

Ipertensione arteriosa e patologia cardiaca Linee guida diagnostico-terapeutiche

Commissione congiunta SIIA¹, SIC², ANMCO³

¹Enrico Agabiti Rosei, ²Giovanni de Simone, ³Gianfrancesco Mureddu,

¹Bruno Trimarco, ³Paolo Verdecchia, ²Massimo Volpe.

¹Maria Lorenza Muiesan (coord. dei revisori)

Revisori del documento

Ettore Ambrosioni, Giampaolo Bernini, Giovanni Cerasola, Oreste De Divitiis, Salvatore Di Somma, Ezio Degli Esposti, Cesare Fiorentini, Antonello Ganau, Anna Maria Grandi, Guido Grassi, Gastone Leonetti, Giuseppe Mancia, Dario Manfredotto, Andrea Mezzetti, Carlo Palombo, Stefano Perlini, Achille Pessina, Alessandro Rappelli, Gianpaolo Rossi, Antonio Salvetti, Franco Veglio.

1. INTRODUZIONE

Le conseguenze cliniche dell'ipertensione arteriosa a carico del cuore, che caratterizzano la cardiopatia ipertensiva, derivano dal sovraccarico di lavoro cui è sottoposto il miocardio e dalle alterazioni strutturali e funzionali delle grandi e delle piccole arterie.

L'infarto del miocardio, lo scompenso cardiaco e la morte improvvisa sono le principali complicanze fatali e non fatali.

Prima della comparsa delle manifestazioni cliniche, la cardiopatia ipertensiva per un lungo periodo decorre asintomatica o paucisintomatica. La definizione precisa della compromissione anatomofunzionale cardiaca nell'ipertensione riveste grande importanza diagnostica e prognostica e per l'impostazione terapeutica. A distanza di otto anni, la Società Italiana dell'Ipertensione, la Società Italiana di Cardiologia, e l'Associazione Nazionale dei Medici Cardiologi Ospedalieri hanno rite-

nuto opportuno aggiornare le indicazioni per la diagnosi e il trattamento della cardiopatia ipertensiva, perché in questo periodo 1) nuove conoscenze si sono accumulate sulla base dei risultati di ampi trial controllati di intervento e dei grandi studi epidemiologici osservazionali e, inoltre, 2) una più precisa valutazione delle alterazioni anatomofunzionali cardiache, anche in fase iniziale, è stata resa possibile grazie ai progressi della tecnologia. Nel 2007 sono state pubblicate le ultime Linee Guida per il trattamento dell'Ipertensione Arteriosa da parte di un vasto gruppo di esperti della European Society of Hypertension (ESH) e della European Society of Cardiology (ESC).

Esse, come le precedenti linee guida che avevano avuto grande successo, forniscono indirizzi generali e contengono anche numerose informazioni riguardanti la valutazione del danno d'organo cardiaco e le indicazioni terapeutiche per la prevenzione delle complicanze

cardiache nei pazienti ipertesi e per il trattamento del paziente iperteso cardiopatico. Queste linee guida italiane, della SIIA - SIC - ANMCO, fanno riferimento a quanto contenuto nelle linee guida europee, ma si propongono anche di aggiungere più specifiche indicazioni, con l'obiettivo soprattutto di favorire la gestione del paziente iperteso nella pratica clinica. Naturalmente, anche queste linee guida non hanno alcuna intenzione di essere prescrittive o tanto meno coercitive, bensì si propongono un fine essenzialmente educativo e quindi si basano essenzialmente sui dati più aggiornati che provengono dalla ricerca scientifica e possono essere trasferiti alla pratica clinica, lasciando peraltro alla responsabilità del medico la decisione finale

▼ **Tabella 1**
 Criteri elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS).

Criterio	Descrizione
Lewis	$R_1 + S_{III} - S_I - R_{III} \geq 1,7$ mV
Gubner-Ungerleider	$R_1 + S_{III} \geq 2,5$ mV
Sokolow-Lyon	$S_{V1} + R_{V5/6} \geq 3,5$ mV
R_{aVL}	$R_{aVL} > 1,1$ mV
Romhilt-Estes	≥ 5 (IVS); ≥ 4 (probabile IVS)
Codice Minnesota 3-1	$R_{V5/6} > 2,6$ mV, o $R_I \geq 2,0$ mV, o $R_{III} \geq 2,0$ mV, o $R_{aVL} > 1,2$ mV
Voltaggio Cornell	$S_{V3} + R_{aVL} > 2,8$ mV (uomini), $> 2,0$ mV (donne)
Sovraccarico VS ('strain')	Sottoslivellamento ST $\geq 0,1$ mV + inversione asimmetrica onda T in V_2-V_6 e/o nelle derivazioni periferiche laterali
Rapporto $R_{V6}:R_{V5}$	$R_{V6}:R_{V5} > 1$
Framingham	Sovraccarico VS + ≥ 1 criterio di voltaggio ($R_{aVL} > 1,1$ mV, $R_1 + S_{III} \geq 2,5$ mV, $S_{V1/2} + R_{V5/6} \geq 3,5$ mV, $S_{V1/2} \geq 2,5$ mV, $R_{V5/6} \geq 2,5$ mV)
Perugia	$S_{V3} + R_{aVL} > 2,4$ mV (uomini), $> 2,0$ mV (donne), e/o sovraccarico VS, e/o Romhilt-Estes ≥ 5 punti
Perugia 2	$S_{V3} + R_{aVL} > 2,4$ mV (uomini), $> 2,0$ mV (donne), e/o sovraccarico VS
Prodotto Cornell (voltaggio Cornell x durata del QRS)	> 2440 mm x msec.

per la scelta delle procedure diagnostiche e terapeutiche più indicate per il singolo paziente iperteso. Questo documento è stato organizzato come segue:

- A) Utilità e limiti dell'elettrocardiografia e della ecocardiografia per la diagnosi di Ipertrofia Ventricolare Sinistra (IVS) e di altre caratteristiche anatomofunzionali nella cardiopatia ipertensiva iniziale;
- B) Prevenzione, diagnosi e terapia delle disfunzioni VS o dello scompenso cardiaco nel paziente iperteso;
- C) Diagnosi e terapia della cardiopatia ischemica nel paziente iperteso.

2. VALUTAZIONE STRUMENTALE DELLA CARDIOPATIA IPERTENSIVA

2.1. Elettrocardiogramma

2.1.1. Premesse

Indagini eseguite nella popolazio-

ne generale ed in differenti contesti clinici tra i quali l'ipertensione arteriosa hanno dimostrato che l'IVS diagnosticata all'elettrocardiogramma (ECG) è un potente fattore predittivo per complicanze cardiovascolari (CV) maggiori (1, 2).

2.1.2. Criteri ECG di IVS

I tradizionali criteri ECG di IVS sono riportati nella *Tabella 1*. Come è noto, i criteri ECG di IVS sono caratterizzati da una bassa sensibilità, controbilanciata tuttavia da una specificità generalmente elevata (3-15) (*Tabella 2*).

Allo scopo di migliorare la sensibilità dell'ECG per la diagnosi di IVS sono stati sviluppati vari criteri multifattoriali tra i quali il "criterio Perugia" (12, 14), da considerarsi positivo per IVS in presenza di positività di almeno uno dei seguenti criteri: $S_{V3} + R_{aVL}$ (voltaggio Cornell) $> 2,4$ mV (uomini), $> 2,0$ mV (donne), e/o sovraccarico VS, e/o punteggio di Romhilt-Estes ≥ 5 punti. Cumulando pertanto tre criteri scarsamente sensibili, ma estremamente specifici, questo criterio ha raggiunto una sensibilità del 34% ed una specificità del 93% in pazienti ipertesi non complicati (12). La performance diagnostica viene mantenuta anche escludendo dalla valutazione il criterio a punti di Romhilt-Estes (16). Come conseguenza dell'aumentata sensibilità, il criterio di Perugia: (a) identifica l'IVS nel 17-18% dei pazienti, contro il 3-11% con i criteri tradizionali; (b) mostra un miglior valore predittivo sugli eventi CV totali e fatali rispetto ad altri criteri ECG di ipertrofia (14-16). Esistono criteri ECG di IVS basati sul prodotto del voltaggio per la durata del QRS, ed anche criteri che

	N	Sokolow-Lyon		Romhilt-Estes ≥5		Gubner-Ungerleider		RaVL >1,1 mV		Cornell		Framingham		Perugia		Perugia 2	
		sens	spec	sens	spec	sens	spec	sens	spec	sens	spec	sens	spec	sens	spec	sens	spec
Iperensione																	
Savage [1979]	217			6*	99												
Cohen [1981]	73	19	100					11	94								
Carr [1985]	85			38*	92												
McLenachan [1988]	100	52	94	51*	94	39	87	32	87								
Rodríguez-Padial [1990]	74	17	93	11	100			11	93								
Otterstad [1991]	100	29	90	0	100					2	100						
Vijan [1991]	75	16	100	20*	96												
Lee [1992]	148	15	95	7	99	7	98			7	100						
Fragola [1993]	200	29	89	14	100	12	96	17	95	23	96						
Schillaci [1994]	923	21	89	15	100	12	97	14	96	16	97	9	99	34	93		
Casiglia [1996]	447	12	85	16	85			5	95	9	94						
Verdecchia [2003]	2190	18	89	11	99					15	95	7	99	30	91	28	91
Popolazione Generale																	
Levy [1990]	4684											10 M 22 F	98 M 95 F	9†	99		

sens= sensibilità, spec= specificità (entrambe in %).
 Individui di razza non caucasica sono stati inclusi negli studi di Savage (9%), Carr (47%), Levy (% non indicata). *Romhilt-Estes ≥4 punti. †Questo criterio è stato impiegato nel 70% della popolazione.

▲ Tabella 2

Sensibilità e specificità (espressi in %) dei vari criteri elettrocardiografici di IVS. L'IVS all'elettrocardiogramma viene definita come gold-standard.

utilizzano il calcolo dell'area sottesa al QRS (17). In particolare, il criterio *Cornell voltage-duration product* impiega il voltaggio Cornell (somma del voltaggio dell'onda R in aVL + voltaggio dell'onda S in V₃) moltiplicato per la durata del QRS. Ai fini di una determinazione accurata, tali criteri richiedono sistemi computerizzati di calcolo, per ora disponibili non su tutti gli strumenti. Nell'ambito dello studio LIFE, sia il criterio *Cornell voltage-duration product* sia il criterio Perugia si sono dimostrati superiori al criterio di Sokolow-Lyon (Figura 1) per la diagnosi di IVS in pazienti ipertesi sovrappeso o francamente obesi (18).

Come si vedrà in seguito, l'ECG può essere utilizzato anche per monitorare le modificazioni seriali, nel tempo, dell'IVS.

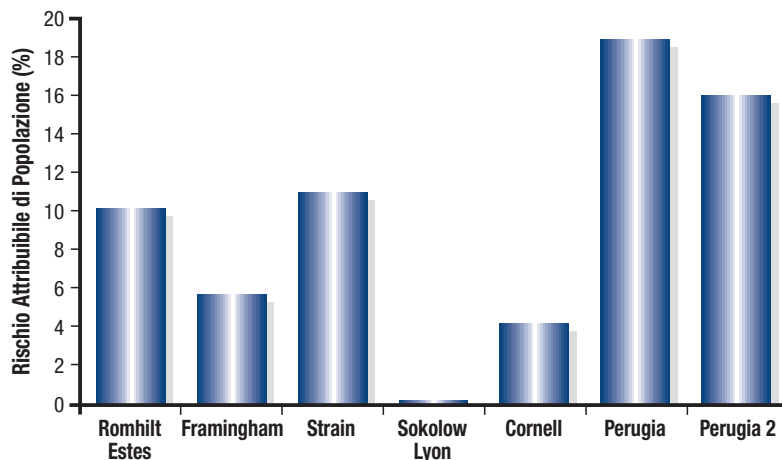
2.1.3. Ipertrafia atriale sinistra

Alterazioni dell'onda P indicative di ipertrofia atriale sinistra possono

essere evidenziate all'ECG. L'onda P può avere morfologia ad M, oppure essere di aspetto bifasico con

▼ Figura 1

Rischio attribuibile di popolazione per eventi cardiovascolari utilizzando vari criteri elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS).



componente negativa anche accentuata. Lo score di Romhilt-Estes (positivo per IVS per ≥ 5 punti) attribuisce 3 punti alla componente terminale negativa dell'onda P qualora questa sia di durata ≥ 40 msec (1 mm) e di profondità massima $\geq 0,1$ mV (1 mm) nella derivazione V_1 (19). Non è chiaro se le alterazioni isolate dell'onda P all'ECG tradizionale abbiano un qualche valore prognostico.

2.1.4. Sovraccarico ventricolare sinistro ("strain")

L'ECG può evidenziare alterazioni del tratto ST e dell'onda T. Talvolta, ma non sempre, l'onda T invertita, spesso profonda e a branche simmetriche e senza sottoslivellamento del tratto ST può essere indice di ischemia miocardica acuta o sub-acuta, mentre l'inversione dell'onda T a branche asimmetriche (tratto discendente meno ripido e tratto ascendente più ripido), spesso con contemporaneo sottoslivellamento del tratto ST, può essere indice di IVS (20). Il pattern di strain "tipico" è caratterizzato da onda T invertita a branche asimmetriche con sottoslivellamento del tratto ST $>0,5$ mV (mm) ad 80 msec dal punto J, mentre lo strain atipico è caratterizzato da onda T bifasica o invertita, ma con sottoslivellamento del tratto ST di grado minore, oppure assente. Lo strain andrebbe ricercato nelle derivazioni precordiali sinistre e/o nelle derivazioni laterali sul piano frontale. Non è chiaro se lo strain rifletta un aumento della massa del VS anche in assenza di ischemia, oppure se l'ischemia, particolarmente a livello sub-endocardico, sia sempre necessaria nella pato-

genesi dello strain. Okin ha dimostrato che lo strain può essere riscontrato anche in assenza di ischemia miocardica (20). Da un punto di vista prognostico, lo strain tipico è un potente indicatore di rischio cardiovascolare (CV) (21, 22). In particolare, la mancata regressione dello strain in corso di trattamento identificerebbe pazienti ipertesi a rischio CV estremamente elevato. Anche lo strain atipico, più comunemente definito nella pratica clinica in termini di "alterazioni aspecifiche della ripolarizzazione VS" avrebbe significato prognostico avverso in pazienti ipertesi (23).

2.1.5. Conclusioni

L'ECG è un test diagnostico che deve essere eseguito in tutti i pazienti con ipertensione arteriosa (24, 25). Si tratta di un test poco costoso, accurato, facilmente replicabile e sufficientemente riproducibile. Senza nulla negare al ruolo dell'ecocardiogramma (vedi sotto), è importante rivalutare l'impiego dell'ECG tradizionale per la diagnosi di IVS nell'ipertensione arteriosa, anche in considerazione dei più recenti criteri che offrono significativi vantaggi in termini di sensibilità e valore prognostico rispetto ai criteri tradizionali.

Le linee guida ESH/ESC 2007 suggeriscono l'esecuzione di routine dell'esame elettrocardiografico e sulla base dei risultati dello studio LIFE, suggeriscono di misurare, per identificare la presenza di IVS (24), la positività dell'indice di Sokolow-Lyon ($SV_1 + RV_{5-6} > 38$ mm) o dell'indice di Cornell (Cornell voltage - duration product) modificato (> 2440 mm*ms), almeno nei pazienti di età

superiore ai 55 anni. L'esame elettrocardiografico può essere impiegato anche per identificare i pattern di sovraccarico ventricolare (indicativi di un livello di rischio CV più severo).

L'ECG può essere utile nel paziente iperteso anche per l'identificazione di eventuali aritmie, sopraventricolari e ventricolari. I pazienti con cardiopatia ipertensiva presentano una maggiore prevalenza di extrasistoli ventricolari e di aritmie ventricolari complesse, soprattutto tra la mezzanotte e le prime ore del mattino. La presenza dei criteri ECG di IVS si associa ad un maggiore rischio di morte improvvisa.

Inoltre, il rischio di sviluppare fibrillazione atriale è più elevato tra i pazienti con cardiopatia ipertensiva. La presenza di IVS ha valore predittivo per fibrillazione atriale più elevato rispetto al fumo di sigaretta, al diabete mellito ed alla diagnosi stessa di ipertensione arteriosa.

2.2. Ecocardiogramma

2.2.1. Premessa

Nelle ultime linee guida Europee (24) e Nord-Americane (25), come nelle precedenti edizioni, l'ecocardiogramma non è stato inserito nelle indagini di routine (il cosiddetto "primary work up") per la valutazione del paziente iperteso, ma solo raccomandato come esame, peraltro assai utile per acquisire informazioni ulteriori, in casi selezionati. Mentre è comprensibile la prudenza di inserire nelle indagini primarie obbligatorie un test che, almeno in Italia, farebbe aumentare sensibilmente (di circa il doppio) il costo della valutazione, non è altrettanto definito in

quali contesti un esame ecocardiografico andrebbe obbligatoriamente eseguito ed in quali altri sarebbe soltanto auspicabile o addirittura non indicato.

Benché vi sia un'evidenza incontrovertibile che le informazioni quantitative desumibili da un ecocardiogramma ben eseguito possono fornire indicazioni prognostiche indipendenti dai livelli di pressione arteriosa (PA) e da altri importanti indicatori di rischio (26), non è del tutto chiaro quale valore incrementale l'esame possa avere nel contesto di un rischio attribuibile elevato, già definito dalle indagini primarie (27, 28). Vi è, tuttavia, evidenza diretta che la regressione dell'IVS od anche la sola riduzione della massa VS ecocardiografica si associa ad una sostanziale riduzione del rischio CV (29-31), come confermato di recente in modo praticamente definitivo dai risultati dello studio LIFE (32). Un'analoga capacità di identificare le variazioni dell'IVS potrebbe derivare anche dal controllo seriato dell'ECG (33), uno strumento decisamente più economico, diffuso ed operatore-indipendente (34), ma tuttavia meno sensibile.

2.2.2. Come e dove eseguire un ecocardiogramma?

La valutazione ecocardiografica deve includere la misura dello spessore del setto interventricolare e della parete posteriore VS e quella del diametro telediastolico VS. Il valore della massa VS può essere calcolato mediante le formule disponibili.

I dati relativi ai parametri ecocardiografici sono stati ottenuti gene-

ralmente utilizzando la metodica M-mode, sotto la guida dell'immagine bidimensionale, secondo le indicazioni dell'American Society of Echocardiography e della cosiddetta "Penn Convention". I valori di massa VS ottenuti applicando differenti formule di calcolo hanno fornito risultati strettamente correlati tra loro. Il calcolo della massa VS con queste metodiche ha dato risultati che sono stati validati con il confronto di quelli ottenuti direttamente, all'autopsia, e pertanto un laboratorio può scegliere di usare una delle due formule di calcolo o entrambe:

$$\begin{aligned} \text{Massa VS (g) Penn Convention} &= 1,04 * [(D+T)^3 - D^3] - 13,6 \\ \text{Massa VS (g) ASE} &= 0,83 * [(D+T)^3 - D^3] + 0,6 \end{aligned}$$

(D è il diametro telediastolico del VS, T è lo spessore telediastolico del setto interventricolare e della parete posteriore del VS).

Benché la relazione tra aumento dell'indice di massa VS e l'incidenza di eventi CV sia continua (35), sono stati proposti per la diagnosi ecocardiografica di IVS numerosi criteri che si basano sulla distribuzione della massa VS in una popolazione "normale" o sulla associazione tra elevati valori di massa VS e comparsa di eventi CV.

La diagnosi di IVS può essere posta quando i valori calcolati della massa VS siano superiori alla media + 2 deviazioni standard di quelli misurati in una popolazione "normale" di controllo (134 g/m² o 130 g/m² per gli uomini e 110 g/m² o 100 g/m² per le donne) o quando i valori calcolati della massa si associano ad un chiaro aumento del rischio di eventi CV (massa VS >125,0 g/m² in entrambi i sessi), sulla base dei dati forniti da grandi

studi epidemiologici osservazionali (36).

Le linee guida ESH/ESC 2007 sottolineano che la relazione tra massa VS e rischio CV è di tipo continuo, e che valori soglia di 125 g/m² per gli uomini e di 110 g/m² per le donne possono essere utilmente impiegati come stima conservativa di IVS (24).

Un ecocardiogramma in un paziente iperteso può inoltre utilmente consentire di valutare la geometria VS, mediante il calcolo dello spessore parietale relativo (SRP), che si ottiene dalla misura diretta degli spessori parietali e del diametro ventricolare in diastole (36). Questo parametro è influenzato dall'età e valori di SRP patologici, compresi tra 0,42 e 0,45 che potrebbero essere poco sensibili per cogliere alterazioni patologiche, specialmente nei soggetti più giovani.

La classificazione dell'IVS in concentrica (definita dal rapporto tra spessore della parete e raggio della cavità $\geq 0,42$ con valori di massa ventricolare aumentati) o eccentrica o il riscontro di rimodellamento concentrico (rapporto spessore parete e raggio della cavità $\geq 0,42$ con valori di massa VS nella norma) sono assai utili perché predittivi di un aumentato rischio CV, secondo alcuni anche indipendentemente dalla stessa massa VS.

Un ecocardiogramma a ciò finalizzato richiede abilità ed esperienza specifiche. La ricerca dell'orientamento corretto del fascio ultrasonico per l'esecuzione di un tracciato M-mode ottimale in passato ha limitato molto spesso la valutazione della massa VS a un numero relativamente piccolo di laboratori. Più

recentemente, è stato evidenziato che le stesse misure lineari derivate da un tracciato M-mode possono essere ottenute anche da uno *stop-frame* diastolico in modalità bidimensionale (Figura 2), utilizzando i marcatori elettronici. Molti laboratori specializzati nella valutazione quantitativa della geometria e della meccanica VS utilizzano ormai prevalentemente questo approccio. Il tipo di variabilità tecnica non è sostanzialmente differente da quanto verificato utilizzando la modalità M-mode (37-39), con il vantaggio che la misurazione in approccio bidimensionale è più rapida.

I tempi di esecuzione sono spesso chiamati in causa per giustificare la

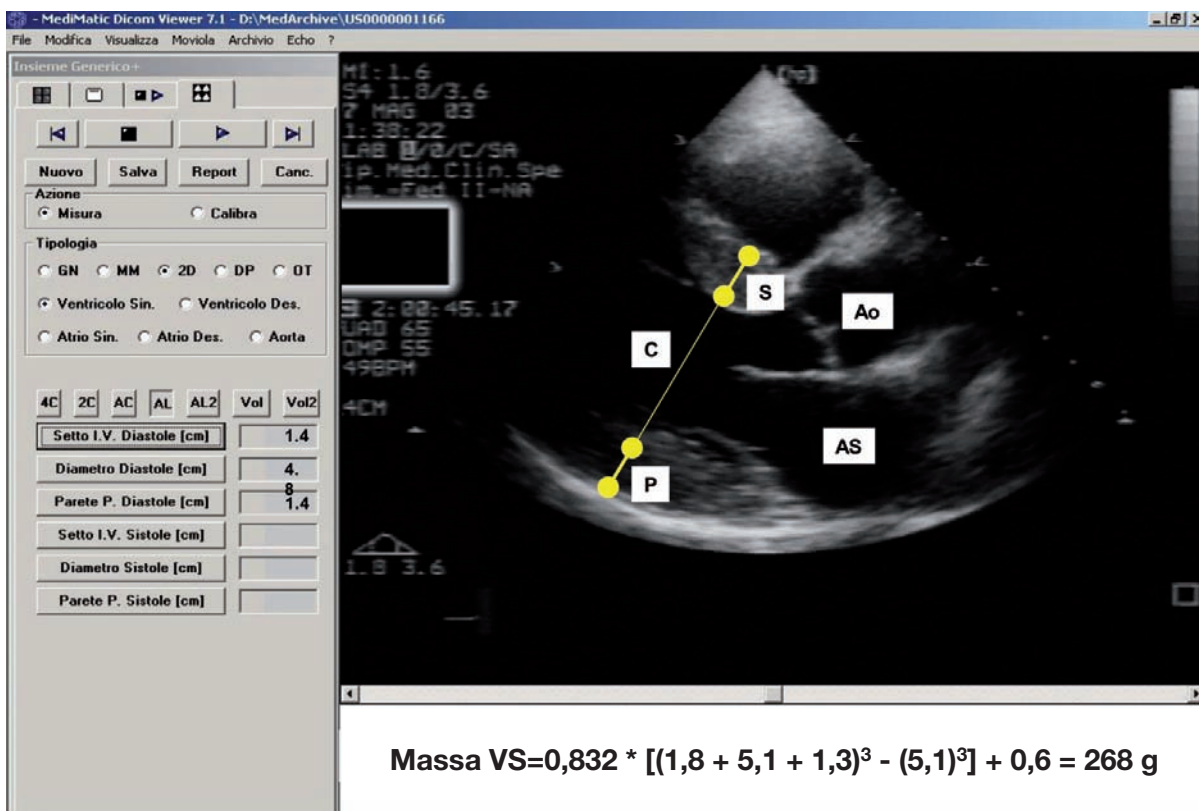
mancata misura della geometria VS. In realtà, il tempo cronometrato su 25 esami ecocardiografici standard per scegliere e fermare un'immagine del ventricolo in diastole (in asse lungo parasternale) e misurare i 3 parametri necessari per la stima della massa VS e dello spessore relativo di parete (spessori di setto e parete e diametro VS) è di 46 ± 10 sec. (G. de Simone, dati personali). La misura della massa VS in tre *stop-frame* richiederebbe quindi un tempo medio di circa 1-3 minuti. Il tempo non sembra dunque essere un problema, ma è chiaro che il laboratorio che voglia fornire questi parametri deve programmare una curva di apprendimento e cercare di minimiz-

zare l'inevitabile variabilità tecnica (40). Questo training continuo non può essere effettuato sotto la pressione dell'aumento della "produttività" (numero di esami), perché nei casi in cui il risultato degli esami strumentali sia influenzato da una componente umana così essenziale come nel caso degli ecocardiogrammi, la quantità può sacrificare la qualità.

Uno schema che può essere raccomandato per testare la propria affidabilità è quello previsto dal pro-

▼ **Figura 2**

Misure lineari degli spessori miocardici e del diametro diastolico del VS effettuate in proiezione asse lungo parasternale. S=setto; C=cavità; P=parete; Ao=radice aortica; AS=atrio sinistro.



TOCOLLO RES a cui si rimanda (37). Gli utenti dei servizi di ecocardiografia che richiedono una valutazione quantitativa del VS dovrebbero verificare il grado di riproducibilità dei laboratori cui si rivolgono e cercare di utilizzare sempre lo stesso laboratorio per i loro controlli.

Con l'informatizzazione generale delle strutture sanitarie e la digitalizzazione di molti laboratori di ecocardiografia, si può anche immaginare in un prossimo futuro di ridurre ulteriormente i tempi e di generare reti ('networks') locali nei quali venga standardizzato il metodo di acquisizione delle immagini e che facciano capo, per questo tipo di misure od altro, a laboratori di riferimento con sufficiente esperienza.

2.2.3. Che cosa chiedere ad un ecocardiogramma ?

Per numerosi parametri geometrici e funzionali ecocardiografici è stata dimostrata una valenza prognostica che potrebbe spingere ad una valutazione molto estesa. Molti di questi parametri non sono surrogabili con l'ECG. Insieme con la massa VS (41), la geometria (concentrica o eccentrica) (42), la meccanica centroparietale (43), le dimensioni dell'atrio sinistro (44, 45) e la sua funzione (46), il pattern di riempimento diastolico (47) sono tutti associati all'incidenza di eventi cardiovascolari. Emerge, però, chiaramente che una volta che nello studio di un paziente iperteso non complicato si abbiano informazioni sulla massa VS, sulla sua geometria, sulle dimensioni dell'atrio sinistro e sulla funzione di pompa, spingere l'esame ecocar-

Parametri derivabili	Misura o stima di:
Volumi ventricolari ¹	Volume della camera VS
Massa ventricolare sinistra	Ipertrafia ventricolare
Spessore relativo di parete	Geometria concentrica od eccentrica
Frazione di accorciamento endocardico	Funzione della camera VS
Frazione di accorciamento centroparietale	Meccanica della parete
Stress parietale telesistolico	Postcarico miocardico
Posizione sulla curva stress-accorciamento	Stato inotropo
Elastanza ventricolare (singolo punto)	Stato inotropo
Gittata sistolica	Funzione di pompa; precarico
Gittata cardiaca	Funzione di pompa
Resistenze periferiche totali	Resistenza periferica al flusso
Rapporto pressione differenziale/gittata sistolica	Rigidità arteriosa
Dimensione atriale	Dimensione atriale
Forza di eiezione atriale	Funzione atriale ²

¹Misurati con il metodo "z-derived" che consente il calcolo anche in presenza di dilatazione VS (33).
²Richiede il Doppler transaortico.

diografico a valutazioni più sofisticate potrebbe essere superfluo o quantomeno non economicamente conveniente. Per esempio, un paziente iperteso con ipertrofia concentrica ed una frazione di eiezione (FE) del 50-55% ha molto verosimilmente una depressione della meccanica parietale e difetti del riempimento VS (48, 49) e l'ulteriore conferma di questi elementi non aggiungerebbe granché alle successive decisioni cliniche. Pertanto, di seguito, sono presentati 5 parametri che possono essere giudicati essenziali: massa VS, dimensione lineare diastolica VS, spessore relativo di parete, frazione di accorciamento sistolico endocardico e dimensioni dell'atrio sinistro (Tabella 3).

In generale, l'altezza dovrebbe essere utilizzata come misura di taglia corporea per normalizzare le misure anatomiche, purché venga tenuto conto dei suoi rapporti geometrici con le strutture esaminate.

▲ Tabella 3

Parametri anatomici e funzionali generabili dalle misure lineari delle cavità e degli spessori parietali VS.

Quindi, dovremmo far ricorso a funzioni lineari per le misure lineari e a funzioni allometriche per le misure bi- o tridimensionali (50). Nella Tabella 4 vengono presentati i valori di partizione suggeriti da un ampio consenso di ricercatori Americani ed Europei, che hanno anche cercato di graduare le alterazioni (51). Vengono riportate anche le misure di massa VS normalizzate per la superficie corporea. Bisogna tuttavia considerare che il rapporto tra una misura tridimensionale (massa VS) ed una bidimensionale (superficie corporea) non è lineare, come invece è stato tradizionalmente rappresentato; inoltre, studi su popolazioni differenti hanno dimostrato che l'uso della superficie corporea riduce marcatamente il rischio attribuibile alla presenza di IVS in popolazioni

con marcata prevalenza di obesità (52), e non presenta vantaggi anche in popolazioni a bassa prevalenza di obesità (53).

La *Tabella 4* merita alcune considerazioni. Per i criteri con cui l'*American Society of Echocardiography* e l'*European Association of Echocardiography* hanno stabilito i limiti dei valori riportati, si rimanda al manoscritto originale (51). Come si può vedere, i valori sono divisi per sesso, ma risulta evidente che questa differenziazione è meno importante quando i valori vengono normalizzati per l'altezza. Si può notare che è anche riportato il valore assoluto di massa VS, che ha dimostrato in realtà un potere predittivo quasi ottimale (51). Nelle indicazioni di Lang e coll. (51) le dimensioni dell'atrio sinistro sono anche

normalizzate per la superficie corporea, in mancanza di studi epidemiologici che ne abbiano valutato il rapporto con l'altezza. Poiché, però, questa normalizzazione finirebbe per sottostimare l'entità della dilatazione proprio negli obesi, nei quali la valutazione potrebbe essere particolarmente utile, si ritiene che i valori assoluti possano essere più indicativi finché non saranno stati sviluppati studi conclusivi. Il volume atriale sinistro è quello ottenuto con il metodo dei dischi di Simpson o con il metodo area-lunghezza nelle due proiezioni apicali ortogonali.

2.2.4. Quando richiedere un ecocardiogramma ?

Varie considerazioni suggeriscono che un ecocardiogramma andrebbe

probabilmente eseguito in tutti i pazienti ipertesi. Tuttavia, l'ecocardiogramma è un esame relativamente costoso e la sua prescrizione non controllata aumenterebbe il costo delle indagini ritenute imprescindibili (24, 25). Una delle informazioni più importanti che fornisce l'ecocardiografia, cioè la presenza o meno di IVS, è desumibile, sia pure con sensibilità minore, dall'ECG, che rientra nelle indagini di routine. È attualmente, quindi, una procedura che dovrebbe essere adottata in modo, per così dire, sostenibile, auspicando che nel futuro si possa arrivare ad un'estensione delle indicazioni.

▼ Tabella 4

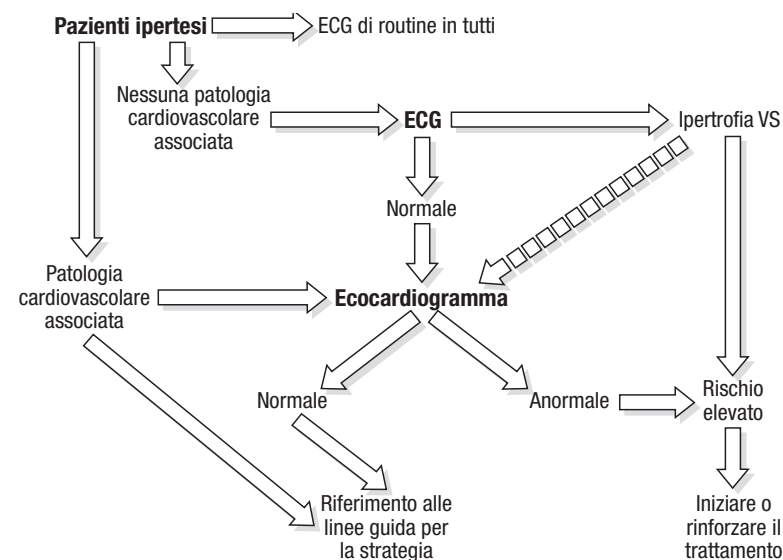
Valori di partizione per massa VS, diametro diastolico VS, spessore relativo di parete, diametro atriale sinistro, frazione di accorciamento endocardico.

	Range normale	Alterazione lieve	Alterazione moderata	Alterazione severa
Donne				
Massa VS (g)	67-162	163-186	187-210	≥211
Massa VS/altezza (g/m ^{2.7})	18-44	45-51	52-58	≥59
Massa VS/BSA (g/m ²)	43-95	96-108	109-121	≥122
Diametro diastolico VS (cm)	3,9-5,3	5,4-5,7	5,8-6,1	≥6,2
Diametro diastolico VS/altezza (cm/m)	2,5-3,2	3,3-3,4	3,5-3,7	≥3,8
Spessore relativo di parete	0,22-0,42	0,43-0,47	0,48-0,52	≥0,53
Diametro atriale sinistro (cm)	2,7-3,8	3,9-4,2	4,3-4,6	≥4,7
Volume atriale sinistro (mL)	22-52	53-62	63-72	≥73
Frazione di accorciamento (%)	27-45	22-26	17-21	≤16
Uomini				
Massa VS (g)	88-224	225-258	259-292	≥293
Massa VS/altezza (g/m ^{2.7})	20-48	49-55	56-63	≥64
Massa VS/BSA (g/m ²)	49-115	116-131	132-148	≥149
Diametro diastolico VS (cm)	4,2-5,9	6,0-6,3	6,4-6,8	≥6,9
Diametro diastolico VS/altezza (cm/m)	2,4-3,3	3,4-3,5	3,6-3,7	≥3,8
Spessore relativo di parete	0,24-0,42	0,43-0,46	0,47-0,51	≥0,52
Diametro atriale sinistro (cm)	3,0-4,0	4,1-4,6	4,7-5,2	≥5,3
Volume atriale sinistro (mL)	18-58	59-68	69-78	≥79
Frazione di accorciamento (%)	25-43	20-24	15-19	≤14

L'algoritmo proposto nella *Figura 3* è stato generato sulla base della considerazione che, al pari di altre indagini più o meno costose, l'ecocardiogramma andrebbe eseguito in ogni circostanza in cui il suo risultato può modificare la decisione clinica. Nell'ipertensione arteriosa il primo quesito clinico cui ci si trova di fronte è se trattare farmacologicamente, o meno, il singolo paziente. La *Figura 3* mostra che nel caso in cui il quadro clinico imponga un comportamento terapeuticamente aggressivo e non vi siano condizioni di associata patologia CV, il paziente potrebbe anche non essere sottoposto immediatamente ad ecocardiogramma, a meno che non vi siano segni clinici (ad esempio disfunzione VS o valvulopatia) che ne indichino l'impiego. Invece, nell'eventualità frequente in cui il paziente non presenti un profilo di rischio tale da imporre un trattamento farmacologico immediato, l'ecocardiogramma dovrebbe necessariamente completare il quadro delle indagini primarie, perché l'ECG non offre la sufficiente sensibilità per escludere una IVS, specie nelle persone meno giovani. In un contesto in cui il rischio sia valutato basso, l'evidenza ecocardiografica di IVS può modificare l'orientamento iniziale, imponendo la terapia farmacologica. C'è evidenza che questa strategia possa identificare persone a rischio elevato, correggendo l'iniziale valutazione basata sullo screening primario e sull'ECG (54, 55).

2.2.5. Quando ripetere un ecocardiogramma?

L'ecocardiogramma può essere utile nel valutare la progressione o la



regressione dell'IVS. Una massa VS che si stia riducendo o che si normalizzi si associa ad una chiara riduzione del rischio di eventi CV (29-32) ed è di per sé una prova che il trattamento è efficace. Tale modifica può essere però documentata anche dall'ECG e, a parte la considerazione della differenza di sensibilità, non risulta essere dimostrato che l'ecocardiogramma sia più utile a questo scopo, data anche la sua non trascurabile variabilità tecnica. Infatti, perché una modifica osservata in un singolo paziente sia frutto di una reale variazione biologica e non la conseguenza di un artefatto metodologico (il caso, la regressione verso la media, ecc), è necessario che la sua entità sia tale da superare la probabilità di una variazione casuale. Lo studio RES (37) ha fornito indicazioni sulla probabilità di una variazione reale relativamente all'entità della modifica che si registra. Se un paziente ha una massa VS di 250 g e dopo un anno registra una ridu-

▲ Figura 3

Strategia per selezionare i pazienti ipertesi che richiedono obbligatoriamente una valutazione ecocardiografica iniziale per scegliere (o modificare) il regime terapeutico più opportuno. La linea tratteggiata esprime un'indicazione meno obbligata, ma comunque utile (vedi testo).

zione di 25 g (cioè il 10% del suo valore iniziale), la variazione registrata ha una probabilità del 70% di essere reale e non legata alla variazione tecnica, mentre se la variazione fosse stata di 50 g (20%), la probabilità sarebbe stata superiore al 90%.

Malgrado i limiti evidenziati, l'ecocardiogramma presenta il vantaggio del tutto unico di fornire, insieme con le misure geometriche anche informazioni relative alla funzione ventricolare, sistolica e diastolica (*Tabella 4 e 5*). Con lo stesso esame, inoltre, è possibile determinare dimensioni, geometria e funzione dell'atrio sinistro, una camera spesso dimenticata che ha, però, un alto impatto sul profilo di rischio CV. La fun-

	Età <30 anni	Età tra 31 e 50 anni	Età >50 anni
IVRT msec	>92	>100	>105
E/A	<1	<1	<0,5
Dec E msec	>220	>220	>280
PVF S/D	>1,5	>1,5	>2,5

▲ Tabella 5

Disfunzione diastolica secondo l'European Study Group (1998) (92).

zione diastolica ventricolare e la geometria e funzione atriale sinistra sono oggi oggetto di studio per confermare o determinare il loro impatto sul profilo di rischio CV (42-48, 55, 56).

Pur non potendo considerare la ripetizione di un esame ecocardiografico nel singolo individuo come un'indicazione assoluta, proprio per la quantità di informazioni che l'esame fornisce, la decisione finale deve dipendere da una molteplicità di fattori che include anche le facilitazioni di accesso alla metodica, l'affidabilità del laboratorio ed il giudizio clinico del medico a cui è affidato il paziente.

3. TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA (IVS)

3.1. Terapia antipertensiva e regressione della IVS

Nei pazienti ipertesi, un controllo ottimale dei valori pressori può prevenire lo sviluppo o determinare la regressione dell'IVS (57-59). Alla regressione dell'IVS possono peraltro contribuire in modo significativo la correzione dei vari fattori di rischio cardiovascolare, delle modificazioni neuro-ormonali e delle alterazioni vascolari associate.

La riduzione del peso corporeo potrebbe contribuire alla diminuzione dell'IVS anche in misura indipendente dalla riduzione della PA (60) e, secondo alcuni studi, anche la restrizione di sodio potrebbe comportare una riduzione della massa VS (61), mentre ci sono meno informazioni conclusive sull'effetto della riduzione dell'assunzione di alcool (60).

Numerosi studi clinici hanno valutato l'effetto delle diverse classi di farmaci antipertensivi sulla massa VS ed hanno dimostrato che i principali determinanti della regressione dell'IVS sono l'entità e l'omogeneità della riduzione pressoria misurata nelle 24 ore (62), i valori di massa VS basali e la durata del trattamento (63) (Tabella 6).

Diverse metanalisi hanno analizzato gli studi clinici di regressione della massa VS, selezionati in base ad una corretta metodologia (63-67). Le diverse metanalisi hanno dimostrato come, a parità di riduzione dei valori pressori, il trattamento con ACE-inibitori e calcio-antagonisti si associ ad una maggiore riduzione della massa VS, soprattutto in confronto ai betabloccanti. Ancor più efficaci nella regressione dell'IVS sono risultati gli antagonisti del recettore AT1 dell'Angiotensina II (68). Tali metanalisi si discostano però dai risultati di alcuni studi clinici che hanno direttamente confrontato diversi trattamenti tra loro

(69, 70), e che hanno suggerito una maggior efficacia dei diuretici. Purtroppo mancano dati diretti poiché, generalmente, nei trial che studiano nuovi farmaci, i diuretici vengono utilizzati come farmaco di associazione.

È necessario sottolineare che la durata del trattamento antipertensivo favorisce un progressivo controllo dei valori pressori e riduce le possibili differenze tra le diverse classi di farmaci. Nei pazienti con IVS è spesso necessario utilizzare diversi farmaci antipertensivi in associazione per ottenere un adeguato controllo della PA e, nella maggior parte degli studi atti a paragonare l'effetto di due diversi farmaci sulla massa VS, una percentuale elevata di pazienti ha assunto in realtà una terapia di combinazione, spesso con diuretico. Pertanto, l'efficacia del controllo della PA sembra essere spesso più importante della scelta del farmaco antipertensivo al fine di ottenere un'adeguata riduzione della massa VS.

Nella cardiopatia ipertensiva, la modificazione della struttura miocardica, in termini di maggiore contenuto in collagene, potrebbe essere relativamente più importante dell'aumento della quantità di miocardio come fattore favorente

▼ Tabella 6

Fattori determinanti della regressione della IVS.

Indice di Massa VS basale
Riduzione PA clinica
Riduzione PA media 24 ore
Durata del trattamento

Voce bibliografica	N° pazienti	Follow-up medio (anni)	Eventi cardiovascolari
Levy et al, 1994 (33)	524 Popolazione di Framingham	36 Con esecuzione di un ECG ogni due anni	Riduzione del voltaggio vs no modificazioni OR 0,46 (95% CI 0,26-0,84) (maschi) OR 0,56 (95% CI 0,30-1,04) (femmine) Aumento del voltaggio vs no modificazioni OR 1,86 (95% CI 1,14-3,03) (maschi) OR 1,61 (95% CI 0,91-2,84) (femmine)
Matthew et al, 2001 (73)	8281 Pazienti ad alto rischio cardiovascolare	4,5	12,3% nei pazienti con regressione /assenza di IVS 15,8% nei pazienti con persistenza /sviluppo di IVS
Fagard et al, 2004 (75)	4159 Pazienti anziani con ipertensione sistolica isolata	6,1	14% riduzione degli eventi per 1 mV di riduzione del voltaggio ECG
Okin et al, 2004 (76)	9193 Pazienti con IVS all'ECG	4,8	20,4% riduzione dell'endpoint composito per una diminuzione pari a 10,5 mm (1 SD) dell'indice di Sokolow-Lyon 15,4% riduzione dell'endpoint composito per una diminuzione pari a 1050 mm x msec (1 SD) del prodotto di Cornell

l'evoluzione verso la compromissione funzionale e gli eventi CV. Per tale motivo, le strategie terapeutiche dirette a prevenire lo sviluppo di fibrosi o favorirne la regressione potrebbero avere un ruolo importante nel migliorare la prognosi (71, 72). Studi futuri dovrebbero essere diretti a valutare la rilevanza clinica dei vari parametri (ottenibili con metodiche non invasive) che riflettono il contenuto in collagene della massa VS, per poi indagare gli effetti indotti dalla terapia antipertensiva.

Per quanto riguarda l'effetto di altre classi di farmaci quali le statine, o la terapia sostitutiva ormonale nelle donne in postmenopausa, alcuni studi suggeriscono che possano contribuire alla regressione dell'IVS, sebbene siano necessarie ulteriori conferme.

3.2. Significato clinico e prognostico della regressione dell'IVS

In pazienti con IVS, la riduzione della massa VS indotta dal tratta-

mento antipertensivo si associa ad alcune modificazioni e conseguenze fisiopatologiche favorevoli quali:

- A) il miglioramento dei parametri di funzione sistolica;
- B) il miglioramento del riempimento diastolico;
- C) il miglioramento e la normalizzazione delle alterazioni del sistema nervoso autonomo;
- D) la riduzione delle aritmie ventricolari e, probabilmente, la prevenzione della fibrillazione atriale;
- E) l'aumento della riserva coronarica.

Tutte queste modificazioni possono giustificare il miglioramento della prognosi che si osserva nei pazienti in cui è possibile ottenere la regressione dell'IVS. È stato anche fatto notare che la regressione dell'IVS potrebbe riflettere un minor livello di azione nel lungo termine di vari fattori biologici potenzialmente attivi sulla progressione delle lesioni aterosclerotiche (PA, angiotensina II, catecolamine, in-

▲ Tabella 7

Significato prognostico della regressione della IVS (criteri ECG).

solina e fattori di crescita insulini- ci, etc). I potenziali benefici associati alla regressione dell'IVS sono stati valutati in diversi studi che hanno utilizzato sia criteri elettrocardiografici che misurazioni ecocardiografiche della massa VS.

3.3. Modificazioni degli indici ECG di IVS e prognosi

Al momento attuale sono disponibili i dati ottenuti nella popolazione di Framingham ed in gruppi di pazienti con ipertensione arteriosa essenziale, i quali hanno dimostrato il beneficio che può derivare dalla riduzione o dalla completa regressione dei segni elettrocardiografici dell'ipertrofia cardiaca durante trattamento antipertensivo (Tabella 7) (33, 34, 73, 74). Levy e coll., in 524 soggetti della popolazione di Framingham, hanno osservato che la regressione dei criteri elettrocardiografici di IVS si associa

ad un significativo miglioramento del rischio di eventi CV, mentre il loro progressivo peggioramento implica un aumento del rischio (33). I risultati dello studio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) hanno confermato che la regressione dell'IVS, identificata mediante l'esame elettrocardiografico (criterio di Sokolow) si associa ad un minor numero di eventi CV, mentre la persistenza o l'aggravamento dei segni elettrocardiografici di IVS comportano una prognosi meno favorevole (73). Ancora più recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio LIFE (Losartan Intervention For End point reduction in hypertension study), condotto in doppia cecità in cui sono stati studiati più di 9000 pazienti ipertesi con segni di IVS all'ECG, randomizzati ad un regime terapeutico basato sull'impiego di un antagonista dell'angiotensina II, il losartan, o di un beta-bloccante, l'atenololo. A fronte di un analogo effetto antipertensivo, è stata osservata una maggiore riduzione degli indici elettrocardiografici di IVS (Indice di Sokolow-Lyon e prodotto di Cornell) nel gruppo trattato con losartan (-15%) rispetto a quanto osservato nel gruppo trattato con atenololo (-9%), e la regressione dei segni ECG di IVS si è associata ad una minore incidenza di eventi CV (33, 34, 73, 75, 76) (Tabella 7).

3.4. Regressione della IVS ecocardiografica e prognosi

Altri studi hanno valutato le associazioni tra modificazioni della massa VS misurata con l'ecocardiogramma e la comparsa di eventi CV in pazienti ipertesi sottoposti a trattamento antipertensivo (Tabella 8).

Koren e coll. hanno osservato in 172 pazienti ipertesi, seguiti per più di 11 anni, che gli eventi CV non mortali si erano verificati nel 29% dei pazienti con persistenza di IVS al follow-up e nel 9,2% dei pazienti senza IVS all'esame di controllo (77).

In un altro studio, in 151 pazienti ipertesi di grado WHO I e II, seguiti per un lungo periodo di follow-up di più di 10 anni, gli eventi CV non fatali si sono verificati nel 38% dei pazienti con persistenza dell'IVS, nel 12,5% dei pazienti con regressione dell'IVS e nel 5% dei pazienti che non presentavano IVS all'esame iniziale o al follow-up (29). Questi risultati sono stati poi confermati dallo stesso gruppo di ricerca in un più ampio numero di pazienti (più di 400) seguiti per un periodo medio superiore a 7 anni (42). Anche un successivo studio, svolto in 436 pazienti ipertesi, ha confermato che la riduzione della massa VS si associa ad un minor numero di eventi CV non mortali; tali risultati sono stati ottenuti in un periodo di follow-up più breve (2,8 anni), ma tenendo conto anche dei valori pressori misurati con monitoraggio non invasivo nelle 24 ore (30). Più recentemente, Cipriano e coll. (78), in un gruppo di 311 pazienti ipertesi con un follow-up medio di 7,9 anni, hanno osservato un rischio più elevato di eventi CV nei pazienti con persistenza di IVS, un rischio intermedio nel gruppo con regressione dell'IVS ed un rischio minore nei pazienti che non presentavano IVS alla visita basale ed al follow-up.

I risultati di una metanalisi che ha analizzato gli studi precedentemente citati ha permesso di con-

fermare che nei pazienti con regressione dell'IVS durante terapia antipertensiva, paragonati ai pazienti con persistenza o sviluppo di IVS, il rischio di eventi CV si riduce in modo considerevole, di circa il 60% (OR 0,41, IC 95% 0,21-0,78, $p=0,007$) (31).

Il sottostudio ecocardiografico dello studio LIFE, nel quale sono stati arruolati 941 pazienti ha confermato che il trattamento basato sull'impiego di losartan è in grado di ridurre la massa VS in maggior misura rispetto a quello a base di atenololo (79, 32). In questo studio, una riduzione dell'indice di massa VS pari a 25 g/m² (corrispondente ad una deviazione standard) si è associata ad una riduzione del 20% circa dell'end-point primario combinato, dopo correzione statistica per il tipo di trattamento, per i valori di PA misurati sia alla visita basale che durante trattamento e per l'indice di massa VS osservato alla visita basale (HR 0,80, IC 95% 0,70-0,95, $p=0,009$) (32).

I dati ottenuti nell'ambito dello studio LIFE e della metanalisi sono sostanzialmente complementari (Tabella 8). Infatti, lo studio LIFE è l'unico studio prospettico randomizzato che ha potuto calcolare il significato prognostico delle modificazioni della massa VS, ma ha incluso solo pazienti con ipertrofia, con rischio CV elevato, e di età avanzata. Al contrario, i risultati della metanalisi riflettono forse meglio quanto accade nella pratica clinica, e sono stati ottenuti in gruppi di pazienti seguiti in modo prospettico, di età più giovane, con e senza IVS in condizioni basali e con un grado di rischio CV globale più basso, in trattamento

con diverse classi di farmaci anti-pertensivi.

Il significato prognostico della regressione dell'IVS in sottogruppi di pazienti ipertesi con rischio CV anche maggiore (pazienti diabetici, pazienti con pregresso ictus cerebrale, etc.) deve essere meglio definito.

Anche le modificazioni della geometria durante trattamento sembrano avere un significato prognostico, che è indipendente dalle modificazioni della massa VS. Infatti, in un gruppo di 436 pazienti ipertesi, in cui si sono verificati 71 eventi CV durante un follow-up medio di 7 anni, la persistenza o lo sviluppo di una geometria concentrica sono risultati associati ad una maggiore successiva comparsa di eventi, indipendentemente dalle modificazioni della massa VS (Figura 4) (42). I dati dello studio LIFE confermano l'influenza dei cambiamenti del pattern di adattamento

geometrico del VS, in aggiunta alle modificazioni della massa VS, sull'incidenza di eventi CV (80).

Tutti questi risultati sono decisamente a supporto dell'utilità nella pratica clinica dell'esecuzione dell'esame ecocardiografico. Pur tenendo conto di tutte le osservazioni e considerazioni precedentemente esposte, l'esame ecocardiografico dovrebbe essere impiegato il più possibile, nel prossimo futuro, nella valutazione diagnostica dei pazienti ipertesi. Una volta posta diagnosi di IVS, la successiva valutazione per definire l'efficacia della terapia, e quindi la riduzione della massa VS, dovrebbe essere effettuata dopo almeno un anno.

La regressione dell'IVS associata al trattamento antipertensivo cronico riduce chiaramente il rischio di complicanze CV, assicurando un beneficio che si aggiunge a quello apportato dal controllo pressorio. L'IVS è un importante indicatore prognostico di eventi cardio e cerebrovascolari e può rappresentare un utile endpoint intermedio per

valutare l'efficacia del trattamento antipertensivo.

L'identificazione di IVS è fondamentale nella stratificazione del rischio CV nel paziente iperteso e le variazioni della massa VS durante terapia sono indicative dell'efficacia del trattamento. Pertanto, al momento attuale la regressione dell'IVS dovrebbe rappresentare uno degli obiettivi principali del trattamento antipertensivo (24).

4. IPERTENSIONE ARTERIOSA E SCOMPENSO CARDIACO

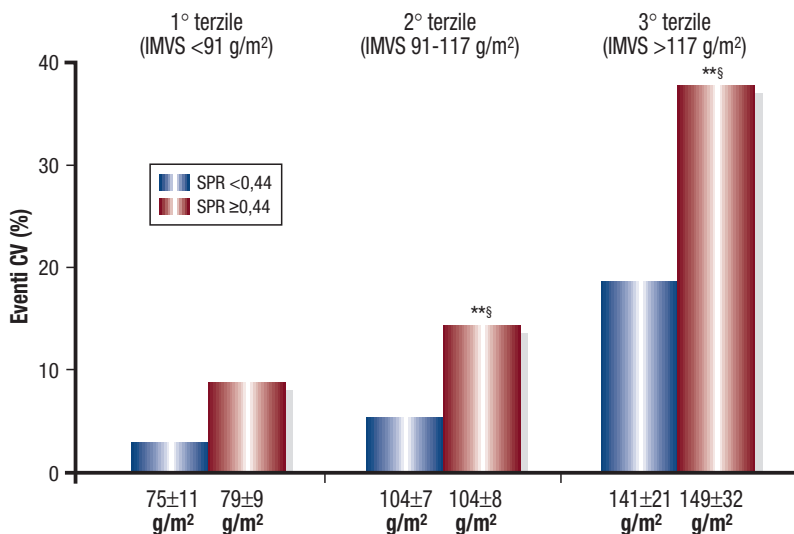
4.1. Premesse

La presenza di ipertensione arteriosa predispone allo sviluppo di scompenso cardiaco (SC) nella popolazione generale. Nello studio di Framingham, in un periodo di osservazione di oltre 20 anni, la presenza di ipertensione arteriosa è risultata predittiva di SC nel 91% dei casi (81-83). Anche dopo aver considerato la coesistenza di altri fattori di rischio CV, il rischio di sviluppare SC nei pazienti ipertesi rispetto ai soggetti normotesi è au-

▼ Tabella 8

Significato prognostico della regressione della IVS (criteri ecocardiografici).

Voce bibliografica	N° pazienti	Follow-up medio (anni)	Eventi cardiovascolari		
			Regressione IVS	No regressione IVS	Assenza di IVS
Studi prospettici in pazienti ipertesi con e senza IVS, trattamento non randomizzato:					
Muiesan et al, 1995 (29)	151	10,1	12,5%	37%	5,1%
Verdecchia et al, 1998 (30)	430	2,8	6%	13%	5,4%
Cipriano et al, 1992 (78)	311	7,9	9,6%	13%	4,8%
Koren et al, 2001 (77)	172	11,6	6,2%	28,6%	9,2%
Muiesan et al, 2004 (42)	436	10	7,4%	28,6%	12,3%
Studio prospettico in pazienti ipertesi con IVS (ECG), trattamento randomizzato:					
Devereux et al, 2004 (32)	941	4,8	Hazard Ratio 0,80 (95% CI 0,70-0,95) per eventi cardiovascolari corrispondente ad una modificazione dell'indice di massa VS pari a 25 g/m ² , p=0,009		



▲ Figura 4

Modificazioni della geometria VS durante trattamento antipertensivo e rischio di eventi CV. Modificata da (42).

**p<0,01 vs 1° tertile; §p<0,05 vs SPR<0,44.

mentato di circa 2 volte nelle donne e di circa 3 volte negli uomini (83). Valori di PA nell'ambito definito normale o normale-alto (130-140/85-90 mmHg) sono associati ad un rischio più basso di sviluppare SC rispetto ai pazienti con ipertensione arteriosa di grado 1 o più avanzato (83). Sia la PA sistolica che la diastolica sono state associate ad un aumento del rischio di SC; tuttavia, valori elevati di pressione sistolica o pulsatoria sono maggiormente correlati al rischio di nuova insorgenza di SC, rispetto alla pressione diastolica (83).

Appare evidente l'importanza di identificare precocemente i pazienti con ipertensione arteriosa a rischio di sviluppare SC, ma è anche evidentemente necessario sviluppare strategie diagnostiche e terapeutiche integrate, volte alla pre-

venzione della comparsa ed alla riduzione della progressione del danno CV e delle condizioni cliniche associate all'ipertensione arteriosa. Questo tipo di intervento contribuisce, infatti, a limitare in modo efficace lo sviluppo di SC. Tuttavia, se da una parte esistono evidenze a supporto del beneficio derivante dall'impiego di farmaci antipertensivi in termini di prevenzione dello sviluppo di SC (84), meno univocamente interpretabili sono i dati derivati da grandi studi clinici internazionali che abbiano dimostrato specifici vantaggi della riduzione dei valori pressori nei pazienti con SC. In questa condizione, i vantaggi derivanti dall'impiego di farmaci antipertensivi appartenenti alle diverse classi non sembrano essere strettamente correlati all'effetto di riduzione pressoria, mentre sono stati più spesso attribuiti ad altre proprietà (ad esempio, blocco del sistema nervoso simpatico, blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone, deplezione idrosalina, etc.).

4.2. Dall'ipertensione arteriosa allo scompenso cardiaco

L'ipotesi fisiopatologica più classicamente utilizzata prevede che la progressione dall'ipertensione arteriosa allo SC avvenga in modo lento e graduale, in un periodo di tempo variabile, attraverso un "continuum cardiovascolare", che generalmente si sviluppa da anni fino a decenni. In seguito al progressivo stabilirsi di un processo di rimodellamento strutturale e funzionale a livello cardiaco e vascolare, che in larga misura consegue all'incremento cronico dei valori pressori, entrano in gioco non solo meccanismi emodinamici e neuro-ormonali (attivazione del sistema nervoso simpatico, del sistema renina-angiotensina-aldosterone, e del sistema dei peptidi natriuretici), ma anche il concomitante contributo di numerosi fattori di rischio (diabete mellito, obesità addominale, dislipidemia aterogena, etc.) e condizioni cliniche concomitanti (aterosclerosi, cardiopatia ischemica, valvulopatia degenerative, nefropatie, etc.) (85).

In relazione a questa visione classica della storia naturale che dall'ipertensione conduce allo SC, le modificazioni strutturali e funzionali che intervengono a livello miocardico, e che caratterizzano il fenomeno cosiddetto del rimodellamento, possono determinare un aumento della pressione telediastolica del VS. Tale aumento della pressione telediastolica viene inizialmente compensato da un aumento degli spessori parietali (ipertrofia), accompagnato da una certa quota di fibrosi intramiocardica, e successivamente da un aumento delle dimensioni ventricolari (dila-

tazione). Questo processo di rimodellamento, che inizialmente riflette un adattamento para-fisiologico, amplificato e perpetuato da un'abnorme attivazione neuro-ormonale, determina un ulteriore aumento del volume telediastolico e soprattutto una riduzione della forza contrattile (funzione sistolica), nonché delle proprietà di rilasciamento attivo e passivo (funzione diastolica) del VS (86).

È possibile delineare almeno due principali percorsi fisiopatologici che, in assenza di un tempestivo riconoscimento diagnostico ed un efficace intervento terapeutico, conducono progressivamente dall'ipertensione arteriosa alla disfunzione ventricolare e, successivamente, allo SC, attraverso stadi di malattia che lungamente sono caratterizzati dall'assenza o da scarsa sintomatologia clinica, malgrado l'instaurarsi di un deterioramento morfo-funzionale del cuore. L'identificazione precoce di queste alterazioni attraverso metodiche strumentali di routine, come l'ecocardiografia, possono rappresentare lo "snodo clinico" fondamentale nel moderno approccio alla cardiopatia ipertensiva.

È noto da tempo come la comparsa della sintomatologia clinica, che ha rappresentato per molti anni uno dei requisiti fondamentali per porre diagnosi di SC, sia associata ad una ridotta sopravvivenza a 5 anni, ad indicare verosimilmente come la progressione della malattia in questo stadio sia già notevolmente ed irrimediabilmente avanzata al momento della diagnosi (87, 88). Pertanto, al giorno d'oggi, risulta necessario identificare i pazienti affetti da ipertensione arte-

riosa con riscontro all'esame ecocardiografico di una bassa frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro (FE minore del 50%), in fase asintomatica. Questa condizione, definita disfunzione sistolica (DS) asintomatica del ventricolo sinistro (VS), ha una prevalenza variabile dallo 0,9% al 12,5% a seconda dai criteri impiegati (87). Ad esempio, nello studio di Framingham è stata osservata nel 3% della popolazione generale: nel 61% di questa popolazione è stata dimostrata la presenza di una disfunzione di grado lieve (FE compresa tra 40-50%), nel 33% disfunzione di grado moderato (FE compresa tra 30-39%), nel 3% disfunzione di grado severo (FE inferiore al 30%) (88). Studi condotti in una popolazione italiana di pazienti affetti da ipertensione arteriosa hanno mostrato una prevalenza della DS asintomatica pari al 3,6% ed un aumentato rischio di sviluppare SC ed eventi CV maggiori in un campione di 2384 pazienti con ipertensione arteriosa (89). La DS del ventricolo sinistro, così come lo SC clinicamente evidente, è associata ad un più elevato tasso di mortalità CV, pari a circa il 18,9% a 5 anni, nella popolazione dello studio di Framingham (90).

In una percentuale variabile fino al 50% dei pazienti che effettuano un ricovero ospedaliero per SC ingravescente, è possibile riscontrare una funzione sistolica preservata (FE maggiore del 50%), e viceversa la presenza di una Disfunzione Diastolica (DD) del VS (91). Secondo diversi Autori, la presenza della DD in pazienti con ipertensione arteriosa ed IVS potrebbe rappresentare una fase di transizio-

ne verso le fasi più avanzate del continuum cardiovascolare. Tale condizione, definita indifferentemente come SC diastolico o, più correttamente, SC con funzione sistolica preservata (condizione clinica che deve essere ben distinta dalla DD isolata), è caratterizzata da un punto di vista clinico dalla presenza dei segni e sintomi dello SC, che vengono resi manifesti prevalentemente durante lo sforzo fisico, in presenza di una funzione sistolica normale o lievemente ridotta (FE maggiore o uguale al 50%) e nella maggior parte dei casi da un'alterazione della funzione diastolica, documentabile all'esame ecocardiografico (92-94). Sebbene la presenza di tale condizione clinica sia stata inizialmente associata ad un minore rischio di eventi CV maggiori e di mortalità per cause CV a breve-medio termine (93), osservazioni recenti indicano che la prognosi di questa categoria di pazienti è pressoché sovrapponibile a quella di pazienti con disfunzione sistolica asintomatica, e quindi significativamente ridotta a 5-10 anni (93, 95).

4.3. Esami diagnostici

Negli ultimi anni, l'introduzione dell'indagine eco-color Doppler cardiaca ha determinato un sensibile miglioramento della capacità di identificazione della disfunzione ventricolare asintomatica, ed ha consentito anche una migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base della progressione clinica di tale condizione, che è inizialmente solo strumentale. Per la sua semplicità, non invasività, ed accuratezza, l'esame ecocardiografico-color Doppler è

rapidamente diventato il gold standard per la diagnosi di DS e di DD, in ampi studi di popolazione o di intervento (94). Restano però da definire le indicazioni cliniche che potrebbero portare ad un utilizzo dell'ecocardiografia più esteso di quanto non sia stato già suggerito. Recentemente, è stata proposta anche la valutazione dei livelli dei peptidi natriuretici, in particolare del Brain Natriuretic Peptide (BNP), nell'ambito della stadiazione diagnostica e nella gestione terapeutica dei pazienti affetti da SC (96). Valori elevati di BNP discriminano con una discreta sensibilità ed un'elevata specificità, specie in fase acuta, l'origine cardiaca della sintomatologia clinica attribuibile a SC. Vi è ancora incertezza sull'utilità nell'identificare i soggetti con disfunzione ventricolare asintomatica. Tuttavia, l'impiego del dosaggio dei peptidi natriuretici in pazienti con ipertensione arteriosa a rischio di sviluppare SC potrebbe rappresentare una strategia interessante per integrare od anche surrogare informazioni strutturali e funzionali ottenute mediante l'esame ecocardiografico.

4.4. Disfunzione Sistolica

Sebbene siano attualmente disponibili diverse metodiche per la valutazione non invasiva della funzione sistolica, in particolare mediante la valutazione ecocardiografica dell'accorciamento del diametro trasverso (o della FE) e l'analisi della cinesi del VS, tradizionalmente si definisce disfunzione sistolica (DS) la presenza di una FE inferiore al 50%.

L'utilizzo di un altro parametro che riflette meglio la meccanica

centroparietale, in relazione allo stress telesistolico circonferenziale, ovvero della frazione di accorciamento centroparietale, ha evidenziato che i parametri di funzione di camera (frazione di accorciamento e FE) spesso sovrastimano la reale capacità contrattile del VS, soprattutto quando lo spessore parietale del VS è aumentato. La frazione di accorciamento centroparietale è spesso ridotta nei pazienti ipertesi anche in condizioni di riposo. I pazienti con una funzione sistolica centroparietale depressa presentano un profilo di rischio CV elevato, caratterizzato da geometria concentrica, elevate resistenze periferiche, aumentata frequenza cardiaca, sovrappeso e obesità (43, 48).

La recente introduzione della metodica Doppler Tissutale Miocardico (TD) può consentire di caratterizzare meglio le proprietà intrinseche di contrattilità delle fibre miocardiche. L'ampiezza del segnale sistolico TD nel soggetto normale è superiore a 5 cm/sec, mentre risulta significativamente ridotta nel soggetto con anomalie della cinesi e DS del ventricolo sinistro (97). Tale informazione è più indipendente dalle condizioni di precarico e postcarico di quanto non sia la FE, per cui può essere efficacemente impiegata nella pratica clinica per identificare precocemente i soggetti con ipertensione arteriosa con DS asintomatica, a rischio di sviluppare SC.

4.5. Disfunzione Diastolica

La registrazione Doppler del flusso transmitralico e venoso polmonare fornisce informazioni sulle proprietà diastoliche del VS, in relazio-

ne a variazioni delle pressioni atriali e ventricolari. Le misure Doppler forniscono, pertanto, informazioni importanti sulla dinamica del riempimento e sulle proprietà elastiche del VS. Nella proiezione apicale 4 camere, dove è visualizzabile la vena polmonare superiore destra, può essere effettuata la registrazione delle velocità del flusso mitralico (velocità di picco dell'onda E di riempimento rapido, velocità di picco dell'onda A di contrazione atriale, da cui viene calcolato il rapporto E/A, il tempo di decelerazione della velocità E, ed il tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT) e delle velocità venose polmonari (velocità di picco dell'onda S e dell'onda D e velocità atriale "retrograda" R) (92, 97, 98). Più rapidamente eseguibile ed accurato nella definizione del tipo di disfunzione diastolica, il TD consente una valutazione delle proprietà diastoliche più indipendente dalle condizioni di precarico e di postcarico di quanto non ottenuto dall'analisi dei flussi transmitralici. Il rapporto tra le velocità E' ed A', tra la velocità E' e la velocità transmitralica E sono correlati alla pressione telediastolica VS (98).

Sulla base di tali parametri, è possibile distinguere diversi gradi di disfunzione diastolica (DD), sebbene non esista uniformità tra i criteri proposti dalle diverse linee guida formulate dal European Study Group for diastolic heart failure, dalla Canadian Consensus e dalla American Medical Association (92, 94, 98, 99) (Tabelle 5 e 9). La prevalenza di DD varia in misura consistente, in rapporto ai criteri utilizzati, come dimostrato dallo studio APROS DIADYS e da Almuntaer e

coll. (99, 100). Nello studio della contea di Olmsted, la prevalenza di SC aumenta con l'aumento della gravità di compromissione della funzione diastolica (89).

Le alterazioni più marcate del rapporto E/A (<0,7 e >1,5) hanno valore predittivo per la successiva comparsa di SC (102).

4.6. Trattamento farmacologico

Diverse evidenze indicano chiaramente come il trattamento antipertensivo riduca significativamente lo sviluppo di SC (24, 25). I dati della metanalisi eseguita dal Blood Pressure Lowering Trialists (84) suggeriscono che i farmaci calcio-antagonisti possono essere meno efficaci dei farmaci appartenenti ad altre classi per la prevenzione dello SC. Peraltro, i farmaci calcio-antagonisti, confrontati al placebo, si sono mostrati in grado di ridurre l'incidenza di SC in un'ampia popolazione di pazienti con cardiopatia ischemica (103). Inoltre, un approccio farmacologico basato sull'impiego dei farmaci bloccanti il Sistema Renina-Angiotensina o il sistema nervoso simpatico, agisce anche interrompendo l'attivazione neuro-ormonale, così da consentire un'efficace prevenzione primaria degli eventi CV (84). Occorre peraltro sottolineare come lo sviluppo di SC rimanga un evento molto frequente negli studi clinici recentemente condotti nell'ambito dell'ipertensione arteriosa (104-106). È importante sottolineare che le strategie terapeutiche devono mirare alla prevenzione dello sviluppo della cardiopatia ipertensiva e soprattutto alla riduzione della progressione del deterioramento della funzione cardiaca, ciò principal-

mente attraverso la riduzione dei valori pressori entro i livelli raccomandati (24, 25).

Nei pazienti con SC manifesto, soprattutto quando la funzione di pompa è compromessa, la PA raramente è elevata. In questi pazienti, i farmaci da utilizzare sono i diuretici tiazidici, o dell'ansa, i beta-bloccanti, gli ACE-inibitori, gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, e anche gli antagonisti dell'aldosterone (associati agli altri diuretici in caso di SC già avanzato) (107, 108). I calcio-antagonisti dovrebbero essere evitati a meno che non siano necessari per controllare la PA o eventuali sintomi di angina pectoris.

Sebbene siano attualmente disponibili molte più informazioni circa gli effetti del trattamento farmacologico antipertensivo nei pazienti con SC clinicamente evidente (109-115) o con DS asintomatica del ventricolo sinistro (116-119), sono attualmente in corso studi clinici disegnati per valutare l'impatto clinico e gli effetti del trattamento far-

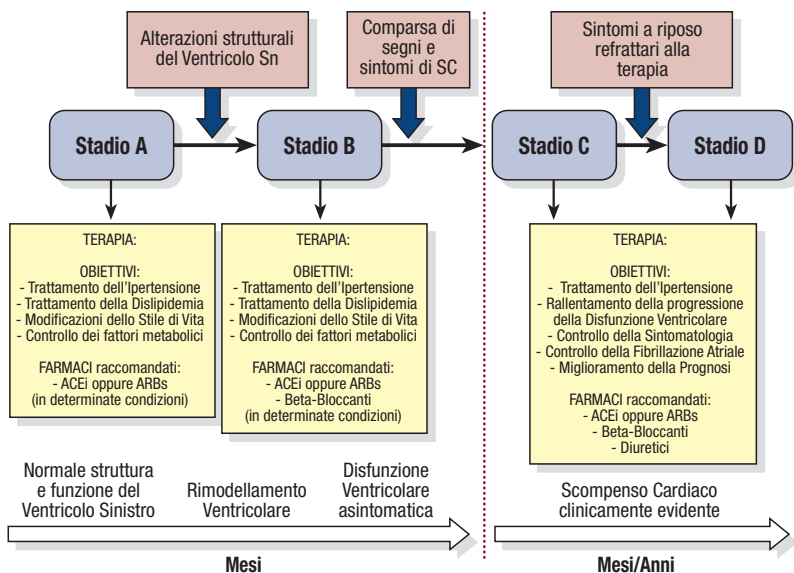
macologico in pazienti con SC con funzione sistolica preservata (120), mancando attualmente indicazioni specifiche per il trattamento di questa condizione, cui vengono "traslate" evidenze ottenute in stadi differenti o più avanzati della malattia.

Allo stato attuale, nel classificare le specifiche indicazioni della terapia antipertensiva nello SC, si possono configurare due tipi di approccio clinico, non necessariamente antitetici, ma che altresì possono essere integrati dal medico curante per stabilire la condotta clinica migliore e la scelta più idonea del tipo di trattamento farmacologico. Il primo approccio è basato sulla stadiazione dello SC, come mostrato nella *Figura 5*,

▼ Tabella 9

Diagnosi di scompenso cardiaco (SC) diastolico (secondo l'European Study Group European Society of Cardiology 2007) (94). Tau= costante di tempo di rilasciamento VS; b= costante della rigidità di camera VS; DT= Tempo decelerazione onda E; Ard= durata onda A retrograda; Vol AS= volume atrio sinistro; mPWC= pressione capillare polmonare media; Ad= durata dell'onda A del flusso transmitralico.

Misure emodinamiche invasive	Doppler tissutale	Biomarkers
mPWC >12 mmHg oppure LVEDP >16 mmHg oppure tau >48 ms oppure b >0,27	E/E' >15 oppure E/E' >8 o <15 + NT proBNP > 220 pg/mL o BNP > 200 pg/mL oppure E/E' >8 o <15 + E/A <0,5 e DT >280 ms o Ard-Ad >30 ms o VolAS >40 mL/m ² o IMVS >122 g/m ² (F), >149 g/m ² (M) o fibrillazione atriale	NT proBNP >220 pg/mL oppure BNP >200 pg/mL + DT E/E' >8 oppure NT proBNP >220 pg/mL oppure BNP >200 pg/mL + E/A <0,5 e DT >280 ms o Ard-Ad >30 ms o VolAS >40 mL/m ² o IMVS >122 g/m ² (F), >149 g/m ² (M) o fibrillazione atriale



▲ **Figura 5**
 Stadiazione dello SC sulla base delle alterazioni strutturali e funzionali cardiache e del quadro clinico.

mentre il secondo approccio è basato sulle raccomandazioni circa l'impiego delle singole classi di farmaci antipertensivi, descritti nelle recenti linee guida internazionali (24, 25, 107, 108), come mostrato nella *Tabella 10*.

5. DIAGNOSI DI MALATTIA CORONARICA NEL PAZIENTE IPERTESO

5.1. Premesse

La diagnosi non invasiva di malattia coronarica nel paziente iperteso può rivelarsi complessa perché gli aspetti anatomici e fisiopatologici che conducono allo sviluppo di ischemia miocardica nell'iper-

tensione possono differire anche sensibilmente da quelli che contraddistinguono la malattia coronarica classica (121). Infatti, accanto alle alterazioni anatomo-patologiche tipiche dell'aterosclerosi dei grandi vasi epicardici, possono concomitare e talora prevalere anomalie strutturali e/o funzionali in grado di determinare ischemia in assenza di malattia coronarica angiograficamente rilevabile (122, 123).

Tali alterazioni, possono essere sintetizzate in:

1. Alterazioni funzionali del microcircolo coronarico (vasocostrizione) o strutturali (aumento del rapporto tra spessore della parete e lume del vaso, rarefazione arteriolo-capillare),
2. Compromissione della vasodilatazione endotelio-dipendente, sia per fattori locali che sistemici (124). La disfunzione endoteliale si identifica con una ridotta

▼ **Tabella 10**
 Gestione della terapia antipertensiva nel paziente a rischio di SC.

	Ipertensione arteriosa o altri fattori di rischio (stadio A) Classe NYHA I	Disfunzione sistolica asintomatica (stadio B) Classe NYHA II	Scompenso cardiaco clinicamente evidente (stadio C) Classe NYHA III	Scompenso cardiaco in fase terminale (stadio D) Classe NYHA IV
ACE Inibitori	indicati	indicati	indicati	indicati
Antagonisti Recettoriali dell'Angiotensina II	indicati (in caso di intolleranza ad ACE inibitori)	indicati (in aggiunta o meno ad ACE inibitori)	indicati (in aggiunta o meno ad ACE inibitori)	indicati (in aggiunta o meno ad ACE inibitori)
Antagonisti dell'Aldosterone	Non indicati	indicati	indicati (in aggiunta o meno ad ACE inibitori)	indicati (in aggiunta o meno ad ACE inibitori)
Beta-Bloccanti	indicati (in caso di cardiopatia ischemica)	indicati	indicati	indicati
Diuretici	non indicati	non indicati	indicati	indicati

biodisponibilità di ossido nitrico (125-127),

3. Riduzione della riserva coronarica, più frequente in presenza di IVS, ma descritta anche in assenza di ipertrofia miocardica (128-130),
4. Anomalie degli elementi ematici (concentrazione dei fattori dell'emostasi, attivazione piastrinica e fibrinolisi) ed emoreologici (viscosità ematica) che configurano uno stato pro-trombotico.

Le alterazioni sopra descritte, spesso associate tra loro, possono determinare uno squilibrio tra domanda ed offerta d'ossigeno nel miocardio, anche indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio (131, 132), di ipertrofia miocardica o di lesioni aterosclerotiche delle coronarie epicardiche, con le quali peraltro possono coesistere (133).

I molteplici meccanismi fisiopatologici che concorrono alla genesi dei fenomeni ischemici spiegano, pertanto, sia alcuni aspetti clinici più comuni negli ipertesi, come una più elevata prevalenza di angina a coronarie normali e di ischemia silente, sia la maggiore complessità dell'interpretazione dei test diagnostici, la cui accuratezza è generalmente comprovata nel riconoscere le stenosi delle coronarie epicardiche.

Il principale problema è predire o limitare le risposte falsamente positive ai test provocativi di ischemia frequenti soprattutto in presenza di IVS e/o danno microvascolare, riducendo il numero di esami angiografici nei pazienti con coronarie epicardiche normali.

5.2. Test diagnostici

5.2.1. Elettrocardiogramma da sforzo (Test Ergometrico, TE)

È il test più comunemente impiegato per la diagnosi di malattia coronarica. In una meta-analisi di 147 studi per un totale di 24,074 pazienti esaminati, la sensibilità e la specificità medie del TE erano rispettivamente del 68 e del 77%, ma la variabilità era molto elevata (dal 17 al 100%) (134). In altri studi la specificità arrivava al 90% (135). In generale, a fronte di una bassa sensibilità (50% circa), il TE ha una buona specificità ed ha un eccellente valore predittivo negativo (bassa percentuale di falsi negativi ed alta di veri negativi).

L'ipertensione severa può interferire con la perfusione subendocardica e causare depressione del tratto ST durante esercizio, in assenza di aterosclerosi (136), o limitare la tolleranza allo sforzo anche in ipertesi di grado lieve-moderato limitando l'accuratezza diagnostica (137). In generale, ma soprattutto in individui ipertesi, l'indicazione all'ECG da sforzo dev'essere posta sulla base della probabilità a priori (pre-test) di malattia, che quando è molto bassa, riduce sensibilmente il valore predittivo positivo del test aumentando i falsi positivi. In presenza di sintomi, la probabilità pre-test di malattia coronarica può essere stabilita sulla base dell'età, del sesso e delle caratteristiche dell'angina (138); quando la probabilità di malattia coronarica è intermedia o alta, l'indicazione al test è corretta (138) (Tabella 11). Non vi è invece indicazione ad eseguire un test da sforzo in tutti gli individui ipertesi asintomatici come esame routinario di screening, anche se, in parti-

colari condizioni, il test potrebbe essere considerato in individui ipertesi asintomatici con elevato rischio CV. In questi casi, il rischio assoluto può essere definito secondo quanto indicato dalle linee guida della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa (ESH) e della Società Europea di Cardiologia (ESC) (24).

L'ipertrofia miocardica limita l'accuratezza diagnostica dell'ECG da sforzo riducendone la specificità. Nei pazienti ipertesi può essere obiettivamente difficile distinguere le modifiche "secondarie" del tratto ST e dell'onda T associate ad IVS o a malattia microvascolare da quelle "primarie" dovute a stenosi coronariche. Tuttavia, la comparsa di sottoslivellamento di ST in assenza di lesioni organiche dei grossi vasi non implica necessariamente il concetto di "falsa positività", poiché tali alterazioni potrebbero essere secondarie a sofferenza subendocardica di tipo ischemico anche in assenza di stenosi delle coronarie epicardiche.

Nonostante questi limiti, l'ECG da sforzo rimane il test di prima linea per il suo basso costo e perché l'elevato valore predittivo negativo consente di escludere da successivi accertamenti i soggetti con test massimale negativo.

5.2.2. Monitoraggio elettrocardiografico continuo (ECG secondo Holter)

L'impiego del monitoraggio Holter è stato giustificato nel passato dal fatto che la maggioranza degli episodi ischemici degli ipertesi sono silenti ed occorrono spesso spontaneamente (139). Non è dimostrato, tuttavia, che il riconoscimento di

Età (anni)	Sesso	Angina pectoris tipica	Angina pectoris atipica (probabile)	Dolore precordiale non anginoso	Asintomatici
30-39	Uomini	Intermedio	Intermedio	Basso	Molto basso
	Donne	Intermedio	Molto basso	Molto basso	Molto basso
40-49	Uomini	Alto	Intermedio	Intermedio	Basso
	Donne	Intermedio	Basso	Molto basso	Molto basso
50-59	Uomini	Alto	Intermedio	Intermedio	Basso
	Donne	Intermedio	Intermedio	Basso	Molto basso
60-69	Uomini	Alto	Intermedio	Intermedio	Basso
	Donne	Alto	Intermedio	Intermedio	Basso

▲ **Tabella 11**
 Probabilità pre-test di malattia coronarica sulla base di età, sesso e sintomi. Modificata da (138).

tali episodi di ischemia spontanea sia in grado di modificare la prognosi (139). Attualmente pertanto, mentre vi è accordo sull'utilità del monitoraggio ECG in pazienti con malattia coronarica accertata, cronica, non vi sono evidenze di una sua utilità in individui asintomatici senza malattia coronarica pregressa. Pertanto, con l'unica esclusione del sospetto di un'angina variante (che costituisce un'indicazione in classe IIa), il monitoraggio ECG non dovrebbe essere utilizzato come test di routine nell'algoritmo diagnostico di ischemia miocardica dei soggetti ipertesi (140).

5.2.3. Ecocardiografia da stress

Le tecniche di *imaging* ecocardiografico applicate durante test provocativo, migliorano sensibilmente la specificità rispetto all'ECG nei soggetti ipertesi, mantenendo sostanzialmente invariata la sensibilità (141, 142). Per tale motivo l'eco-stress si è rivelato utile in soggetti ipertesi sia quando l'esercizio fisico non è fattibile, sia come test di conferma dell'ECG da sforzo positivo, dubbio o non interpretabile per

condizioni ad esempio che alterino l'accuratezza delle modifiche del tratto ST, come nell'IVS (143).

Lo stress farmacologico può essere più fattibile del test da sforzo fisico, soprattutto quando sono utilizzati agenti vasodilatatori piuttosto che agonisti adrenergici (questi ultimi in grado di evocare un brusco rialzo pressorio) (144), ed ha evidenziato nei pazienti ipertesi anche un significato prognostico (145); in uno studio che esaminava 2363 pazienti ipertesi seguiti in follow-up per 10 anni, il rischio di morte era infatti <1%/anno in presenza di un eco-stress negativo, mentre la presenza di ischemia inducibile prediceva la mortalità di oltre due volte (RR=2,39, IC 95% 1,53-3,75, p<0,0001) indipendentemente dall'età, dalla presenza di SC, della disfunzione VS o delle anomalie elettrocardiografiche in-sorte durante stress (*Duke treadmill score*) (146). I limiti della metodica sono legati alla qualità della finestra ecocardiografica, non sempre ottimale, ed alla valutazione di tipo semiquantitativo delle anomalie della cinesi segmentaria, che rende fortemente consigliabile la valutazione in centri di riferimento con ampio volume di esami e comprovata riproducibilità inter ed in-

tra-osservatore. Nella *Figura 6* sono riportati i protocolli di esecuzione dei test di ecocardiografia da stress più comunemente utilizzati. I risultati delle metanalisi sulla sensibilità e specificità dei diversi tipi di eco-stress sono riportati nella *Tabella 12* (137).

a) Eco-Dipiridamolo. Poiché non induce, essendo un vasodilatatore, una risposta ipertensiva, è il test di scelta nei casi di ipertensione scarsamente controllata (147, 148). La sensibilità e specificità del test per la diagnosi di coronaropatia organica sono state ampiamente studiate ed il valore prognostico è stato confermato anche in pazienti ipertesi (137, 149, 150) (*Tabella 12*). La presenza di ipertrofia miocardica sia di origine ipertensiva che secondaria a cardiomiopatia ipertrofica sembra non influenzare la risposta al test (sensibilità e specificità sono sostanzialmente invariate, pari a 76 e 92%) (151) con un'accuratezza non inferiore a quella della scintigrafia di perfusione (152). Il test si è rivelato inoltre efficace nella diagnosi di malattia coronarica in soggetti ipertesi con blocco di branca destra, mostrando maggiore specificità rispetto all'ECG da sforzo (153).

Il limite principale, che consiste nel-

la sua sensibilità relativamente ridotta soprattutto in soggetti con malattia monovasale, può essere superato mediante l'utilizzo del protocollo combinato con atropina o di quello accelerato (137, 154) (Figura 6).

b) **Eco-Dobutamina.** La sensibilità e la specificità sono risultate entrambe elevate (Tabella 12) (137, 150), ma valori ancora maggiori (93 e 100%) sono stati riportati in gruppi selezionati (155). Risultati "falsi positivi", in parte ascrivibili all'induzione di spasmo coronarico, sono

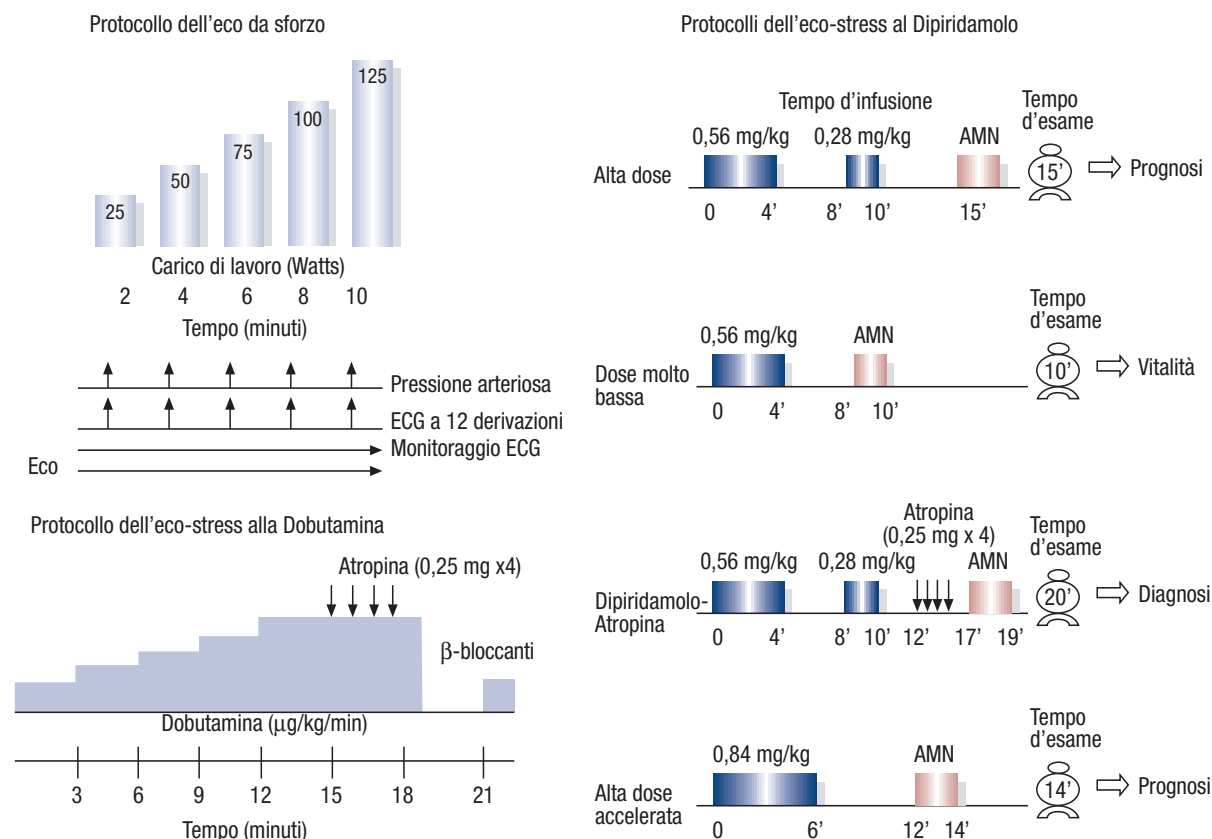
Test diagnostico	Sensibilità	IC 95%	Specificità	IC 95%
Eco-stress Dipiridamolo	73%	(66-79)	91%	(88-95)
Eco-stress Dobutamina	82%	(78-86)	81%	(76-83)
Eco-stress da sforzo	85%	(83-87)	77%	(74-80)
Scintigrafia (SPECT) da sforzo	87%	(86-88)	64%	(60-68)

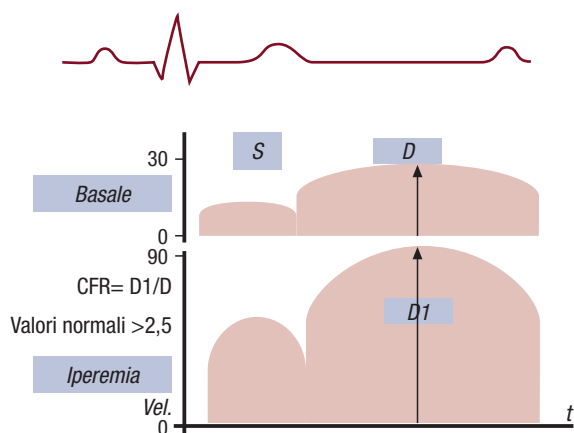
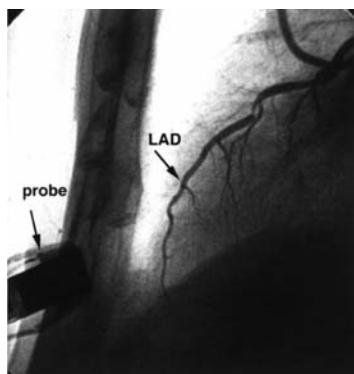
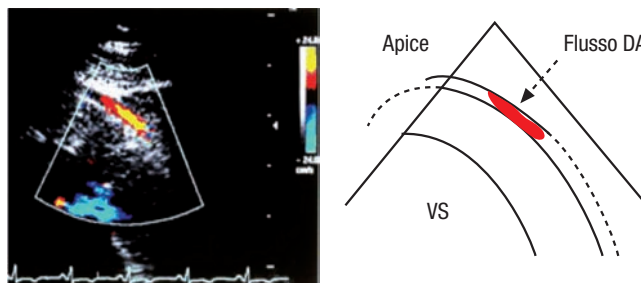
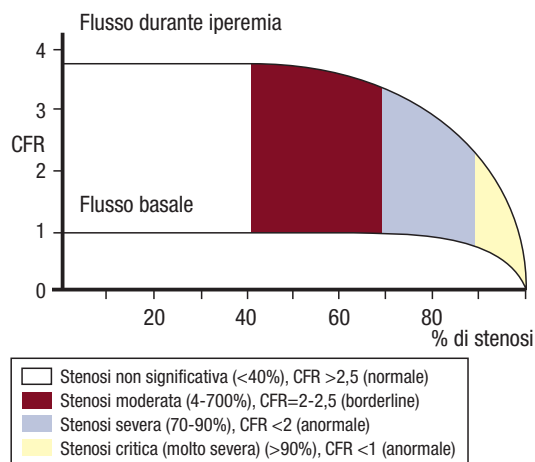
stati riportati più spesso in ipertesi con ipertrofia (156). In uno studio comparativo che esaminava 351 pazienti studiati con ecocardiografia da stress o con SPECT 99mTc-sestamibi, entrambe con dobutamina, le due metodiche mostravano simile valore prognostico predicendo entrambe la mortalità a lungo termine sia in soggetti normotesi che in pazienti ipertesi (157). Il

▲ **Tabella 12**
Sensibilità e specificità dei diversi tipi di ecocardiografia da stress e della scintigrafia di perfusione nel riconoscimento della malattia coronarica angiograficamente rilevabile. Dati rilevati da 5 studi di meta-analisi. Adattata da (137).

profilo di tollerabilità e sicurezza è buono, anche se gli ipertesi presentano un'incidenza più elevata di tutti gli effetti collaterali descritti rispetto ai normotesi (144).

▼ **Figura 6**
Protocolli d'esecuzione dell'ecocardiografia da stress più comunemente utilizzati nella pratica clinica. Adattata da (137). AMN= aminofillina.





▲ Figura 7

Valutazione della Riserva di Flusso Coronarico (CFR) mediante eco-stress transtoracico con Dipiridamolo. **In alto a sinistra:** Relazione tra l'incremento del segnale di flusso che si può ottenere con le comuni tecniche di imaging. Sulle ascisse i valori crescenti di percentuale di stenosi. Sulle ordinate la CFR. Modificato da (166). **In alto a destra:** Eco-Color Doppler transtoracico (a sinistra) e la corrispondente rappresentazione schematica (a destra) che mostra il flusso coronarico (CF) (segnale in rosso) nella porzione distale dell'Arteria Coronarica Discendente Anteriore (DA). Modificato da (167). **In basso a sinistra:** Dimostrazione angiografica della relazione spaziale tra sonda dell'ecocardiografia transtoracica e decorso della DA. Modificato da (167). **In basso a destra:** Rappresentazione schematica del profilo di CF che si ottiene mediante Doppler transtoracico della DA distale: in diastole la velocità del flusso è maggiore rispetto alla sistole. La stima della CFR si ottiene dal rapporto tra picco di velocità diastolica all'acme dello stimolo iperemico e picco di velocità diastolica in condizioni basali. Modificata da (168). Durante iperemia indotta da dipiridamolo viene campionato il CF e misurato il picco diastolico della velocità di flusso in rapporto ai valori basali. Un valore >2,5 è considerato normale, mentre valori <2 indicano stenosi significative e <1 stenosi critiche.

al cicloergometro o al lettoergometro, aumenta la sensibilità del test rispetto all'esercizio al treadmill nel quale la valutazione della cinetica avviene solo dopo il picco dello stress (il 10% circa delle anomalie della cinetica segmentaria, infatti, si normalizza precocemente e non può pertanto essere rilevato con questa metodica) (161). La specificità oscilla tra il 44 ed il 96% (162) ed è maggiore nelle casistiche che includono soggetti privi di anomalie della cinesi parietale in condizioni basali (163). L'accuratezza diagnostica rimane elevata (164); l'eco da sforzo è meglio tollerato rispetto al test alla dobutamina, più

c) **Ecocardiografia da sforzo.** La sensibilità e la specificità dell'ecocardiografia da sforzo nel riconoscimento della malattia coronarica angiograficamente documentata sono assai variabili (Tabella 12). La

sensibilità può variare tra il 71 (158) ed il 97% (159) ed è maggiore in soggetti con malattia coronarica estesa e minore nella malattia monovasale, in particolare dell'arteria circonflessa (160). L'esercizio

spesso interrotto precocemente per crisi ipertensive, ipotensione o induzione di aritmie ventricolari (165). Il limite principale è costituito dalle difficoltà tecniche di esecuzione in parte responsabili dell'ampia variabilità in sensibilità e specificità.

d) Valutazione della riserva di flusso coronarico. In condizioni normali, il flusso coronarico può aumentare da 4 a 6 volte in seguito alla maggior richiesta miocardica di consumo di ossigeno, attraverso la vasodilatazione del letto arteriolare coronarico. La capacità di dilatazione vascolare coronarica in seguito ad un incremento delle richieste metaboliche definisce la riserva di flusso coronarico (*coronary flow reserve*, CFR) e può essere espressa come il rapporto tra la massima quantità di flusso in condizioni di iperemia ed il flusso in condizioni basali. L'aumento del flusso coronarico (iperemia) può essere indotto artificialmente mediante la somministrazione di farmaci vasodilatatori e la risposta iperemica può essere utile nell'identificare, secondo il paradigma di Gould, l'entità delle stenosi coronariche epicardiche (166-168) (Figura 7). Sebbene vi siano

molte condizioni che influenzano l'attendibilità delle variazioni della riserva coronarica nel predire la presenza e l'entità delle stenosi coronariche, pur tuttavia le informazioni sulla CFR, combinate a quelle della cinesi segmentaria durante eco-stress, hanno dimostrato di predire sia la pervietà del vaso trattato (169) che lo sviluppo del rimodellamento VS post-angioplastica coronarica (170, 171). Altre possibili indicazioni comprendono l'identificazione di pazienti con patologia del microcircolo caratterizzati da ridotta CFR ma coronarie epicardiche angiograficamente indenni. Entrambe queste ultime indicazioni possono trovare applicazione clinica in pazienti ipertesi (168).

La metodologia più semplice per lo studio della CFR è attualmente rappresentata dall'utilizzo dell'ecocardiografia transtoracica, che consente la visualizzazione del segmento medio-distale dell'arteria coronarica discendente anteriore (DA) (167). La posizione della sonda rispetto al decorso della DA è stata confermata da studi angiografici (Figura 7). La Tabella 13 mostra il valore diagnostico della valutazione combinata flus-

so/funzione ottenuta mediante eco-stress e valutazione del CFR (168). Tra i vasodilatatori, il dipiridamolo ha il vantaggio di essere meglio tollerato rispetto all'adenosina, induce in minor misura iperventilazione e produce un effetto vasodilatante più prolungato. Inoltre è più facilmente utilizzabile in soggetti ipertesi rispetto ad altri *stressors* farmacologici.

5.2.4. Tecniche nucleari

Le metodiche nucleari sono largamente impiegate per la diagnosi di coronaropatia ed il loro valore è indiscusso. L'appropriatezza delle indicazioni alla SPECT è stata bene definita (172) ed include oltre agli individui sintomatici, stratificati in base alle caratteristiche dei sintomi, i soggetti asintomatici con probabilità a priori di malattia coronarica da moderata ad elevata, analogamente a quanto già descritto per il TE. Nel paziente iperteso la SPECT di perfusione ha una sensibilità dell'85-90% ed una specificità del 70% circa.

▼ Tabella 13

Valore diagnostico dell'ecocardiografia bidimensionale (2d) transtoracica da stress e della stima della riserva di flusso coronarico. Modificata da (168).

Test diagnostico	Sensibilità	IC 95%	Specificità	IC 95%	Accuratezza	IC 95%
2D eco	74	64-84	91	87-96	86	82-91
CFR (cut-off= 2)	89	81-96	77	71-84	81	76-86
CFR (cut-off= 1,9)	81	72-90	84	79-90	83	79-88
CFR (cut-off= 1,8)	69	58-79	90	85-95	83	79-88
CFR (cut-off= 1,7)	63	52-74	97	94-99	86	82-91
CFR (cut-off= 1,6)	50	38-61	100	-	85	80-89
CFR (cut-off= 1,5)	30	19-41	100	-	79	73-84
2D eco/CFR (cut-off= 1,9)	90	100	94	91-98	93	89-97

CFR= riserva di flusso coronarico.

L'accuratezza diagnostica complessiva, che è sovrapponibile a quella dell'ecocardiografia da stress, ma con specificità maggiore per l'ecocardiografia e sensibilità superiore per la SPECT (172, 173), tuttavia si riduce in presenza di IVS (174).

La *Tabella 12* riassume i risultati delle metanalisi sulla sensibilità e specificità dei diversi tipi di eco-stress e della scintigrafia miocardica di perfusione (132, 175-177).

I potenziali limiti delle tecniche nucleari sono rappresentati dai costi e dalla presenza di risultati falsamente-positivi legati ad artefatti, mentre la complessità di esecuzione non è maggiore rispetto all'eco-stress.

5.2.5. Coronarografia

È l'esame di riferimento per la diagnosi di coronaropatia organica in ogni sottocategoria di pazienti. Non è quindi in discussione il suo valore diagnostico, bensì l'indicazione nell'iperteso, alla luce delle peculiarità fisiopatologiche della malattia, dei potenziali rischi legati all'esame, dei costi non certo trascurabili, a fronte dei risultati clinici attesi (prevalenza di lesioni organiche in una popolazione con frequente angina a coronarie normali e microangiopatia) (178).

5.3. Rischio da esposizione radiologica a scopo diagnostico

Il rischio correlato all'esposizione alle radiazioni derivanti da indagini strumentali invasive o non invasive eseguite a scopo diagnostico è un problema rilevante che dev'essere tenuto nella dovuta considerazione nell'algoritmo decisionale diagnostico in relazione ai benefici attesi dalla diagnosi.

È stato riportato che il rischio di sviluppare neoplasie attribuibili a esposizione radiologica a scopo diagnostico nel corso della vita, varia, nei paesi sviluppati, dallo 0,6 al 3,2% (178). Il rapporto del BEIR VII (179), che monitorizza il rischio derivante dall'esposizione a basse dosi di radiazioni ionizzanti, definisce bassa un'esposizione a dosi di radiazioni a bassa penetranza comprese tra 0 e circa 100 milliSievert (mSv). Negli Stati Uniti la popolazione media è esposta ad un livello medio annuale di radiazioni pari a circa 3 mSv. Se si considera che l'esposizione ad una Rx del torace è di circa 0,1 mSv e quella di una TC *total body* di circa 10 mSv (oltre 3 volte l'esposizione annuale media), mentre l'esecuzione di una scintigrafia da stress al sestamibi equivale a circa 13 mSv, si può comprendere che il rischio complessivo di sviluppare un effetto dannoso a lungo termine (cancro fatale o non fatale, sviluppo di danni genetici trasmissibili) che è di circa 1/1000, potrebbe non essere trascurabile (180). A tale proposito, la Direttiva 97/43/Euratom (181) sancisce che gli esami diagnostici che espongono a radiazioni ionizzanti vengano prescritti solo se mostrano di essere ampiamente giustificati e sufficientemente efficaci, tenendo conto non solo dei vantaggi diretti per la salute del paziente, ma anche del danno che l'esposizione potrebbe causare. Particolare attenzione va posta pertanto alla valutazione dell'effettiva necessità di esami radiologici soprattutto se ripetuti nel tempo. L'utilizzo di metodiche radiologiche impegnative come la TC multistrato (182) per la diagnosi di malattia coronarica in popolazioni

non selezionate non appare comunque giustificabile.

5.4. Diagnosi di angina microvascolare

Un cenno a parte richiede la diagnosi di angina microvascolare. Tale condizione, come detto in precedenza, è abbastanza frequentemente rilevabile in individui ipertesi ed è caratterizzata da ridotta riserva coronarica con coronarie epicardiche normali in presenza o assenza di IVS. Le caratteristiche di questa cascata ischemica cosiddetta "alternativa" rispetto alle condizioni di normalità ed alla cascata ischemica "classica" sono evidenziate nella *Figura 8* (133, 183). L'ECG da sforzo può essere positivo sia per segni (sottoslivellamento ST) che per sintomi fino al 50% dei casi in presenza di coronarie integre. La scintigrafia miocardica mostra spesso difetti di perfusione regionali, mentre l'eco-stress evidenzia una normale funzione VS con un ventricolo sinistro addirittura generalmente iperdinamico (*troppo buono per essere ischemico*) e solo raramente difetti di cinetica segmentaria. In questi casi, la valutazione della riserva di flusso coronarico, combinata con lo studio di funzione, può essere utile nel guidare l'indicazione alla coronarografia aumentando la specificità dell'ECG da sforzo, bassa in soggetti ipertesi, e la sensibilità dell'eco-stress con Dipiridamolo (*Tabella 13*). Tuttavia, il riconoscimento della malattia microvascolare rimane difficile ed avviene spesso a posteriori, richiedendo lo studio angiografico di esclusione. Una proposta che integra l'interpretazione di multipli esami diagnostici per predire il rischio di malattia dei vasi

Test	Rischio di lesioni epicardiche	Rischio di alterazioni microvascolari
ECG da sforzo positivo a basso carico, SPECT positiva, Eco-Stress positivo	Molto alto	-
ECG da sforzo dubbio o negativo, SPECT positiva, Eco-stress positivo	Intermedio	Alto
ECG da sforzo dubbio o negativo, SPECT positiva, Eco-stress dubbio o negativo	Basso	Alto

Modificata da (181).

coronari epicardici rispetto a quello di malattia microvascolare, in soggetti ipertesi con elevata probabilità a priori di malattia coronarica, è mostrato nella *Tabella 14* (184).

5.5. Iter diagnostico

L'algoritmo diagnostico della coronaropatia nel paziente iperteso prevede il test ergometrico in pazienti con probabilità a priori inter-

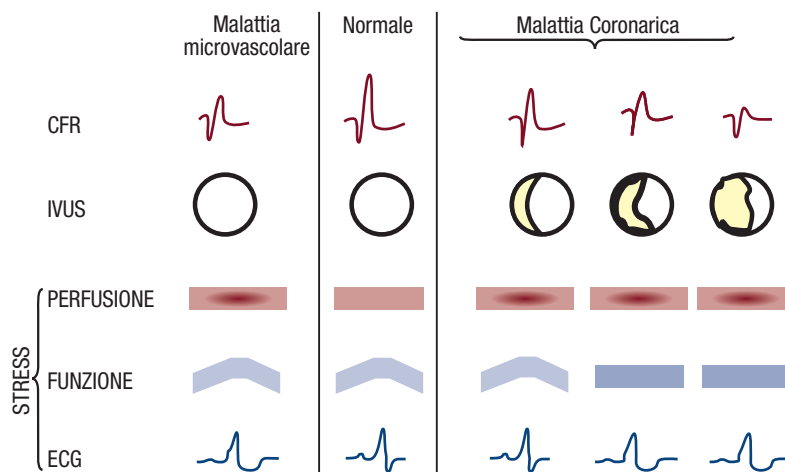
▼ Figura 8

Visione schematica delle differenti condizioni fisiopatologiche che sottendono la classica malattia delle arterie coronariche epicardiche (Malattia coronarica) e la cascata ischemica alternativa (Malattia microvascolare).

In condizioni normali (seconda colonna da sinistra) la riserva di flusso coronarico (CFR, rappresentata dal Doppler intracoronarico, prima riga), l'anatomia coronarica (rappresentata dall'intravascular ultrasonographic imaging (IVUS), seconda riga), la perfusione miocardica (evidenziata dalla scintigrafia di perfusione, terza riga), la contrattilità durante stress (ecocardiogramma da stress, quarta riga), e l'ECG (quinta riga) sono normali.

La CFR è raffigurata per semplicità da una traccia Doppler rappresentata prima, durante e dopo un'occlusione coronarica. Nella cascata ischemica classica, i difetti di perfusione sono presenti sia in presenza di stenosi coronariche lievi (terza colonna da destra), che in quelle moderate (seconda colonna da destra) e severe (prima colonna da destra), che rispecchiano corrispondenti riduzioni della riserva coronarica e si accompagnano (per stenosi da moderate a severe) ad anomalie della cinetica parietale segmentaria del VS. Queste ultime sono generalmente assenti per bassi gradi di stenosi, capaci di limitare la riserva coronarica senza indurre ischemia.

Nella malattia microvascolare (prima colonna a sinistra) la ridotta CFR è associata con una normale anatomia coronarica, il riscontro frequente di difetti di perfusione indotti dallo stress (spesso accompagnati da sottoslivellamento del tratto ST dell'ECG) e funzione ventricolare sinistra normale (o supernormale). Adattata da (183).



▲ Tabella 14

Possibile interpretazione dei risultati ottenuti da differenti test diagnostici per il riconoscimento di malattia coronarica in individui ipertesi con elevata probabilità pre-test di malattia coronarica.

In pazienti con ipertensione arteriosa e un ECG da sforzo positivo (quindi con elevata probabilità pre-test di malattia coronarica), la SPECT da sforzo è probabilmente più sensibile dell'eco-stress (dipiridamolo-atropina) nel riconoscimento delle anomalie del microcircolo, oltre a lesione delle arterie epicardiche, mentre l'eco-stress è più accurata nel selezionare pazienti a più elevata probabilità di stenosi delle coronarie epicardiche che potrebbero essere sottoposti a coronarografia. Le anomalie del wall motion, quando presenti, sono infatti più spesso espressione di lesione dei grossi vasi coronarici piuttosto che del microcircolo.

media-alta (138) (*Tabella 11*). A questi si possono aggiungere coloro che presentano alterazioni all'ECG basali fortemente sospette per ischemia miocardica (variabilità delle anomalie della fase di ripolarizzazione ventricolare). Nei pazienti con test ergometrico positivo a bassa soglia è indicato l'esame coronarografico. In pazienti con test ergometrico dubbio, il test di conferma può essere la scintigrafia miocardica o l'eco-stress, che sono sostanzialmente sovrapponibili e la cui scelta dipende in larga misura dalla disponibilità di laboratori la cui accuratezza diagnostica sia comprovata.

Nei pazienti sintomatici ma a bassa probabilità di malattia coronarica o che presentino alterazioni elettrocardiografiche basali di dubbia interpretazione, sospette per

ipertrofia miocardica (voltaggi ai limiti, strain atipico), l'ecocardiografia può evidenziare la presenza o meno di IVS. Se l'IVS è confermata, l'esame successivo è un test di *imaging* (scintigrafia miocardica o eco-stress). Se l'ipertrofia non è confermata, può essere eseguito un ECG da sforzo e ripreso l'algoritmo in precedenza descritto. Questa seconda possibilità avrebbe il vantaggio di rivelare l'IVS, di non tenere conto dell'ampia soggettività interpretativa del dolore toracico e di evitare i falsi positivi dell'ECG da sforzo frequenti in presenza di IVS.

In conclusione, per il basso costo, la facilità di esecuzione e l'elevato valore predittivo negativo, il test ergometrico può essere considerato ancora il test di primo impiego. La principale argomentazione a sfavore è rappresentata dal numero troppo alto di test positivi (tra il 30 ed il 40% in una popolazione generale di ipertesi) (185), che potrebbe rendere sovente necessaria l'esecuzione di un secondo esame d'*imaging* non invasivo.

6. TERAPIA DEL PAZIENTE IPERTESO CON CARDIOPATIA ISCHEMICA

6.1. I grandi trial

La maggioranza dei risultati ottenuti dai trial clinici indica che il controllo della PA con farmaci antipertensivi riduce in maniera significativa il rischio CV, comprese la morte cardiaca e la mortalità da tutte le cause (84, 186, 187). Questa evidenza è stata giustificata dall'osservazione che esiste una relazione moderatamente forte tra la riduzione dei livelli pressori e la

regressione della massa cardiaca (63), la quale costituisce il principale predittore di eventi avversi nella patologia ipertensiva (21-23, 41, 188), e dal fatto che il beneficio raggiunto è tanto maggiore quanto più cospicua è la riduzione dell'ipertrofia, indipendentemente dal suo valore assoluto di partenza (29-32).

La riduzione complessiva nell'indice di massa VS, a parità di riduzione della PA, per un periodo di trattamento generalmente di 6-12 mesi sembra differire tra le differenti classi di farmaci antipertensivi: 13% con gli antagonisti dell'angiotensina II, 11% con i calcio-antagonisti, 10% con gli ACE-inibitori, 8% con i diuretici e 6% con i beta-bloccanti (69).

Tuttavia, metanalisi di dati provenienti dagli stessi trial controllati randomizzati non hanno mostrato differenze significative nell'incidenza di eventi CV maggiori tra le strategie terapeutiche basate su ACE-inibitori, calcio-antagonisti, diuretici o beta-bloccanti, sebbene esistano alcune differenze per gli outcome specifici (82). Per endpoint differenti dallo SC, le differenze nei valori pressori ottenuti correlano con la riduzione del rischio (84).

Un'eccezione a questa generalizzazione è rappresentata dallo studio LIFE, in cui, data la riduzione di un 25% dei casi di ictus cerebrale, gli eventi CV sono risultati significativamente ridotti dall'antagonista recettoriale dell'angiotensina (losartan) rispetto ad un beta-bloccante (atenololo), nonostante gli eguali valori di controllo pressorio ottenuti (189).

Dati più completi riguardanti i ri-

sultati a lungo termine dell'utilizzo dei sartani hanno mostrato una maggiore efficacia nella riduzione degli eventi maggiori, tuttavia ancora non è ben chiaro se l'associazione di AT1-antagonisti e ACE-inibitori possa essere più utile della loro somministrazione isolata.

Più recentemente, gli inibitori diretti dell'aldosterone sono stati introdotti nel gruppo di farmaci antipertensivi. Come è noto, l'aldosterone regola il metabolismo dei fibroblasti cardiaci e la loro crescita (190). Un ampio trial clinico è stato condotto per valutare la regressione della massa cardiaca dopo somministrazione di eplerenone, antagonista recettoriale dell'aldosterone (191). Tale studio ha riportato risultati di simile regressione della massa cardiaca nei due bracci di trattamento (ACE-inibitore/Eplerenone) e, cosa ancor più interessante, un effetto additivo nella riduzione dell'IVS con l'uso della terapia di combinazione dei due farmaci (191). Nessun confronto tra sartani e diuretici, infine, è mai stato effettuato.

Da quanto detto e come dimostrato anche dallo studio LIFE (189), per i pazienti ipertesi appare ragionevole aggiungere un diuretico quando si somministra un ACE-inibitore/sartano: infatti, l'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, associata alla terapia diuretica, combina gli effetti di massima riduzione della pressione con l'antagonismo dei processi che portano all'ipertrofia cardiaca (192).

Il trattamento antipertensivo è assolutamente necessario anche nel paziente iperteso che già presenti

un quadro clinico di patologia cardiaca (187) e nel quale l'elevato rischio assoluto iniziale possa rendere i benefici della terapia quantitativamente ancora più evidenti. Si tratta di quegli individui che già manifestano le conseguenze dirette della patologia ipertensiva a livello cardiaco (malattia cardiaca coronarica e SC) o quelle comunemente associate all'ipertensione (alto rischio di malattia coronarica).

6.2. Pazienti con malattia coronarica manifesta

I soggetti ipertesi sono ad aumentato rischio per eventi coronarici e possono avere una peggiore prognosi dopo infarto miocardico. Perciò, l'ipertensione dovrebbe essere trattata aggressivamente in persone con cardiopatia ischemica, con attenzione al fatto che una riduzione della pressione diastolica al di sotto dei 55-60 mmHg potrebbe associarsi ad un incremento degli eventi CV (193). La terapia, generalmente, dovrebbe essere iniziata con un beta-bloccante (194). Se l'angina e la PA non sono controllate con tali farmaci o se essi sono controindicati (come in presenza di una severa malattia cronica bronchiale, severa malattia arteriosa periferica, blocco atrio-ventricolare di alto grado o *sick sinus syndrome*), un calcio-antagonista può essere aggiunto o dato in sostituzione. I calcio-antagonisti diidropiridinici a lunga durata d'azione sono da preferirsi per la terapia di combinazione con i beta-bloccanti. I calcio-antagonisti diidropiridinici a breve durata d'azione non dovrebbero essere utilizzati a causa del loro potere di incrementare il rischio di

mortalità, particolarmente in corso di infarto miocardico acuto (195).

6.3. Pazienti con alto rischio di malattia coronarica

I dati originati da trial clinici hanno evidenziato che molte classi di agenti antipertensivi, inclusi i diuretici, i beta-bloccanti, gli ACE-inibitori ed i calcio-antagonisti sono efficaci in questa condizione clinica. È importante ricordare che lo studio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack) (192) e la metanalisi del Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (84) non hanno mostrato alcun vantaggio degli ACE-inibitori nei confronti delle altre classi di farmaci studiate (diuretici, beta-bloccanti, o calcio-antagonisti) per quanto attiene la prevenzione della malattia cardiaca coronarica.

6.4. Post-infarto miocardico

I beta-bloccanti, gli ACE-inibitori, gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina, gli antagonisti dell'aldosterone ed i calcio-antagonisti non-diidropiridinici si sono dimostrati efficaci. Questo probabilmente è dovuto alla combinazione degli effetti anti-ischemici e di quelli sul rimodellamento miocardico. Le Linee Guida dell'American Heart Association/American College of Cardiology (194, 195) raccomandano il trattamento con aspirina, beta-bloccanti, terapia ipo-lipemizzante ed ACE-inibitori. Il trial Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT) (118) ha dimostrato che gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina sono effi-

caci così come gli ACE-inibitori nel ridurre i tassi di mortalità e di altri eventi avversi CV dopo un infarto miocardico, e dovrebbero essere considerati come alternativi. Lo studio Eplerenone Post-acute myocardial infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) (196) ha mostrato che l'aggiunta di eplerenone al trattamento medico ottimale ha ridotto il tasso della mortalità totale e i tassi di mortalità e di ospedalizzazione da cause CV in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e SC.

6.5. Aritmie e morte improvvisa

L'ipertensione è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di aritmie atriali/ventricolari e della morte cardiaca improvvisa (197). I dati disponibili suggeriscono che l'ipertensione non sia semplicemente un indicatore di rischio aumentato, anzi essa può partecipare direttamente alla genesi di questi disturbi del ritmo, contribuendo allo sviluppo di IVS, malattia aterosclerotica e disfunzione del microcircolo. Il rischio di aritmie è maggiore in presenza di segni di IVS e di anomalie atriali sinistre all'ecocardiogramma o all'ECG, anche in pazienti con anamnesi negativa per coronaropatia (139). Gli ipertesi sono predisposti alle aritmie anche in caso di volumi cavitari normali (198).

6.5.1. Aritmie atriali

La fibrillazione atriale (FA) è la più comune e più grave delle tachiaritmie atriali a causa della sua associazione con ictus fatale e non fatale e con SC (199). Oltre il diabete, l'ipertensione è l'unico fattore di ri-

schio CV in grado di predire in modo significativo e indipendente lo sviluppo di FA, dopo l'aggiustamento per età e di altre condizioni associate. L'ipertensione è responsabile di una percentuale di FA nella popolazione (14%) maggiore di ogni altro fattore di rischio (200, 201).

6.5.2. Aritmie ventricolari

L'extrasistolia ventricolare e le tachiaritmie ventricolari complesse sono frequenti negli ipertesi, ma sono maggiormente prevalenti negli ipertesi con IVS rispetto a quelli che non presentano ipertrofia o ai normotesi (202). Benché le aritmie ventricolari complesse siano più comuni nei pazienti con segni elettrocardiografici di IVS, l'esame elettrofisiologico non ha rivelato un aumento della frequenza di tachicardia ventricolare sostenuta (203). Nei pazienti ipertesi è stata dimostrata una correlazione delle aritmie con l'IVS, ma non con una coronaropatia concomitante o una disfunzione del VS (204). L'aumento del rischio di morte improvvisa appare dovuto principalmente ad una contemporanea ischemia miocardica ed una concomitante fibrosi subendocardica. Sebbene i meccanismi sottostanti tale rischio non siano perfettamente chiari, si ipotizza attualmente una combinazione di aumento del consumo miocardico di ossigeno, aumento della fibrosi miocardica e della deposizione di collagene, compromissione della riserva vasodilatatoria coronarica, ischemia subendocardica e anomalie elettrofisiologiche cellulari collegate ad ipertrofia cardiaca. Il trattamento di un paziente iper-

teso con IVS, aritmie ventricolari o un'anamnesi di morte improvvisa deve indirizzarsi verso questi potenziali meccanismi di rischio oltre che al controllo efficace della pressione arteriosa. L'impiego dei beta-bloccanti come agenti antipertensivi è consigliabile grazie al loro ruolo anti-ischemico ed anti-aritmico: il sotalolo, in particolare, possiede uno specifico effetto anti-aritmico. Anche una terapia con diuretici a basse dosi è appropriata per la sua efficacia nel ridurre gli eventi CV nei pazienti ipertesi. Nel trattamento farmacologico dell'ipertensione si deve evitare il ricorso ad una terapia con diuretici ad alte dosi e l'ipokaliemia o l'ipomagnesiemia, a causa dell'aumentato rischio di aritmie in presenza di uno squilibrio elettrolitico.

6.5.3. Morte cardiaca improvvisa

Vi sono prove rilevanti che l'IVS indotta dall'ipertensione rappresenta un fattore di rischio di aritmie ventricolari spontanee e sia associata ad una maggiore incidenza di morte improvvisa (204). All'incirca l'80% degli individui che vanno incontro a morte cardiaca improvvisa è affetto da cardiopatia coronarica (205). Benché ipertensione, IVS, ipercolesterolemia, intolleranza al glucosio, abitudine al fumo ed eccesso di peso rappresentino fattori di rischio per coronaropatia, tali fattori identificano anche gli individui a rischio di morte cardiaca improvvisa. Anche la disfunzione VS in stadio avanzato rappresenta un fattore predittivo indipendente di morte improvvisa in pazienti con cardiomiopatia sia ischemica che non. Sono stati compiuti importanti

progressi nella comprensione dei meccanismi della morte cardiaca improvvisa, ma altrettanto non si può dire per quanto riguarda l'identificazione degli agenti efficaci nella prevenzione e nel trattamento delle recidive di morte improvvisa. Nei pazienti post-infartuati ed in quelli con SC si sono dimostrati efficaci i farmaci beta-bloccanti. Con la possibile eccezione dell'amiodarone, nessun farmaco anti-aritmico di classe I o III si è dimostrato efficace nel prevenire la mortalità nei gruppi ad alto rischio. L'impianto di cardiovertitore-defibrillatore appare attualmente la miglior strategia terapeutica per la profilassi contro la morte cardiaca improvvisa e se ne raccomanda l'impiego soprattutto nelle popolazioni ad alto rischio (206).

CONCLUSIONI

Grazie al progresso delle conoscenze e della tecnologia è oggi possibile una valutazione sufficientemente accurata della compromissione cardiaca nell'ampia popolazione di pazienti ipertesi, con l'impiego di metodiche largamente diffuse ed utilizzabili nelle strutture sanitarie del nostro Paese.

In questo documento non si è ancora ritenuto opportuno valutare in dettaglio la potenzialità offerta da nuove metodiche (Risonanza Magnetica Nucleare, Tomografia Assiale Computerizzata, etc), tuttora di relativamente scarsa disponibilità e decisamente costose (207). In effetti, le indicazioni suggerite nelle Linee Guida devono tenere conto anche dei costi, data la grande prevalenza dell'ipertensione arteriosa nella popolazione genera-

le, come è stato nel caso della discussione sulle indicazioni all'esame ecocardiografico, anche se idealmente l'impiego della metodica dovrebbe essere esteso il più possibile.

L'IVS ha rappresentato inizialmente un'alterazione puramente anatomica, ma ha assunto successivamente il ruolo di condizione patologica preclinica ed elemento prognostico sfavorevole nei pazienti con ipertensione grave o di lunga durata. L'incidenza di eventi CV nei pazienti ipertesi è chiaramente correlata alle modificazioni della massa VS durante trattamento, e la regressione della IVS si associa ad una prognosi CV migliore, anche indipendentemente dalle modificazioni di altri fattori di rischio, ed in particolare della pressione arteriosa. Tuttavia, in alcuni casi è difficile ottenere la regressione dell'IVS. Probabilmente non è tanto la quantità, quanto la qualità della massa ventricolare che dovrebbe essere valutata (ovvero il contenuto in collagene, le molecole contrattili). La presenza di IVS predispone allo sviluppo di ischemia miocardica e di SC, ma si associa anche ad un aumento dell'incidenza di ictus.

I futuri progetti di ricerca sperimentale e clinica nell'ambito della ricerca della cardiopatia ipertensiva si focalizzeranno sullo studio di alcuni aspetti, come in particolare i meccanismi biochimici di adattamento relativi al metabolismo energetico ed alle alterazioni delle proteine contrattili.

Lo sviluppo tecnologico potrà garantire lo sviluppo e l'utilizzo di metodiche sempre più sensibili, precise e riproducibili per la valu-

tazione della cardiopatia ipertensiva e fornirà nuove informazioni sui meccanismi che favoriscono lo sviluppo di ischemia coronarica e di SC nei pazienti con ipertensione arteriosa ed IVS.

I risultati degli studi sperimentali e clinici, conclusi nell'arco degli ultimi 20 anni, hanno consolidato il concetto che l'identificazione, la prevenzione e la regressione della cardiopatia ipertensiva iniziale, oltre al trattamento delle complicanze cliniche, rappresentano un fondamentale obiettivo della terapia antipertensiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Kannel W.B., Gordon T., Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence and mortality in the Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 71: 89, 1969.
2. Verdecchia P., Porcellati C., Reboldi G., Gattobigio R., Borgioni C., Pearson T.A., Ambrosio G. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 104: 2039, 2001.
3. Savage D.D., Drayer J.I., Henry W.L., Mathews E.C. Jr, Ware J.H., Gardin J.M., Cohen E.R., Epstein S.E., Laragh J.H. Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects. *Circulation* 59: 623, 1979.
4. Cohen A., Hagan A.D., Watkins J., Mitas J., Schwartzman M., Mazzoleni A., Cohen I.M., Warren S.E., Vieweg W.V. Clinical correlates in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy diagnosed with echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 47: 335, 1981.
5. Carr A.A., Prisant L.M., Watkins L.O. Detection of hypertensive left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 7: 948, 1985.
6. McLenachan J.M., Henderson E., Morris K.I., Dargie H.J. Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy: influence of body build. *Clin. Sci.* 75: 589, 1988.
7. Rodríguez-Padial L., Navarro Lima A., Sánchez Domínguez J. RV6:RV5 voltage ratio in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 66: 869, 1990.
8. Otterstad E., Froeland G., Wasenius A.K., Knutsen K.M., Michelsen S., Stugaard M. Validity of the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy in normotensive and moderately hypertensive men when using the echocardiographic assessment of left ventricular mass index as reference. *J. Hum. Hypertens.* 5: 101, 1991.
9. Vijan S.G., Manning G., Millar-Craig M.W. How reliable is the electrocardiogram in detecting left ventricular hypertrophy in hypertension? *Postgrad. Med J.* 67: 646, 1991.
10. Lee D.K., Marantz P.R., Devereux R.B., Kligfield P., Alderman M.H. Left ventricular hypertrophy in black and white hypertensives. Standard electrocardiographic criteria overestimate racial differences in prevalence. *JAMA* 267: 3294, 1992. Erratum in: *JAMA* 268: 3201, 1992.
11. Fragola P.V., Colivicchi F., Fabrizi E., Borzi M., Cannata D. Assessment of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. A rational basis for the electrocardiogram. *Am. J. Hypertens.* 6: 164, 1993.
12. Schillaci G., Verdecchia P., Borgioni C., Ciucci A., Guerrieri M., Zampi I., Battistelli M., Bartoccini C., Porcellati C. Improved electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.* 74: 714, 1994.
13. Casiglia E., Maniati G., Daskalakis C., Colanelli G., Tramontin P., Ginocchio G., Spolaore P. Left-ventricular hypertrophy in the elderly: unreliability of ECG criteria in 477 subjects aged 65 years or more. The CArdiovascular Study in the ELderly (CASTEL). *Cardiology* 87: 429, 1996.
14. Verdecchia P., Angeli F., Reboldi G., Carluccio E., Benemio G., Gattobigio R., Borgioni C., Bentivoglio M., Porcellati C., Ambrosio G. Improved cardiovascular risk stratification by a simple ECG index in hypertension. *Am. J. Hypertens.* 16: 646, 2003.
15. Levy D., Labib S.B., Anderson K.M., Christiansen J.C., Kannel W.B., Castelli W.P. Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 81: 815, 1990.
16. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C., Ciucci A., Gattobigio R., Zampi I., Porcellati C. Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 31: 383, 1998.
17. Okin P.M., Roman M.J., Devereux R.B., Pickering T.G., Borer J.S., Kligfield P. Time-voltage QRS area of the 12-lead electro-

- cardiogram: detection of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 31: 937, 1998.
18. Okin P.M., Jern S., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Dahlof B.; LIFE Study Group. Effect of obesity on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the losartan intervention for endpoint (LIFE) reduction in hypertension study. *Hypertension* 35: 13, 2000.
 19. Romhilt D.W., Estes E.H. A point-score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am. Heart J.* 75: 752, 1968.
 20. Okin P.M., Devereux R.B., Fabsitz R.R., Lee E.T., Galloway J.M., Howard B.V.; Strong Heart Study. Quantitative assessment of electrocardiographic strain predicts increased left ventricular mass: the Strong Heart Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 40: 1395, 2002.
 21. Okin P.M., Devereux R.B., Nieminen M.S., Jern S., Oikarinen L., Viitasalo M., Toivonen L., Kjeldsen S.E., Dahlof B.; LIFE Study Investigators. Electrocardiographic strain pattern and prediction of new-onset congestive heart failure in hypertensive patients: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) study. *Circulation* 113: 67, 2006.
 22. Okin P.M., Devereux R.B., Nieminen M.S., Jern S., Oikarinen L., Viitasalo M., Toivonen L., Kjeldsen S.E., Julius S., Snapinn S., Dahlof B.; LIFE Study Investigators. Electrocardiographic strain pattern and prediction of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 44: 48, 2004.
 23. Schillaci G., Pirro M., Pasqualini L., Vaudo G., Ronti T., Gemelli F., Marchesi S., Reboli G., Porcellati C., Mannarino E. Prognostic significance of isolated, non-specific left ventricular repolarization abnormalities in hypertension. *J. Hypertens.* 22: 407, 2004.
 24. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G., Grassi G., Heagerty A.M., Kjeldsen S.E., Laurent S., Narkiewicz K., Ruilope L., Rynkiewicz A., Schmieder R.E., Boudier H.A., Zanchetti A. 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.* 25: 1105, 2007.
 25. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L. Jr., Jones D.W., Materson B.J., Oparil S., Wright J.T. Jr., Roccella E.J. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289: 2560, 2003.
 26. Agabiti-Rosei E., Giovannini E., Mancia G., Novo S., Pede S., Rappelli A., Sau F., Trevi G., Verdecchia P. [Arterial hypertension and cardiac pathology. Diagnostic and therapeutic guidelines presented by the Joint Commission of the ANMCO-SIC-SIIA. Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri. Società Italiana di Cardiologia. Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (see comments)]. *G. Ital. Cardiol.* 29: 341, 1999.
 27. de Simone G. Guidelines for arterial hypertension: the echocardiography controversy [comment]. *J. Hypertens.* 17: 735, 1999.
 28. de Simone G., Schillaci G., Palmieri V., Devereux R.B. Should all patients with hypertension have echocardiography? *J. Hum. Hypertens.* 14: 417, 2000.
 29. Muesan M.L., Salvetti M., Rizzoni D., Castellano M., Donato F., Agabiti Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J. Hypertens.* 13: 1091, 1995.
 30. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C., Ciucci A., Gattobigio R., Zampi I., Reboli G., Porcellati C. Prognostic value of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 97: 548, 1998.
 31. Verdecchia P., Angeli F., Borgioni C., Gattobigio R., de Simone G., Devereux R.B., Porcellati C. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am. J. Hypertens.* 16: 895, 2003.
 32. Devereux R.B., Wachtell K., Gerds E., Boman K., Nieminen M.S., Papademetriou V., Rokkedal J., Harris K., Aurup P., Dahlof B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 292: 2350, 2004.
 33. Levy D., Salomon M., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Kannel W.B. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 90: 1786, 1994.
 34. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S., Kjeldsen S.E., Julius S., Nieminen M.S., Snapinn S., Harris K.E., Aurup P., Edelman J.M., Dahlof B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 108: 684, 2003.
 35. Schillaci G., Verdecchia P., Porcellati C., Cuccurullo O., Cosco C., Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 35: 580, 2000.
 36. Devereux R.B., Roman M.J. Evaluation of cardiac and vascular structure and function by echocardiography and other noninvasive techniques. In: Laragh J.H., Brenner B.M. (Eds), *Hypertension Pathophysiology, diagnosis and management.* pp. 1969-1987.
 37. de Simone G., Muesan M.L., Ganau A., Longhini C., Verdecchia P., Palmieri V., Agabiti-Rosei E., Mancia G. Reliability and limitations of echocardiographic measurement of left ventricular mass for risk stratification and follow-up in single patients: the RES trial. Working Group on Heart and Hypertension of the Italian Society of Hypertension. Reliability of M-mode Echocardiographic Studies. *J. Hypertens.* 17: 1955, 1999.
 38. Palmieri V., Dahlof B., DeQuattro V., Sharpe N., Bella J.N., de Simone G., Paranicas M., Fishman D., Devereux R.B. Reliability of echocardiographic assessment of left ventricular structure and function: the PRESERVE study. Prospective Randomized Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 34: 1625, 1999.
 39. Myerson S.G., Montgomery H.E., World M.J., Pennell D.J. Left ventricular mass: reliability of M-mode and 2-dimensional echocardiographic formulas. *Hypertension* 40: 673, 2002.
 40. Badano L.P., Dall'Armellina E., Bordin P., Di Chiara A., Popiel M., Werren M., Fioretti P.M. Feasibility and clinical value of "intelligent" compression and digital storage of transthoracic echocardiograms in day-to-day practice. *Ital. Heart J.* 2: 782, 2001.
 41. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W.P. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.* 322: 1561, 1990.
 42. Muesan M.L., Salvetti M., Monteduro C., Bonzi B., Painsi A., Viola S., Poisa P., Rizzoni D., Castellano M., Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 43: 731, 2004.
 43. de Simone G., Devereux R.B., Koren M.J., Mensah G.A., Casale P.N., Laragh J.H. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 93: 259, 1996.
 44. Kizer J.R., Bella J.N., Palmieri V., Liu J.E., Best L.G., Lee E.T., Roman M.J., Devereux R.B. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am. Heart J.* 151: 412, 2006.

45. Tsang T.S., Abhayaratna W.P., Barnes M.E., Miyasaka Y., Gersh B.J., Bailey K.R., Cha S.S., Seward J.B.
Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter?
J. Am. Coll. Cardiol. 47: 1018, 2006.
46. Chinali M., de Simone G., Roman M.J., Bella J.N., Liu J.E., Lee E.T., Best L.G., Howard B.V., Devereux R.B.
Left atrial systolic force and cardiovascular outcome the strong heart study.
Am. J. Hypertens. 18: 1570, 2005.
47. Schillaci G., Pasqualini L., Verdecchia P., Vaudo G., Marchesi S., Porcellati C., de Simone G., Mannarino E.
Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension.
J. Am. Coll. Cardiol. 39: 2005, 2002.
48. de Simone G., Devereux R.B.
Rationale of echocardiographic assessment of left ventricular wall stress and midwall mechanics in hypertensive heart disease.
Eur. J. Echocardiogr. 3: 192, 2002.
49. de Simone G., Kitzman D.W., Chinali M., Oberman A., Hopkins P.N., Rao D.C., Arnett D.K., Devereux R.B.
Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN study.
Eur. Heart J. 26: 1039, 2005.
50. de Simone G., Daniels S.R., Devereux R.B., Meyer R.A., Roman M.J., de Divitiis O., Alderman M.H.
Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight.
J. Am. Coll. Cardiol. 20: 1251, 1992.
51. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A., Picard M.H., Roman M.J., Seward J., Shanewise J., Solomon S., Spencer K.T., St. John S.M., Stewart W.
Recommendations for chamber quantification.
Eur. J. Echocardiogr. 7: 79, 2006.
52. de Simone G., Kizer J.R., Chinali M., Roman M.J., Bella J.N., Best L.G., Lee E.T., Devereux R.B.
Normalization for body size and population-attributable risk of left ventricular hypertrophy: the Strong Heart Study.
Am. J. Hypertens. 18: 191, 2005.
53. de Simone G., Devereux R.B., Maggioni A.P., Gorini M., de Divitiis O., Verdecchia P.
Different normalizations for body size and population attributable risk of left ventricular hypertrophy: the MAVI study.
Am. J. Hypertens. 18: 1288, 2005.
54. Abergel E., Chatellier G., Battaglia C., Menard J.
Can echocardiography identify mildly hypertensive patients at high risk, left untreated based on current guidelines?
J. Hypertens. 17: 817, 1999.
55. Schillaci G., de Simone G., Rebaldi G., Porcellati C., Devereux R.B., Verdecchia P.
Change in cardiovascular risk profile by echocardiography in low- or medium-risk hypertension.
J. Hypertens. 20: 1519, 2002.
56. Bella J.N., Palmieri V., Roman M.J., Liu J.E., Welty T.K., Lee E.T., Fabsitz R.R., Howard B.V., Devereux R.B.
Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study.
Circulation 105: 1928, 2002.
57. Agabiti Rosei E., Muesan M.L.
Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues.
Blood Pressure 10: 1, 2001.
58. Vakili B., Okin P., Devereux R.B.
Prognostic implications of left ventricular hypertrophy.
Am. Heart J. 141: 334, 2001.
59. Devereux R.B., Agabiti-Rosei E., Dahlöf B., Gosse P., Hahn R.T., Okin P.M., Roman M.J.
Regression of left ventricular hypertrophy is a surrogate end-point for morbid events in hypertension treatment trials.
J. Hypertens. 14: s95, 1996.
60. Hinderliter A., Sherwood A., Gullette E.C., Babyak M., Waugh R., Georgiades A., Blumenthal J.A.
Reduction of left ventricular hypertrophy after exercise and weight loss in overweight patients with mild hypertension.
Arch. Intern. Med. 162: 1333, 2002.
61. Ferrara L.A., de Simone G., Pasanisi F., Mancini M., Mancini M.
Left ventricular mass reduction during salt depletion in arterial hypertension.
Hypertension 6: 755, 1984.
62. Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E., Benemio G., de Cesaris R., Fogari R., Pessina A., Porcellati C., Salvetti G., Trimarco B., for the Sample Study Group.
Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy.
Circulation 95: 1464, 1997.
63. Schmieder R.E., Schlaich M.P., Klingbeil A.U., Martus P.
Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996).
Nephrol. Dial. Transplant 13: 564, 1998.
64. Dahlöf B., Pennert K., Hansson L.
Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies.
Am. J. Hypertens. 5: 95, 1992.
65. Cruickshank J.M., Lewis J., Moore V., Dodd A.
Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy.
J. Hum. Hypertens. 6: 85, 1992.
66. Fagard R.H.
Reversibility of left ventricular hypertrophy by antihypertensive drugs.
Neth. J. Med. 47: 173, 1995.
67. Jennings G., Wong J.
Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment.
In: Hansonn L., Birkenhager W.H. (Eds), *Handbook of Hypertension*, vol 18: Assessment of hypertensive organ damage. Elsevier Science BV, Amsterdam, 1997, pp. 185-223.
68. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P., Messerli F., Schmieder R.
A metaanalysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension.
Am. J. Med. 115: 41, 2003.
69. Gottdiener J., Reda D., Massie B.M., Materson B.J., Williams D.W., Anderson R.J.
Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents: the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive agents.
Circulation 95: 2007, 1997.
70. Liebson P.R., Grandits G.A., Dianzumba S., Prineas R.J., Grimm R.H., Neaton J.D., Stamler J.
Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS).
Circulation 91: 698, 1995.
71. Brilla C.G., Funck R.C., Rupp H.
Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease.
Circulation 102: 1388, 2000.
72. Lopez B., Querejeta R., Varo N., Gonzalez A., Larman M., Martinez Ubago J.L., Diez J.
Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients.
Circulation 104: 286, 2001.
73. Mathew J., Sleight P., Lonn E., Johnstone D., Pogue J., Yi P., Bosch J., Sussex B., Probstfield J., Yusuf S., for the heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigators.
Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril.
Circulation 104: 1615, 2001.
74. Verdecchia P., Rebaldi G., Angeli F., Avanzini F., de Simone G., Pede S., Perticone F., Schillaci G., Vanuzzo D., Maggioni A.P.; HEART Survey Study Group.
Prognostic value of serial electrocardiographic voltage and repolarization changes in essential hypertension: The HEART Survey study.
Am. J. Hypertens. 20: 997, 2007.

- 75.** Fagard R.H., Staessen J.A., Thijs L., et al., for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators.
 Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension.
Hypertension 44: 459, 2004.
- 76.** Okin P.M., Devereux R.B., Jern S., et al., for the LIFE Study Investigators.
 Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events.
JAMA 292: 2343, 2004.
- 77.** Koren M.J., Ulin R.J., Koren A.T., Laragh J.H., Devereux R.B.
 Left ventricular mass Changes during treatment and outcome in patients with essential hypertension.
Am. J. Hypertens. 15: 1021, 2002.
- 78.** Cipriano C., Gosse P., Bemurat L., Mas D., Lemetayer P., N'Tela G., Clementy J.
 Prognostic value of left ventricular mass and its evolution during treatment in the Bordeaux cohort of hypertensive patients.
Am. J. Hypertens. 14: 524, 2001.
- 79.** Devereux R.B., Dahlöf B., Gerds E., Boman K., Nieminen M., Papademetriou V., Rokkedal J., Harris K., Edelman J., Wachtell K.
 Regression of Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy by Losartan Compared With Atenolol The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Trial.
Circulation 110: 1456, 2004.
- 80.** Gerds E., Cramariuc D., Wachtell K., de Simone G., Dahlöf B., Devereux R.B.
 Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study).
Eur. Heart J. 27 (Suppl.): 298, 2006 (Abstract).
- 81.** Levy D., Larson M.G., Vasan R.S., Kannel W.B., Ho K.K.
 The progression from hypertension to congestive heart failure.
JAMA 275: 1557, 1996.
- 82.** Lenfant C., Roccella E.J.
 A call to action for more aggressive treatment of hypertension.
J. Hypertens. 17 (Suppl 1): S3, 1999.
- 83.** Haider A.W., Larson M.G., Franklin S.S., Levy D., et al. for the Framingham Heart Study.
 Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study.
Ann. Intern. Med. 138: 10, 2003.
- 84.** Turnbull F., et al. for The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.
 Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus.
Arch. Intern. Med. 165: 1410, 2005.
- 85.** Volpe M., Rao M.A., Tritto C., Pisani A., Mele A.F., Enea I., Condorelli M.
 Transition from asymptomatic left ventricular dysfunction to congestive heart failure.
J. Card. Fail. 1: 409, 1995.
- 86.** Wang T.J., Evans J.C., Benjamin E.J., Levy D., LeRoy E.C., Vasan R.S.
 Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community.
Circulation 108: 977, 2003.
- 87.** Kannel W.B.
 Incidence and epidemiology of heart failure.
Heart Fail. Rev. 5: 167, 2000.
- 88.** Wang T.J., Levy D., Benjamin E.J., Vasan R.S.
 The epidemiology of "asymptomatic" left ventricular systolic dysfunction: implications for screening.
Ann. Intern. Med. 138: 907, 2003.
- 89.** Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R., Sardone M., Porcellati C.
 Asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in essential hypertension: prevalence, determinants, and prognostic value.
Hypertension 45: 412, 2005.
- 90.** Vasan R.S., Larson M.G., Benjamin E.J., Evans J.C., Reiss C.K., Levy D.
 Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort.
J. Am. Coll. Cardiol. 33: 1948, 1999.
- 91.** Vasan R.S., Levy D.
 Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria.
Circulation 101: 2118, 2000.
- 92.** European Study Group on Diastolic Heart Failure.
 How to diagnose diastolic heart failure.
Eur. Heart J. 19: 990, 1998.
- 93.** Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M., Jacobsen S.J., Roger V.L., Redfield M.M.
 Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction.
N. Engl. J. Med. 355: 251, 2006.
- 94.** Paulus W., Tschope C., Sanderson J.E., et al.
 How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology.
Eur. Heart J. 28: 2539, 2007
- 95.** Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S., Austin P.C., Fang J., Haouzi A., Gong Y., Liu P.P.
 Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study.
N. Engl. J. Med. 355: 260, 2006.
- 96.** Emdin M., Clerico A., Clemenza F., Galvani M., Latini R., Masson S., Mule P., Panteghini M., Valle R., Zaninotto M., Ganau A., Mariotti R., Volpe M., Aspromonte N., Cacciatore G., Cappelletti P., L'Abbate A., Miglio F., Ottani F., Pagani F., Passino C., Plebani M., Sarzani R., Zucchelli G.
 Recommendations for the clinical use of cardiac natriuretic peptides.
Ital. Heart J. 6: 430, 2005.
- 97.** Galderisi M., Dini F.L., Temporelli P.L., Colonna P., de Simone G.
 Doppler echocardiography for the assessment of left ventricular diastolic function: methodology, clinical and prognostic value.
Ital. Heart J. Suppl. 5: 86, 2004.
- 98.** Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett J.C., Mahoney D.W., Bailey K.R., Roedeheffer R.J.
 Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community.
JAMA 289: 194, 2003.
- 99.** Rakowski H., Appleton C.P., Chan K.L., et al.
 Canadian Consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of the Consensus on diastolic dysfunction by echocardiography.
J. Am. Soc. Echocardiogr. 9: 736, 1996.
- 100.** Zanchetti A., Cuspidi C., Comarella L., Rosei E.A., Ambrosioni E., Chiariello M., et al.
 Left ventricular diastolic dysfunction in elderly hypertensives: results of the APROS-diadys study.
J. Hypertens. 25: 2158, 2007.
- 101.** Almutaser I., Brown A., Murphy R., Crean P., King G., Mahmud A., Feely J.
 Comparison of echocardiographic measures of left ventricular diastolic function in early hypertension.
Am. J. Cardiol. 100: 1771, 2007.
- 102.** Aurigemma G.P., Gottdiener J.S., Shemanski L., Gardin J., Kitzman D.
 Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure.
J. Am. Coll. Cardiol. 37: 1042, 2001.
- 103.** Poole-Wilson P., Lubsen J., Kinwan B.A., on behalf of the ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system) investigators.
 Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial.
Lancet 364: 849, 2004.
- 104.** Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius H., Beevers G., Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristiansson K., Laderballe-Pedersen O., Lindholm L.H., Nieminen M.S., Omvik P., Oparil S., Wedel H., for The LIFE Study Group.
 Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For End-point reduction in hypertension (LIFE) study: a randomised trial against atenolol.
Lancet 359: 995, 2002.
- 105.** Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., Brunner H.R., Ekman S., Hansson L., Hua T., Laragh J., McInnes G.T., Mitchell L., Plat F., Schork A., Smith B., Zanchetti A., for the VALUE trial group.
 Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on

- valsartan or amlodipine: the Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) randomised trial. *Lancet* 363: 2022, 2004.
- 106.** Volpe M., Ruilope L.M., McInnes G.T., Waeber B., Weber M.A.
Angiotensin-II receptor blockers: benefits beyond blood pressure reduction? *J. Hum. Hypertens.* 19: 331, 2005.
- 107.** Hunt S.A.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J. Am. Coll. Cardiol.* 46: e1, 2005.
- 108.** Swedberg K., Cleland J., Dargie H., Drexler H., Follath F., Komajda M., Tavazzi L., Smiseth O.A., Gavazzi A., Haverich A., Hoes A., Jaarsma T., Korewicki J., Levy S., Linde C., Lopez-Sendon J.L., Nieminen M.S., Pierard L., Remme W.J.; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 26: 1115, 2005.
- 109.** [No Authors listed].
Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. The of the COoperative North Scandinavian ENalapril SURvival (CONSENSUS) Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 316: 1429, 1987.
- 110.** The SOLVD Investigators.
Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)*. *N. Engl. J. Med.* 325: 293, 1991.
- 111.** Vantrimpont P., Rouleau J.L., Wun C.C., Ciampi A., Klein M., Sussex B., Arnold J.M., Moye L., Pfeffer M., et al., for the SAVE Investigators.
Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 29: 229, 1997.
- 112.** Pitt B., Segal R., Martinez F.A., Meurers G., Cowley A.J., Thomas I., Deedwania P.C., Ney D.E., Snively D.B., Chang P.I., et al., on behalf of The Evaluation of Losartan In The Elderly (ELITE) Study.
Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 349: 747, 1997.
- 113.** Cohn J.N., Tagnoni G., et al., for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators.
A randomized trial of the Angiotensin II Receptor Blocker Valsartan in Congestive Heart Failure (Val-HeFT). *N. Engl. J. Med.* 345: 1667, 2001.
- 114.** Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B., Held P., McMurray J.J., Michelson E.L., Olofsson B., Ostergren J., Yusuf S., Pocock S., et al., for the CHARM Investigators and Committees.
Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the Candesartan cilexetil in Heart failure: Assessment of Reduction in morbidity and Mortality (CHARM) Overall Programme. *Lancet* 362: 759, 2003.
- 115.** [No Authors listed].
Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure: the Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 342: 821, 1993.
- 116.** Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E., Bagger H., Eliassen P., Lyngborg K., Videbaek J., Cole D.S., Auclert L., Pauly N.C.
A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. TRAndolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N. Engl. J. Med.* 333: 1670, 1995.
- 117.** Dickstein K., Kjekshus J., and the OPTIMAAL Steering Committee.
Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTimal Trial In Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL). *Lancet* 360: 60, 2002.
- 118.** Pfeffer M.A., McMurray J., Velazquez E.J., Rouleau J.L., Kober L., Maggioni A., Solomon S., Swedberg K., Van de Werf F., White H., Leimberger J.D., Henis M., Edwards S., Zelenkoske S., Sellers M.A., Califf R.M., et al., for the Valsartan in Acute myocardial InFArction Trial (VALIANT) Investigators.
Valsartan, Captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J. Med.* 349: 1893, 2003.
- 119.** Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B., Held P., McMurray J.J., Michelson E.L., Olofsson B., Ostergren J., et al., for the CHARM Investigators and Committees.
Candesartan cilexetil in Heart failure: Assessment of Reduction in morbidity and Mortality (CHARM) Preserved Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 362: 777, 2003.
- 120.** Carson P., Massie B.M., McKelvie R., McMurray J., Komajda M., Zile M., Ptaszynska A., Frangin G.; for the I-PRESERVE Investigators.
The irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial: rationale and design. *J. Card. Fail.* 11: 576, 2005.
- 121.** Strauer B.E., Motz W., Schwartzkopff B., Vester E., Leschke M., Scheler S.
The heart in hypertension. In: Swales JD (Ed), *Textbook of hypertension*. Boston, Blackwell Scientific publications, 1994, Cpt. 38.
- 122.** Lang C.C., Lip G.Y.H.
Complication of hypertension: the heart. In: Crawford M.H., DiMarco J.P., Paulus W.P. (Eds), *Cardiology*. Philadelphia, Mosby Elsevier Ltd 2004, Cpt. 4: 489.
- 123.** Tomanek R.J.
Response of the coronary vasculature to myocardial hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 15: 528, 1990.
- 124.** Egashira K., Suzuki S., Hiroota Y., et al.
Impaired Endothelium-dependent vasodilatation of large epicardial and resistance coronary arteries in patients with essential hypertension. Different responses to acetylcholine and substance P. *Hypertension* 25: 201, 1995.
- 125.** Wever R.M., Luscher T.F., Cosentino F., Rabelink T.J.
Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 97: 108, 1998.
- 126.** Zeiher A.M., Fisslthaler B., Schray-Utz B., Busse R.
Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ. Res.* 76: 980, 1995.
- 127.** Libby P.
Changing concepts of atherogenesis. *J. Intern. Med.* 247: 349, 2000.
- 128.** Antoni L., Nitenberg A.
Coronary artery reserve is similarly reduced in hypertensive patients without any other coronary risk factors and in normotensive smokers and hypercholesterolemic patients with angiographically normal coronary arteries. *Am. J. Hypertens.* 10: 181, 1997.
- 129.** Scheler S., Motz W., Strauer B.E.
Mechanisms of angina pectoris in patients with systemic hypertension and normal epicardial coronary arteries by arteriogram. *Am. J. Cardiol.* 73: 478, 1994.
- 130.** Kozakova M., Fraser A.G., Buralli S., Magagna A., Salvetti A., Ferrannini E., Palombo C.
Reduced left ventricular functional reserve in hypertensive patients with preserved function at rest. *Hypertension* 45: 619, 2005.
- 131.** Uren N.G., Crake T., Lefroy D.C., et al.
Reduced coronary vasodilator function in infarcted and normal myocardium after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 331: 222, 1994.

- 132.** Uren N.G., Marracini P., Gistri R., et al. Altered coronary vasodilator reserve and metabolism in myocardium subtended by normal arteries in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 21: 612, 1993.
- 133.** Picano E., Palinkas A., Amyot R. Diagnosis of myocardial ischemia in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 19: 1177, 2001.
- 134.** Gianrossi R., Detrano R., Mulvihill D., Lehmann K., Dubach P., Colombo A., McArthur D., Froelicher V. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 80: 87, 1989.
- 135.** Froelicher V.F., Lehmann K.G., Thomas R., et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. Quantitative Exercise Testing and Angiography. *Ann. Intern. Med.* 128: 965, 1998.
- 136.** Chaitman B.R. Exercise stress testing. In: Braunwald E. (Ed). *Heart Disease: A text book of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, Cpt. 10.
- 137.** Picano E. Microvasculopatia coronarica: sindrome X, cardiomiopatia ipertrofica, ipertensione arteriosa. In: Picano E. (Ed), *Stress Echocardiography. Ecocardiografia da stress*. Milano, Springer Verlag, 2004, Cpt. 31: 355.
- 138.** Gibbons R.J., Balady G.J., Bricker J.T., Chaitman B.R., Fletcher G.F., Froelicher V.F., Mark D.B., McCallister B.D., Mooss A.N., O'Reilly M.G., Winters W.L. Jr, Antman E.M., Alpert J.S., Faxon D.P., Fuster V., Gregoratos G., Hiratzka L.F., Jacobs A.K., Russell R.O., Smith S.C. Jr; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 106: 1883, 2002.
- 139.** Novo S., Barbagallo M., Abagnani M.G., et al. Increased prevalence of cardiac arrhythmias and transient episodes of myocardial ischemia in hypertensives with left ventricular hypertrophy but without clinical history of coronary artery disease. *Am. J. Hypertens.* 10: 843, 1997.
- 140.** Crawford M.H., Bernstein S.J., Deedwania P.C., et al. ACC/AHA Guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). *Circulation* 100: 886, 1999.
- 141.** Fragasso G., Lu C., Dabrowski P., et al. Comparison of stress/rest myocardial perfusion tomography, and dobutamine stress echocardiography for the detection of coronary disease in hypertensive patients with chest pain and positive exercise test. *J. Am. Coll. Cardiol.* 34: 441, 1999.
- 142.** Astarita C., Palinkas A., Nicolai E., et al. Dipyridamole-atropine stress echocardiography versus exercise SPECT scintigraphy for detection of coronary artery disease in hypertensives with positive exercise test. *J. Hypertens.* 19: 495, 2001.
- 143.** Cheitlin M.D., Armstrong W.F., Aurigemma G.P., Beller G.A., Bierman F.Z., Davis J.L., Douglas P.S., Faxon D.P., Gillam L.D., Kimball T.R., Kusmaul W.G., Pearman A.S., Philbrick J.T., Rakowski H., Thys D.M. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: Summary Article A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 108: 1146, 2003.
- 144.** Cortigiani L., Zanetti L., Bigi R., et al. Safety and feasibility of dobutamine and dipyridamole stress echocardiography in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 20: 1423, 2002.
- 145.** Strauer B.E., Schwarzkopf B., Kelm M. Assessing the coronary circulation in hypertension. *J. Hypertens.* 16: 1221, 1998.
- 146.** Marwick T.H., Case C., Sawada S., et al. Prediction of outcomes in hypertensive patients with suspected coronary disease. *Hypertension* 39: 1113, 2002.
- 147.** Lucarini A.R., Picano E., Lattanzi E., et al. Dipyridamole echocardiography stress-testing in hypertensive patients. Targets and tools. *Circulation* 83 (Suppl III): 68, 1991.
- 148.** Picano E., Bedetti G., Varga A., et al. The comparable diagnostic accuracy of dobutamine and dipyridamole stress echocardiography: a meta-analysis. *Coronary Artery Dis.* 11: 151, 2000.
- 149.** Cortigiani L., Paolini E.A., Nannini E. Dipyridamole stress test echocardiography for risk stratification in hypertensive patients with chest pain. *Circulation* 98: 2855, 1998.
- 150.** Mondillo S., Agricola E., Ammatturo T., et al. Prognostic value of dipyridamole stress echocardiography in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy, chest pain and resting electrocardiographic abnormalities. *Can. J. Cardiol.* 17: 571, 2001.
- 151.** Picano E., Lucarini A.R., Lattanzi F., et al. Dipyridamole echocardiography in essential hypertensive patients with chest pain. *Hypertension* 12: 238, 1988.
- 152.** Imran M.B., Palinkas A., Picano E. Head-to-head comparison dipyridamole echocardiography and stress perfusion scintigraphy for the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 19: 23, 2003.
- 153.** Cortigiani L., Bigi R., Rigo F., Landi P., Baldini U., Mariani P.R., Picano E.; on behalf of the EPIC (Echo Persantine International Cooperative) Study Group. Diagnostic value of exercise electrocardiography and dipyridamole stress echocardiography in hypertensive and normotensive chest pain patients with right bundle branch block. *J. Hypertens.* 21: 2189, 2003.
- 154.** Del Porto R., Faletta F., Picano E., et al. Safety feasibility and diagnostic accuracy of accelerated high dose dipyridamole stress echocardiography. *Am J Cardiol* 87: 520, 2001.
- 155.** Senior R., Basu S., Handler C., Raftery E.B., Lahiri A. Diagnostic accuracy of Dobutamine stress echocardiography for detection of coronary artery disease in hypertensive patients. *Eur. Heart J.* 17: 289, 1996.
- 156.** Kawano H., Fujii H., Motoyama T., et al. Myocardial ischemia due to coronary artery spasm during dobutamine stress echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 85: 26, 2000.
- 157.** Bigi R., Bax J.J., van Domburg R.T., et al. Simultaneous echocardiography and myocardial perfusion single photon emission computed tomography associated with dobutamine stress to predict long-term cardiac mortality in normotensive and hypertensive patients. *J. Hypertens.* 23: 1409, 2005.
- 158.** Armstrong W.F., O'Donnell J., Ryan T., et al. Effect of prior myocardial infarction and extent and location of coronary artery disease on accuracy of exercise echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 10: 531, 1987.
- 159.** Badruddin S.M., Ahmad A., Mickelson J., et al. Supine bicycle versus posttreadmill exercise echocardiography in the detection of myocardial ischemia: a randomized single-blind crossover trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 14: 1485, 1989.
- 160.** Quinones M.A., Verani M.S., Haichim R.M., et al. Exercise echocardiography versus thallium-201 single-photon computed emission tomography in evaluation of coronary artery disease: analysis of 292 patients. *Circulation* 85: 1026, 1992.

161. Mason S.J., Weiss J.L., Weisfeldt M.L., et al. Exercise echocardiography in detection of wall motion abnormalities during ischemia. *Circulation* 59: 50, 1979.
162. Crouse L.J., Harbrecht J.J., Vacek J.L., et al. Exercise echocardiography as a screening test for coronary artery disease and correlation with coronary angiography. *Am. J. Cardiol.* 67: 1213, 1991.
163. Galanti G., Sciagrà R., Comeglio M., et al. Diagnostic accuracy of peak exercise echocardiography in coronary artery disease: comparison with thallium-201 scintigraphy. *Am. Heart J.* 122: 1609, 1991.
164. Maltagliati A., Bert M., Muratori M., et al. Exercise echocardiography versus exercise electrocardiography in the diagnosis of coronary artery disease in hypertension. *Am. J. Hypertens.* 13: 335, 2000.
165. Pasiński T., Szwed H., Malczewska B., et al. Advantages of exercise echocardiography in comparison with dobutamine echocardiography in the diagnosis of coronary artery disease in hypertensive subjects. *J. Hum. Hypertens.* 15: 805, 2001.
166. Gould K.L., Lipscomb K. Effects of coronary stenosis on coronary flow reserve and resistance. *Am. J. Cardiol.* 34: 48, 1974.
167. Albertal M., Voskuil M., Piek J.J., et al. The Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe (DEBATE) II Study Group. Coronary flow velocity reserve after percutaneous interventions is predictive of periprocedural outcome. *Circulation* 105: 1573, 2002.
168. Rigo F., Varga Z., Di Pede F., Grassi G., et al. Early assessment of coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography predicts late remodeling in reperfused anterior myocardial infarction. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 17: 750, 2004.
169. Bolognese L., Carabba N., Parodi G., Santoro G.M., Buonamici P., Cerisano G., Antonucci D. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 109: 121, 2004.
170. Rigo F., Gherardi S., Galderisi M., Cortigiani L. Coronary flow reserve in stress-echocardiography laboratory. *J. Cardiovasc. Med.* 7: 472, 2006.
171. Hozumi T., Yoshida K., Ogata Y., et al. Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation* 97: 1557, 1998.
172. Chin W.L., O'Kelly B., Tubau J.F., et al. Diagnostic accuracy of exercise thallium-201 scintigraphy in men with asymptomatic essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 5: 465, 1992.
173. Prisant L.M., Von Dohlen T.W., Houghton J.L., Carr A.A., Frank M.J. A negative thallium (\pm dipyridamole) stress test excludes significant obstructive epicardial coronary disease in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 5: 71, 1992.
174. Houghton T.L., Frank M.J., Carr A.A., et al. Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 15: 43, 1990.
175. Fleischmann K.E., Hunink M.G., Kunz K.M., et al. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 280: 913, 1998.
176. Kymes S.M., Bruns D.E., Shaw L.J., et al. Anatomy of a meta-analysis: A critical review of "Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance". *J. Nucl. Cardiol.* 7: 599, 2000.
177. Albuquerque Fonseca L, Picano E. Comparison of dipyridamole and exercise stress echocardiography for detection of coronary artery disease (a meta-analysis). *Am. J. Cardiol.* 87: 1193, 2001.
178. Berrington De Gonzales A., Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 363: 345, 2004.
179. BEIR VII: Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Brief Report June 2005. National Academies Press, 500 Fifth Street, NW, Washington, DC 20001; 800-624-6242; www.nap.edu.
180. Brenner D.J., Elliston C.D. Estimated radiation risks potentially associated with full-body CT screening. *Radiology* 232: 735, 2004;
181. Direttiva 97/43/EURATOM del Consiglio del 30 giugno 1997 riguardante la protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse a esposizioni mediche. *Gazzetta ufficiale n. L 180 del 09/07/1997*, Pag. 0022-0027.
182. Dewey M., Dübel H.P., Schink T., Baumann G., Hamm B. Head-to-head comparison of multislice computed tomography and exercise electrocardiography for diagnosis of coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 28: 2485, 2007.
183. Picano E. The alternative ischemic cascade in coronary microvascular disease. *Cardiologia* 44: 791, 1999.
184. de Simone G., Parati G. Imaging techniques for non-invasive assessment of coronary heart disease in hypertension: value of an integrated approach. *J. Hypertens.* 19: 679, 2001.
185. Massie B.M., Szlachcic Y., Tubau J.F., O'Kelly B.F., Ammon S., Chin W. Scintigraphic and electrocardiographic evidence of silent coronary artery disease in asymptomatic hypertension: a case-control study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 22: 1598, 1993.
186. Neal B., MacMahon S., Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 356: 1955, 2000.
187. Alderman M.H. JNC 7: brief summary and critique. *Clin. Exp. Hypertens.* 26: 753, 2004.
188. Bikkina M., Larson M.G., Levy D. Asymptomatic ventricular arrhythmias and mortality risk in subjects with left ventricular hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 22: 1111, 1993.
189. Kjeldsen S.E., Dahlof B., Devereux R.B., et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 288: 1491, 2002.
190. Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 83: 1849, 1991.
191. Pitt B., Reichel N., Willenbrock R., et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 108: 1831, 2003.
192. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288: 2981, 2002.
193. Somes G.W., Pahor M., Shorr R.I., Cushman W.C., Applegate W.B. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch. Intern. Med.* 159: 2004, 1999.
194. Gibbons R.J., Abrams J., Chatterjee K., et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J. Am. Coll. Cardiol.* 41: 159, 2003.
195. Ryan T.J., Antman E.M., Brooks N.H., et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial in-

- faction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J. Am. Coll. Cardiol.* 34: 890, 1999.
- 196.** Pitt B., Remme W., Zannad F., et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 348: 1309, 2003.
- 197.** Messerli F.H., Michalewicz L. Hypertensive heart disease, ventricular dysrhythmias, and sudden death. *Adv. Exp. Med. Biol.* 432: 263, 1997.
- 198.** Brune S., Gonska B.D., Fleischmann C., Belles B., Belles G., Kreuzer H. Prevalence of late ventricular potentials in hypertensive patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 17 (Suppl 2): S146, 1991.
- 199.** Wolf P.A., Mitchell J.B., Baker C.S., Kannel W.B., D'Agostino R.B. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch. Intern. Med.* 158: 229, 1998.
- 200.** Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am. J. Cardiol.* 82: 2N, 1998.
- 201.** Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S., et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation); developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 114: e257, 2006.
- 202.** Pringle S.D., Dunn F.G., Macfarlane P.W., McKillop J.H., Lorimer A.R., Cobbe S.M. Significance of ventricular arrhythmias in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.* 69: 913, 1992.
- 203.** Dunn F.G., Pfeffer M.A. Left ventricular hypertrophy in hypertension. *N. Engl. J. Med.* 340: 1279, 1999.
- 204.** Haider A.W., Larson M.G., Benjamin E.J., Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J. Am. Coll. Cardiol.* 32: 1454, 1998.
- 205.** Zipes D.P., Wellens H.J. Sudden cardiac death. *Circulation* 98: 2334, 1998.
- 206.** Goldberger J.J. Treatment and prevention of sudden cardiac death: effect of recent clinical trials. *Arch. Intern. Med.* 159: 1281, 1999.
- 207.** Alfakih K., Reid S., Hall A., Sivananthan M.U. The assessment of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J. Hypertens.* 24: 1223, 2006.