summary of main advantages and limitations of three different techniques for arterial stiffness evaluation

Device	Advantages	Limitations
Complior	<ul style="list-style-type: none"> • The delay in pulse transit time between two arteries sites is taken simultaneously using a 'foot to foot' waveform method • Numerous data on the prognostic value of cf-PWV so obtained are available 	<ul style="list-style-type: none"> • Operator's skill dependency • Carotid tonometry is difficult • Necessity to undress and expose the groin • Possibility of technical errors in obese patients • Uncertainty and approximation in measurement of distance between the two arterial sites • Theoretical risk of carotid plaque rupture by probe (never reported) • Patients with atrial fibrillation cannot be evaluated • Unable to allow PWA • Underestimation of elevated PWV by built-in algorithm
SphygmoCor	<ul style="list-style-type: none"> • PWA is available allowing assessment of augmentation index and central BP through a transfer function application • Numerous data on the prognostic value of the parameters so obtained are available 	<ul style="list-style-type: none"> • Operator's skill dependency • Carotid tonometry is difficult • Necessity to undress and expose the groin • Possibility of technical errors in obese patients • Uncertainty and approximation in measurement of distance between the two arterial sites • Theoretical risk of carotid plaque rupture by probe (never reported) • Patients with atrial fibrillation cannot be evaluated • Debate regarding the validity of the generic transfer function used • Need of a precise BP calibration for PWA, currently not available • The PWV transit time delay is calculated using reference ECG signals obtained at different times, respectively, for carotid and femoral pulse waveforms sequentially recorded
Arteriograph	<ul style="list-style-type: none"> • The technique only needs access to the patient's upper arm (no need to undress) • It is based on an easy methodology (largely operator-independent method) • It is a time-saving method. This fast assessment of arterial stiffness parameters is particularly suitable to population studies • Higher reproducibility of parameters, as compared with the other two methods • Potentially adaptable to ambulatory arterial stiffness assessment 	<ul style="list-style-type: none"> • Scarce data on its validation and on the prognostic value of parameters so obtained are available • Patients with atrial fibrillation or marked bradycardia cannot be evaluated

BP, blood pressure; cf-PWV, carotid–femoral pulse wave velocity; PWA, pulse wave analysis.

References

1. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham – a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association. *Circulation* 1998; 97:1876–1887.
2. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987–1003.
3. Boutouyrie P, Vermeersch S, Laurent S, Briet M. Cardiovascular risk assessment through target organ damage: role of carotid to femoral pulse wave velocity. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35:530–533.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1105–1187.
5. Parati G, Bernardi L. How to assess arterial compliance in humans. *J Hypertens* 2006; 24:1009–1012.
6. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27:2588–2605.
7. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37:1236–1241.
8. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106:2085–2090.
9. Blacher J, London G, Safar B, Mourad J-J. Influence of age and end-stage renal disease on the stiffness of carotid wall material in hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:237–244.
10. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113:657–663.
11. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39:10–15.
12. Boutouyrie P. New techniques for assessing arterial stiffness. *Diabetes Metab* 2008; 34 (Suppl 1):S21–S26.
13. Laurent S. Aortic, carotid and femoral stiffness: how do they relate? Towards reference values. *J Hypertens* 2008; 26:1305–1306.
14. Jatoi NA, Mahmud A, Bennett K, Feely J. Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), tonometric (SphygmoCor), and piezo-electronic (Complior) techniques. *J Hypertens* 2009; 27:2186–2191.
15. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Dusing R, Illyes M, et al. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens* 2008; 26:523–528.
16. Rajzer M, Klocek M, Wojciechowska W, IPalka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of Complior, SphygmoCor and Arteriograph for assessment of aortic pulse wave velocity in patients with arterial hypertension. *J Hypertens* 2008; 26:2001–2007.
17. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103:987–992.

2B.5 Bibliografia

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.
2. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001;103:1245-1249.
3. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-2605.
4. Izzo JL, Jr. Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19:341-352.
5. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation*. 2003;107:490-497.
6. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*. 2005;45:1050-1055.
7. Hirata K, Kawakami M, O'Rourke MF. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a review of blood pressure interpretation 100 years after Korotkov. *Circ J*. 2006;70:1231-1239.
8. Protogerou AD, Papaioannou TG, Blacher J, Papamichael CM, Lekakis JP, Safar ME. Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? *J Hypertens*. 2007;25:265-272.
9. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003;107:2864-2869.

10. Nichols WW, Edwards DG. Arterial elastance and wave reflection augmentation of systolic blood pressure: deleterious effects and implications for therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2001;6:5-21.
11. O'Rourke MF, Pauca AL. Augmentation of the aortic and central arterial pressure waveform. *Blood Press Monit.* 2004;9:179-185.
12. Sakurai M, Yamakado T, Kurachi H, Kato T, Kuroda K, Ishisu R, Okamoto S, Isaka N, Nakano T, Ito M. The relationship between aortic augmentation index and pulse wave velocity: an invasive study. *J Hypertens.* 2007;25:391-397.
13. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, Vogt M, Knauer S, Strauer BE. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation.* 1993;88:993-1003.
14. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension.* 2002;39:10-15.
15. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37:1236-1241.
16. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke.* 2003;34:1203-1206. Epub 2003 Apr 1203.
17. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulsewave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation.* 2002;106:2085-2090.
18. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999;99:2434-2439.
19. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:2046-2050.
20. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, Havlik R, Lakatta EG, Spurgeon H, Kritchevsky S, Pahor M, Bauer D, Newman A. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation.* 2005;111:3384-3390.
21. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B. 2007 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.* 2007;25:1105-1187.
22. Pauca AL, Wallenhaupt SL, Kon WY. Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? *Chest* 1992;102:1193-8.
23. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol.* 2000;525 Pt 1:263-70.
24. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR; ACCT Investigators. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol.* 2005 Nov 1;46(9):1753-60.
25. Weber T, Ammer M, Rammer M, Adji A, O'Rourke MF, Wassertheurer S, et al. Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement. *J Hypertens* 2009; 27:1624-30.
26. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens* 2008; 26:2001-7.

27. Podolec P, Kopeć G, Podolec J, Wilkołek P, Krochin M, Rubiś P, et al. Aortic pulse wave velocity and carotid-femoral pulse wave velocity: similarities and discrepancies. *Hypertens Res* 2007; 30:1151–1158.
28. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Tanaka H. Age-associated elongation of the ascending aorta in adults. *J Am Coll Cardiol Img* 2008; 1:739-748.
29. Németh Zs, Móczár K and Deák Gy. Evaluation of the Tensioday ambulatory blood pressure monitor according to the protocols of the British Hypertension Society and the Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *Blood Pressure Monitoring* 2002; 7:191-197.
30. Horváth IG, Németh A, Lenkeyb Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, Cziráki A. Invasive Validation of a New Oscillometric Device (Arteriograph) for Measuring Augmentation Index, Central Blood Pressure and Aortic Pulse Wave Velocity. *J Hypertens* 2010. In press.
31. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Düsing R, Illyes M, et al. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens*. 2008; 26:523-8.
32. Jatoi NA, Mahmud A, Bennett K and Feely J. Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), piezoelectronic (Complior) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *J Hypertens* 2009; 27:2186-2191.

Attivazione simpatica da ipossia ipobarica ed effetto della terapia beta-bloccante in alta quota

3.1 Altitudine e sistema nervoso autonomo

Come abbiamo visto, in alta quota si verifica una significativa attivazione del sistema nervoso simpatico¹. L'attivazione simpatica è la combinazione risultante dalla risposta chemocettoriale, specifica in relazione allo stimolo ipossico, e dalla risposta generica allo stress che si verifica in alta quota². L'esposizione acuta a quote > 1800 m sul livello del mare induce una lieve iperventilazione; a 3000-3500 m si può collocare la soglia di desaturazione ossiemoglobinica (<90%) nell'individuo sano. L'iperventilazione conseguente all'ipossia provoca ipocapnia ed alcalosi respiratoria, con conseguente riduzione dello stimolo respiratorio. L'attivazione simpatica in alta quota induce modificazioni fisiologiche di adattamento: aumento della ventilazione, della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa, dell'eritropoiesi, ecc., ed è implicata anche nella patogenesi della patologia specifica dell'alta quota: mal di montagna^{3,4}, edema polmonare (HAPE)^{4,6}, edema cerebrale⁴ (HACE). La letteratura è concorde nel riferire una generica attivazione simpatica in altitudine, tuttavia i risultati delle ricerche svolte sull'argomento sono differenti. Parte delle sperimentazioni è stata condotta a livello del mare, in laboratorio, in condizione di ipossia normobarica, ottenuta respirando miscele ipossiche, o in camera ipobarica, con risultati talora ben diversi da quelli ottenuti sul campo. Gli esperimenti in alta quota hanno interessato casistiche disparate per numerosità (quasi sempre esigua) e tipologia dei soggetti (differenze di razza, di età, di grado di allenamento fisico, di vita a bassa o alta quota), sono stati condotti alle quote più varie, raggiunte con tempi diversi, con diversi gradi di adattamento e di acclimatazione, in regioni a diverse latitudini e con differenti climi (Alaska, Alpi, Ande, Hawaii, Himalaya). Buona parte degli studi condotti in altitudine riguardanti il controllo autonomo della frequenza cardiaca non ha considerato il modello respiratorio⁷, spesso modificato in quota sia per frequenza che per ampiezza del volume corrente, con importanti irregolarità: ad esempio, il respiro periodico in alta quota, sia

nel sonno che durante la veglia, addirittura con apnee configuranti un vero e proprio respiro di Cheyne-Stokes, fu già descritto nel 1897⁸. Fino a pochi anni fa, gli studi di fisiologia e medicina in altitudine hanno riguardato soltanto alpinisti, trekker e nativi d'alta quota. Lavori sperimentali su animali hanno portato a risultati diversi e talora opposti a quanto osservato nell'uomo. Le interazioni fra chemoriflesso e baroriflesso in risposta all'ipossia furono descritte negli anni '80 dal gruppo dell'Università di Iowa^{9,10}. Secondo i ricercatori del Colorado¹¹, l'esposizione acuta all'alta quota (Pike's Peak, 4300 m) provocava dapprima un aumento di frequenza cardiaca a riposo e un transitorio aumento di adrenalina; dopo 1 settimana di permanenza in quota, si osservava un aumento di pressione arteriosa e di noradrenalina che si incrementavano progressivamente nel corso della seconda settimana e tendevano a normalizzarsi nella terza. Il medesimo gruppo, alla stessa quota¹², ha osservato una riduzione di variabilità sinusale globale nella prima e seconda settimana di esposizione, riduzione della componente ad alta frequenza (HF) con aumento relativo della componente a bassa frequenza (LF/HF) nella prima settimana, recupero delle proporzioni delle singole componenti nella seconda settimana. Ponchia et al.¹³ hanno invece documentato l'aumentata attività simpatica con un incremento di noradrenalina urinaria e perdita delle variazioni circadiane delle componenti spettrali di variabilità della frequenza cardiaca (HRV) dopo 1 e 4 settimane fra 5000 e 7000 m (Khumbu, Nepal), ed una riduzione del tono vagale (documentato con una riduzione di HF e pNN50) che si manteneva nella seconda settimana dal ritorno a bassa quota. Farinelli et al.¹⁴ hanno osservato nella loro casistica un ridotto tono vagale, dimostrato dal calo di HF nel passaggio posturale dal clinostatismo alla posizione seduta, e ridotta sensibilità cardiaca allo stimolo simpatico, evidenziata dall'assenza di risposta LF al passaggio posturale e dalla riduzione della frequenza cardiaca massima al test da sforzo incrementale dopo 1 mese a 5050 m (Khumbu, Nepal). Una successiva esperienza¹⁵ alla stessa quota raggiunta in 10 giorni mostrò spettri di potenza di HRV a riposo caratterizzati da riduzione di HF ed aumento di LF/HF rispetto alla valutazione a bassa quota e non più modificabili con il passaggio posturale; tali aspetti si mantenevano invariati per le 5 settimane di permanenza in quota. In soggetti residenti a 4800 m in India¹⁶ è stato registrato un bilancio autonomico in clinostatismo ed in ortostatismo simile a quello valutato nei nativi a bassa quota; questi ultimi, dopo 7 giorni a 4800 m, mostravano una significativa attivazione simpatica in clinostatismo, evidenziata da un aumentato di LF/HF e vasocostrizione periferica, con ridotta risposta all'ortostatismo. In camera ipobarica simulante quote progressivamente crescenti, Yamamoto et al.¹⁷ non hanno documentato un'attivazione simpatica riferibile all'ipobarismo fino all'equivalente di 2500 m; l'aumento di LF/HF era significativo, rispetto al basale, durante sforzo all'equivalente di 3500 m. A quote simulate di 3800 e 4300 m fu dimostrata una ridotta sensibilità della risposta cardiaca baroriflessa¹⁸.

Uno studio condotto su 20 soggetti anziani¹⁹ (7 con cardiopatia ischemica senza controindicazione all'esposizione all'alta quota secondo le linee guida internazionali²⁰ e 10 considerati a rischio per coronaropatia silente) sottoposti prima all'esposizione acuta a quota moderata (2500 m) simulata acutamente e successivamente raggiunta (Vail, Colorado) e mantenuta per 5 giorni ha evidenziato un'attivazione simpatica con un lieve ma significativo aumento di frequenza cardiaca nelle due condizioni, accompagnato da raddoppio di escrezione urinaria di noradrenalina in quota. Nello stesso studio non si sono registrate significative modificazioni di pressione arteriosa e di adrenalina urinaria. Successivamente Veglio et al.²¹ hanno studiato 27 soggetti sani di età compresa fra 6 e 83 anni, durante le prime 24 ore di esposizione a 2950 m (Monte Rosa), osservando aumento di frequenza cardiaca nei bambini e negli anziani (non significativo negli adulti giovani), ed un aumento di pressione arteriosa e della variabilità della pressione arteriosa (BPV) in tutte le fasce di età; i test di valutazione autonoma impiegati e l'intervallo QT non mostravano differenze rispetto alla bassa quota.

La disparità di riscontri circa le catecolamine in altitudine è stata ampiamente analizzata e discussa da Rostrup²²: in sintesi, di 15 studi in laboratorio con ipossia acuta e prolungata presi in esame, 14 non hanno mostrato variazioni di noradrenalina plasmatica o urinaria, 4 hanno mostrato aumenti di adrenalina plasmatica o urinaria; tuttavia, 6 studi su 8 hanno evidenziato attivazione simpatica espressa da aumento del traffico nervoso simpatico muscolare (MSNA); al contrario, 13 studi su 14, che prevedevano almeno 1 settimana di esposizione in alta quota, hanno registrato aumenti significativi di noradrenalina plasmatica o urinaria, con minori variazioni di adrenalina, mentre soltanto uno studio su 7 di esposizione più breve, da 4 ore a 3 giorni, dimostrava aumento di noradrenalina plasmatica.

Bernardi et al.²³ hanno osservato un aumento di frequenza cardiaca e pressione arteriosa in soggetti sani ad 1 giorno dall'arrivo a 4970 m (Ladakh), accompagnati da un aumento di LF e riduzione HF, persistenti dopo 1 settimana in altitudine. A differenza dello studio di Sagawa et al.¹⁸, condotto in camera ipobarica, i soggetti dello studio di Bernardi mostravano un'integrità del baroriflesso. Kanai et al.²⁴ hanno riscontrato una riduzione di LF e HF a 2700 m, senza significativo aumento di LF/HF che era invece evidente a 3700 m. Halliwill e Minson²⁵ hanno osservato un guadagno baroriflesso simpatico vascolare conservato in risposta alla respirazione di miscela ipossica, che provocava invece riduzione del guadagno baroriflesso cardiovagale. Secondo Bogaard et al.²⁶ la riduzione di portata cardiaca massima, misurata dopo 2 settimane a 3810 m, non era legata a modificazione di attività del sistema nervoso autonomo, che invece si confermava mediatore della ridotta frequenza cardiaca massima; quest'ultima era ridotta progressivamente dal primo al quinto giorno a 4559 m (Monte Rosa) secondo Lundby e Olsen²⁷, per desensibilizzazione postganglionica e non per

degradazione di adrenorecettori cardiaci, dovuta ad attivazione di recettori D2-dopaminergici operata dall'ipossia. A quote simulate progressive fino a 6300 m, Lundby et al.²⁸ hanno confermato una progressiva riduzione della frequenza cardiaca massima senza variazioni di noradrenalina plasmatica.

L'ipossia ipobarica induce iperventilazione di grado variabile^{5,29-32} e conseguente ipocapnia, i cui effetti sul bilancio autonomico non sono chiariti nell'uomo. Sasano et al.³³ hanno osservato un progressivo aumento di HF in risposta all'ipercapnia. Nel ratto l'ipossia ipocapnica riduce l' HRV in tutte le sue componenti, e tale risposta è attenuata dall'atropina³⁴; ma la riduzione di LF/HF osservata nel ratto ipossico suggerisce la non trasferibilità all'uomo dei risultati osservati.

Ancora non è ben definito il ruolo del sistema nervoso autonomo nella patologia dell'altitudine. Un registro austriaco³⁵ di 416 morti improvvise occorse dal 1985 al 1991 a quote comprese fra 1100 e 2100 m ha evidenziato un rischio aumentato di 4.3 volte per l'escursionismo alpino e di 2.1 per lo sci in soggetti maschi > 34 anni; le morti sono state imputate a probabile coronaropatia associata ad insufficiente allenamento fisico in rapporto allo sforzo compiuto in montagna. Né lo studio austriaco né altri studi hanno evidenziato rapporti fra morte improvvisa in alta quota ed eventuale disautonomia.

Vollenweider et al.⁵ hanno osservato, durante ipossia progressiva, una risposta valutata con microneurografia (MSNA) più precoce e molto più grande in soggetti con anamnesi di HAPE rispetto ai controlli HAPE-resistenti; l'esagerata risposta simpatica era accompagnata da maggiore vasocostrizione polmonare. Tuttavia, i soggetti con HAPE a 4559 m (Monte Rosa) non mostravano incidenza di respiro periodico diversa dai controlli, bensì una minore saturazione ossiemoglobinica notturna³⁶. Sempre lo stesso gruppo⁶ ha dimostrato con tecnica microneurografica un'esagerata risposta simpatica dei soggetti HAPE-inducibili rispetto ai controlli, sia in risposta all'ipossia sperimentale, sia a 4559 m; l'esagerata risposta simpatica compariva per uguale livello di ipossia, era accompagnata da maggior incremento di pressione polmonare, e precedeva lo sviluppo dei segni di HAPE. Recentemente, la relazione tra sistema nervoso autonomo e mal di montagna è stata valutata da alcuni studi. In una casistica su 41 soggetti esaminati a 4559 m (Monte Rosa)³, 17 presentavano mal di montagna valutato con la scala di valutazione "Lake Louise score"³⁷. La valutazione autonómica era effettuata attraverso lo studio della variabilità delle frequenza cardiaca (HRV) e della pressione arteriosa. I soggetti con AMS erano più vecchi, con la componente LF della variabilità della pressione sistolica più alta e la componente LF dell'HRV (espressa in unità normalizzate) più bassa rispetto ai soggetti senza AMS. Dopo 3 mesi, la valutazione autonómica è stata ripetuta a bassa quota in ipossia simulata in un sottogruppo di soggetti e la componente LF della SBP aumentava solo nei soggetti che avevano sperimentato AMS. Quindi in questo studio

sembra emergere una significativa disfunzione autonoma come corollario dell'AMS, in particolare attraverso una risposta chemoriflessa vasocostrittrice esagerata all'ipossia. Inoltre una esagerata risposta della componente LF della variabilità della pressione sistolica durante una breve sessione di ipossia simulata sembra individuare i soggetti che svilupperanno AMS in quota. Analoghe osservazioni sono state riportate da Johnson et al.⁴ che ha studiato la variabilità delle frequenza cardiaca a 4200 m (Nepal) in 14 trekker con mal di montagna o HAPE o HACE durante l'acuzie e successivamente al recupero e in 13 soggetti di controllo. Una ridotta componente HF dell'HRV con recupero successivo si è dimostrata una costante nelle tre patologie da altitudine⁴. Recentemente Koehle et al.³⁹ hanno studiato in 41 soggetti esposti ad un altitudine di 4380 m. Nei soggetti con AMS (n=21)³⁷ nessuno dei parametri autonomici studiati era significativamente diverso rispetto ai sani, mentre l'unico parametro in grado di discriminare i soggetti con bassa probabilità di AMS fosse una saturazione di ossigeno maggiore dell'86%. La pressione diastolica correlava positivamente, in questa casistica, con la severità dell'AMS.

L'attivazione simpatica dunque appare essere una costante in alta quota. Ancora non siamo in grado di trarre conclusioni definitive sufficienti ad identificare a bassa quota i soggetti a rischio in alta quota; la predisposizione individuale alla patologia da altitudine è un dato certo, ma l'identificazione a bassa quota dei soggetti a rischio dispone di metodi predittivi la cui affidabilità è da confermare su casistiche sufficientemente ampie; in questo contesto, non è noto se la valutazione non invasiva del bilancio neurovegetativo a bassa quota possa fornire informazioni utili. In ambito cardiologico esistono delle linee guida^{20,38} per permettere o negare la montagna al cardiopatico: le condizioni che controindicano l'altitudine sono sostanzialmente le stesse per le quali è temibile un'attivazione simpatica. Tuttavia ancora non è ancora noto se l'attivazione simpatica indotta dall'alta quota possa essere un utile adattamento, un danno o un rischio per il cardiopatico che non presenti le controindicazioni all'altitudine codificate dalle linee guida, così come se l'attivazione simpatica dell'alta quota possa essere predetta a bassa quota nel singolo individuo⁴⁰.

Più di 100 anni fa Angelo Mosso⁴¹ ravvisava un'insufficienza parasimpatica nella patogenesi del mal di montagna: "I fatti esposti nei precedenti capitoli dimostrarono che nel male di montagna esiste una depressione dei centri nervosi i quali hanno sede nel midollo allungato. L'aumento nella frequenza del polso a 4560 m è un fenomeno costante, che non so spiegare se non per mezzo di un'incipiente paralisi del nervo vago. ... la neurosi del vago deve considerarsi come un fattore del male di montagna".

3.2 Effetti del blocco del sistema nervoso autonomo simpatico con beta-bloccanti in alta quota: la nostra esperienza

Come abbiamo visto l'attivazione simpatica in alta quota sembra essere un fattore determinante nella patogenesi delle patologia d'alta quota.

Il nostro gruppo da diversi anni si dedica alla medicina d'alta quota: a partire dal 2003 diverse spedizioni scientifiche sono state condotte presso la Capanna Regina Margherita (Monte Rosa, 4559 m s.l.m.) dove è situato un laboratorio di ricerca permanente.

Le prime esperienze sono state cruciali per la comprensione delle metodologie più adeguate da seguire e per il superamento di alcune difficoltà logistiche legate alla particolarità del tipo di sperimentazione. Effettuare una sperimentazione in laboratorio è infatti molto diverso rispetto a una in alta quota.

Gli ambiti di interesse nei primi anni sono stati soprattutto lo studio della risposta pressoria e del sistema nervoso autonomo all'ipossia d'alta quota. La risposta pressoria indotta dall'ipossia ipobarica d'alta quota è stata studiata mediante monitoraggio dinamico della pressione arteriosa delle 24 ore (ABPM), mentre la valutazione autonomia è stata valutata attraverso la registrazione battito-battito in condizione controllata di pressione arteriosa misurata al dito, frequenza respiratoria e frequenza cardiaca per lo studio della variabilità della frequenza cardiaca⁴², della pressione arteriosa e per la stima della sensibilità barocettiva attraverso il metodo delle sequenze⁴³.

L'ipossia acuta in condizioni sperimentali di laboratorio induceva, nella nostra esperienza, una risposta cardiovascolare simile ma non identica a quella in alta quota. La risposta ad un'esposizione acuta in laboratorio all'ipossia portava ad un incremento dei valori medi di frequenza cardiaca, della variabilità complessiva della pressione arteriosa (PA) e delle componenti spettrali di PA indicative di attivazione simpatica. L'ipossia prolungata in alta quota (2-3 giorni) induceva un comparabile aumento della frequenza cardiaca e della variabilità della PA. Questo si accompagna ad un aumento della PA soprattutto notturna, ad una riduzione della variabilità della frequenza cardiaca e ad una ridotta sensibilità barocettiva, probabilmente correlata ad una sostenuta attivazione chemorecettiva riflessa (Figure 10-12).

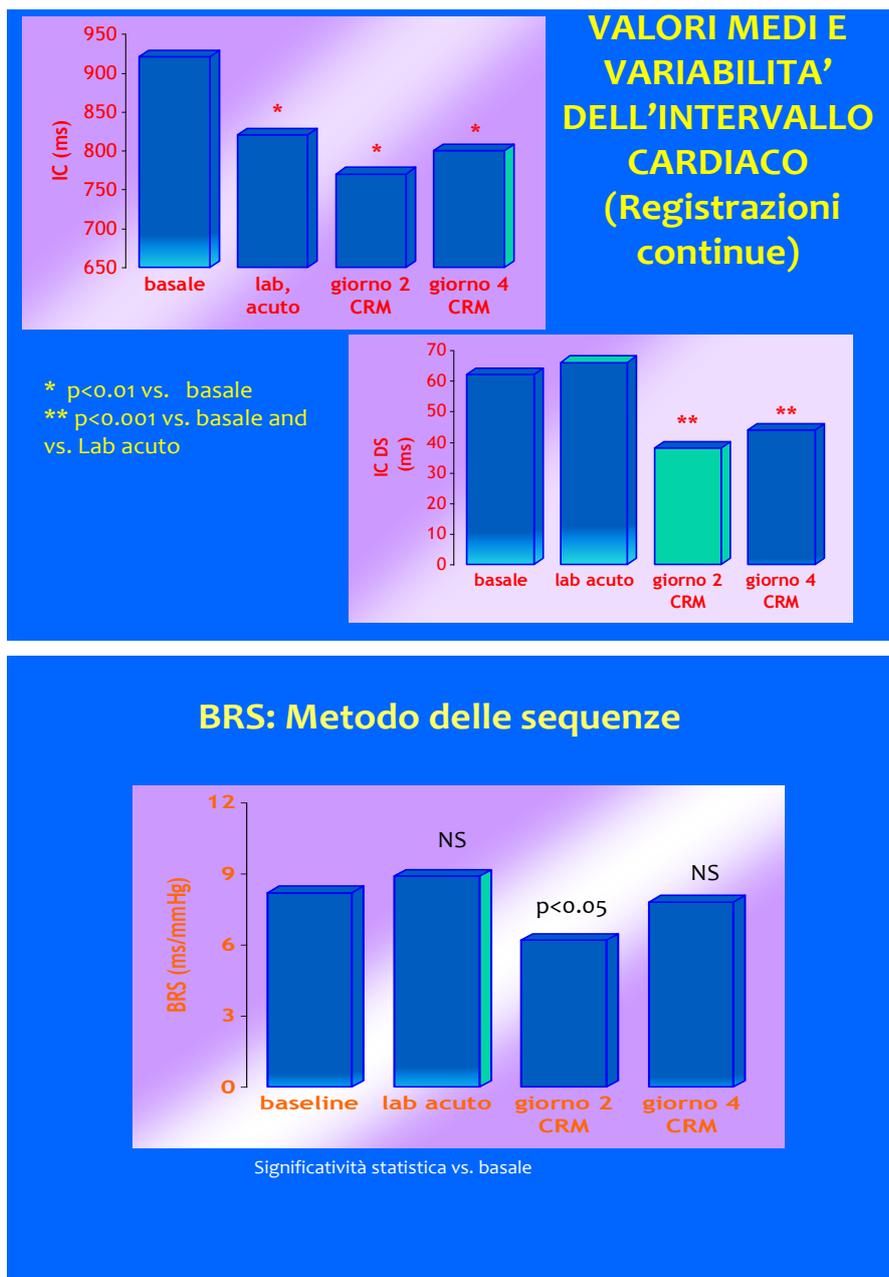


Figura 10 e 11: ipossia simulata in laboratorio ed esposizione ad ipossia ipobarica d'alta quota e loro effetto su frequenza cardiaca, variabilità della frequenza cardiaca e sensibilità barocettiva.

La pressione arteriosa in alta quota

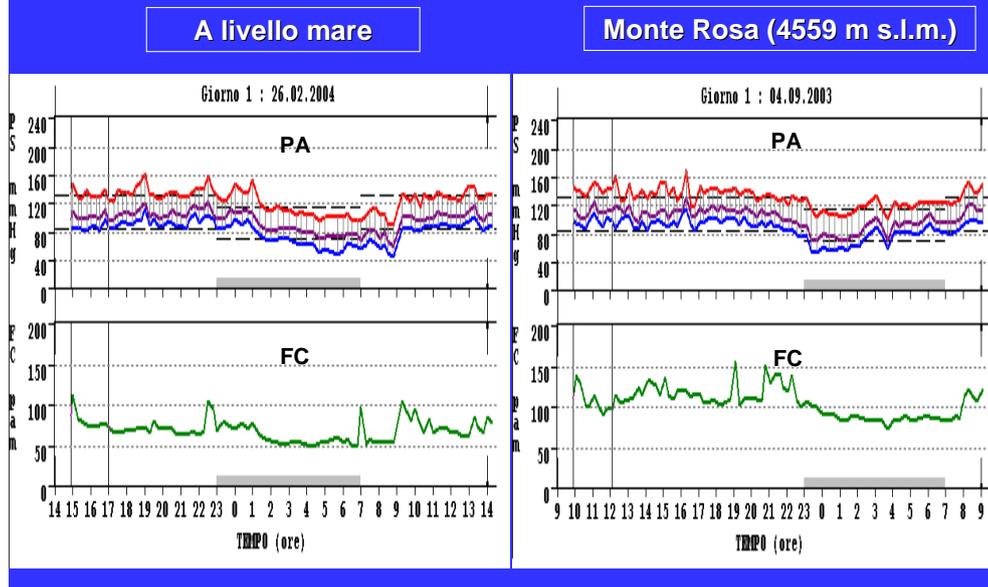


Figura 12: profilo pressorio delle 24 ore nello stesso soggetto a livello del mare e durante il primo giorno di permanenza a 4559 m slm. Importante aumento dei valori pressori delle 24 ore e soprattutto notturni, della variabilità della pressione arteriosa e parallelo aumento della frequenza cardiaca e della sua variabilità in quota durante tutta la registrazione.

Nell'ipotesi di una prevalente componente legata all'attivazione del sistema nervoso simpatico come artefice di queste modificazioni pressorie, e con lo scopo aggiuntivo di studiare la risposta emodinamica e ventilatoria sotto sforzo durante esposizione ad ipossia ipobarica, è stato condotto uno studio, sempre sul Monte Rosa, in cui sono stati impiegati farmaci beta-bloccanti di ultima generazione. Sono stati randomizzati soggetti sani a carvedilolo, nebivololo e placebo. Sono stati scelti questi farmaci per la loro capacità vasodilatante⁴⁴ e per le loro proprietà aggiuntive: gli effetti antiossidanti del carvedilolo⁴⁵ e la azione di "donatore di ossido nitrico" del nebivololo⁴⁶. Tra l'altro, come già visto, la riduzione di NO nell'aria espirata e nei fluidi bronchiali che documentata in alta quota può contribuire all'eccessivo incremento della PAP in soggetti suscettibili di HAPE e non. Altra differenza tra i due farmaci è la beta1-selettività: il nebivololo è uno dei beta-bloccanti con più accentuata beta1-selettività, mentre il carvedilolo è caratterizzato dalla mancanza di beta1 selettività e da proprietà vasodilatanti delegate ad una azione di blocco sugli recettori alfa 1 adrenergici.

I dettagli sui risultati ottenuti in questi due studi sono forniti nei due lavori che seguono. Qui di seguito vengono solo brevemente illustrate la metodologia e i principali risultati.

30 soggetti sani, non atleti professionisti e non residenti a quote superiore ai 500m s.l.m., sono stati randomizzati in 3 gruppi di trattamento: placebo, nebivololo 5mg 1 volta al giorno e carvedilolo 25mg x 2 volte al giorno. I tre gruppi risultavano omogenei in termini di età, sesso, valori di pressione arteriosa e frequenza cardiaca. Un monitoraggio ambulatorio della PA delle 24 ore ed un test cardiopolmonare a carico incrementale sono stati eseguiti nei seguenti momenti:

1. A livello del mare, prima di iniziare ogni somministrazione di trattamento.
2. A livello del mare, dopo due settimane di terapia.
3. In alta quota (Monte Rosa, 4559 m s.l.m.).

In 24 soggetti la qualità degli ABPM nei 3 momenti previsti dal protocollo è stata giudicata sufficiente e l'analisi riguarda questo sottogruppo di soggetti. In alta quota è stato riscontrato un aumento della pressione arteriosa, soprattutto nelle ore notturne, in tutti e tre i gruppi. Nel gruppo in terapia con nebivololo la pressione sistolica diurna aumentava in quota e in questo gruppo quindi la riduzione del "nocturnal BP fall" era meno pronunciata rispetto agli altri 2 gruppi, con una minor percentuale di nondippers (soggetti con SBP nocturnal fall < 10%) in alta quota minore nel gruppo nebivololo rispetto agli altri 2 gruppi. In quota la frequenza cardiaca aumentava in tutti e 3 gruppi sia nelle ore notturne che diurne senza differenza tra trattamenti. Differenze significative sono state riscontrate in termini di tollerabilità del farmaco: il gruppo in terapia con carvedilolo ha lamentato più effetti collaterali rispetto al nebivololo, e nello stesso gruppo la saturazione di O₂ in quota era più bassa rispetto a placebo e nebivololo.

Per quanto riguarda gli effetti dell'ipossia ipobarica sulla performance all'esercizio, l'analisi dei dati raccolti con test cardiopolmonare è stata condotta in 27 soggetti. L'ipossia d'alta quota provocava una significativa riduzione della saturazione di O₂ basale e al picco dell'esercizio, del lavoro di picco della VO₂ e della frequenza cardiaca. Rispetto al cardiopolmonare in condizioni basali senza terapia, in alta quota il picco VO₂ era meglio preservata nel gruppo nebivololorispetto al gruppo carvedilolo, mentre la frequenza cardiaca al picco dell'esercizio di riduceva maggiormente nel gruppo carvedilolo. Inoltre la ventilazione/minuto di picco si riduceva nel gruppo carvedilolo mentre aumentava in quota nel gruppo nebivololo.

3.2.1 EFFECTS OF SELECTIVE AND NON-SELECTIVE BETA-BLOCKADE ON 24 HOUR AMBULATORY BLOOD PRESSURE UNDER HYPOBARIC HYPOXIA AT ALTITUDE.

Grzegorz Bilo a,b, Gianluca Caldara a, Katarzyna Styczkiewicz a,c, Miriam Revera a,b, Carolina Lombardi a,b, Alessia Giglio a, Antonella Zambon d, Giovanni Corrao d, Mariaconsuelo Valentini a, Giuseppe Mancina b, Gianfranco Parati a,b

a Department of Cardiology, S. Luca Hospital, IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy. b Department of Clinical Medicine and Prevention, University of Milano-Bicocca; Milan, Italy. c I Department of Cardiology and Hypertension, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland. d Department of Statistics, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy.

SUBMITTED

Abstract

Little is known about the effects of cardiovascular drugs at high altitude.

Objective: to assess 24h blood pressure (BP) and heart rate (HR) during short-term altitude exposure in healthy normotensives treated with carvedilol or nebivolol.

Methods. Subjects were randomized in double-blind to placebo, nebivolol 5 mg od or carvedilol 25 mg bid. Tests were performed at sea level (baseline and after 2 weeks' treatment) and on 2nd to 3rd day at altitude (Monte Rosa, 4559 m), still on treatment. Data collection included conventional BP, 24h ambulatory BP monitoring (ABPM), oxygen saturation (SpO₂), and adverse symptoms score.

Results. 24 subjects had complete data (36.4±12.8 years, 14 male). Both beta-blockers reduced 24h BP at sea level. At altitude 24h BP increased in all groups, mainly due to increased night-time BP. 24h systolic (S)BP at altitude was lower with carvedilol (116.4±2.1mmHg) than with placebo (125.8±2.2mmHg, p<0.05) and intermediate with nebivolol (120.7±2.1mmHg, NS vs. others). Rate of nondipping increased at altitude and was lower with nebivolol than with placebo (33% vs. 71%, p=0.065). Side effects score was higher with carvedilol than with placebo (p=0.04), and intermediate with nebivolol. SpO₂ at altitude was higher with placebo (86.1±1.2%) than with nebivolol (81.7±1.1%, p=0.07) or carvedilol (81.1±1.1%, p=0.04).

Conclusions. Vasodilating beta-blockers partly counteract the increase in BP at altitude in healthy normotensives but are associated with lower SpO₂. Carvedilol seems more potent in this regard, while nebivolol more effectively prevents the shift to a non-dipping BP profile and is better tolerated.

Introduction

Exposure to high altitude is associated with important changes in cardiovascular variables and in their regulation [1,2]. This depends on factors such as low temperature, psychophysical stress and hypoxia, which originates from a decreased oxygen partial pressure in the ambient air. Low temperature, psychophysical stress and hypoxia can all stimulate the sympathetic nervous system. Hypoxia, in particular, is a potent sympathetic activator via stimulation of the chemoreceptors, as demonstrated by studies performed both in “real” and simulated high altitude [3,4]. The most evident physiological response to sympathetic hyperactivity observed at high altitude is the increase in heart rate (HR), while contrasting data on blood pressure (BP) changes have been reported. In fact, while some authors described an increase in systemic BP at altitude, others found no significant changes [2,5,6].

Because of the massive development of tourism and sport activities in mountain areas millions of subjects are periodically exposed for relatively short periods of time to altitudes above 2500 m. Although many of these subjects are likely to be affected by cardiovascular problems, including hypertension, little is known about the effects that cardiovascular drugs, usually taken at sea level, might have when taken well above sea level with regard to both their tolerability and their impact on BP [2].

In the cardiovascular drug family, blockers of beta-adrenergic receptors are commonly prescribed in conditions characterised by an enhanced sympathetic activity, such as chronic heart failure and hypertension [7-9]. However, no study has ever been done on the effects of beta-blockers currently used in clinical practice on 24 h BP and HR, and on their safety, when sympathetic activity is increased compared to the sea level, because of high altitude exposure. Our aim has been to investigate this issue by means of two vasodilating beta-blockers i.e. carvedilol and nebivolol. These compounds differ in their degree of cardioselectivity and in additional features besides beta-adrenergic receptor blockade, such as alpha-adrenergic receptor antagonism and antioxidative properties (carvedilol) or vasodilating properties related to nitric oxide releasing activity (nebivolol). These pharmacological differences might translate into relevant differences in their clinical effects, which have indeed been reported in normoxic conditions at sea level [10-13]. No comparison between these two drugs, however, has ever been made in conditions of sympathetic activation due to hypobaric hypoxia.

Methods

Study subjects and design

This was a randomized, double blind, parallel group, placebo controlled study. Healthy lowlanders without known cardiovascular disease, not assuming any chronic cardiovascular therapy, without contraindications to beta-blockers or a history of severe mountain sickness were included in the study. For safety reasons all subjects underwent a cardiopulmonary stress test prior to the inclusion in the study. Professional athletes were not included. Study protocol was approved by the Ethics Committee of Istituto Auxologico Italiano. All subjects gave their written informed consent to the study procedures. The study was conducted in agreement with the Helsinki Declaration and registered at ClinicalTrials.gov as NCT00924833.

Study drugs, randomization and blinding

Subjects were randomly assigned to receive placebo, nebivolol 5 mg once daily or carvedilol 25 mg twice daily. Study drugs were placed in identical capsules and both the investigators and study participants were not aware of group assignment. All subjects took one capsule twice daily (morning and evening). In the placebo group both capsules contained placebo, in the carvedilol group both contained 25 mg of carvedilol and in the nebivolol group the morning capsule contained 5 mg of nebivolol and the evening one contained placebo.

Study condition

The measurements were performed in three conditions: 1) at sea level, off-treatment (SLpre); 2) at sea level, after 2 weeks of double-blind treatment (SLpost); 3) at the high altitude research laboratory set in the Capanna Regina Margherita (Monte Rosa, 4559 m above sea level) (CRM). Drug intake started immediately after SLpre measurements and continued until all tests at CRM were completed.

The ascent to CRM was divided in two days with an overnight stay at 3611 m a.s.l. Overall the ascent from sea level condition to CRM (4559 m a.s.l.) took about 24 hours. Study tests were performed on the second and third full day of permanence at CRM.

Study measurements

The same set of measurements was performed in all subjects at all three study conditions. They included conventional BP and HR measurements, 24 h ambulatory BP monitoring (ABPM), assessment of blood oxygen saturation (SpO₂), Lake Louise Score (LLS) and of adverse symptoms score. Conventional BP and HR were measured twice in seated position after 5 minute rest with a validated oscillometric device (OMRON M5-I, Omron, Tokyo, Japan) and the average of the two

measurements was used in the subsequent analyses. Blood oxygen saturation was measured by transcutaneous pulse oxymetry (Life Scope I, Nihon Kohden, Tokyo, Japan).

Adverse symptoms score was based on an ad hoc designed questionnaire assessing the intensity of symptoms at sea level (fatigue/weakness, dizziness/reduced concentration capacity, reduced exercise capacity, headache, daytime sleepiness) and at altitude (difficulties in climbing compared to previous experiences, shortness of breath during the ascent, nausea/vomiting, headache, tiredness, peripheral oedema). The answers were reported in a semi-quantitative scale (from 0 to 3 points for each of 11 questions) and their sum was used as the symptoms score. Acute mountain sickness symptoms were assessed by means of the standard Lake Louise Score [14].

24 h ambulatory blood pressure monitoring

24 h ABPM was performed using a validated oscillometric device (TM2430, A&D, Tokyo, Japan) applied on the non-dominant arm in the morning and removed the following morning. The intervals between measurements were 15 minutes during daytime (7-23 h) and 20 minutes at night-time (23-7 h). During the recordings all subjects were asked to stay immobile during measurements, not to undertake unusual physical activity and comply with a standardized activity schedule, both at sea level and at altitude. For each ABPM recording mean values and standard deviations were computed for systolic (SBP), diastolic BP (DBP) and for HR over 24 hours, daytime (10.00 h to 22.00) and night-time (midnight to 6.00 h) [15]. Nocturnal BP fall was calculated as the relative (percent) reduction of BP at night in relation to daytime average. An ABPM recording was considered valid if at least 70 % of expected readings were available and if it did not contain 2 or more consecutive hours without valid readings.

Study outcomes

The primary outcome was the difference in mean 24 hour ambulatory SBP between treatment groups at high altitude (CRM). Secondary outcome measures included differences in mean 24 hour DBP and HR, daytime and night-time SBP, DBP and HR, nocturnal fall of SBP and DBP, rate of nondipping (defined as systolic BP nocturnal fall <10% of daytime mean), conventional SBP and DBP, SpO₂, LLS and adverse symptoms score among the 3 groups. The within-group changes in ambulatory BP and HR variables among the three study conditions (SLpre, SLpost and CRM) were also assessed.

Statistical analysis

All data analyses were performed using SAS version 9.1. Continuous variables are reported as means \pm standard deviations (SD) or (in adjusted models) as least square means \pm standar error

(SE). Analysis of variance (ANOVA) was performed to quantify the effect of study condition and treatment group on the outcomes accounting for other factors (age, sex, body mass index). Adjusted regression estimates were obtained by mixed models procedure of SAS (proc mixed) accounting for repeated measurements of blood pressure with a compound symmetry covariance structure [16]. As it was not necessary to model fixed and random effects simultaneously in our data, random effects were not specified. Analysis of covariance (ANCOVA) was performed to assess the effect of altitude level and treatment group on outcomes adjusting for the same covariates as in the ANOVA. Additionally baseline (SLpre) value was included as a covariate to reduce the error variance by accounting for individual differences in responses. For multiple post-hoc comparisons we used the algorithm proposed by Benjamini and Hochberg which controls the expected rate of false-positive results of all positive results (False Discovery Rate - FDR) [17]. Side effects score and Lake Louise score were compared between groups by means of Kruskal-Wallis nonparametric ANOVA. Rate of nondipping was compared between groups by means of generalized estimating equations [18]. An α level of 0.05 was used for all hypothesis tests.

Results

Three subjects (one in each group) were excluded from the analysis: two because of elevated ambulatory BP at baseline and one due to insufficient quality of ABPM recording. The remaining 24 subjects successfully completed the study. Their demographic characteristics are shown in Table 1. There were no significant differences between the groups in terms of age, gender, body mass index, baseline SpO₂ or degree of physical fitness quantified by maximal oxygen consumption at cardiopulmonary exercise test (VO₂max).

The values of BP and HR in the three groups obtained with conventional measurements and ABPM at all study conditions and adjusted for the major clinical variables (age, sex, BMI) are shown in Figure 1. Conventional BP or HR did not differ significantly among groups at baseline, while ambulatory SBP tended to be higher in the placebo group than in the nebivolol group ($p=0.07$, 0.06 and 0.04 , for 24 h, daytime and night-time SBP, respectively). Both beta blockers significantly reduced 24 h and daytime BP at sea level (with a minor influence on night-time BP), while no changes were seen in the placebo group. At high altitude 24 h BP increased in all groups (compared with SLpost) and this increase was mainly driven by a marked elevation in night-time BP, while daytime BP increased only in subjects on nebivolol (significant for SBP only). This translated into a decrease in nocturnal BP fall at high altitude compared with sea level values in all groups, less pronounced in the nebivolol group (Figure 2). Conventional BP followed a pattern similar to that of 24 h BP but the changes did not reach statistical significance (Figure 1).

At sea level the reductions in HR induced by the two beta-blockers were not significant. At high altitude HR increased to a similar extent in all groups, both during daytime and night-time (Figure 3).

To account for the reported baseline differences among groups, when performing between group comparisons at SLpost and CRM, the BP and HR variables were additionally adjusted for baseline (SLpre) values (Table 2). After such adjustment, at SLpost 24 h SBP/DBP values were lower by 10.0/7.1 mmHg with carvedilol than with placebo ($p=0.01$ and $p=0.07$, respectively), with smaller differences between nebivolol and placebo (8.3/3.2 mmHg, $p=0.07$ and $p=0.36$, respectively). These differences with placebo persisted at CRM both in the carvedilol group (9.4 mmHg, $p=0.01$ and 6.0 mmHg, $p=0.11$, for 24 h SBP and DBP, respectively) and, partly, in the nebivolol group (5.1 mmHg, $p=0.18$ and 1.7 mmHg, $p=0.59$). Similar patterns were seen for daytime SBP and DBP and again only the difference in daytime SBP between carvedilol and placebo reached statistical significance both at SLpost ($p=0.03$) and CRM ($p=0.04$). Nocturnal BP at SLpost tended to be lower in subjects taking beta-blockers, although the differences between groups never reached statistical significance (carvedilol vs. placebo: $p=0.10$, nebivolol vs. placebo: $p=0.13$). At CRM nocturnal BP values were almost identical in nebivolol and carvedilol groups and the nocturnal BP fall tended to be less reduced compared with SLpost in the nebivolol group compared with placebo and carvedilol groups (both NS). Consequently, the percentage of nondippers (i.e. subjects with SBP nocturnal fall < 10%) at CRM tended to be lower in nebivolol group (33%) compared with placebo (71 %, $p=0.065$) and carvedilol (62%, $p=0.220$). Conventional BP values were similar to the 24 hour ones in all groups but none of the differences was statistically significant. Conventional, 24 h and daytime HR tended to be lower in subjects on beta-blockers but again the differences were not significant.

Significant differences between groups were found in terms of drugs tolerability at high altitude. The side effects score was significantly higher for carvedilol than for placebo (median 8.0 vs. 2.0, $p=0.04$), while tolerability was intermediate in the nebivolol group (median 5.0, NS vs. other groups). At high altitude subjects' SpO₂ was lower compared to baseline in all groups but this reduction was more pronounced in subjects taking beta-blockers with the difference reaching statistical significance in the carvedilol group (Figure 4).

Discussion

The main findings of our study are that in healthy young or middle-aged subjects a relatively short (2-3 days) permanence at high altitude: 1) significantly increases ambulatory BP and HR and that 2) highly selective (nebivolol) and non-selective (carvedilol) vasodilating beta-

blockers significantly affect these changes in cardiovascular variables, with, however, several differences from one to another.

In our subjects high altitude related hypoxia induced an increase in 24 h HR and BP. Although ABPM is one of the most valuable methods to assess the changes in BP and HR over 24 hours [19], very limited data are available on the changes in ambulatory BP occurring at high altitude [20-23]. Our data show that, during relatively short (2-3 days) permanence, high altitude (4559 m) induced a significant increase in systolic and, to a lesser extent in diastolic 24 h BP. In line with one of the previous studies, this increase was mainly driven by night-time, while daytime BP increased, if anything, only modestly [20]. This led to a more flat BP profile at altitude, with a smaller degree of nocturnal BP fall than at sea level. We found no significant differences in conventional BP, which, together with the minor changes in BP seen at daytime, may explain why many previous studies failed to report any significant BP changes at high altitude [6]. Incidentally, the effect of high altitude on ambulatory BP but not on conventional BP further reinforces the usefulness of ABPM for assessing BP changes in specific experimental conditions.

The beta-blockers used in our study exerted an expected significant BP lowering effect at sea level. The increase in 24 h BP induced by the exposure to high altitude occurred regardless of whether the subjects were taking a beta-blocker or placebo. However, at high altitude carvedilol fully maintained the BP lowering effect achieved at sea level and thus 24 h BP remained significantly lower in subjects taking carvedilol than placebo. In contrast, at high altitude nebivolol lost some of the antihypertensive effect seen at sea level and thus at high altitude the 24 h BP values of the subjects under nebivolol were intermediate between the former two groups. It should be emphasised that the differences between the effects of carvedilol and nebivolol on 24 h BP at high altitude were due to their differential effects on day and night BP. In the nebivolol group there was a particularly marked increase in daytime BP, while night-time values were similar in the active treatment groups with a trend to be lower than in placebo group in both. Moreover, in spite of the fact that the drug was taken in the morning on a once-a-day basis (and thus farther from the night-time), in the nebivolol group the increase in night-time SBP at high altitude was tendentially less pronounced than in the other two groups. As a result, the proportion of subjects who shifted to a non-dipping pattern, was lower in nebivolol group compared with placebo and carvedilol groups. The possible of physiological nocturnal BP fall by nebivolol may be of particular interest, since night-time hours are typically associated with a worsening of the physiological alterations induced by high altitude, including periodic breathing and lower oxygen saturation. Our study was not designed to explore the mechanisms of the these differential effects of study drugs. They might have in part derived from the possible differences in sleep quality between groups (not evaluated in our study). However, we may speculate that the effects of nebivolol on night-time BP might be

related to its NO-releasing activity [24]. In fact, at high altitude NO plays a key role in counteracting pulmonary and systemic vasoconstriction. In subjects susceptible to severe mountain sickness its synthesis is decreased [25] and NO inhalations have been successfully used in the treatment of high altitude pulmonary oedema [26]. We believe that this possibility deserves to be further investigated on a larger scale and also in other populations and settings.

Heart rate was somewhat (although not significantly) reduced by beta-blockers at sea level, while treatment had no effect on the size of tachycardic response to high altitude hypoxia. The pattern of HR changes was virtually identical in both active treatment groups. This is an important finding considering that, at dosages used in our study, carvedilol might be more powerful than nebivolol in BP lowering (although no solid evidence from comparative studies is available in this regard). Similar HR changes observed in the two groups suggest that also the degree of beta1-blockade was similar and that the differences in BP responses were probably mainly driven by alpha1-adrenergic antagonism by carvedilol.

To our knowledge the evidence coming from interventional studies evaluating the impact of antihypertensive drugs on the cardiovascular changes occurring at high altitude is very limited. We only identified one study, which specifically focused on the effect of a beta-blocker on BP at high altitude [23]. In this study five subjects treated with placebo and six subjects treated with propranolol were brought to the altitude of 4300 m. In line with our results a significant increase in ambulatory BP was reported in both groups, BP at high altitude being significantly lower in subjects on propranolol [23].

A moderate increase in blood pressure at high altitude may be seen as an adaptative response to a decreased oxygen availability. Therefore the effects of any drug on BP in this condition should be viewed taking into account its possible impact on other physiological variables. In our study the major efficacy of carvedilol in counteracting the pressor response to high altitude, as compared to nebivolol, came at a cost of a worse tolerability (quantified by side effects score), and of a more pronounced reduction in exercise capacity, a feature of particular relevance in subjects performing physical exercise at high altitude (data reported previously, [27]). This was associated with a significantly lower oxygen saturation compared to subjects on placebo. These findings indicate that, when beta-blockers are to be used in physically active subjects in good overall health exposed to altitude, a compound such as nebivolol, which interferes less with high altitude-induced daytime BP increase, may be a safer choice than carvedilol. They are also at least partly in line with the observations made by Agostoni et al. [12,28] that carvedilol, as compared to the selective beta-blocker bisoprolol, may have unfavourable influence on the fluid reabsorption from pulmonary interstitium because of its beta2-adrenolytic activity, and that it may cause a reduction in

chemoreflex mediated ventilatory response to hypoxia. They also agree with the favourable data published on the good tolerability of nebivolol in hypertension treatment [29,30].

Our study, being performed in a particularly challenging setting, had some limitations. One, the number of subjects we could study was limited by the logistic factors related to the extreme conditions where data collection took place. Therefore, although statistical significance was reached for the main outcome measure, the study did not have sufficient power to formally demonstrate some of the tendencies observed in other variables. This was also likely due to the additional adjustment in between-group comparisons, necessary to account for the differences in baseline BP found between groups. Two, with the dosages used in the study we could not attain a pharmacologically complete blockade of beta-adrenergic receptors. These dosages were selected because they represent standard clinical targets and because of the ethical concerns related to the possibility that at higher dosages serious respiratory and cardiovascular side effects could occur at high altitude, including in particular an adverse impact on the physical capacity of volunteers necessary to reach the high altitude laboratory. Three, the accuracy of oscillometric devices used in the study for ABPM and conventional measurements could be affected in a condition of low barometric pressure. However, our group has very recently shown that the accuracy of an oscillometric BP measuring device was acceptable even at altitudes higher than in the present study [31]

Conclusions

Vasodilating beta-blockers may partly counteract the increases in BP and HR that occur at high altitude in healthy normotensive subjects, maintaining their effects observed at sea level, and resulting in lower ABP values at altitude as compared to placebo. At high altitude carvedilol was more potent than nebivolol in terms of BP lowering action, while nebivolol appeared to provide a better protection from the shift to a non-dipping BP profile. Nebivolol was also better tolerated than carvedilol at high altitude, in terms of adverse symptoms and exercise tolerance, while the use of both beta-blockers was associated with a lower oxygen saturation at high altitude.

These results are relevant also for patients with cardiovascular disease who are exposed to hypobaric hypoxia. Our data may provide a background for further research aimed at defining an optimal approach to the management of such patients during high altitude exposure.

3.2.2 Bibliografia

1. Hainsworth R, Drinkhill MJ. Cardiovascular adjustments for life at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007;158:204-11.

2. Mieske K, Flaherty G, O'Brien T. Journeys to high altitude – risks and recommendations for travelers with preexisting medical conditions. *J Travel Med.* 2010;17:48-62.
3. Duplain H, Vollenweider L, Delabays A, Nicod P, Bartsch P, Scherrer U. Augmented sympathetic activation during short-term hypoxia and high-altitude exposure in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 1999;99:1713–1718
4. Hansen J, Sander M. Sympathetic neural overactivity in healthy humans after prolonged exposure to hypobaric hypoxia. *J Physiol* 2003;546:921–929
5. Bärtsch P, Gibbs JS. Effect of altitude on the heart and the lungs. *Circulation.* 2007;116:2191-202.
6. Higgins JP, Tuttle T, Higgins JA. Altitude and the heart: is going high safe for your cardiac patient? *Am Heart J.* 2010;159:25-32.
7. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006; 24:2131–2141
8. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-1658.
9. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J et al.; SENIORS Investigators: Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26:215-225.
10. Manrique C, Giles TD, Ferdinand KC, Sowers JR. J Realities of newer beta-blockers for the management of hypertension. *Clin Hypertens (Greenwich).* 2009;11:369-75.
11. Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep.* 2007;9:269-77.
12. Agostoni P, Contini M, Cattadori G, Apostolo A, Sciomer S, Bussotti M et al. Lung function with carvedilol and bisoprolol in chronic heart failure: is beta selectivity relevant? *Eur J Heart Fail.* 2007;9:827-33.
13. Lombardo RM, Reina C, Abrignani MG, Rizzo PA, Braschi A, De Castro S. Effects of nebivolol versus carvedilol on left ventricular function in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2006;6:259-63.
14. The Lake Louise Consensus on the Definition and Quantification of Altitude Illness. In: Sutton JR, Coates G, Houston CS (Eds), *Hypoxia and Mountain Medicine.* Queen City Printers, Burlington, Vermont, 1992.
15. Fagard R, Brguljan J, Thijs L, Staessen J. Prediction of the actual awake and asleep blood pressures by various methods of 24 h pressure analysis. *J Hypertens.* 1996;14:557-63.
16. Napoli AM, Milzman DP, Damergis JA, Machan J. Physiologic affects of altitude on recreational climbers. *Am J Emer Med* 2009; 27:1081-1084
17. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate – a new and powerful approach to multiple testing. *JRSS B* 1995;57:289-300
18. Lee J, Herzog TA, Meade CD, Webb MW, Brandon TH. The use of GEE for analyzing longitudinal binomial data: A primer using data from a tobacco intervention. *Addictive Behaviors* 2007; 32: 187-193
19. Parati G, Bilò G, Mancina G. Prognostic and diagnostic value of ambulatory blood pressure monitoring. (Ch. 27) In: Oparil S, Weber MA. *Hypertension. Companion to Brenner & Rector's The Kidney.* Elsevier Saunders. Philadelphia 2005.
20. Barthélémy JC, Lacour JR, Roche F, Gosse P, Cristol C, Féasson L et al. Elevated nocturnal blood pressure assessed by ambulatory automatic monitoring during a stay at high altitude. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1995;70:258-62.
21. De Gaudemaris R, Jalbert M, Isnard E, Flores JL, Siché JP, Perdrix A et al. Role of ambulatory blood pressure measurement in the evaluation of the cardiovascular load in high altitude workers. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1991;84:1143-8.

22. Veglio M, Maule S, Cametti G, Cogo A, Lussiana L, Madrigale G, Pecchio O. The effects of exposure to moderate altitude on cardiovascular autonomic function in normal subjects. *Clin Auton Res.* 1999;9:123-7.
23. Wolfel EE, Selland MA, Mazzeo RS, Reeves JT. Systemic hypertension at 4300m is related to sympathoadrenal activity. *J Appl Physiol* 1994;76:1643-1650.
24. Gupta S, Wright HM. Nebivolol: a highly selective beta1-adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide. *Cardiovasc Ther* 2008;26:189–202
25. Busch T, Bärtsch P, Pappert D, Grünig E, Hildebrandt W, Elser H et al. Hypoxia decreases exhaled nitric oxide in mountaineers susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:368-73
26. Scherrer U, Vollenweider L, Delabays A, Savcic M, Eichenberger U, Kleger GR et al. Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med.* 1996;334:624-9
27. Valentini M, Revera M, Caldara G, Gregorini F, Bilo G, Savia G, Styczkiewicz K, Parati S, Branzi G, Faini A, Magri D, Agostoni P, Parati G. Effects of selective and non-selective betablockers on exercise performance under hypobaric hypoxia at high altitude. *J Hypertens* 2008;26(suppl. 1):S270
28. Agostoni P, Contini M, Magini A, Apostolo A, Cattadori G, Bussotti M et al. Carvedilol reduces exercise-induced hyperventilation: A benefit in normoxia and a problem with hypoxia. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:729-35.
29. Van Bortel LM, Bulpitt CJ, Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *Am J Hypertens.* 2005;18:1060–1066.
30. Ambrosioni E, Borghi C. Tolerability of nebivolol in head-to-head clinical trials versus other cardioselective β -blockers in the treatment of hypertension: a meta-analysis. *High Blood Pres Card Prev.* 2005;12:27-35
31. Parati G, Bilo G, Modesti PA, Agostoni P, Savia G, Caldara G et al. on behalf of HIGHCARE Team. Accuracy of different types of blood pressure measuring devices at high and very high altitude – evidence from the HIGHCARE 2008 project. *J Hypertens* 2009;27 (suppl. 4):S171

Table 1. Baseline characteristics of study participants (means \pm SD for continuous variables, n (%) for sex).

	All subjects (N=24)	Carvedilol (N=8)	Nebivolol (N=9)	Placebo (N=7)	p
Age (years)	36.4 \pm 12.8	35.5 \pm 11.5	32.6 \pm 10.0	42.3 \pm 16.5	0.32
Sex (M/F)	14/10 (58/42)	4/4 (50/50)	5/4 (56/44)	5/2 (71/28)	0.69
BMI (kg/m ²)	21.7 \pm 3.2	20.6 \pm 2.6	21.4 \pm 2.8	23.2 \pm 3.9	0.27
SpO ₂ (%)	98.8 \pm 0.8	99.0 \pm 0.9	98.4 \pm 0.8	98.0 \pm 0.9	0.39
VO ₂ max (ml/kg)	37.4 \pm 9.5	36.3 \pm 5.7	36.2 \pm 10.2	39.0 \pm 13.0	0.87

Table 2. Least square means \pm SE of ambulatory BP (mmHg) and HR (bpm) after the period of treatment at sea level (SLpost) and during exposure to high altitude (CRM) compared between the three study groups. Data adjusted for age, sex, body mass index (BMI) and baseline (SLpre) value of the dependent variable.

Variable		SLpost			CRM		
		placebo	nebivolol	carvedilol	placebo	nebivolol	carvedilol
Conventional	SBP	118.2 \pm 4.1	111.5 \pm 3.5	108.5 \pm 3.7	124.0 \pm 4.1	118.5 \pm 3.5	116.3 \pm 3.7
	DBP	75.6 \pm 2.9	68.2 \pm 2.5	69.1 \pm 2.6	80.1 \pm 2.9	73.7 \pm 2.5	76.1 \pm 2.6
	HR	66.8 \pm 4.3	56.5 \pm 3.8	56.8 \pm 4.0	75.9 \pm 4.3	71.5 \pm 3.8	68.0 \pm 4.0
24 h	SBP	118.0 \pm 2.4	110.7 \pm 2.1 *	108.0 \pm 2.1 °	125.8 \pm 2.2	120.7 \pm 2.1	116.4 \pm 2.1 °
	DBP	73.9 \pm 2.2	70.7 \pm 1.9	66.8 \pm 2.1 *	79.3 \pm 2.0	77.6 \pm 1.9	73.3 \pm 2.1
	HR	67.2 \pm 3.2	66.0 \pm 2.6	64.3 \pm 2.7	79.8 \pm 2.8	76.1 \pm 2.6	74.7 \pm 2.7
Day	SBP	125.4 \pm 3.1	116.7 \pm 2.8	113.0 \pm 2.8 °	128.0 \pm 2.8	125.6 \pm 2.8	117.6 \pm 2.8 °
	DBP	80.7 \pm 3.0	75.1 \pm 2.4	71.3 \pm 2.7	81.7 \pm 2.6	80.1 \pm 2.4	75.3 \pm 2.7
	HR	70.6 \pm 3.4	71.3 \pm 2.8	68.3 \pm 3.0	84.0 \pm 3.0	80.2 \pm 2.8	77.5 \pm 3.0
Night	SBP	104.2 \pm 2.9	101.0 \pm 2.4	96.2 \pm 2.3	118.1 \pm 2.6	111.5 \pm 2.4	111.0 \pm 2.3
	DBP	59.5 \pm 2.1	60.5 \pm 1.8	56.5 \pm 1.9	72.7 \pm 1.9	69.9 \pm 1.8	68.4 \pm 1.9
	HR	58.6 \pm 3.4	58.4 \pm 2.6	56.4 \pm 2.9	70.3 \pm 2.9	71.0 \pm 2.6	69.6 \pm 2.9
Nocturnal fall (% daytime)	SBP	16.0 \pm 3.0	14.0 \pm 2.3	15.4 \pm 2.6	7.4 \pm 2.6	11.4 \pm 2.3	5.9 \pm 2.6
	DBP	24.3 \pm 3.6	20.2 \pm 2.7	21.3 \pm 2.9	9.3 \pm 3.0	13.2 \pm 2.7	9.6 \pm 2.9

P values for differences between groups: ° - p<0.05 vs. placebo; * - p=0.07 vs. placebo; # - p<0.05 vs. nebivolol.

Figure legends:

Figure 1. Least square means \pm SE of conventional, 24 h, daytime and night-time blood pressure (BP, mmHg) in the three study groups. Data adjusted for age, sex and body mass index (BMI). Placebo group: †† - p<0.01 vs. SLpre; ‡‡ - p<0.01 vs. SLpost; Carvedilol group: * - p<0.05 vs. SLpre; ** - p<0.01 vs. SLpre; ° - p<0.05 vs. SLpost; °° - p<0.01 vs. SLpost; Nebivolol group: \$ - p<0.05 vs. SLpre; \$\$ - p<0.01 vs. SLpre; ## - p<0.01 vs. SLpost

Figure 2. Least square means \pm SE of nocturnal fall of systolic blood pressure (BP, mmHg) in the three study groups. Data adjusted for age, sex and body mass index (BMI). Placebo group: †† - p<0.01 vs. SLpre; ‡ - p<0.05 vs. SLpost; Carvedilol group: ** - p<0.01 vs. SLpre; °° - p<0.01 vs. SLpost; Nebivolol group: \$ - p<0.05 vs. SLpre

Figure 3. Least square means \pm SE of daytime and night-time HR (bpm) in the three study groups. Data adjusted for age, sex and body mass index (BMI). Placebo group: † - p<0.05 vs. SLpre; ‡ - p<0.05 vs. SLpost; ‡‡ - p<0.01 vs. SLpost; Carvedilol group: * - p<0.05 vs. SLpre; ° - p<0.05 vs. SLpost; °° - p<0.01 vs. SLpost; Nebivolol group: \$ - p<0.05 vs. SLpre; # - p<0.05 vs. SLpost; ## - p<0.01 vs. SLpost

Figure 4. Least square means \pm SE of blood oxygen saturation (SpO₂) in placebo, carvedilol and nebivolol group at sea level (SLpre and SLpost phase) and at altitude (CRM phase). Data adjusted for age, sex and body mass index (BMI). Placebo group: †† - p<0.01 vs. SLpre; ‡‡ - p<0.01 vs. SLpost; Carvedilol group: ** - p<0.01 vs. SLpre; °° - p<0.01 vs. SLpost; Nebivolol group: \$\$ - p<0.01 vs. SLpre; ## - p<0.01 vs. SLpost

Figure 1.

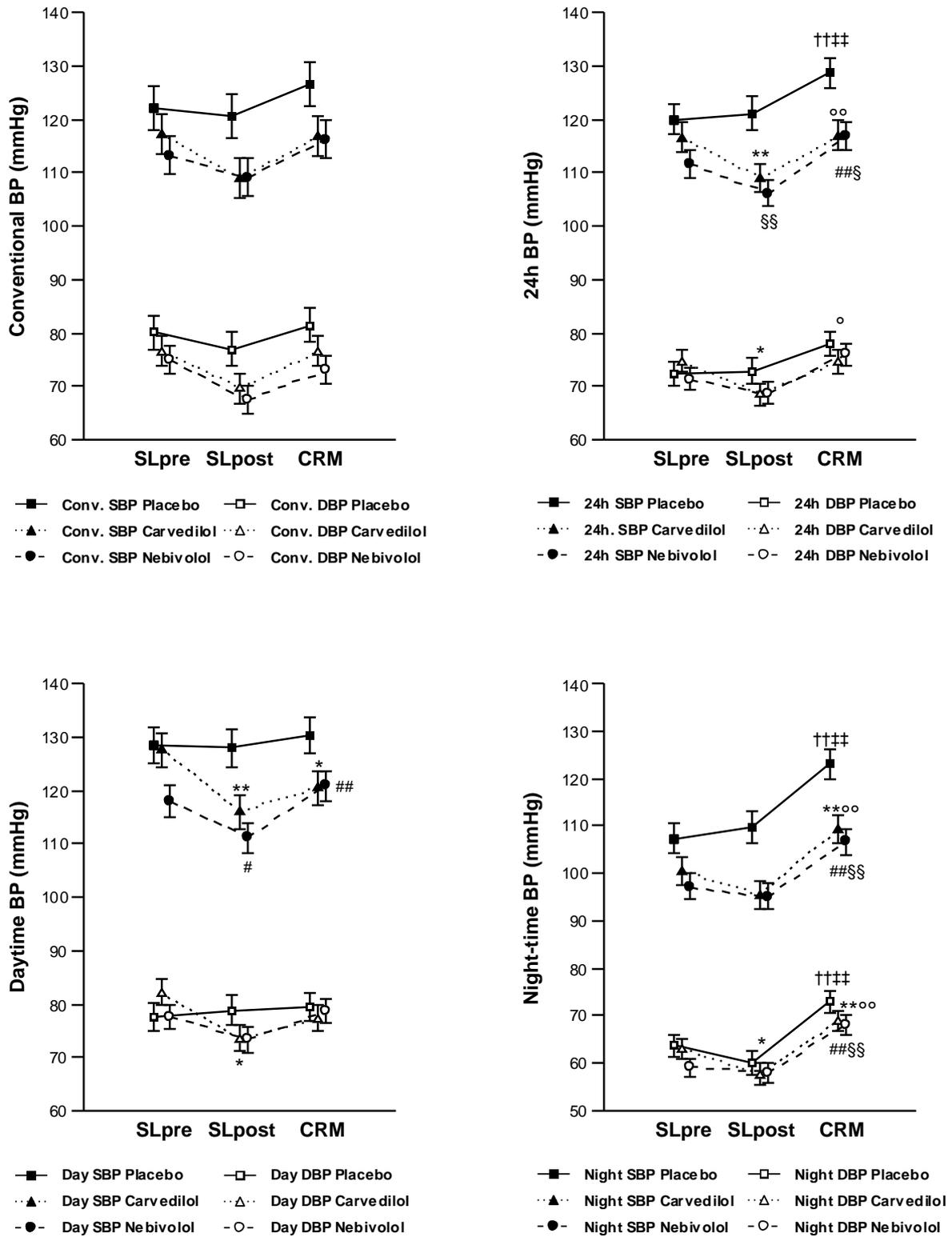


Figure 2.

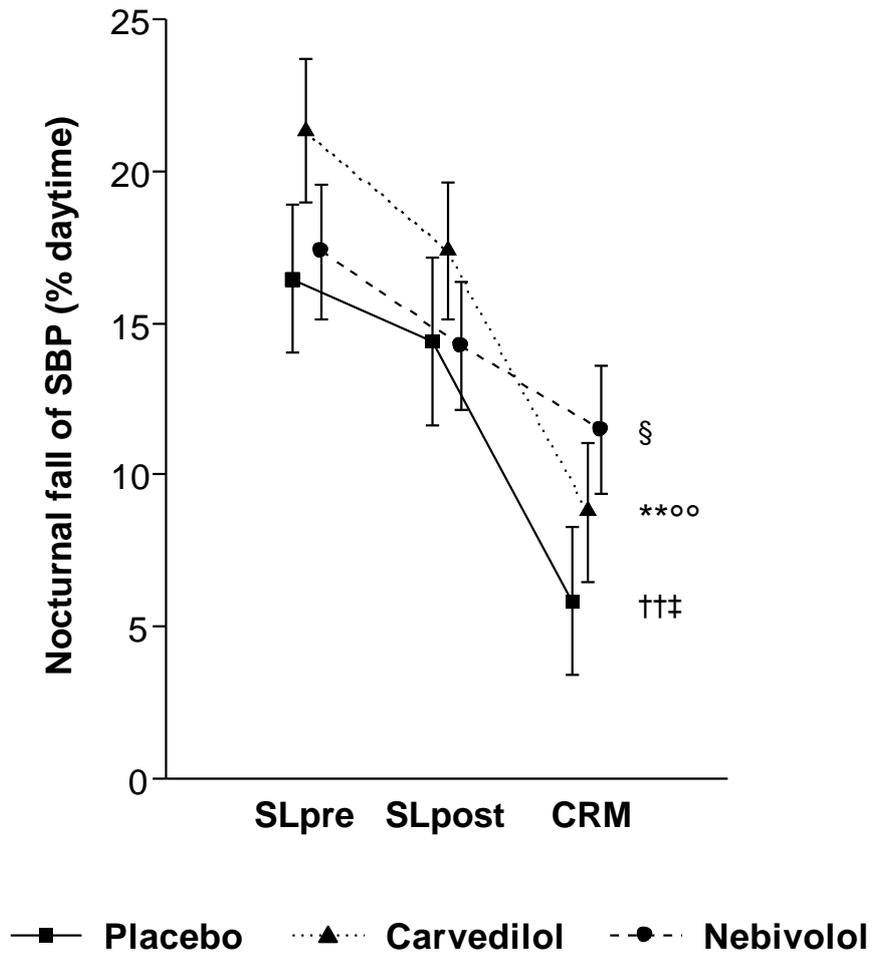
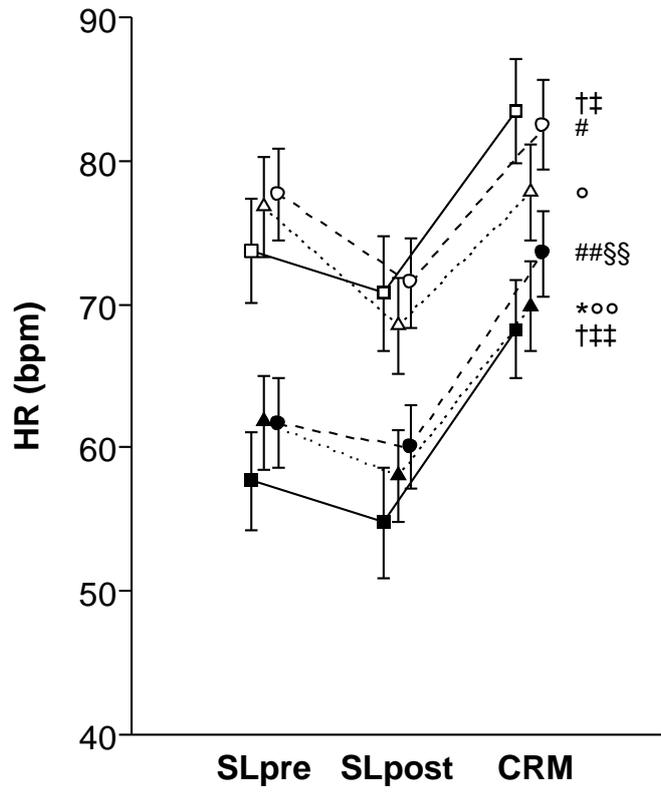
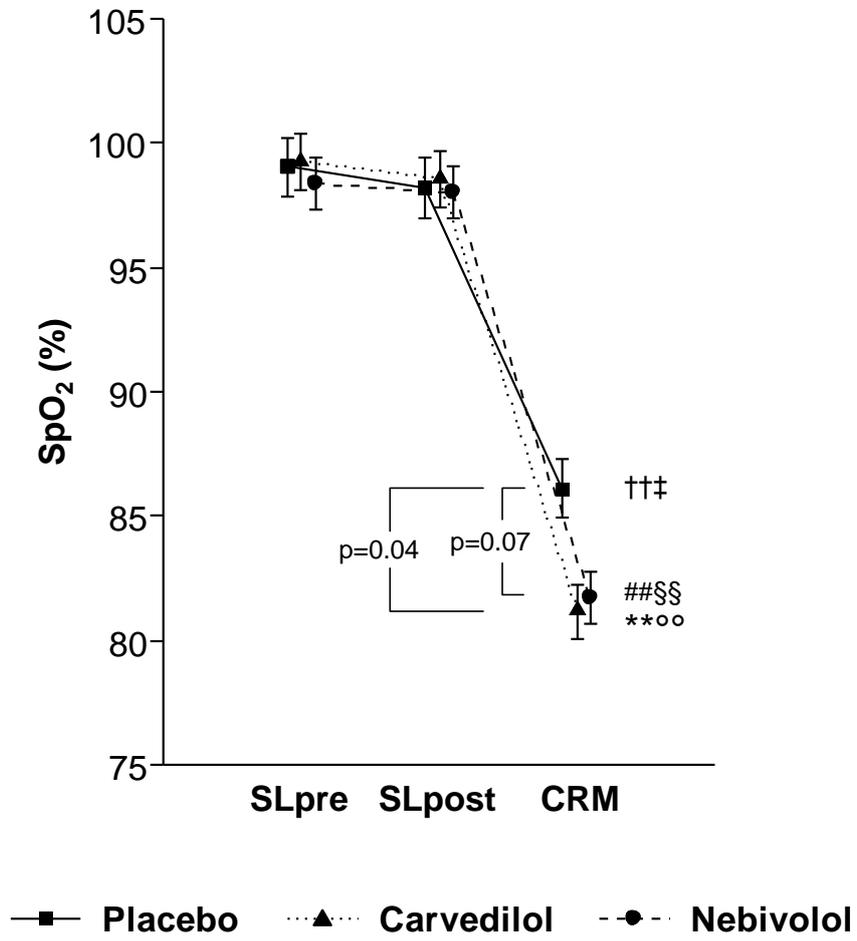


Figure 3.

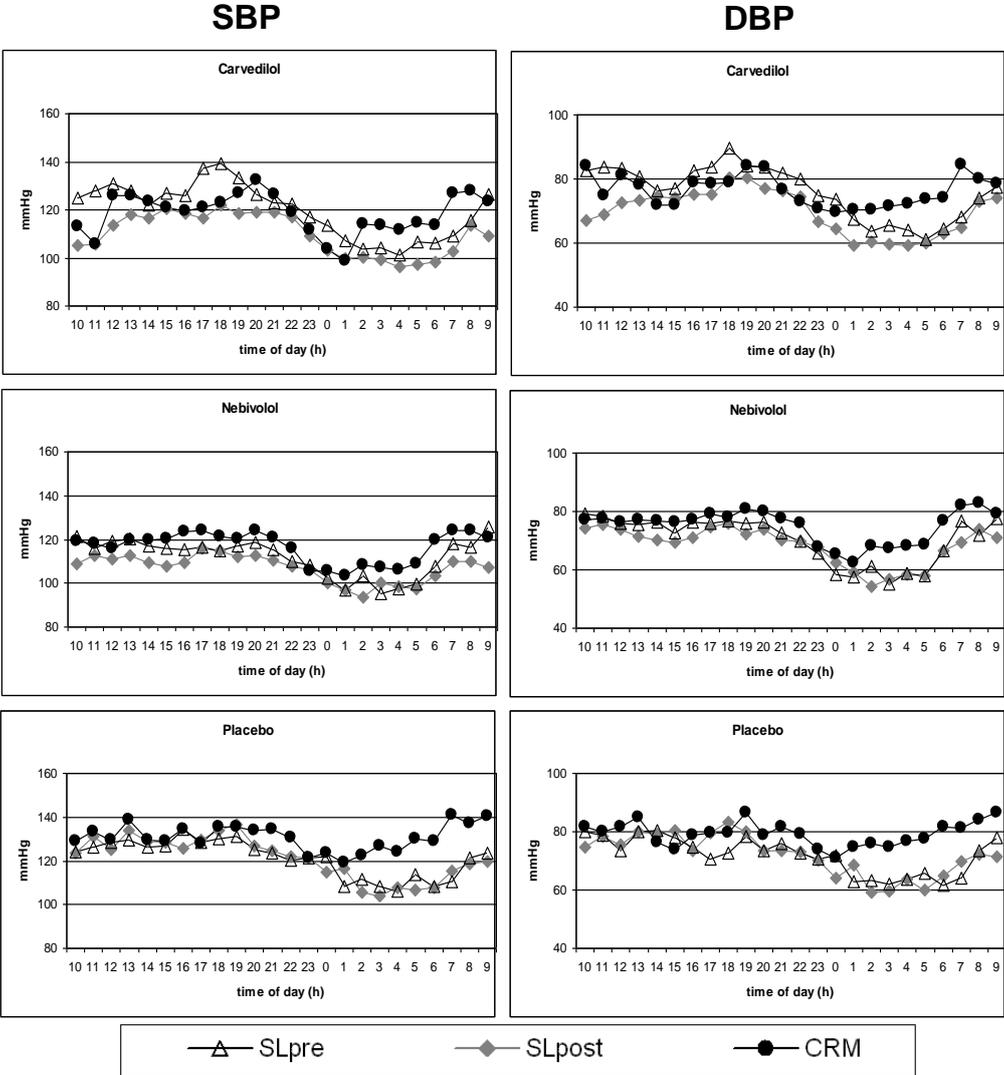


- Day HR Placebo
- Night HR Placebo
- △··· Day HR Carvedilol
- ▲··· Night HR Carvedilol
- Day HR Nebivolol
- Night HR Nebivolol

Figure 4.



Additional Figure. Twenty four hour profiles of systolic and diastolic BP in the three phases of the study in the three groups. Open triangles represent SLpre, grey rhombi represent SLpost and black circles represent CRM.



3.2.3 EFFECTS OF BETA-BLOCKADE ON EXERCISE PERFORMANCE AT HIGH ALTITUDE: A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL COMPARING THE EFFICACY OF NEBIVOLOL VERSUS CARVEDILOL IN HEALTHY SUBJECTS.

Mariaconsuelo Valentini^a,MD; Miriam Revera^a,MD; Grzegorz Bilo^a, MD, PhD; Gianluca Caldara^a, MD; Giulio Savia^b, MD; Katarzyna Styczkiewicz^c, MD, PhD; Sara Parati^a, MD; Francesca Gregorini^a, MS; Andrea Faini^a MS, PhD; Giovanna Branzi^a MD; Gabriella Malfatto^a, MD, PhD; Damiano Magri^d, MD; Piergiuseppe Agostoni^d, MD, PhD; Gianfranco Parati^{a,c} MD, FESC.

^a Dept. Cardiology, S. Luca Hospital, IRCCS, Istituto Auxologico Italiano; Milan, Italy; ^b Division of General Medicine, S. Giuseppe Hospital, IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Verbania, Italy; ^c I Department of Cardiology and Hypertension, Jagiellonian University, Krakow, Poland; ^d Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Department of Cardiovascular Sciences, University of Milano, Milan, Italy; ^e Dept. Clinical Medicine and Prevention, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy.

SUBMITTED

Abstract

Aims. Exposure to high altitude (HA) hypoxia decreases exercise performance in healthy subjects. Although β -blockers are known to affect exercise capacity in normoxia, no data are available comparing selective and non selective β -adrenergic blockade on exercise performance in healthy subjects acutely exposed to HA hypoxia. We compared the impact of nebivolol and carvedilol on exercise capacity in healthy subjects acutely exposed to HA hypoxia.

Methods. In this double-blind, placebo-controlled trial, 27 healthy untrained sea-level (SL) residents (15 males, age 38.3 ± 12.8 y) were randomized to placebo (n=9), carvedilol 25 mg b.i.d. (n=9), or nebivolol 5 mg o.d. (n=9). Primary endpoints were measures of exercise performance evaluated by cardiopulmonary exercise testing at sea level without treatment, and after at least 3 week treatment, both at SL and shortly after arrival at HA (4559m).

Results. HA hypoxia significantly decreased resting and peak oxygen saturation, peak workload, VO₂ and heart rate (HR) (P<0.01). Changes from SL (no treatment) differed among treatments: 1) peak VO₂ was better preserved with nebivolol (-22.5%) than with carvedilol (-37.6%) (P<0.01); 2) peak HR decreased with carvedilol (-43.9 ± 11.9 beats/min) more than with nebivolol (-24.8 ± 13.6 beats/min) (P <0.05); 3) peak minute ventilation (VE) decreased with carvedilol (-9.3%) and increased with nebivolol (+15.2%) (P=0.053). Only peak VE changes independently predicted changes in peak VO₂ at multivariate analysis (R = 0.62, P< 0.01).

Conclusions. Exercise performance is better preserved with nebivolol than with carvedilol under acute exposure to HA hypoxia in healthy subjects.

Introduction

In a normoxic environment, treatment with β -blockers, either non-selective (such as propranolol¹) or selective (such as bisoprolol² and metoprolol³) is known to decrease exercise capacity in healthy subjects. This is chiefly achieved by a reduction in peak heart rate (HR) and cardiac output (CO)^{1,2} and in locomotor blood flow,³ being both CO and blood flow to the exercising muscles the main determinants of peak oxygen consumption (VO_2) in normoxia.⁴ β -blockers may also impair exercise performance by affecting ventilation control, mitochondrial function and lung gas diffusion. Although early data report no discernible changes of ventilatory control during exercise in subjects receiving propranolol,⁵ recent ones suggest that either β_1 -selective² or non selective β -blockade⁶ is associated with a decreased ventilatory response to exercise at any level of VO_2 and CO_2 production (VCO_2). Moreover, as the skeletal muscle predominantly expresses β_2 -adrenoreceptors (which mediate the mitochondrial activity in the exercising muscle), non selective β -blockers may impair exercise capacity also by attenuating mitochondrial adaptation to exercise.⁷ Finally, β -blockers, especially non selective ones, may, at least in case of lung fluid increase, affect exercise performance also by impairing alveolar-capillary membrane diffusion: in fact, over 90% of lung β -adrenoreceptors belong to the β_2 type and are expressed on the alveolar surface, whereas only 10% belong to β_1 type and are expressed on the airways.⁸

Acute exposure to high altitude (HA) hypoxia increases minute ventilation (VE) and pulmonary artery pressure. Moreover, it decreases peak exercise VO_2 , CO, and HR. Such decrease is proportional to the decrease of inspired O_2 pressure and arterial O_2 content.^{9,10}

To our knowledge, the effects of β -adrenoreceptor inhibition on hypoxic exercise was addressed in healthy subjects in very few investigations in which non selective β -adrenoreceptor blockade was achieved by means of propranolol only.¹¹⁻¹³ Such studies report that acute exposure to hypoxia decreases exercise performance and that β -sympathetic inhibition by this compound does not further impair maximal O_2 uptake despite significantly decreasing peak HR and CO. Taken all together, these studies suggest that, unlike with normoxic exercise, peak HR and peak CO play a minor if any role in preserving exercise performance at HA. Thus other factors, such as changes in ventilation control, mitochondrial function, lung gas diffusion and the consequent levels of blood oxygen saturation, might be involved in determining functional capacity during hypoxic exercise at HA. These observations, however, are based on the results obtained by the administration of the first generation non selective beta blocker propranolol, only. To our knowledge, no studies have compared the effects of vasodilatory β -blockers, characterized by different cardioselectivity and ancillary properties, on cardiorespiratory responses to HA hypoxic exercise in healthy subjects. In fact, the available evidence comparing the effects of third generation vasodilatory β -adrenergic receptor blockers^{14,15} like

carvedilol and nebivolol on cardiorespiratory responses to exercise is limited to patients treated with these drugs for chronic heart failure.¹⁶ The primary objective of this study was thus to compare, in healthy subjects, the effects of two vasodilatory β -blockers like carvedilol (non selective) and nebivolol (highly β 1-selective) on cardiorespiratory responses to exercise performed under conditions of HA hypoxia.

Methods.

Study Subjects. Out of 35 screened, 27 adult, non smoking healthy volunteers taking no medications were recruited by advertisement (15 males, 12 females, mean age 39.1 ± 12.7 , range 26-62 years, body weight 66.4 ± 13.3 Kg, BMI 22.0 ± 3.3 Kg/m²). They were all SL residents not engaged in regular endurance exercise training (Fig.1).

Study design. On enrollment, at SL, subjects underwent general laboratory investigations, Doppler heart ultrasound and cardiopulmonary exercise test (CPET), the latter performed for safety and familiarization with the procedure. Subjects were then double-blindly and randomly assigned to placebo (n =9, one tablet b.i.d.), carvedilol (n=9, one 25mg tablet b.i.d.), or nebivolol (n=9; one 5 mg tablet in the morning, one placebo tablet in the evening). Drugs were taken for 3 weeks before and throughout HA exposure. Three additional CPETs, each one preceded by systolic pulmonary artery pressure (PAPs) measurements by echo-Doppler, were performed: under no treatment at SL (CPET 1), under treatment at SL (CPET 2) and under treatment within the first two days of HA exposure (CPET 3). As previously described,^{17,18} all subjects ascended in less than 30 hours to the Regina Margherita hut (Monte Rosa, altitude 4559 m), where they did not perform any relevant physical activity before CPET 3.

Study Outcomes. Primary endpoint was change in peak exercise VO_2 observed between SL under no treatment (CPET 1) and HA exposure under treatment (CPET 3). Additional endpoints were: the changes, between the same conditions, in peak exercise VE; the absolute peak values of VO_2 , VE, HR and SpO_2 , achieved in the various study conditions; PAPs values and LLS at HA.

Cardiopulmonary exercise test. All CPETs were performed using the same cyclo-ergometer (Ergometrics 100, Ergoline, Bitz, Germany) and metabolic cart (Oxycon Mobile software v. 4.6, VIASYS Healthcare GmbH, Wurzburg, Germany). The exercise protocol included 10 minutes of monitored sitting rest, followed by 3 minutes of unloaded pedalling and by 30 W load increments every 2 minutes up to exhaustion. Breath-by-breath ventilation, respiratory gases, one-lead ECG and pulse oxymetry (SpO_2) were recorded throughout each test. Arterial blood pressure (BP) was measured by a mercury sphygmomanometer in duplicate at the end of the resting phase, at the end of each 30 W step, and at peak exercise.

CPETs were blindly and independently evaluated by two expert readers (D.M., P.A.). The anaerobic threshold was identified by the standard technique.¹⁹ VE/VCO₂ slope was calculated as the slope of the linear relationship between VE and VCO₂ measured up to the respiratory compensation point. The experimental protocol was approved by the Ethics Committee of the Istituto Auxologico Italiano. All subjects signed a written informed consent.

Echocardiographic and Doppler study. All echographic–Doppler examinations were performed by the same operators (M.R., G.B.) using a portable device (Vivid I, GE Ultrasound) according to current guidelines.²⁰

Lake Louise Score. The severity of acute mountain sickness was quantified by the Lake Louise score (LLS).²¹

Statistical analysis

Normally distributed variables are reported as means \pm SD. For all parameters during CPET, mean values were computed over 20 seconds. Differences among groups, changes over time within each group (time effect), and any interaction (differing trends over time among groups), were assessed by two-way repeated measures ANOVA. Post-hoc analysis was performed with paired Student's t-test with Bonferroni correction for within groups comparisons; unpaired Student's t-test with Bonferroni correction was performed for between groups comparisons. Spearman correlations were used to assess the relationship between peak VO₂ and other variables at altitude. Independent predictors of peak VO₂ were evaluated by multivariate regression analysis including all variables found to be statistically significant at univariate analysis. Data management and analysis was performed with SPSS version 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). A *P* level of < 0.05 was considered statistically significant.

Given the lack of previous data comparing the effects of non selective and selective β adrenergic blockers on cardiorespiratory responses to exercise in hypoxia, calculation of sample size was made by means of an “educated guess” of the clinically relevant difference between treatments in changes of peak VO₂ from baseline sea level to altitude hypoxia (i.e. 5 ± 3 ml/Kg/min). With a two sided 5% significance level, a power of 90%, and equal sized groups, the requested sample size was 8.6 subjects per group. Such a size was also compatible with the demanding conditions of our study at HA.

Results

All subjects took the target doses of the investigational drugs over the entire duration of the study. CPETs and PAPs measurements were considered of satisfactory quality in all but two female subjects randomized to placebo, who were therefore excluded from data analysis. CPET 2 in two other subjects (one male randomized to carvedilol, one female to nebivolol) was not performed because of incident medical problems unrelated to the study (Fig 1). No difference at baseline was observed

among treatment groups with respect to gender distribution, age, BP, HR and anthropometric data as well as PAPs in subjects included in the final analysis. Table 1 summarizes peak CPET data of subjects performing all three tests.

CPET 1 (no treatment, SL). All subjects performed a maximal or near maximal exercise as inferred by peak respiratory exchange ratio (RER), with results in the normal range and with no differences among treatment groups.

CPET 2 (on treatment, SL). None of the treatments at SL had any effect on resting and peak VO_2 (Figure 2A), VE (Figure 3A, upper panel), respiratory rate (RR) (Figure 3A, middle panel), SpO_2 (Figure 3A, lower panel), peak workload and peak O_2 pulse (Table 1). Both β -blockers induced a comparable reduction in resting HR (from 79.3 ± 10.8 to 67.9 ± 8.7 bpm for carvedilol, $P < 0.01$; from 82.8 ± 12.1 to 67.5 ± 12.9 bpm for nebivolol, $P < 0.01$), (changes from CPET1 in Figure 4A, upper panel). They also similarly decreased peak HR (from 173.4 ± 17.4 to 149.0 ± 17.3 bpm for carvedilol, $P < 0.001$; from 180.4 ± 9.3 to 166.8 ± 11.4 bpm for nebivolol, $P < 0.05$) (Figure 4A, lower panel). There was no significant difference between carvedilol and nebivolol in HR peak as well as in HR reserve (peak exercise- resting HR) at SL. Treatment at SL decreased resting systolic (S) BP in the carvedilol group (from 117.9 ± 11.0 to 108.9 ± 10.5 mmHg, $P < 0.05$) and resting diastolic (D) BP in the nebivolol group (from 75.9 ± 7.1 to 68.1 ± 8.0 mmHg, $P = 0.01$). Both SBP and DBP at peak of exercise were not affected by any of the treatments.

Mean PAPs values did not differ among groups (20.6 ± 2.8 , 16.8 ± 2.9 and 19.1 ± 3.9 mmHg for placebo, carvedilol and nebivolol, respectively).

CPET 3 (on treatment, HA). Compared to CPET 1, exposure to hypoxia decreased resting SpO_2 (from 98.3 ± 0.8 to 87.3 ± 2.6 % for placebo, from 98.4 ± 0.7 to 84.4 ± 4.4 % for carvedilol, and from 98.9 ± 0.8 to 84.8 ± 2.7 % for nebivolol), and peak exercise workload (Tab 1) ($P < 0.001$ for all), with no difference among treatments. In all groups peak VO_2 significantly decreased, compared to both CPET 1 and 2 ($P < 0.01$). Reductions in peak VO_2 between CPET 1 and 3 differed among treatments (ANOVA, $P < 0.05$), being lower with nebivolol ($-22.5 \pm 8.0\%$) than with carvedilol ($-37.6 \pm 8.2\%$), ($P < 0.01$ for percent changes, $P < 0.05$ for absolute changes, Figure 2B). The change with placebo was $-32.7 \pm 11.0\%$. Resting VE similarly changed at HA in all groups between CPET 1 and 3 (from 12.7 ± 3.0 to 14.7 ± 5.0 L/min with placebo; from 12.8 ± 5.1 to 13.5 ± 2.8 L/min with carvedilol; from 13.7 ± 2.1 to 13.7 ± 2.7 L/min with nebivolol). Unlike resting VE, peak VE changes between CPET 1 and CPET 3 differed among treatments ($P < 0.05$), being reduced (-9.3 ± 13.3 %) with carvedilol, and increased ($+15.2 \pm 17.1$ %) with nebivolol ($P = 0.05$). No difference in peak VE changes was observed between placebo (0.7 ± 20.2 %) and any of the β -blockers (Figure 3B, upper panel). Resting RR at HA increased only in the placebo group ($P < 0.01$ vs CPET1, $P = 0.01$ vs CPET2). Peak RR increased at HA only with nebivolol ($P < 0.01$ vs CPET 1) being such change marginally greater than with carvedilol ($P = 0.07$) (Figure 3B, middle panel). Peak SpO_2 significantly decreased in CPET 3 compared to CPET 1 and 2 in all groups, although such decrease tended to be more pronounced with carvedilol compared to

placebo ($P=0.05$). Changes in peak SpO₂ between CPET 1 and 3 differed among treatments ($P<0.05$), being more pronounced with carvedilol ($-22.2\pm 3.7\%$) than with placebo ($-17.6\pm 1.9\%$, $P<0.05$). In the nebivolol group it was $-21.2\pm 3.5\%$ (Figure 3B, lower panel).

The reduction in resting HR observed at SL with carvedilol persisted at HA, while it was less pronounced with nebivolol ($P<0.01$ CPET2 vs CPET3). The difference between carvedilol and nebivolol in HR reserve at HA was not statistically significant being 64.0 ± 14.5 bpm for placebo, 55.0 ± 12.4 bpm for carvedilol and 71.7 ± 16.0 bpm for nebivolol. Changes in peak R between CPET 1 and 3 differed among treatments ($P<0.01$), being significantly higher with carvedilol (-43.9 ± 11.9 beats/min) than with both nebivolol (-24.8 ± 13.6 beats/min) ($P <0.05$) and placebo (-18.9 ± 14.9 beats/min) ($P<0.01$). No difference was observed between placebo and nebivolol (Figure 4B, lower panel).

Resting SBP, decreased with carvedilol at SL and did not further change at HA (from 108.9 ± 10.5 to 111.2 ± 7.6 mmHg). Peak SBP, unaffected by carvedilol at SL, decreased at HA ($P<0.01$ vs both CPET 1 and CPET2) being such decrease larger than with placebo ($P<0.05$). In the nebivolol and in the placebo group both baseline and peak SBP did not change at HA.

VE/VCO₂ slope as well as VE/VO₂ ratio at the anaerobic threshold (Table 2) increased at HA ($P<0.001$) with no treatment effect as a result of an increase in ventilation.

The decrease in peak VO₂ observed at HA correlated in univariate analysis with the decrease in peak VE ($r=0.60$, $P<0.01$), peak RR ($r=0.51$, $P<0.01$) and peak HR ($r= 0.52$, $P<0.01$) and with the increase in peak O₂ pulse ($r= - 0.62$, $P=0.001$). At multivariate regression analysis, the variation in peak VE (standardized beta = 0.619, $P= 0.001$) was the only independent predictor of changes in peak VO₂ observed from CPET 1 to CPET 3.

Mean PAPs increased at HA ($P< 0.01$) with no difference among groups (29.7 ± 4.2 for placebo, 27.4 ± 4.6 mmHg for carvedilol, and 29.3 ± 4.6 mmHg for nebivolol).

The LLS was equally low in all groups, being 1.6 ± 1.81 on placebo, 3.6 ± 1.81 on carvedilol, and 2.7 ± 2.06 on nebivolol, with a non significant tendency to be worse in subjects randomized to beta blockade.

Discussion

Under acute exposure to HA hypoxia exercise performance is better preserved with nebivolol than with carvedilol, despite similarly increased PAPs and comparable Lake Louise score. This represents novel information, our study being the first to compare the effects of different vasodilatory β -blockers on cardiopulmonary exercise testing at an altitude above 4500 m in healthy subjects.

Several studies have demonstrated that exposure to altitude hypoxia decreases peak VO₂ proportionally to the decrease of inspired O₂ pressure and arterial O₂ content.⁹⁻¹³ Acute exposure to altitude hypoxia stimulates the sympathetic nervous system which, in turn, elicits an increase in resting BP, HR²², and CO^{23,24} and in pulmonary vascular resistances.²⁵ Most^{26,11} but not all of the studies²⁷

reported also a decrease in peak exercise HR and a decrease in peak CO.¹¹ Although tachycardia has been hypothesized as an important mechanism to preserve peak VO_2 at HA as in normoxic environment,¹² some studies have demonstrated that maximal HR and CO are not the main determinants of peak VO_2 at high altitude.^{12,28,11} In a few investigations peak VO_2 decreased in healthy subjects exercising in hypoxia but such change was not affected by non selective β -adrenergic blockade with propranolol¹¹⁻¹³ despite a significant decrease in peak HR and CO. These results suggest that other factors, such as changes in ventilation control, peripheral blood flow, mitochondrial function, lung gas diffusion and the consequent levels of blood oxygen saturation, affecting O_2 delivery and O_2 availability at the tissue level, might be involved in determining peak VO_2 during hypoxic exercise at HA.^{28,29}

The results of our study support this suggestion. Since at high altitude muscle metabolism is even more dependent on O_2 availability than at sea level, exercise capacity might have been affected by the amount of O_2 made available to the mitochondria.^{29,30} The greater the VE during exercise, the greater the oxygen flow to the mitochondria and the VO_2 . When VE becomes unable to maintain arterial HbO_2 saturation, reducing O_2 flow to the mitochondria, subjects have to stop exercising. Indeed, at multivariate analysis, the reduction in peak VO_2 at HA was independently predicted only by changes in peak VE. Furthermore, despite comparable resting VE among groups in the three testing conditions, in the treatment group with best preserved exercise capacity under hypoxia the best exercise VE was observed. Finally, as the skeletal muscle predominantly expresses β_2 -adrenoreceptors and as such receptors mediate both the mitochondrial biogenesis and activity triggered by exercise, a non selective β -blocker like carvedilol may have affected exercise capacity also by attenuating such mitochondrial adaptations.⁷

Exercise ventilatory inefficiency, reflected by an increased VE/VCO_2 slope, is a typical manifestation of heart failure (HF), carrying prognostic value³² independently from VO_2 , i.e., from CO reduction. Several interventions, including β -blockade, may improve the VE/VCO_2 slope in HF patients, in parallel with clinical benefits,^{33,34} although increases in maximal exercise performance and VO_2 are not constantly demonstrated. It has been suggested that the beneficial effect of β -blockade may also depend on an improvement in ventilatory efficiency during exercise,^{36,37} although a specific comparison between the effects of different β -blockers in this regard is not available. However, whereas a decrease of exercise-induced hyperventilation can be beneficial in normoxia, it may be counterproductive when exercising in hypoxia.^{6,29} Although at HA we observed a similar increase in ventilatory inefficiency among treatments, nebivolol-treated subjects showed a better preserved exercise performance (higher peak VO_2), which was associated to higher peak VE.

Our data also show, however, that carvedilol administration at HA was associated with a greater decrease in peak HR compared to both nebivolol and placebo. In univariate analysis, the higher peak VO_2 observed with nebivolol than with carvedilol was associated with higher peak HR during exercise under HA hypoxia, the relation between peak VO_2 and peak HR being however no longer significant

at multivariate analysis. This emphasizes importance of the observed association in subjects receiving nebivolol between better exercise performance and achievement of a higher peak exercise VE. Moreover, the differences in exercise performance among groups were neither related to differences in mountain sickness symptoms nor to differences in PAPs. It remains to be determined, however, whether a lower CO at peak of exercise, as inferable from a lower peak HR, might be the cause of a lower VE, being ventilation during exercise flow dependent.²

Due to the unique experimental setting, the results of our study may not apply to conditions characterized by longer HA permanence. Experiments were performed in a laboratory inside Capanna Regina Margherita at controlled temperature, a condition not fully representative of outfield at HA, where low temperatures, dry air and UV exposure may further influence exercise capacity. Moreover, even if we used standard doses of both β -blockers, we did not individually titrate drug doses so that the degree of β -adrenergic receptor blockade might have been different in each subject.

In conclusion, our observations show that functional differences during exercise occur under conditions of HA hypoxemia in healthy subjects treated with carvedilol as compared to nebivolol. Our data might also be clinically relevant in selecting the type of β -blocker to be used in cardiac patients, especially if travelling to altitude. Based on our data, nebivolol may be preferred to carvedilol whenever hyobaric hypoxia exposure is expected as during commercial flights and occasional HA travelling.³⁸ This suggestion may also apply at SL, in case of significant lung diffusion impairment^{37,38} secondary to interstitial edema, when preserving β -1 mediated alveolar fluid clearance is crucially important³⁸.

Reference List

1. Gullestad L, Hallen J, Medbø JI, Grønnerød O, Holme I, Sejersted OM. The effect of acute vs chronic treatment with beta-adrenoceptor blockade on exercise performance, haemodynamic and metabolic parameters in healthy men and women. *Br J Clin Pharmacol* 1996;**41**:57-67.
2. Beloka S, Gujik M, Deboeck G, Niset G, Ciarka A, Argacha JF, Adamopoulos D, Van de Borne P, Naeije R. Beta-adrenergic blockade and metabo-chemoreflex contributions to exercise capacity. *Med Sci Sports Exerc* 2008;**40**:1932-1938.
3. Pawelczyk JA, Hanel B, Pawelczyk RA, Warberg J, Secher NH. Leg vasoconstriction during dynamic exercise with reduced cardiac output. *J Appl Physiol* 1992;**73**:1838-1846.
4. Saltin B, Calbet JA. Point: In health and in normoxic environment, VO₂ max is limited primarily by cardiac output and locomotor blood flow. *J Appl Physiol* 2006;**100**:744-748.
5. Petersen ES, Whipp BJ, Davis JA, Huntsman DJ, Brown HV, Wasserman K. Effects of beta-adrenergic blockade on ventilation and gas exchange during exercise in humans. *J Appl Physiol* 1983;**54**:1306-1313.
6. Agostoni P, Contini M, Magini A, Apostolo A, Cattadori G, Bussotti M, Veglia F, Andreini D, Palermo P. Carvedilol reduces exercise-induced hyperventilation: A benefit in normoxia and a problem with hypoxia. *Eur J Heart Fail* 2006;**8**:729-735.
7. Robinson MM, Hamilton KL, Miller BF. The interactions of some commonly consumed drugs with mitochondrial adaptations to exercise. *J Appl Physiol* 2009;**107**:8-16.
8. Agostoni P, Palermo P, Contini M. Respiratory effects of beta-blocker therapy in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;**23**:377-384.
9. Mollard P, Woorons X, Letournel M, Lamberto C, Favret F, Pichon A, Beaudry M, Richalet JP. Determinant factors of the decrease in aerobic performance in moderate acute hypoxia in women endurance athletes. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;**159**:178-186.
10. Lawler J, Powers SK, Thompson D. Linear relationship between VO₂max and VO₂max decrement during exposure to acute hypoxia. *J Appl Physiol* 1988;**64**:1486-1492.
11. Hopkins SR, Bogaard HJ, Niizeki K, Yamaya Y, Ziegler MG, Wagner PD. Beta-adrenergic or parasympathetic inhibition, heart rate and cardiac output during normoxic and acute hypoxic exercise in humans. *J Physiol* 2003;**550**:605-616.
12. Moore LG, Cymerman A, Huang SY, McCullough RE, McCullough RG, Rock PB, Young A, Young PM, Bloedow D, Weil JV, Reeves JT. Propranolol does not impair exercise oxygen uptake in normal men at high altitude. *J Appl Physiol* 1986;**61**:1935-1941.
13. Wolfel EE, Selland MA, Cymerman A, Brooks GA, Butterfield GE, Mazzeo RS, Grover RF, Reeves JT. O₂ extraction maintains O₂ uptake during submaximal exercise with betaadrenergic blockade at 4,300 m. *J Appl Physiol* 1998;**85**:1092-1102.

14. Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep* 2007;**9**:269-277.
15. Münzel T, Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**:1491-1499.
16. Patrianakos AP, Parthenakis FI, Mavrakis HE, Diakakis GF, Chlouverakis GI, Vardas PE. Comparative efficacy of nebivolol versus carvedilol on left ventricular function and exercise capacity in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. A 12-month study. *Am Heart J* 2005;**150**:985.e9-985.e18.
17. Modesti PA, Vanni S, Morabito M, Modesti A, Marchetta M, Gamberi T, Sofi F, Savia G, Mancina G, Gensini GF, Parati G. Role of endothelin-1 in exposure to high altitude: Acute Mountain Sickness and Endothelin-1 (ACME-1) study. *Circulation* 2006;**114**:1410-1416.
18. Agostoni P, Caldara G, Bussotti M, Revera M, Valentini M, Gregorini F, Faini A, Lombardi C, Bilo G, Giuliano A, Veglia F, Savia G, Modesti PA, Mancina G, Parati G on behalf of the HIGHCARE Investigators. Continuous positive airway pressure increases haemoglobin O₂ saturation after acute but not prolonged altitude exposure. *Eur Heart J* 2010;**31**:457-463.
19. Wasserman K. Breathing during exercise. *N Engl J Med* 1978; **298**:780-785.
20. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;**7**:79-108.
21. Roach RC, Bärtsch P, Hackett PH, et al. The Lake Louise AMS Scoring Consensus Committee. *The Lake Louise acute mountain sickness scoring system*. In: Sutton JR, Houtson CS, Coates G, eds. Hypoxia and Molecular Medicine. Burlington, VT: Queen City Printers; 1993:272-274.
22. Bernardi L, Passino C, Spadacini G, Calciati A, Robergs R, Greene R, Martignoni E, Anand I, Appenzeller O. Cardiovascular autonomic modulation and activity of carotid baroreceptors at altitude. *Clin Sci (Lond)* 1998;**95**:565-573.
23. Vogel JA, Harris CW. Cardiopulmonary responses of resting man during early exposure to high altitude. *J Appl Physiol* 1967;**22**:1124-1128.
24. Vogel JA, Hansen JE, Harris CW. Cardiovascular responses in man during exhaustive work at sea level and high altitude. *J Appl Physiol* 1967;**23**:531-539.
25. Bartsch P, Gibbs JS. Effect of altitude on the heart and the lungs. *Circulation* 2007;**116**:2191-2202.
26. Calbet JA, Boushel R, Rådegran G, Sønndergaard H, Wagner PD, Saltin B. Determinants of maximal oxygen uptake in severe acute hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;**284**:R291-R303.
27. Stenberg J, Ekblom B, Messin R. Hemodynamic response to work at simulated altitude, 4,000 m. *J Appl Physiol* 1966;**21**:1589-1594.
28. Mollard P, Woorons X, Letournel M, Cornolo J, Lamberto C, Beaudry M, Richalet JP. Role of maximal heart rate and arterial O₂ saturation on the decrement of VO₂max in moderate acute hypoxia in trained and untrained men. *Int J Sports Med* 2007;**28**:186-192.
29. Gavin TP, Derchak PA, Stager JM. Ventilation's role in the decline in VO₂max and SaO₂ in acute hypoxic exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1998;**30**:195-199.
30. Hoppeler H, Vogt M, Weibel ER, Flück M. Response of skeletal muscle mitochondria to hypoxia. *Exp Physiol* 2003; **88**:109-119.
31. Calbet JA, Lundby C. Air to muscle O₂ delivery during exercise at altitude. *High Alt Med Biol* 2009;**10**:123-134.
32. Tumminello G, Guazzi M, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise ventilation inefficiency in heart failure: pathophysiological and clinical significance. *Eur Heart J* 2007;**28**:673-678.
33. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;**344**:1651-1658.
34. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;**26**:215-225.
35. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, Kubo SH, Narahara KA, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996;**94**:2807-2816.
36. Wolk R, Johnson BD, Somers VK, Allison TG, Squires RW, Gau GT, Olson LJ. Effects of beta-blocker therapy on ventilatory responses to exercise in patients with heart failure. *J Card Fail* 2005;**11**:333-339.
37. Agostoni P, Guazzi M, Bussotti M, De VS, Palermo P. Carvedilol reduces the inappropriate increase of ventilation during exercise in heart failure patients. *Chest* 2002;**122**:2062-2067.
38. Agostoni P, Contini M, Cattadori G, Apostolo A, Sciomer S, Bussotti M, Palermo P, Fiorentini C. Lung function with carvedilol and bisoprolol in chronic heart failure: is beta selectivity relevant? *Eur J Heart Fail* 2007;**9**:827-833.

Figure and Table Legend

Table 1. Peak CPET data collected from subjects who performed all of the three tests. Data are presented as mean \pm SD.

Table 2. VE/VCO₂ slope values, VE/VCO₂ and VE/VO₂ ratios at the AT in the three experimental conditions by treatment. Data are presented as mean \pm SD.

Figure 1. Flow of participants through each stage.

Figure 2. Upper panel: delta VO₂ at peak of exercise CPET 1 vs 2 (A), CPET 1 vs 3 (B). Middle panel: delta VE at peak of exercise CPET 1 vs 2 (A), CPET 1 vs 3 (B). Lower panel: delta RR at peak of exercise CPET 1 vs 2 (A), CPET 1 vs 3 (B). Data are presented as mean \pm SD.

Figure 3. Upper panel: delta satO₂ at peak of exercise CPET 1 vs 2 (A), CPET 1 vs 3 (B). Middle panel: delta resting HR in CPET 1 vs 2 (A), CPET 1 vs 3 (B). Lower panel: delta HR at peak of exercise CPET 1 vs 2 (A), CPET 1 vs 3 (B). Data are presented as mean \pm SD.

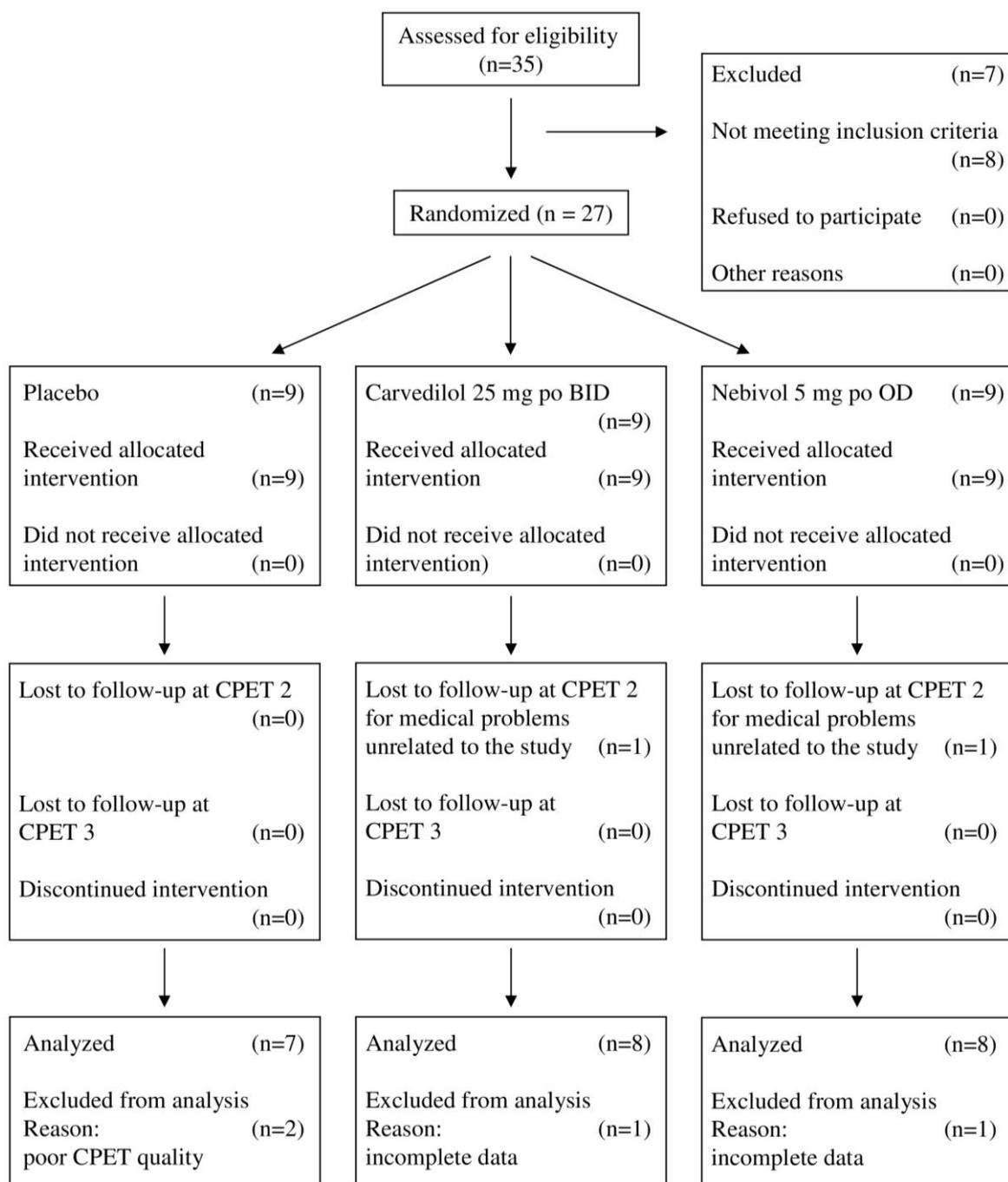
		CPET 1			CPET 2			CPET 3		
		Placebo	Carvedilol	Nebivolol	Placebo	Carvedilol	Nebivolol	Placebo	Carvedilol	Nebivolol
		N = 7	N = 8	N = 8	N = 7	N = 8	N = 8	N = 7	N = 8	N = 8
PEAK	VO ₂ (ml/Kg/min)	33.9 ± 10.4	37.6 ± 4.3	38.0 ± 8.7	33.9 ± 9.4	36.2 ± 3.9	39.7 ± 8.6	22.9 ± 8.7 *†	24.0 ± 4.1 *†	28.8 ± 5.1 *†
	VCO ₂ (ml/Kg/min)	39.4 ± 10.8	44.9 ± 5.7	46.2 ± 12.1	40.8 ± 11.7	45.2 ± 7.9	49.6 ± 10.2	26.2 ± 8.6 *†	28.4 ± 6.3 *†	35.6 ± 7.2 *†
	RER	1.17 ± 0.06	1.20 ± 0.05	1.20 ± 0.15	1.20 ± 0.06	1.24 ± 0.11	1.26 ± 0.10	1.16 ± 0.09	1.18 ± 0.09	1.23 ± 0.07
	VE (l/min)	93.9 ± 29.1	90.3 ± 21.8	81.8 ± 24.4	95.6 ± 29.9	89.6 ± 22.2	83.8 ± 25.2	90.3 ± 19.9	84.5 ± 27.4	92.0 ± 20.7
	RR (breaths/min)	37.8 ± 7.0	34.7 ± 4.1	38.2 ± 4.7	37.0 ± 5.2	35.9 ± 4.4	42.1 ± 8.1	41.3 ± 7.9	36.5 ± 6.4	45.9 ± 8.5 ‡
	SpO ₂ (%)	96.9 ± 1.3	97.5 ± 1.8	98.1 ± 1.9	97.9 ± 0.7	97.3 ± 1.0	97.6 ± 1.4	79.3 ± 2.8 *†	75.8 ± 3.0 *†	75.9 ± 2.0 *†
	HR (beats/min)	161.0 ± 13.8	173.4 ± 17.4	180.4 ± 9.3	163.9 ± 12.9	149.0 ± 17.3 *	166.8 ± 11.4	142.1 ± 21.4 ‡§	128.6 ± 22.0 *§	153.6 ± 15.5 *
	O ₂ pulse (ml/min)	15.5 ± 4.9	14.8 ± 4.0	13.0 ± 4.7	15.3 ± 4.5	16.4 ± 3.8	14.4 ± 4.5	11.7 ± 3.3 *†	12.8 ± 3.8 ‡†	11.5 ± 3.8 ‡
	SBP (mmHg)	199.0 ± 24.0	183.2 ± 32.0	177.0 ± 15.0	185.7 ± 23.0	175.3 ± 31.6	163.6 ± 24.3	182.9 ± 22.9 #	152.3 ± 17.4 ‡§	158.8 ± 18.9
	DBP (mmHg)	97.4 ± 10.8	85.6 ± 7.3	87.8 ± 4.5	94.4 ± 12.4	83.8 ± 14.1	79.9 ± 9.2	99.3 ± 8.4 ‡§	81.8 ± 10.5	83.8 ± 7.0

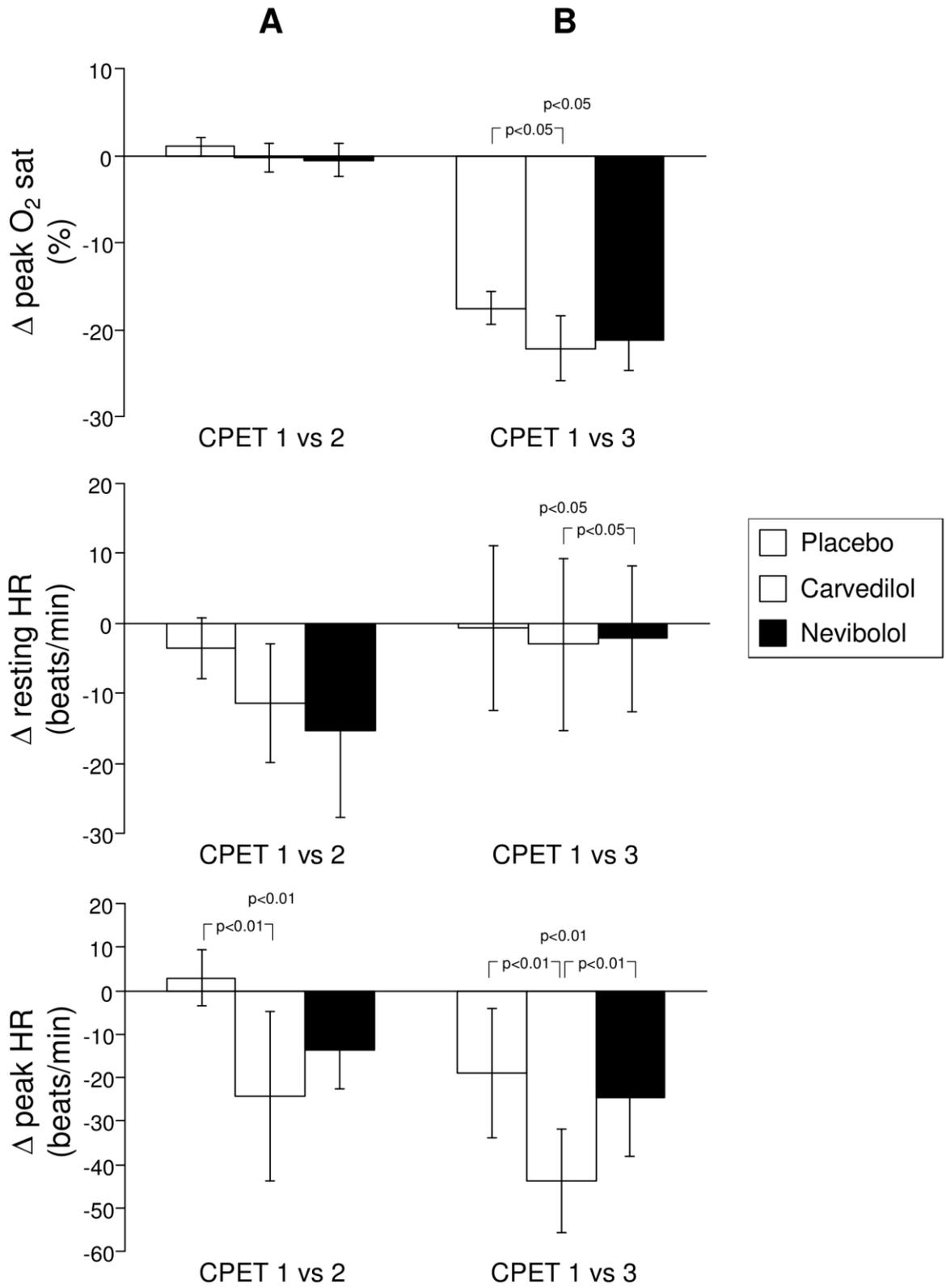
RER = respiratory exchange ratio; VE = minute ventilation; RR = respiratory rate; SpO₂ = oxygen saturation; HR = heart rate; O₂ pulse = oxygen pulse; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure.

	CPET1			CPET2			CPET3			P (time)
	Placebo	Carvedilol	Nebivolol	Placebo	Carvedilol	Nebivolol	Placebo	Carvedilol	Nebivolol	
VE/VCO ₂ slope	26.6 ± 2.5	24.7 ± 2.8	24.1 ± 3.8	25.3 ± 1.9	23.4 ± 3.8	21.5 ± 2.9	37.6 ± 4.1*†	35.5 ± 4.9*†	34.9 ± 4.7*†	< 0.001
VE/VCO ₂ ratio at AT	30.0 ± 3.5	29.0 ± 2.6	29.0 ± 5.4	30.1 ± 3.0	29.0 ± 4.7	29.5 ± 5.1	43.0 ± 4.21*†	40.8 ± 4.3*†	40.6 ± 6.4*†	< 0.001
VE/VO ₂ ratio at AT	27.7 ± 3.7	27.4 ± 2.5	28.4 ± 6.6	28.7 ± 3.4	27.0 ± 2.9	26.5 ± 5.0	41.3 ± 5.4*†	38.1 ± 4.1*†	39.8 ± 6.5*†	< 0.001

AT= anaerobic threshold; CPET= cardiopulmonary exercise test.

* $P \leq 0.001$ vs CPET 1, † $P \leq 0.001$ vs CPET 2. P non significant for time * treatment model.





3.2.4 Bibliografia

1. Bartsch P, Gibbs SR. Effect of altitude on heart and the lungs. *Circulation* 2007;116:2191-2202.
2. Selye M. The evolution of stress concept. *Stress and cardiovascular disease. Am J Cardiol* 1970; 26: 289-96.
3. Lanfranchi PA, Colombo R, Cremona G, Baderna P, Spagnolatti L, Mazzuero G, Wagner P, Perini L, Wagner H, Cavallaro C, Giannuzzi P. Autonomic cardiovascular regulation in subjects with acute mountain sickness. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005 Dec;289(6):H2364-72.
4. Johnson MC, Bernardi L, Otto C, Johnson E, Basnyat B. Heart rate variability in acute altitude illness. (abstr) *High Alt Med Biol* 2001; 2: 111.
5. Vollenweider L, Delabays A, Randin D, Nicod P, Bartsch P, Scherrer U. Exaggerated hypoxia-induced sympathetic activation in subjects susceptible to high altitude pulmonary edema. (abstr) *Circulation* 1994; 90: I-267.
6. Duplain H, Vollenweider L, Delabays A, Nicod P, Bartsch P, Scherrer U. Augmented sympathetic activation during shortterm hypoxia and high altitude exposure in subjects susceptible to high altitude pulmonary edema. *Circulation* 1999; 99: 1713-8.
7. Brown TE, Beightol LA, Koh J, Eckberg DL. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *J Appl Physiol* 1993; 75: 2310-7.
8. Mosso A. *Fisiologia dell'uomo sulle Alpi*. Milano: Fratelli Treves Editori, 1897: 50-60.
9. Heistad DD, Abboud FM. Circulatory adjustment to hypoxia. *Circulation* 1980; 61: 463-70.
10. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2095-100.
11. Reeves JT, Mazzeo RS, Wolfel EE, Young AJ. Increased arterial pressure after acclimatization to 4300 m: possible role of norepinephrine. *Int J Sports Med* 1992; 13 (Suppl 1): S18-S21.
12. Hughson RL, Yamamoto Y, McCullough RE, Sutton JR, Reeves JT. Sympathetic and parasympathetic indicators of heart rate control at altitude studied by spectral analysis. *J Appl Physiol* 1994; 77: 2537-42.
13. Ponchia A, Noventa D, Bertaglia M, et al. Cardiovascular neural regulation during and after prolonged high altitude exposure. *Eur Heart J* 1994; 15: 1463-9.
14. Farinelli CCJ, Kaiser B, Binzoni T, Cerretelli P, Girardier L. Autonomic nervous control of heart rate at altitude (5050 m). *Eur J Appl Physiol* 1994; 69: 502-7.
15. Perini R, Milesi S, Biancardi L, Veicsteinas A. Effects of high altitude acclimatization on heart rate variability in restino humans. *Eur J Appl Physiol* 1996; 73: 521-8.
16. Passino C, Bernardi L, Spadacini G, et al. Autonomic regulation of heart rate and peripheral circulation: comparison of high altitude and sea level residents. *Clin Sci (Colch)* 1996; 9 (Suppl): 81-3.
17. Yamamoto Y, Hoshokawa Y, Miyashita M. Effects of acute exposure to simulated altitude on heart rate variability during exercise. *J Appl Physiol* 1996; 81: 1223-9.
18. Sagawa S, Torii R, Nagaya K, Wada F, Endo Y, Shiraki K. Carotid baroreflex control of heart rate during acute exposure to simulated altitudes of 3800 m and 4300 m. *Am J Physiol* 1997; 273: R1219-R1223.
19. Levine BD, Zuckerman JH, de Filippi CR. Effect of highaltitude exposure in the elderly. The Tenth Mountain Division Study. *Circulation* 1997; 96: 1224-32.
20. Milledge JS. People with pre-existing conditions going to the mountains. Official guidelines of the UIAA Medical Commission. *The Newsletter of the International Society for Mountain Medicine* 1999; 9: 7-8.
21. Veglio M, Maule S, Cametti G, et al. The effects of exposure to moderate altitude on cardiovascular autonomic function in normal subjects. *Clin Auton Res* 1999; 9: 123-7.
22. Rostrup M. Catecholamines, hypoxia and high altitude. *Acta Physiol Scand* 1998; 162: 389-9.
23. Bernardi L, Passino C, Spadacini G, et al. Cardiovascular autonomic modulation and activity of carotid baroreceptors at altitude. *Clin Sci* 1998; 95: 565-73.
24. Kanai M, Nishihara F, Shiga T, Shimada H, Saito S. Alterations in autonomic nervous control of heart rate among tourists at 2700 and 3700 m above sea level. *Wilderness Environ Med* 2001; 12: 8-12.
25. Halliwill J, Minson C. Differential effect of hypoxia on baroreflex control of sympathetic activity and heart rate in humans. (abstr) *High Alt Med Biol* 2001; 2: 88.

26. Bogaard H, Hopkins S, Niizeki K, Yamaya Y, Wagner P. The role of the autonomic nervous system in the reduced maximal cardiac output after acclimatization at altitude. (abstr) *High Alt Med Biol* 2001; 2: 106.
27. Lundby C, Olsen NV. Heart rate response to hypoxic exercise: role of dopamine D2 receptors and effect of oxygen supplementation. (abstr) *High Alt Med Biol* 2001; 2: 107.
28. Lundby C, Araoz M, van Hall G. Maximal heart rate decreases with increasing acute hypoxia. (abstr) *High Alt Med Biol* 2001; 2: 107.
29. Hackett PH, Roach RC, Schoene RB, Harrison GL, Mills WJ. Abnormal control of ventilation in high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1988; 64: 1268-72.
30. Hohenhaus E, Paul A, McCullough RE, Kucherer H, Bartsch P. Ventilatory and pulmonary vascular response to hypoxia and susceptibility to high altitude pulmonary oedema. *Eur Respir J* 1995; 8: 1825-33.
31. Selland MA, Stelzner TJ, Stevens T, Mazzeo RS, McCullough RE, Reeves JT. Pulmonary function and hypoxic ventilatory response in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Chest* 1993; 103: 111-6.
32. Podolsky A, Eldridge MW, Richardson RS, et al. Exercise-induced VA/Q inequality in subjects with prior high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1996; 81: 922-32.
33. Sasano H, Vesely A, Sasano N, Somogyi R, Preiss D, Fisher JA. PCO₂ increases respiratory sinus arrhythmia in humans. (abstr) *High Alt Med Biol* 2001; 2: 114.
34. Murasato Y, Hirakawa H, Harada Y, Nakamura T, Hayashida Y. Effects of systemic hypoxia on R-R interval and blood pressure variabilities in conscious rats. *Am J Physiol* 1998; 275: H797-H804.
35. Bartsch P, Philadelphy M, Likar R. Sudden cardiac death during mountain hiking and downhill skiing. *N Engl J Med* 1993; 2: 1738-9.
36. Eichenberger U, Weiss E, Riemann D, Oelz O, Bartsch P. Nocturnal periodic breathing and the development of acute high altitude illness. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1748-54.
37. Roach RC, Bartsch P, Hackett HP, et al, for the Lake Louise AMS Scoring Consensus Committee. The Lake Louise acute mountain sickness scoring system. In: Sutton JR, Coates G, Houston CS, eds. *Hypoxia and molecular medicine. Proceedings of the 8th International Hypoxia Symposium*. Burlington, VT: Queen City Printers, 1993: 272-4.
38. Ponchia A. Il cardiopatico in montagna: indicazioni comportamentali. *It Heart J Suppl* 2000; 1: 488-96.
39. Koehle MS, Guenette JA, Warburton DE. Oximetry, heart rate variability, and the diagnosis of mild-to-moderate acute mountain sickness. *Eur J Emerg Med*. 2009 Jul 28.
40. Mazzueo G. Altitudine e sistema nervoso autonomo. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2(8):845-49.
41. Mosso A. *Fisiologia dell'uomo sulle Alpi*. Milano: Fratelli Treves Editori, 1897: 258.
42. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996;17: 354-381.
43. Parati, G., Di Rienzo, M., Bertinieri, G., Pomidossi, G., Casadei, R., Groppelli, A., Pedotti, A., Zanchetti, A. and Mancia, G. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension* 1988, 12: 214-222.
44. Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep*. 2007(4):269-77.
45. Cheng J, Kamiya K, Kodama I. Carvedilol: molecular and cellular basis for its multifaceted therapeutic potential. *Cardiovasc Drug Rev*. 2001;19(2):152-71.
46. Maffei A, Lembo G. Nitric oxide mechanisms of nebivolol. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2009 ;3(4):317-27.

Il progetto HIGHCARE e modificazioni del profilo pressorio delle 24 ore e della rigidità arteriosa in alta quota e possibili meccanismi.

4.1 Il progetto HIGHCARE

HIGHCARE (HIgh altitude CARdiovascular REsearch) è stato un progetto di ricerca sui meccanismi fisiologici e fisiopatologici relativi all'esposizione ed adattamento all'alta quota organizzato dall'Istituto Auxologico Italiano (Ospedale S.Luca, Milano) in collaborazione con l'Università Milano-Bicocca.

La spedizione scientifica ha avuto luogo in Nepal, nella zona del Monte Everest, con l'esecuzione di misurazioni di parametri fino alla quota di 5400 m slm (campo base Sud del Mt. Everest).

Il progetto ha previsto l'impiego dell'antagonista recettoriale dell'angiotensina II, **telmisartan**, farmaco ampiamente utilizzato nel trattamento dell'ipertensione arteriosa e dello scompenso cardiaco. Il disegno dello studio è stato di tipo prospettico, randomizzato, in doppio cieco di telmisartan 80 mg versus placebo. Telmisartan (80 mg) e placebo sono stati distribuiti in doppio cieco secondo i codici di randomizzazione. La terapia è stata somministrata in una dose singola al mattino; il trattamento è stato iniziato al termine della prima serie di misurazioni basali e continuato fino all'effettuazione delle misure al rientro in Italia dopo la spedizione.

Nonostante il fatto che in alta quota avvengano delle modificazioni importanti nella funzione del sistema renina-angiotensina-aldosterone non esistono dati scientifici che dimostrano se un intervento farmacologico con un antagonista recettoriale dell'angiotensina possa influire sull'adattamento all'alta quota e sugli effetti cardiovascolari e respiratori dell'ipossia. Telmisartan è inoltre un agonista dei recettori PPAR-gamma, un meccanismo che potrebbe ridurre l'insulino-resistenza, un fenomeno importante per lo sviluppo delle complicanze cardiovascolari, osservato anche durante l'esposizione ad alta quota.

Questo progetto ha consentito di effettuare questi studi a quote più alte che sulle Alpi e per periodi più prolungati, con possibile confronto con dati ottenuti in precedenza in popolazioni residenti a tali quote.

Obiettivi dello studio

- A) valutare gli effetti cardiovascolari, neurologici, ormonali, metabolici, ematologici e molecolari dell'ipossia ipobarica in alta quota in vari stadi di adattamento;
- B) studiare gli effetti del trattamento con telmisartan 80 mg sull'adattamento e meccanismi fisiologici in alta quota;

Le tappe della spedizione e organizzazione delle misurazioni

La spedizione scientifica è partita da Milano alla volta di Kathmandu, base per l'organizzazione logistica degli ultimi dettagli. Con un piccolo volo charter ha raggiunto Lukla (2800 metri) e, utilizzando elicotteri militari, Namche Bazaar (3400 metri), qui la spedizione è stata alloggiata in un albergo per quattro giorni durante i quali sono stati effettuati i primi tests in condizione di esposizione acuta all'ipossia ipobarica. Dopo la sosta a Namche Bazaar, i partecipanti hanno iniziato un trekking di cinque giorni: è stata prevista una notte di pernottamento a Thyangboche (3860 m), due notti a Periche (4270 m) e una notte a Lobuche (circa 5100 m) prima di raggiungere il Campo Base Sud (5400 m) ai piedi della Khumbu Icefall (la porta dell'Everest). Al Campo Base i partecipanti hanno soggiornato in tende da due posti per 12 giorni per permettere l'esecuzione degli esami. Il rientro fino a Lukla è stato effettuato con un trekking di quattro giorni.

Tutti i tests previsti dal protocollo sono stati effettuati:

- a livello del mare pre-trattamento (**SLpre**)
- dopo almeno 6 settimane di trattamento con telmisartan o placebo, misure basali a livello del mare post-trattamento (**SLpost**)
- misure a Namche Bazaar (3400 m slm) (**HA1**)
- misure entro 3 giorni dall'arrivo al Campo Base (**BC1**)
- misure dopo 8-9 giorni di permanenza al Campo Base (**BC2**)
- misure a livello del mare subito dopo il rientro (**SLret**)

nella figura di seguito è schematizzato il timeline della spedizione.

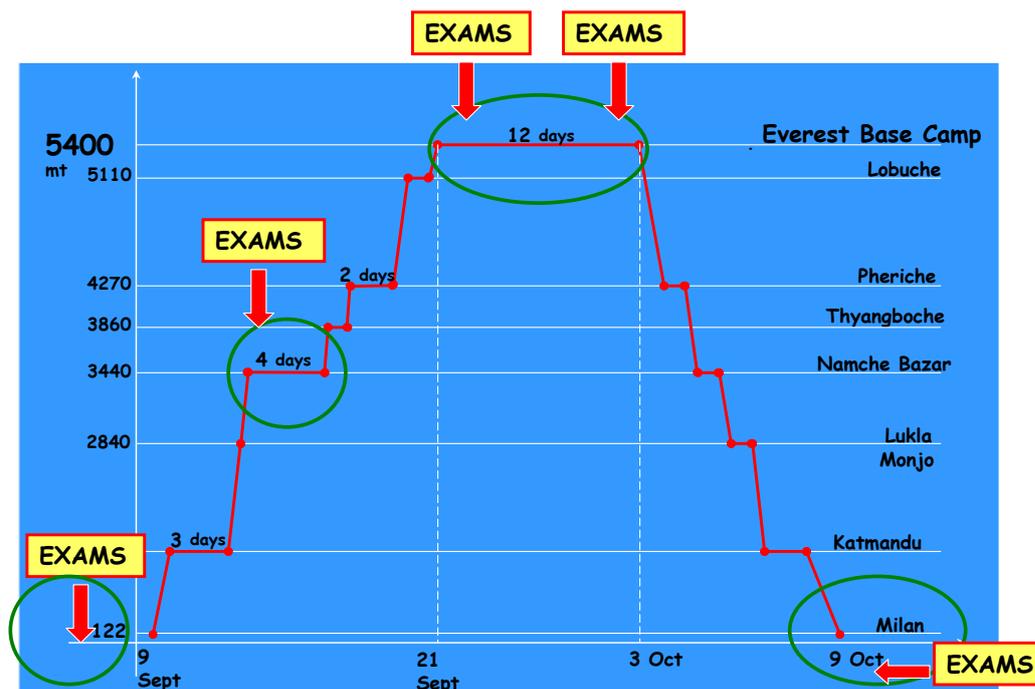


Figura 13: schema della raccolta dati previsti dal protocollo.

Lo studio HICHCARE è stato un progetto multidisciplinare che ha coinvolto diversi campi della medicina, non solo quello cardiovascolare.

I sottoprogetti previsti sono stati:

- Monitoraggio dinamico della PA nelle 24 ore (ABPM)
- Monitoraggio della pressione arteriosa digitale e della frequenza cardiaca battito a battito per 30 minuti per lo studio del sistema nervoso autonomo
- Ecocardiografia color Doppler
- Valutazione della rigidità arteriosa non invasiva
- Studio del sonno tramite polisonnografia portatile tradizionale o con sistema MAGIC Vest
- Test neuropsicologici
- Misurazione della diffusione alveolare della CO (DLCO)
- Prelievi ematici e raccolta urine per lo studio del metabolismo

Criteri di inclusione

- gruppo escursionisti (E): 37 volontari di età superiore a 25 anni di entrambi i sessi, che abbiano firmato il consenso informato
- gruppo alpinisti (A): 10 volontari di età superiore a 20 anni di entrambi i sessi, con la necessaria esperienza alpinistica e che abbiano firmato il consenso informato

Per escludere una cardiopatia misconosciuta, tutti i soggetti sono stati sottoposti a ecocardiogramma color Doppler e test ergometrico prima dell'inclusione nello studio.

Criteri di esclusione

- terapia cronica con farmaci cardiovascolari, beta-mimetici e altri farmaci che possono essere dannosi in condizioni di alta quota o possono interferire con gli meccanismi fisiologici studiati
- gravidanza
- esposizioni ripetuti alle quote >3000 m slm. negli 8 mesi precedenti la spedizione (solo gruppo E)
- storia di forme gravi di AMS (specie edema cerebrale o polmonare)
- importanti malattie croniche (in particolare malattie cardiovascolari, malattie renali, malattie che possono ridurre la capacità funzionale, malattie infettive)
- importanti malattie pregresse (in particolare pneumotorace, traumi toracici importanti, interventi chirurgici maggiori ecc.).

4.2 Effetti dell'ipossia ipobarica ad alta e altissima quota sul profilo pressorio delle 24 ore

L'importanza dello studio della risposta pressoria durante esposizione all'ipossia ipobarica d'alta quota, oltre a essere utile, come visto nel capitolo 1, per lo studio dei meccanismi fisiopatologici alla base di malattie caratterizzate da ipossiemia tissutale, può servire per dare indicazioni ai milioni di persone che ogni anno, per lavoro, turismo o sport, si recano in montagna. Inoltre esistono anche popolazioni, ad esempio quella andina o quella tibetana, che vivono in alta quota e molte di queste persone possono essere affetti da ipertensione arteriosa. L'esecuzione del monitoraggio delle 24 ore per lo studio dell'andamento della pressione arteriosa in questo contesto ha il vantaggio di permettere di studiare anche il periodo notturno durante il quale l'occorrenza di apnee centrali e respiro periodico, elementi tipici dell'esposizione all'ipossia ipobarica, può influenzare i valori pressori notturni. Infatti, è stato dimostrato che la presenza di alterazioni respiratorie del sonno nei pazienti valutati a livello del mare è associata ad una riduzione della fisiologica riduzione notturna della PA (profilo non-dipping)¹ e che la presenza di respiro periodico nei pazienti con scompenso cardiaco è in grado di indurre importanti fluttuazioni della PA².

Solo pochissimi studi, caratterizzati da una bassa numerosità del campione analizzato, sono stati condotti in alta quota con il monitoraggio dei valori pressori delle 24 ore³⁻⁴. Wolfer e colleghi³ hanno studiato le variazioni dei valori di pressione arteriosa delle 24 ore in 11 maschi (età media 26,7 anni) in basale e durante permanenza di 3 settimane a 4300 m s.l.m. (Pikes Peak, Colorado). Nell'ipotesi che l'attivazione simpatica fosse il meccanismo alla base dell'aumento pressorio che avviene in alta quota, soggetti sono stati randomizzati a placebo e propranololo 240 mg/die. L'ABPM e la raccolta delle urine delle 24 ore è stata eseguita in parallelo nei due gruppi al giorno 2, 8 e 17 durante la permanenza in alta quota. Nel gruppo placebo la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca delle 24 ore aumentavano progressivamente (sia la diurna che la notturna) durante l'esposizione in alta quota; nel gruppo trattato con beta-bloccante la pressione e la frequenza cardiaca aumentavano in quota solo durante le misurazioni del giorno 2 poi si mantenevano più alte rispetto a livello mare ma senza ulteriori modifiche rispetto a giorno 2 in quota. Nei due gruppi la pressione arteriosa notturna rimaneva più bassa rispetto quella notturna in quota. Nello studio è stata inoltre evidenziata una variabilità inter-soggetti della risposta pressoria che si correlava con il rispettivo aumento della concentrazione urinaria di noradrenalina. La conclusione degli autori è quindi stata che l'elevazione della PA a 4300 m s.l.m. era correlata all'aumento di noradrenalina e quindi all'attivazione simpatica. L'adrenalina urinaria non si modificava significativamente durante la sperimentazione. Veglio e colleghi⁴ invece hanno studiato con l'ABPM un gruppo di 27 soggetti di diverse categorie d'età: 8 bambini (età media 9,5 anni), 9 adulti (età media 40,2 anni) e 10 anziani (età media 65,2 anni). In tutte le tre categorie, l'esposizione acuta (1 giorno) ad una quota di 2950 m s.l.m. (Istituto Mosso,

Italia) induceva un aumento significativo della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa sia diurna che notturna e nel gruppo adulti la variabilità della PA notturna (misurata come deviazione standard dei valori dei valori medi di PA sia sistolica che diastolica) aumentava in montagna.

Monitoraggio della PA delle 24 ore nello studio HIGHCARE

Nel nostro studio l'ABPM è stato eseguito con apparecchi oscillometrici validati (Spacelabs 90207 and 90217, Spacelabs Healthcare, Issaquah, WA, USA). Il monitoraggio è stato applicato al braccio non dominante al mattino (tra le 8 a.m. e le 9 a.m.) e rimosso dopo almeno 24 ore di registrazione. A tutti i soggetti è stato raccomandato di rimanere immobili durante le misurazioni e comportarsi normalmente durante la giornata evitando però sforzi fisici importanti. L'intervallo di tempo tra le misurazioni è stato di 15 minuti durante il giorno (dalle 7 alle 23) e ogni 20 minuti durante le ore notturne (dalle 23 alle 7).

Una volta rimosso lo strumento, i dati raccolti sono stati scaricati su un computer e successivamente analizzati con un software dedicato. Per ogni registrazione sono stati calcolati i valori medi per la pressione sistolica (SBP), diastolica (DBP) e frequenza cardiaca (HR) delle 24 ore, del periodo diurno e notturno. Per evitare errori nella valutazione del periodo notturno e diurno legati alle diverse abitudini di sveglia e riposo dei soggetti, nell'analisi dei periodi della giornata quello diurno è stato considerato a partire dalle 10 del mattino fino alle 22 e quello notturno da mezzanotte alle 6 del mattino. Il calo pressorio notturno è stato calcolato come la riduzione relativa (percentuale) della PA media del notturno in relazione alla PA media diurna.

Prima del posizionamento del monitoraggio della PA i valori pressori sono stati misurati anche con metodo convenzionale utilizzando un apparecchio oscillometrico validato (Microlife BP A100Plus).

Per l'analisi dei dati sono stati utilizzati 38 soggetti (17 del gruppo Telmisartan e 21 del gruppo placebo) perché in 6 soggetti la qualità delle registrazioni non è stata buona (meno del 70% delle misurazioni valide o presenza di 2 o più ore consecutive senza misurazioni valide) e 3 soggetti non sono stati complianti alla terapia. Le caratteristiche generali dei due gruppi sono riassunte in Tabella 7.

		Media	SD	p
ETA' (anni)	Placebo	37,6	9,5	ns
	Telmisartan	40,8	11,5	
SESSO	Placebo	14 M / 7 F		ns
	Telmisartan	11 M / 6 F		
BMI (Kg/m ²)	Placebo	21,7	4	ns
	Telmisartan	23,5	3	
SBP conv (mmHg)	Placebo	112,9	11,9	ns
	Telmisartan	114,1	11,2	
DBP conv (mmHg)	Placebo	70	6,2	ns
	Telmisartan	72	11,2	

Tabella 7: caratteristiche generali dei soggetti utilizzati per l'analisi del database ABPM secondo il gruppo di randomizzazione.

Effetto dell'ipossia ipobarica sul profilo pressorio delle 24 ore in soggetti sani (gruppo placebo)

Nel gruppo placebo i due ABPM eseguiti a livello mare non differivano significativamente in termini di pressione diurna, notturna e delle 24 media sia sistolica che diastolica e nemmeno la frequenza cardiaca era influenzata dalla terapia con placebo.

L'esposizione all'alta quota ha indotto un significativo aumento della pressione sistolica media diurna, notturna e delle 24 ore già alla quota di 3400 m s.l.m. (da 116 ± 4 mmHg a SLpre a 125 ± 7 mmHg a HA1 per la SBP media delle 24 ore; da $121,5 \pm 5,5$ mmHg a 130 ± 8 mmHg per la SBP diurna e da $106,6 \pm 4,5$ mmHg a 114 ± 4 mmHg per SBP notturna, $p < 0,05$). Con l'arrivo al campo base la pressione sistolica media è ulteriormente aumentata ($130,7$ mmHg, $134,6$ mmHg e $123,4$ mmHg per SBP 24 ore, diurna e notturna rispettivamente a BC1) in modo non statisticamente significativo rispetto ai valori di Namche Bazar, e si è mantenuta elevata, senza ulteriori modifiche sostanziali rispetto al BC1 durante la permanenza in quota (Figura 14).

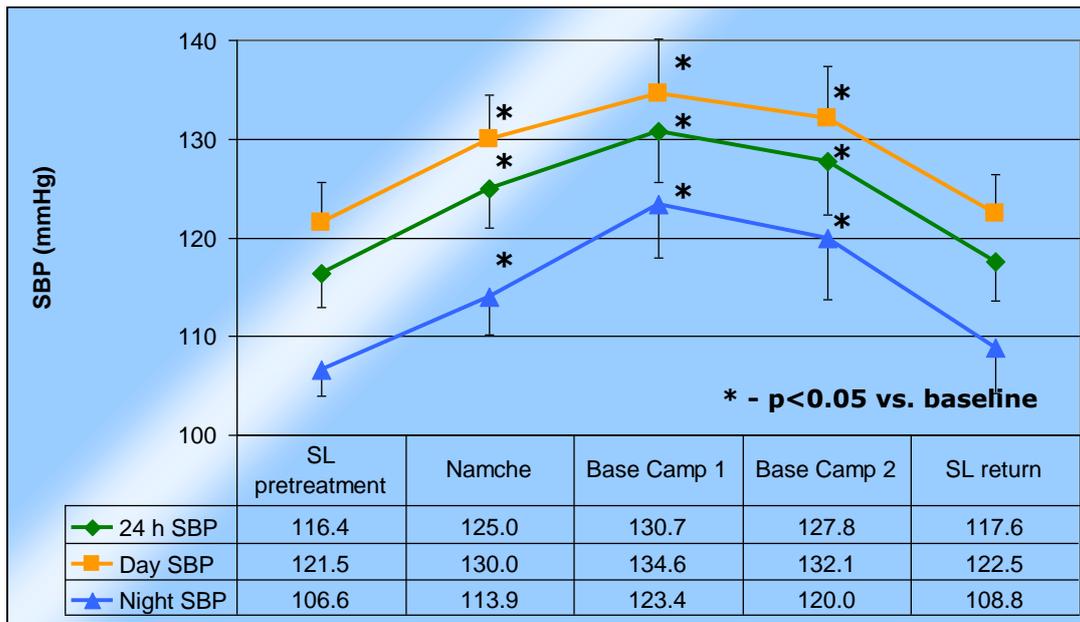


Figura 14: andamento dei valori medi di pressione sistolica delle 24 ore, diurna e notturna nelle diverse tappe della spedizione. * risultato ANOVA per misure ripetute.

Lo stesso andamento ha seguito la pressione diastolica media e la frequenza cardiaca (Figura 15 e 16). L'incremento più marcato si è verificato per la pressione arteriosa notturna sia sistolica che diastolica.

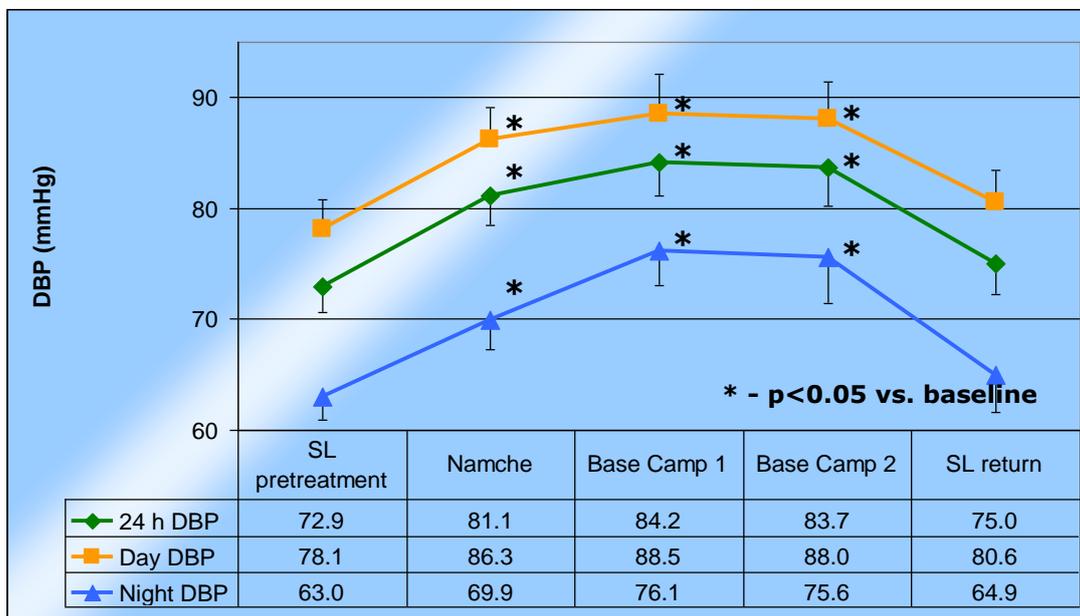


Figura 15: andamento dei valori medi di pressione diastolica delle 24 ore, diurna e notturna nelle diverse tappe della spedizione. * risultato ANOVA per misure ripetute.

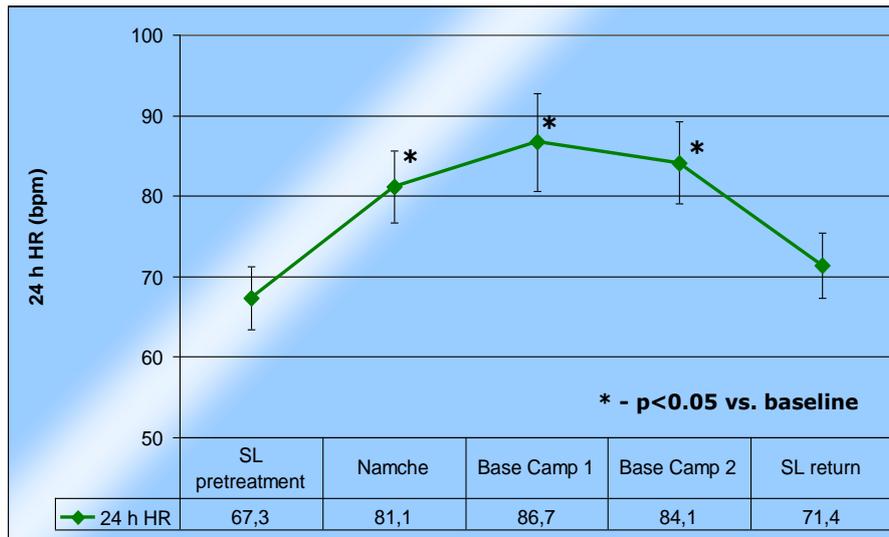


Figura 16: andamento dei valori medi di frequenza cardiaca delle 24 ore nelle diverse tappe della spedizione. * risultato ANOVA per misure ripetute.

Dalla figura 17 è infatti chiaro che passando da livello mare a quote crescenti (3400 m s.l.m. e 5400 s.l.m.) è soprattutto la pressione (sia sistolica che diastolica) notturna ad aumentare in modo proporzionale alla quota, mentre i valori diurni non sembrano variare in modo sostanziale a quote diverse.

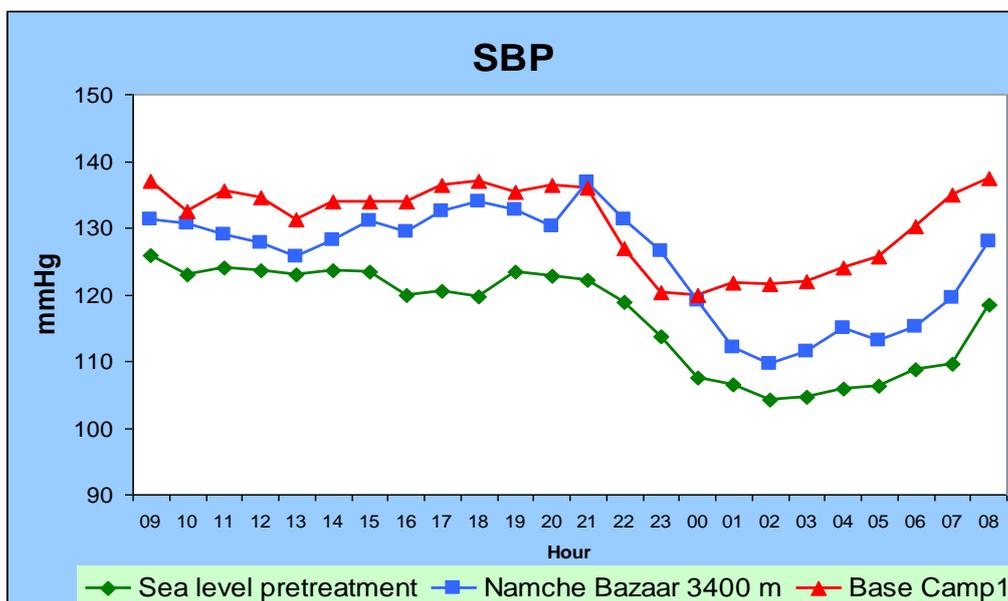


Figura 17: profilo dell'andamento della pressione sistolica media per tutti i soggetti del gruppo placebo a livello del mare, Namche Bazaar e campo base dell'Everest.

Tutto ciò si traduce anche a una riduzione della caduta pressoria notturna che diventa significativamente minore rispetto al basale (e a Namche Bazaar) durante esposizione alla quota di 5400 m s.l.m. (da 12 % a SLpre a 8 % a BC1 per la pressione sistolica e da 18,5 % a 13,8 % per la pressione diastolica). Il calo notturno della PA rimane invece invariato rispetto al basale a quota 3400 m s.l.m.

Al rientro a Milano tutti i parametri studiati ritornano sovrapponibili a quelli a livello del mare prima della partenza.

Effetto della terapia con Telmisartan sulle modificazioni del profilo pressorio delle 24 ore indotte dall'ipossia ipobarica

I valori pressori registrati nelle 24 ore prima del trattamento non erano significativamente diversi tra i due gruppi.

Il trattamento con Telmisartan 80 mg a livello mare ha ridotto significativamente la pressione sistolica e diastolica delle 24 ore (con minore influenza del trattamento sulla PA notturna rispetto a quella notturna), mentre non ha portato a significative modificazioni della frequenza cardiaca nell'arco delle 24 ore.

In alta quota la pressione arteriosa è aumentata rispetto a SLpost anche nel gruppo in trattamento con bloccante dei recettori AT1 dell'angiotensina II. Il confronto dei profili pressori in quota tra i due gruppi ha rivelato che il trattamento era in grado di contrastare l'effetto dell'ipossia ipobarica solo a 3400 m s.l.m. ($p=0,003$), mentre all'arrivo al campo base dell'Everest (5400 m s.l.m.) i valori di pressione sistolica e diastolica delle 24 ore non erano significativamente diversi tra i due gruppi di randomizzazione (Figura 18 e 19).

La tollerabilità del farmaco è stata alta: infatti nessun soggetto ha sospeso la terapia né a livello del mare che in quota. Solo in 1 soggetto la dose del farmaco è stata dimezzata a 5400 m s.l.m. per ipotensione arteriosa sintomatica per astenia. La scarsa compliance alla terapia dei 3 soggetti esclusi dall'analisi non è da imputare a effetti collaterali dovuti al trattamento.

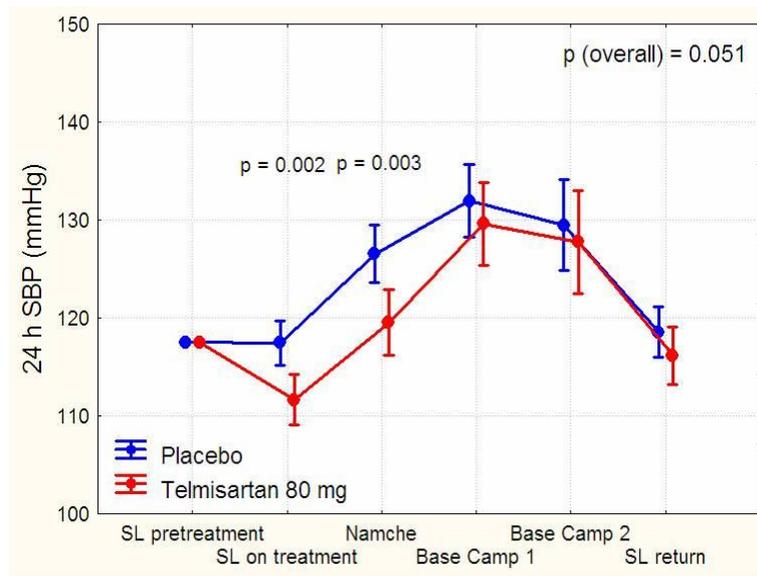


Figura 18: effetto del trattamento con Telmisartan 80 mg sui valori di pressione sistolica medi delle 24 ore nelle diverse tappe della spedizione. Sono evidenziati solo i valori significativi di p significativi dall'analisi ANOVA

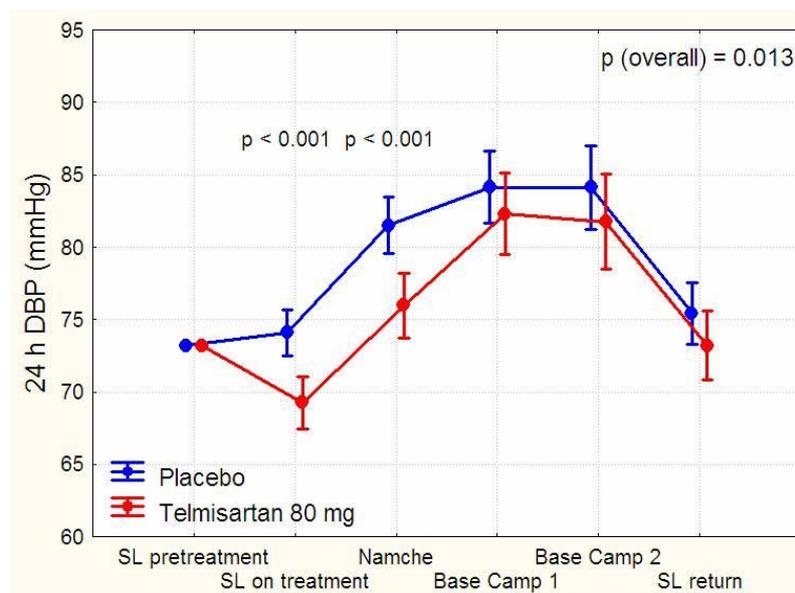


Figura 19: effetto del trattamento con Telmisartan 80 mg sui valori di pressione diastolica medi delle 24 ore nelle diverse tappe della spedizione. Sono evidenziati solo i valori significativi di p significativi dall'analisi ANOVA

4.3 Effetti dell'ipossia ipobarica ad alta e altissima quota sulle proprietà elastiche delle arterie

Come descritto nel capitolo 2 la rigidità arteriosa è influenzata da fattori dinamici e stazionari. I fattori dinamici dipendono dal tono delle cellule muscolari lisce vascolari e da azioni passive di stretch correlate alla pressione arteriosa media (MAP) ed entrambi questi fattori sono influenzati da

sistema nervosa autonomo (in particolare dagli aumenti del tono simpatico) e dal sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). I fattori stazionari dipendono principalmente dalla struttura delle pareti dei vasi ed in particolare dal contenuto di collagene/elastina ⁵. Inoltre, anche la funzione endoteliale ha un ruolo regolatore importante sulla rigidità arteriosa ⁶⁻⁸. Le modificazioni del tono vascolare indotte dall'ipossia sono state studiate principalmente in laboratorio. Da questi studi è noto che la risposta vascolare all'ipossia include sia una vasodilatazione locale (mediate dall'ossido nitrico) ⁹ e una vasocostrizione simpatico-mediata ⁹ con un effetto finale netto di vasodilatazione nonostante l'aumento dell'attività nervosa simpatica ¹⁰. Per quanto riguarda le modificazioni del tono arterioso a livello delle grandi arterie indotte dall'ipossia solo i risultati di 2 piccoli studi condotti in laboratorio sono disponibili ¹¹⁻¹². Entrambi gli studi hanno concluso che il risultato finale dell'esposizione acuta (da 20 minuti a 1 ora) all'ipossia è una vasodilatazione delle arteriole muscolari e Vedam e colleghi ¹² hanno dimostrato un meccanismo legato ad un rilascio di NO da parte dell'endotelio come meccanismo alla base di queste modificazioni. L'NO nello stesso studio non sembra in grado di perturbare il tono della grandi arterie elastiche.

Inoltre, l'effetto dell'ipossia sulle arterie è stato descritto nei pazienti con OSAS (obstructive sleep apnea syndrome) in cui una modificazione acuta dell'attività vasomotoria arteriosa in risposta a condizioni di ipossia acuta legati a fasi di apnea è stata descritta ¹³.

Il rationale per l'utilizzo dei bloccanti dei recettori AT-1 dell'angiotensina II (sartani) in alta quota è che l'altitudine e l'ipossia possono influenzare il RAAS e che la ritenzione di liquidi e sodio che avvengono in alta quota e guidata dagli ormoni che costituiscono questo sistema possa essere uno dei meccanismi coinvolti nella patogenesi dell'AMS e dell'HAPE ¹⁴. Inoltre, il genotipo di inserzione (I) per il gene dell'enzima di conversione dell'angiotensina-1 (ACE), associato a una concentrazione plasmatica più bassa rispetto al genotipo delezione (D), è risultato associato con una miglior performance in alta quota ¹⁵ e i farmaci ACE-inibitori e i sartani sembrano attenuare la vasocostrizione polmonare indotta dall'ipossia nell'uomo ^{16,17}.

In questo studio è stato valutato l'effetto dell'ipossia ipobarica d'alta quota sulle arterie muscolari e sulla rigidità arteriosa aortica. La nostra ipotesi è che l'aumento di pressione arteriosa evidenziato in alta quota possa essere dovuto anche ad un aumento transitorio della rigidità arteriosa. Inoltre, lo scopo di questo studio è stato quello di valutare se la terapia con Telmisartan sia in grado di controbilanciare queste modificazioni indotte dall'ipossia sul sistema vascolare.

Studio della rigidità arteriosa

Per lo studio delle proprietà elastiche delle arterie è stato utilizzato il device PulsePen (DiaTecne srl, Milano, Italia). PulsePen è un device validato, affidabile e di facile utilizzo che utilizza un tonometro ad alta fedeltà. La procedura per la valutazione dell'analisi della forma dell'onda arteriosa e per la stima della velocità dell'onda di polso sono state descritte nel capitolo 2. Tutte le forme d'onda

registrate sono state poi analizzate off-line per la verifica dell'analisi automatica fornita dal software: l'inizio della forma d'onda, l'identificazione dell'onda riflessa e del complesso QRS dell'ECG sono stati rivalutati e ri-calcolati laddove errori di valutazione fossero evidenziati.

Risultati

Gli esami a Milano sono stati eseguiti in una stanza a temperature costante di circa 25° C in condizioni di tranquillità. In alta quota gli esami sono stati eseguiti tra le 10 del mattino e le 16, quando cioè la temperature nelle tende al campo base era più alta. I dati dalla stazione climatica posta nella stanza d'albergo a Namche Bazaar e nella tenda dove gli esami sono stati seguiti al campo base hanno rilevato che la temperature durante questo periodo di tempo era tra 18°C e 14,5°C (valore medio 16°C) a Namche Bazaar e tra 12,4°C e 34,3 °C (valore medio 26°C) nella tenda.

Quarantasette soggetti hanno partecipato allo studio (32 maschi, 15 femmine, età media 39.9±10.0 anni (range 25-64 anni), BMI medio 22.8±2.9 kg/m². 3 soggetti nel gruppo telmisartan (1 femmina) sono stati esclusi dall'analisi per scarsa compliance alla terapia. A causa di alcuni problemi logistici legati alla perdita di alcuni dati per rottura dei computer in alta quota, altre registrazioni sono state perse. Dati completi dello studio della PWA e PWV sono stati raccolti in 40 soggetti (14 femmine), 19 randomizzati a telmisartan (7 femmine) e 20 randomizzati a placebo (7 femmine). Le caratteristiche antropometriche non differivano tra i due gruppi di randomizzazione (Tabella 8).

		Media	SD	P value*
ETA' (anni)	Placebo	40,22	9,73	0,935
	Telmisartan	40,48	10,78	
PESO (Kg)	Placebo	65,84	9,75	0,22
	Telmisartan	70,63	15,72	
ALTEZZA(cm)	Placebo	172,28	7,17	0,871
	Telmisartan	172,74	11,27	
BSA (m)	Placebo	1,78	0,14	0,355
	Telmisartan	1,83	0,25	
BMI (Kg/m ²)	Placebo	22,17	2,95	0,188
	Telmisartan	23,36	2,89	

Tabella 8: caratteristiche antropometriche basali nei due gruppi di randomizzazione. BSA= body surface area; BMI= body mass index.

Nella tabella 9 sono riportati i valori dei parametri di interesse nei due gruppi nelle diverse tappe di raccolta dati previsti dal protocollo.

Legenda Tab.9: HR = frequenza cardiaca, pSBP = pressione sistolica brachiale; cSBP = pressione sistolica centrale; cDBP = pressione diastolica centrale (uguale a quella brachiale); cMAP = pressione arteriosa media centrale; cPP = pressione differenziale centrale; Aix75 = Augmentation Index normalizzato per una frequenza cardiaca teorica di 75 bpm; cf-PWV = velocità dell'onda di polso carotide-femorale; cr-PWV = velocità dell'onda di polso carotide-radiale.

Parameter		Altitude (mean \pm SD)					
		Sea level		3400 m	5400 m		Sea Level
		SLpre	SL post	Namche	BC1	BC2	SL ret
HR (bpm)	Placebo	56,2 \pm 10	56,6 \pm 10	65,8 \pm 13	72,6 \pm 15	72 \pm 12	57,7 \pm 7
	AT1 Blockade	53,6 \pm 9	56,8 \pm 11	67,6 \pm 13	69,3 \pm 13	67,9 \pm 12	58,5 \pm 9
pSBP (mmHg)	Placebo	114 \pm 12	111 \pm 12	116 \pm 11	124 \pm 14	120 \pm 14	112 \pm 9
	AT1 Blockade	114 \pm 11	113 \pm 12	116 \pm 9	126 \pm 16	120 \pm 12	112 \pm 8
cSBP (mmHg)	Placebo	102 \pm 10	102 \pm 10	105 \pm 9	110 \pm 11	111 \pm 12	101 \pm 11
	AT1 Blockade	104 \pm 10	102 \pm 11	105 \pm 9	116 \pm 14	110 \pm 11	102 \pm 8
cDBP (mmHg)	Placebo	70,5 \pm 7	69 \pm 7	72 \pm 9	77,4 \pm 8	76 \pm 7	69 \pm 9
	AT1 Blockade	71,5 \pm 11	68 \pm 10	69 \pm 7	78 \pm 9	74 \pm 9	67 \pm 9
cMAP (mmHg)	Placebo	84,4 \pm 7	83 \pm 7	87 \pm 8	92 \pm 9	91 \pm 8	82,8 \pm 9
	AT1 Blockade	86 \pm 10	83 \pm 9	84 \pm 7	94 \pm 11	89 \pm 9	82 \pm 8
cPP (mmHg)	Placebo	31,2 \pm 7	33,2 \pm 8	33 \pm 8	33 \pm 9	35,4 \pm 9	32 \pm 7
	AT1 Blockade	32 \pm 7	35 \pm 10	36 \pm 8	38 \pm 10	37 \pm 6	35 \pm 7
AI75 (%)	Placebo	-2,6 \pm 16	-6,8 \pm 13	-0,5 \pm 15	1,9 \pm 18	-10,1 \pm 13	-6,4 \pm 15
	AT1 Blockade	-6,3 \pm 14	-8,4 \pm 13,6	-10,9 \pm 15	-5,5 \pm 17	-13,7 \pm 14	-8,9 \pm 15
cf-PWV (m/sec)	Placebo	9,2 \pm 1,5	9,0 \pm 1	9,6 \pm 1,3	10,3 \pm 1,7	10,2 \pm 1,3	9,2 \pm 1
	AT1 Blockade	9,7 \pm 1,6	9,1 \pm 1,8	9,5 \pm 1,6	10,9 \pm 2,3	10,7 \pm 1,5	9,2 \pm 1,4
cr-PWV (m/sec)	Placebo	9,9 \pm 1,6	9,8 \pm 1,2	10,1 \pm 1,4	10,5 \pm 1,4	10,2 \pm 1,4	10,2 \pm 1,4
	AT1 Blockade	10,3 \pm 1,4	9,7 \pm 1,6	10,2 \pm 2,2	10,5 \pm 1,4	10,3 \pm 1,6	10,1 \pm 1,8

Tabella 9: Andamento delle variabili di interesse nei due gruppi di randomizzazione.

Valori presentati come media \pm deviazione standard.

Dall'analisi del sottogruppo randomizzato a placebo è possibile valutare l'effetto dell'ipossia ipobarica d'alta quota sulla rigidità arteriosa. L'esposizione all'alta quota ad altitudini crescenti induce un aumento di tutti i parametri studiati eccetto che la PWV carotide-radiale e pulse pressure. La pressione media centrale (cMAP) e la frequenza cardiaca (HR) erano significativamente aumentate durante l'esposizione in alta quota ($p < 0,0001$, Figura 8 pannello superiore), in particolare l'aumento di HR era significativo già a Namche Bazaar, mentre per le altre variabili la differenza statisticamente significativa risultata evidente solo a esposizioni a quote più alte. cMAP e HR sono rimaste aumentate rispetto al basale per tutta la durata della permanenza in alta quota senza differenze significative tra esposizione acuta e cronica alla quota di 5400 m s.l.m. ed entrambe sono tornate al valore basale una volta rientrati a livello mare.

L'ipossia ipobarica d'alta quota ha causato un significativo aumento della PWV carotide-femorale (cf-PWV) quando i soggetti hanno raggiunto quota 5400 m s.l.m. ($p < 0,0001$, Figura 20 pannello inferiore a sinistra). La cf-PWV è rimasta aumentata senza ulteriori modificazioni tra l'esposizione acuta e cronica a questa altezza e il rientro a livello mare ha portato al ritorno dei valori di cf-PWV al basale. Nella presentazione dei dati il valore ricavato di Augmentation Index (AIx) è normalizzato per una frequenza cardiaca teorica di 75 bpm (AIx75) per poter permettere il confronto tra punti diversi caratterizzati, come abbiamo visto, da FC diverse. L'AIx75 è aumentato progressivamente ma non in maniera statisticamente significativa con l'esposizione acuta all'ipossia ipobarica alle due quote indagate; dopo 9-11 giorni di permanenza al campo base dell'Everest l'AIx75 si è ridotto tornando ai valori basali senza ulteriori modificazione dopo il rientro a livello mare ($p < 0,05$, Figura 20 pannello inferiore destro). Per valutare se queste modificazioni delle proprietà elastiche delle arterie fossero dovute interamente legate alle modificazioni indotte dall'ipossia sulla pressione arteriosa e la frequenza cardiaca, è stata eseguita un'analisi multivariata aggiustando i risultati per i valori di cMAP e HR. Nella tabella 4 i risultati di questa analisi sono riassunti: l'aumento dei valori di cf-PWV a 5400 m s.l.m. sono rimasti statisticamente significativi così come la riduzione dell'AIx75 tra esposizione acuta e cronica alla quota più alta studiata (Tabella 10).

Per quanto riguarda l'effetto del farmaco bloccante i recettori AT1, è stata utilizzata un'analisi ANOVA per il confronto dei valori medi nei diversi steps. Da questa analisi è risultato che Telmisartan 80 mg non era in grado di contrastare gli effetti dell'ipossia ipobarica sulle proprietà elastiche delle arterie (vedi Tabella 11).

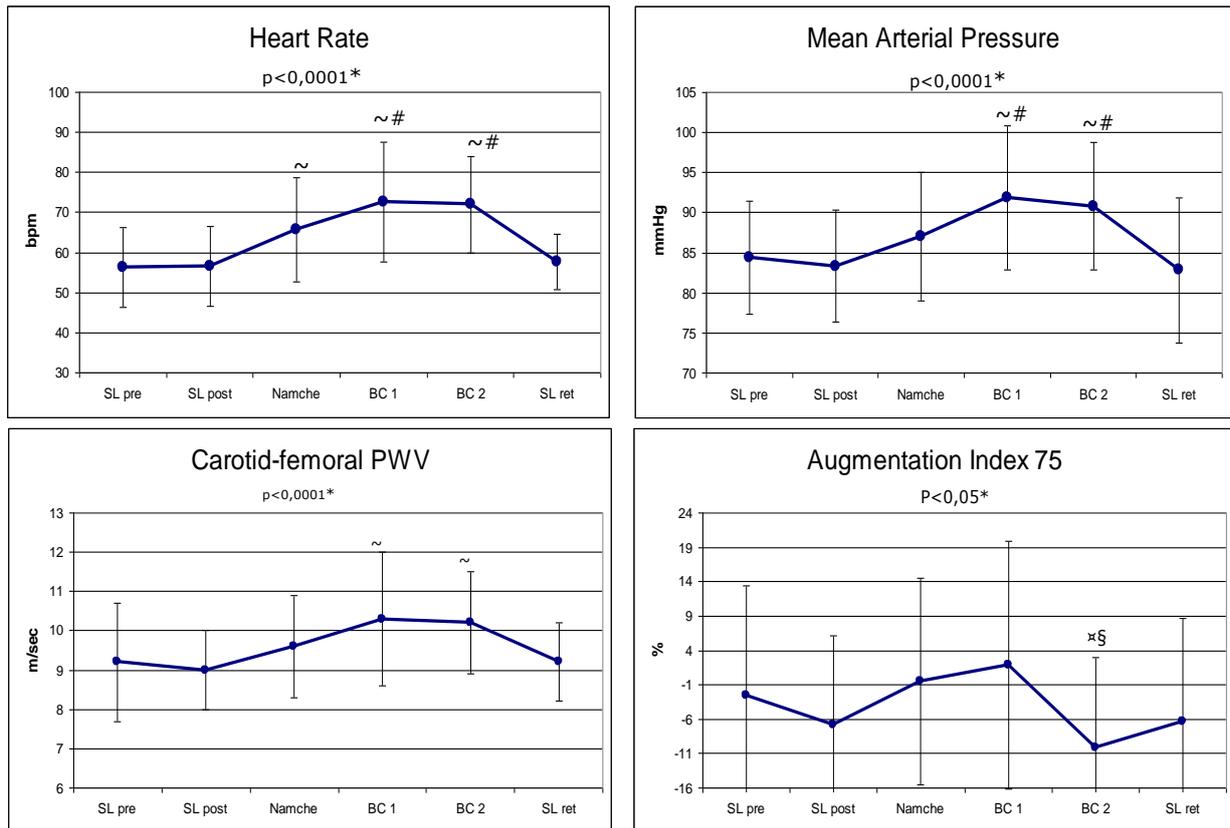


Figura 20: Andamento dei valori di cMAP, HR, cf-PWV e AIx75 nel gruppo placebo nei diversi steps del protocollo. I dati sono presentati come valori medi \pm SD. *= ANOVA.; ~ (=p<0.005 versus SLpost), # (=p<0,005 versus SLret), ¶ (=p=0,059 versus BC2), § (=p=0,068 versus Namche).

POST HOC * adjusted for MAP and HR						
Parameter	ANOVA	SLpost vs Namche	SLpost vs BC1	SLpost vs BC2	BC1 vs BC2	
AIx (%)	0,0473	0,0838	0,3086	0,998	0,036	
PWV cf (m/sec)	0,0473	0,0581	0,05	0,045	0,999	

Tabella 10: Analisi multivariata con aggiustamenti post-hoc per HR and MAP. * Turkey-Kramer.

PARAMETER	AT1 Blockade	AT1 Blockade*	Altitude
HR (bpm)	0,666	0,194	0,000
pSBP (mmHg)	0,880	0,420	0,000
cSBP (mmHg)	0,802	0,193	0,000
cDBP (mmHg)	0,444	0,573	0,000
cMAP (mmHg)	0,671	0,418	0,000
cPP (mmHg)	0,279	0,147	0,004
AIx (%)	0,812	0,629	0,000
AIx75 (%)	0,496	0,387	0,001
cf-PWV (m/sec)	0,737	0,604	0,000
cr-PWV (m/sec)	0,864	0,785	0,284

Tabella 11: Analisi ANOVA : effetto della terapia da sola, terapia + quota e quota sui diversi parametri dal confronto dei due gruppi di randomizzazione.

4.4 Meccanismi ormonali alla base delle modificazioni osservate in alta quota

Ad ogni punto di raccolta dati previsti dal protocollo sono stati anche eseguiti prelievi venosi per la valutazione dei valori di emoglobina, ematocrito, creatinina ed elettroliti. Per quanto riguarda il l'aspetto ormonale, sono stati dosati l'angiotensina II plasmatica (metodica double antibody radioimmunoassay (RIA), Buhlmann Laboratories AG, Schonenbuch, Switzerland), noradrenalina plasmatica (high-performance liquid chromatography (HPLC) with electrochemical detection, CHROMSYSTEMS Instruments & Chemicals GmbH, Munich, Germany), renina plasmatica (LIAISON Direct Renin Assay, chemiluminescent immunoassay (CLIA), DiaSorin-Stillwater-Minnesota-USA) l'aldosterone sierico (ALDOCTK-2, radioimmunoassay (RIA), DiaSorin-Stillwater-Minnesota-USA) la vasopressina (ADH) (Vasopressin Direct antibody radioimmunoassay, Buhlmann Laboratories AG, Schonenbuch, Switzerland) e il peptide natriuretico atriale (ANP) (EURIA-ANP, radioimmunoassay, EURO-DIAGNOSTICA, USA).

I campioni ematici sono stati raccolti al mattino (tra le 8 e le 10) dopo 15 minuti di riposo in posizione seduta. A livello mare i campioni raccolti sono stati inviati immediatamente al Laboratorio per le analisi, mentre durante la spedizione i campioni sono stati immediatamente centrifugati, congelati in azoto liquido per essere poi spediti al Laboratorio di Milano.

Effetto del trattamento

Per quanto riguarda l'effetto del farmaco sull'assetto ormonale, come illustrato in Figura 21, Telmisartan, come atteso, ha indotto un aumento significativo della concentrazione plasmatica di angiotensina II ($p=0.0011$) e renina ($p=0.0026$) solo a livello del mare dopo trattamento, mentre tra i due gruppi prima dell'inizio della terapia ed in quota non sono state osservate differenze statisticamente significative in termini di valori assoluti e andamento generale per tutti i parametri ematici indagati.

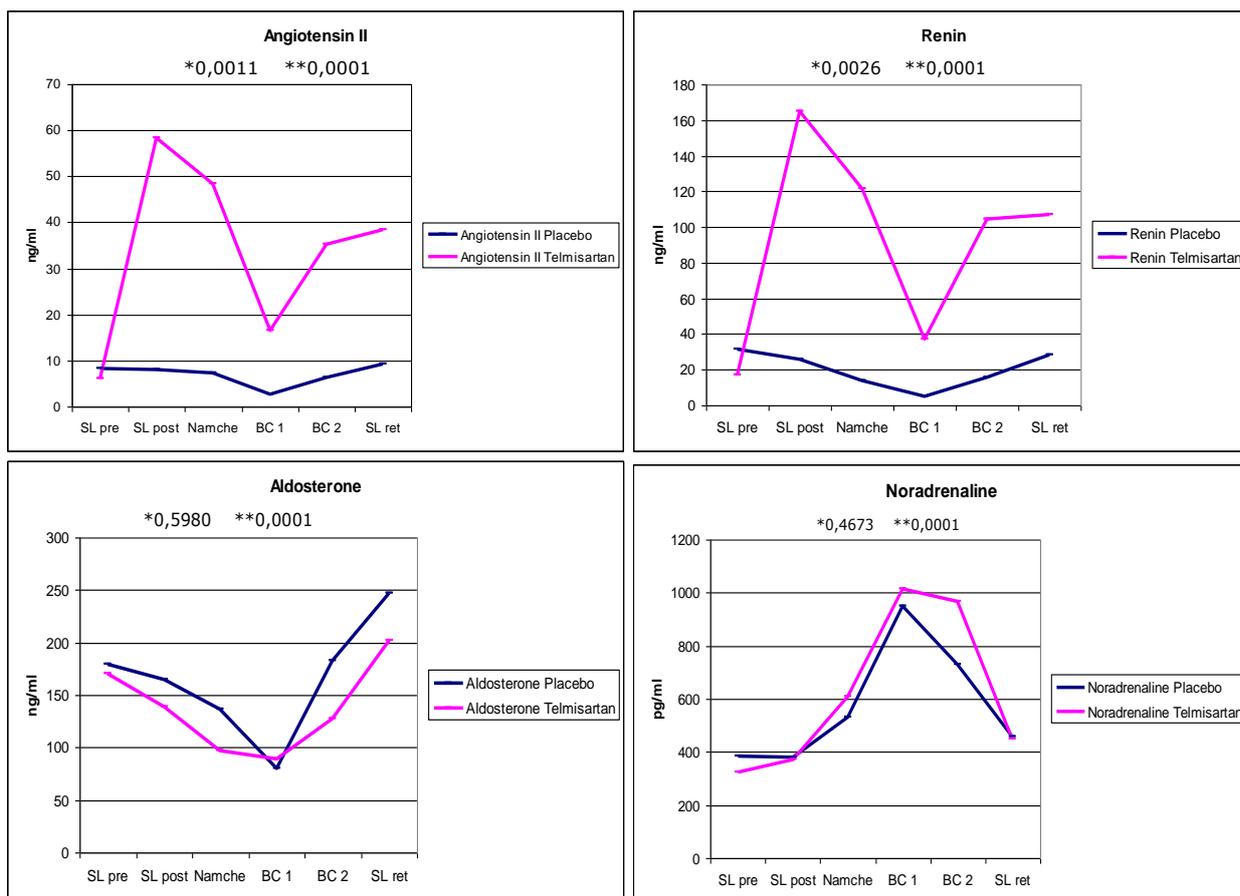


Figura 21: Andamento dei valori di angiotensina II, renina, aldosterone e noradrenalina nei due gruppi di trattamento nei diversi steps del protocollo. *= ANOVA effetto trattamento; **= ANOVA effetto altitudine

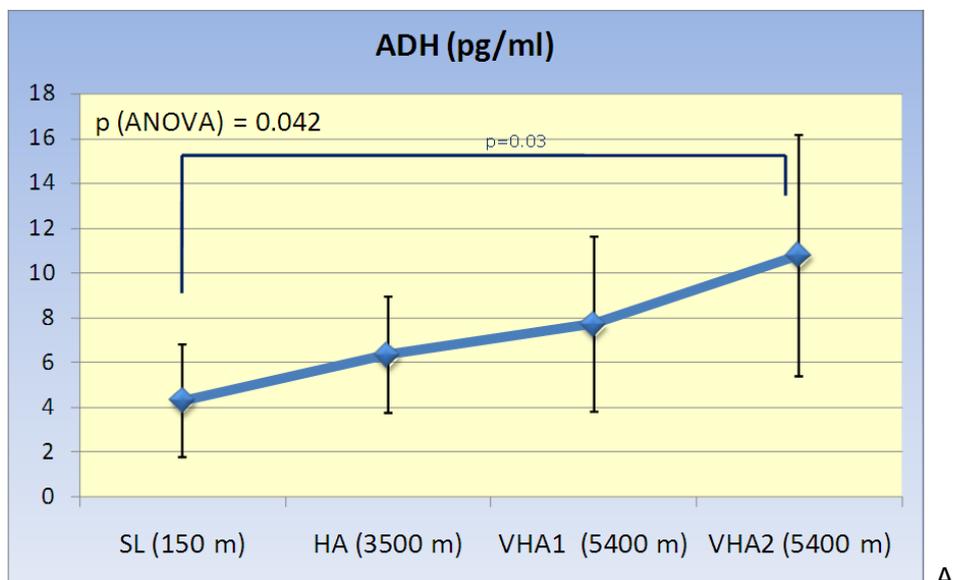
Effetto dell'esposizione all'ipossia ipobarica d'alta quota nel gruppo placebo

L'esposizione all'ipossia ipobarica d'alta quota ha portato ad un aumento significativo e progressivo dei valori di ematocrito (da un valore basale di 41.8 ± 3.5 % ad un valore medio massimo di 54.6 ± 4.8 % al BC2) e di emoglobina (da 14.6 ± 1.2 g/dl a 17.9 ± 1.9 g/dl). La progressiva disidratazione che si è verificata nei soggetti durante l'esposizione alle alte e altissime quote è stata dimostrata anche dal progressivo aumento dell'osmolarità sierica ($p=0.012$ SLpre vs BC2) e della creatinemia ($p<0.001$ SLpre vs HA1, BC1 e BC2) e la riduzione dell'osmolarità urinaria ($p<0.001$ SLpre vs HA 1 e BC1 e $p=0.04$ SLpre vs BC2) e della concentrazione urinaria di sodio($p=0.001$ SLpre vs BC2).

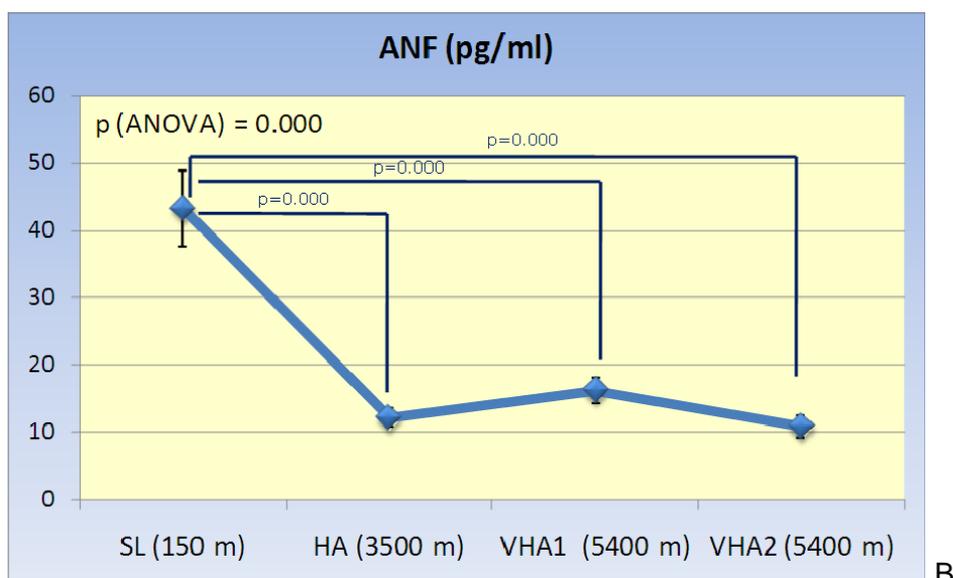
Per quanto riguarda l'aspetto ormonale durante la spedizione è stata osservata un progressivo aumento dei valori di vasopressina: questo aumento ha raggiunto la significatività statistica solo dopo un'esposizione prolungata a 5400 m s.l.m. (da 2.56 ± 2.09 pg/ml in basale a 10.3 ± 11.3 pg/ml al BC2,

p=0.03) e una netta soppressione dell'ANF: la sua concentrazione diminuisce bruscamente già durante esposizione acuta a 3400 m s.l.m. per rimanere bassa per tutta la durata dell'esposizione in quota (vedi Figura 22 A e B).

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone invece viene soppresso durante le prime fasi dell'esposizione in alta quota e la riduzione della concentrazione di questi tre ormoni è significativa, rispetto al basale durante l'esposizione acuta a 5400 m s.l.m (angiotensina II da 8.08 ± 4.25 pg/ml a 2.68 ± 2.77 pg/ml, renina da 25.75 ± 26.62 mU/l a 5.31 ± 7.34 mU/l and aldosterone da 164.78 ± 76.52 ng/l a 79.91 ± 52.84 ng/l, $p < 0.005$). Durante esposizione prolungata a 5400 m s.l.m. la loro concentrazione aumenta gradualmente (e in modo significativo rispetto al BC1 solo per quanto riguarda l'angiotensina II) fino ai livelli basali (Figura 23).



A



B

Figura 22: andamento dei valori medi di ADH (A) e ANF (B) nel gruppo placebo.

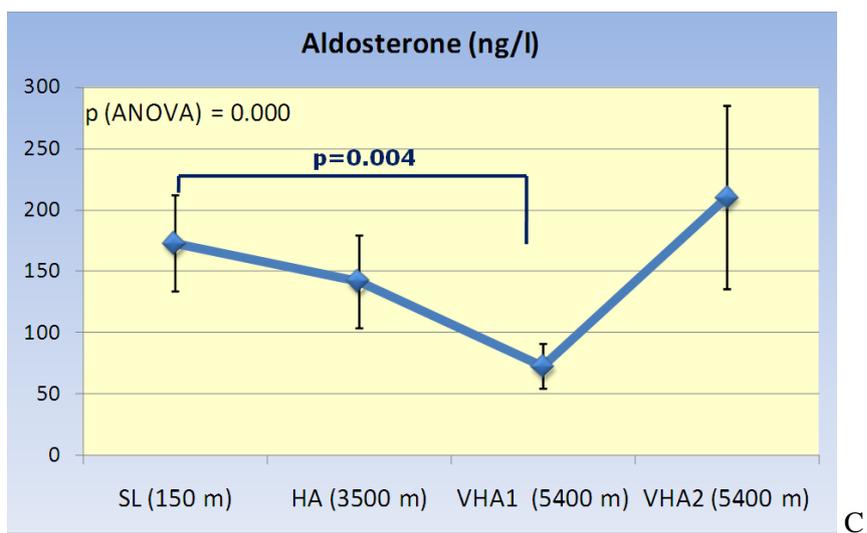
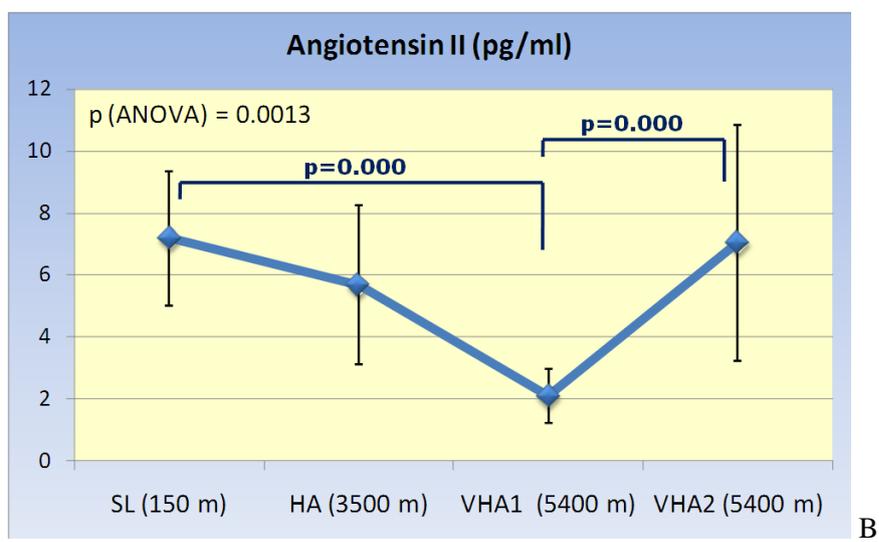
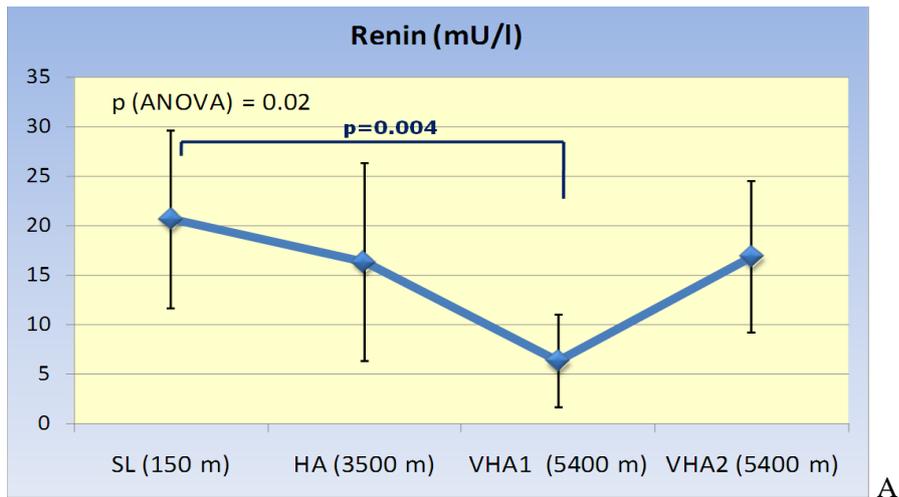


Figura 23: andamento dei valori medi di renina (A), angiotensina II (B) e aldosterone (C) nel gruppo placebo.

Al contrario l'esposizione all'ipossia ipobarica è accompagnata da un significativo e progressive aumento della concentrazione plasmatica di noradrenalina, proporzionale alla quota raggiunta (da $379,92 \pm 130,36$ ng/l in basale a $950,65 \pm 324,10$ ng/l al BC1, $p < 0.001$). Durante l'esposizione prolungata alla quota di 5400 m s.l.m. il livello di noradrenalina è rimasto elevato senza variazioni significative rispetto all'esposizione acuta alla stessa quota suggerendo una persistente attivazione simpatico (Figura 24).

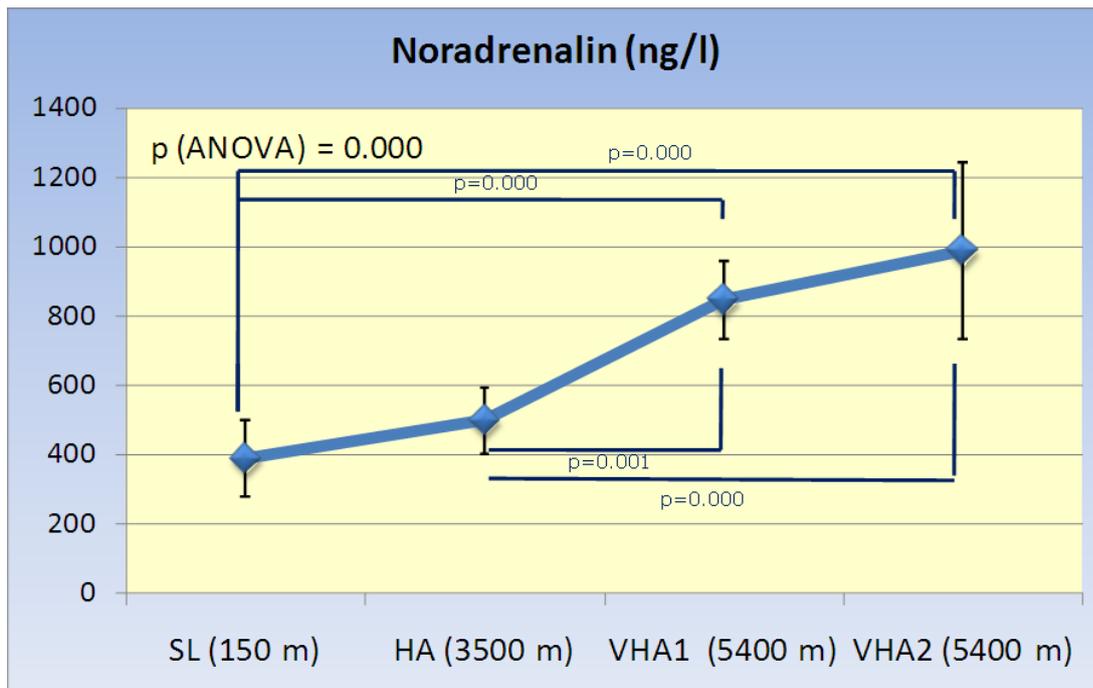


Figura 24: andamento dei valori medi di noradrenalina nel gruppo placebo.

Durante l'esposizione ipossica quindi una complessa interazioni tra fattori umorali e ormonali sono coinvolti nella regolazione dell'omeostasi dei fluidi e della pressione arteriosa.

L'attivazione simpatica che avviene in alta quota sembra essere il primo meccanismo che porta ad un rialzo della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e della rigidità arteriosa che sostiene il rialzo pressorio (vedi capitolo 3).

L'aumento della pressione arteriosa e l'ipossia in maniera diretta stimolano in acuto la natriuresi e la diuresi con conseguente emoconcentrazione, sostenuta nelle fasi acute soprattutto dalla perdita di acqua corporea (testimoniata anche dalla perdita di peso che si verifica in alta quota). Lo stimolo eritropoietico, diretto dall'aumentata produzione di eritropoietina, infatti impiega alcuni giorni prima di essere efficace.

L'incremento di noradrenalina e di endotelina ampiamente dimostrati in alta quota¹⁸⁻²¹ e l'aumentata attività del sistema simpatico renale possono contribuire inoltre alla progressiva, anche se lieve,

riduzione di funzionalità renale descritta in alta quota^{20, 22}. Ipossia e aumento pressorio sono anche causa e sostenitori dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone riportato da diversi autori^{18,20,22-23} e confermato da questi dati. La soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone seppur in presenza di attivazione simpatica è un evento non ben spiegabile visto che il SNS è in grado di stimolare la produzione di renina attraverso la stimolazione dei recettori beta. Probabilmente la soppressione del RAAS durante il periodo di acclimatazione all'ipossiemia può avere un ruolo protettivo nei confronti dell'eccessiva ritenzione di fluidi e sodio chiamata in causa nella patogenesi dell'AMS e dell'HAPE.

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone rimane nelle prime fasi quindi inibito^{20,26-28} ed è stato dimostrato anche che durante esercizio in alta quota il RAAS non viene attivato, come succede a livello del mare, sebbene dati contrastanti esistano sulla dissociazione o meno tra sistema renina-angiotensina ed aldosterone in alta quota²⁹⁻³⁰.

L'aumento dell'osmolarità plasmatica dovuta alla risposta diuretica e natriuretica non è seguita subito da un aumento della concentrazione di vasopressina, probabilmente per una ridotta sensibilità del sistema regolatorio centrale (a livello dell'ipotalamo) alla produzione di questo ormone²⁰. La lenta crescita di ADH quindi potrebbe in parte essere stimolata dall'inibizione dal sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Nonostante primi studi avessero dimostrato un aumento di ANF in alta quota³¹ suggerendo un suo ruolo chiave per lo stimolo natriuretico relato all'ipossia³²⁻³⁴, più recentemente è stato dimostrato che un'augmentata concentrazione di ANF è presente soprattutto nei soggetti con AMS³⁵⁻³⁶ e quindi sembra che questo peptide possa partecipare allo sviluppo delle patologie tipiche dell'alta quota³⁷. I risultati qui riportati confermano che la concentrazione di ANF non cambia in modo significativo durante un'esposizione acuta e cronica all' alta quota in una popolazione discretamente numerosa (rispetto agli altri studi condotti in queste condizioni sperimentali) e con bassa incidenza di AMS.

Durante esposizione prolungata, la progressiva disidratazione agisce sul sistema renina-angiotensina normalizzando la sua attività prima soppressa, contemporaneamente la sensibilità all'aumentata osmolarità plasmatica del sistema ipotalamico che stimola la secrezione di vasopressina sembra ristabilirsi e la diuresi e l'equilibrio omeostatico dei fluidi corporei torna ad essere efficiente.

I dati qui presentati confermano che il RAAS viene inibito durante l'esposizione in alta quota come dimostrato dalle basse concentrazioni di renina e aldosterone misurate, e che solo durante una permanenza prolungata questo sistema, probabilmente attraverso un meccanismo di feedback guidato dalla progressiva disidratazione, torni a funzionare.

Questo fatto può spiegare perché un farmaco inibitore dei recettori AT1 dell'angiotensina II non si sia dimostrato efficace nella riduzione dell'aumento pressorio indotto dall'ipossia ipobarica. Una dimostrazione ulteriore di questa affermazione può essere trovata nel fatto che solo alle misurazioni condotte a Namche Bazaar (3400 m s.l.m.), dove i soggetti si trovavano in alta quota da pochissimi

giorni (2-3 giorni), è stata evidenziata l'efficacia del farmaco sul profilo pressorio delle 24 ore. Il RAAS insomma non è, a questo livello, ancora del tutto inibito dai meccanismi ipotizzati in precedenza e il farmaco trova il "substrato" su cui agire. Come nel caso dello studio condotto sul Monte Rosa con i beta-bloccanti anche in questo studio la valutazione della pressione arteriosa con metodiche convenzionali non sarebbe stata in grado di apprezzare questo risultato. Si rinforza perciò l'evidenza della maggior accuratezza dell'ABPM anche per gli studi sulle risposte pressorie in alta quota.

I dati del monitoraggio della PA delle 24 ore mostrano come sia soprattutto la pressione delle ore notturne ad aumentare in quota, dato che conferma le nostre prime osservazioni (vedi cap. 3). La notte in quota infatti è il momento più critico in cui si riscontrano i più bassi valori di saturazione di O₂ anche per il concomitante verificarsi di apnee del sonno a respiro periodico. Dai dati raccolti con gli studi polisonnografici eseguiti nel progetto infatti il numero di apnee del sonno aumenta in modo proporzionale alla quota raggiunta ed il valore minimo di saturazione minima è molto più basso rispetto a quelli misurati nell'arco della giornata (dati in corso di finalizzazione per la pubblicazione).

Dai nostri dati risulta evidente la possibilità che questo aumento dei valori di PA possa essere sostenuto anche da un aumento della rigidità delle pareti delle grandi arterie.

La misurazione delle proprietà elastiche delle arterie non è mai stata effettuata in ambiente ipossico montano: in questo studio si è dimostrato per la prima volta che con un'esposizione acuta e prolungata a quote molto alte (5400 m s.l.m.) le arterie sia muscolari ma soprattutto le grandi arterie, diventano più rigide. La variazione della stiffness arteriosa, misurata dalla velocità dell'onda di polso carotide-femorale, è di natura funzionale come dimostrato dal fatto che il ritorno a livello mare riporta i valori di cf-PWV a quelli misurati prima della partenza.

I meccanismi alla base dell'aumento pressorio e di rigidità arteriosa come abbiamo visto possono essere molteplici: l'attivazione simpatica, l'aumento della produzione di endotelina-1 e la riduzione di ossido nitrico, sono le principali ipotesi.

4.5 Bibliografia

8. Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure. *Hypertens Res.* 2009;32(6):428-32.
9. Trinder J, Merson R, Rosenberg JI, Fitzgerald F, Kleiman J, Douglas Bradley T. Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during cheyne-stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:808-13.
10. Wolfel EE, Selland MA, Mazzeo RS, Reeves JT. Systemic hypertension at 4300 m is related to sympathoadrenal activity. *J Appl Physiol* 1994; 76(4):1643-1650.
11. Veglio M, Maule S, Cametti G, Cogo A, Lussiana L, Madrigale G, Pecchio O. The effects of exposure to moderate altitude on cardiovascular autonomic function in normal subjects. *Clin Auton Research* 1999;9:123-127.
12. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:554–566.
13. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ, Avolio AP, Cockcroft JR. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation* 2002; 105:213–217.
14. Wilkinson IB, MacCallum H, Cockcroft JR, Webb DJ. Inhibition of basal nitric oxide synthesis increases aortic augmentation index and pulse wave velocity in vivo. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53:189–192.
15. Kinlay S, Creager MA, Fukumoto M, Hikita H, Fang JC, Selwyn AP et al. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. *Hypertension* 2001; 38:1049–1053.
16. Blitzer ML, Lee SD, Creager MA. Endothelium-derived nitric oxide mediates hypoxic vasodilation of resistance vessels in humans. *Am J Physiol* 1996; 271:H1182–H1185.
17. Dinunno FA, Joyner MJ, Halliwill JR. Failure of systemic hypoxia to blunt alpha-adrenergic vasoconstriction in the human forearm. *J Physiol* 2003; 549:985–994.
18. Thomson AJ, Drummond GB, Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Effects of short-term isocapnic hyperoxia and hypoxia on cardiovascular function. *J Appl Physiol* 2006; 101:809–816.
19. Vedam H, Phillips HL, Wang D, Barnes DJ, Hedner JA, Unger G, Grunstein RR. Short-term hypoxia reduces arterial stiffness in healthy men. *Eur J Appl Physiol* 2009; 105:19–25.
20. Jelic S, Bartels MN, Mateika JH, Ngai P, DeMeersman RE, Basner RC. Arterial stiffness increases during obstructive sleep apneas. *Sleep* 2002;25, 850–855.
21. Bartsch P, Maggiorini M, Schobersberger W, Shaw S, Rascher W, Girard J, Weidemann P, Oelz O. Enhanced exercise-induced rise of aldosterone and vasopressin preceding mountain sickness. *J Appl Physiol* 1991; 71, 136– 143.
22. Woods DR, Pollard AJ, Collier DJ, Jamshidi Y, Vassiliou V, Hawe E, Humphries SE, Montgomery HE. Insertion/ deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene and arterial oxygen saturation at high altitude. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166, 362– 366.
23. Cargill RI, Lipworth BJ. Lisinopril attenuates acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans. *Chest* 1996;109, 424– 429.

24. Kiely DG, Cargill RI, Lipworth BJ. Angiotensin II receptor blockade and effects on pulmonary hemodynamics and hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans. *Chest* 1996;110, 698–703.
25. Cargill RI, Kiely DG, Clark RA, and Lipworth BJ. Hypoxaemia and release of endothelin-1. *Thorax* 1995; 50: 1308–1310.
26. Morganti A, Giussani M, Sala C, Gazzano G, Marana I, Pierini A, Savoia MT, Ghio F, Cogo A, and Zanchetti A. Effects of exposure to high altitude on plasma endothelin-1 levels in normal subjects. *J Hypertens* 1995; 13: 859–865, 1995.
27. Bestle MH, Olsen NV, Poulsen TD, Roach R, Fogh-Andersen N, Bie P. Prolonged hypobaric hypoxemia attenuates vasopressin secretion and renal response to osmostimulation in men. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1911–1922
28. Modesti PA, Vanni S, Morabito M, Modesti A, Marchetta M, Gamberi T, Sofi F, Savia G, Mancina G, Gensini GF, Parati G. Role of endothelin-1 in exposure to high altitude: Acute Mountain Sickness and Endothelin-1 (ACME-1) study. *Circulation* 2006;114(13):1410-6.
29. Olsen NV, Hansen JM, Kanstrup IL, Richalet JP, Leyssac PP. Renal hemodynamics, tubular function, and response to low-dose dopamine during acute hypoxia in humans. *J Appl Physiol* 1993;74: 2166–2173.
30. Bartsch PS, Shaw M, Franciulli MP, Gnadinger, and Weidmann P. Atrial natriuretic peptide in acute mountain sickness. *J Appl Physiol* 65: 1929–1937, 1988.
31. Hogan RP 3rd, Kotchen TA, Boyd AE 3rd, Hartley LH. Effect of altitude on renin-aldosterone system and metabolism of water and electrolytes. *J Appl Physiol* 1973; 35: 385–390.
32. Olsen NV, Kanstrup IL, Richalet JP, Hansen JM, Plazen G, Galen FX. Effects of acute hypoxia on renal and endocrine function at rest and during graded exercise in hydrated subjects. *J Appl Physiol* 1992; 73: 2036–2043.1, 17, 29,30
33. Milledge JS, Catley DM. Renin, aldosterone and converting enzyme during exercise and acute hypoxia in humans. *J Appl Physiol*. 1982;100:320 –323.
34. Keynes RJ, Smith GW, Slater JD, et al. Renin and aldosterone at altitude in man. *J Endocrinol*. 1982;92:131–140.
35. Ramirez G, Bittle PA, Hammond M, Ayers CW, Dietz J, Colice GL. Regulation of aldosterone secretion during hypoxemia at sea level and moderately high altitude. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 67:1162–1165.
36. Mannix ET, Palange P, Aronoff GR, Manfredi F, Farber MO. Atrial natriuretic peptide and the renin-aldosterone axis during exercise in man. *Med Sci Sports Exer*. 1990;22:785–789.
37. Bouissou P, Guezzenec CY, Defer G, Galen FX, Fiet J, Pesquies PC. Dissociated response of aldosterone from plasma renin activity during prolonged exercise under hypoxia. *Horm Metab Res*. 1988; 20:517–521
38. Lawrence DL, Skatrud JB, Shenker Y. Effect of hypoxia on atrial natriuretic factor and aldosterone regulation in humans. *Am J Physiol*. 1990; 258:E243–E248.
39. Swenson ER, Duncan TB, Goldberg SV, Ramirez G, Ahmad S, Schoene RB. Diuretic effect of acute hypoxia in humans: relationship to hypoxic ventilatory responsiveness and renal hormones. *J Appl Physiol*. 1995;78(2):377–383.

40. Rock PB, Kraemer WJ, Fulco CS, et al. Effects of altitude acclimatation on fluid regulatory hormones response to submaximal exercise. *J Appl Physiol.* 1993;75:1208 –1215.
41. Lew RA, Baertsch AJ. Mechanisms of hypoxia-induced atrial natriuretic factor release from rat hearts. *Am J Physiol.* 1989;257:H147–H156.
42. Milledge JS, Beeley JM, McArthur S, Morice AH. Atrial natriuretic peptide, altitude, and acute mountain sickness. *Clin Sci.* 1989;77:509 –514.
43. Bartsch P, Shaw S, Francioli M, Gnadinger MP, Weidmann P. Atrial natriuretic peptide in acute mountain sickness. *J Appl Physiol.* 1988;65(5):1929 –1937.
44. Espiner EA, Nicholls MG. Human atrial natriuretic peptide. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987; 26:637– 650.

CONCLUSIONE

I risultati presentati in questo volume riassumono una parte dei dati raccolti durante la nostra spedizione Himalayana, una delle spedizioni scientifiche in alta quota che ha coinvolto il più alto numero di soggetti affrontando in modo multidisciplinare l'aspetto delle variazioni dei parametri cardiovascolari, respiratori, ormonali, metabolici e neuropsicologici durante esposizione all'ipossia ipobarica in alta e altissima quota.

E' opportuno sottolineare come l'insieme dei dati raccolti durante gli anni del corso di dottorato dimostrino una volta di più l'efficacia di una collaborazione multidisciplinare nel campo della ricerca medica non solo nel caso della medicina di montagna ma in tutte le branche della ricerca clinica e sperimentale.

Il nostro lavoro in alta quota non è finito e stiamo già progettando nuove spedizioni. Quest'anno torneremo sul Monte Rosa alla capanna Margherita per completare la raccolta dati sulla diffusione alveolare della CO durante esposizione acuta (in Himalaya a causa di innumerevoli vicissitudini le bombole necessarie per questo esame erano arrivate in estremo ritardo permettendoci di eseguire la DLCO solo pochi giorni prima del rientro a bassa quota) e analizzare altri aspetti in soggetti sani randomizzati a placebo a acetazolamide 250 mg x 2. Verranno infatti ripetuti anche l'ABPM e lo studio della rigidità arteriosa oltre all'impedenzometria toracica, la polisonnografia, lo studio di alcuni parametri della coagulazione e ormonali e test neuropsicologici computerizzati.

Un altro progetto interessante che vorremmo realizzare è quello di studiare soggetti ipertesi durante l'esposizione in alta quota e testare diversi tipi di farmaci anti-ipertensivi al fine di poter dare un'indicazione chiara sulla terapia che garantisce il miglior controllo pressorio e la miglior tollerabilità, ai pazienti ipertesi che desiderano recarsi in alta quota. Infatti che la pressione arteriosa e la rigidità arteriosa aumentino ad altitudine elevate risulta chiaro dai risultati dei nostri studi e, per un soggetto iperteso, è particolarmente importante mantenere i valori pressori delle 24 ore (quindi anche durante la notte, che come abbiamo visto è un momento critico in quota) sotto controllo.

In conclusione voglio ringraziare chi mi ha dato la possibilità di fare questo percorso e di dedicare parte delle mie risorse per questo genere di ricerca che mi ha appassionato ed entusiasmato e mi ha fatto incontrare molte persone eccezionali