

# Iperensione arteriosa e patologia cardiaca: linee guida diagnostico-terapeutiche

**Commissione congiunta Società Italiana dell'Iperensione Arteriosa<sup>1</sup>, Società Italiana di Cardiologia<sup>2</sup>, Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri<sup>3</sup>**

Enrico Agabiti Rosei<sup>1</sup>, Giovanni de Simone<sup>2</sup>, Gian Francesco Mureddu<sup>3</sup>, Bruno Trimarco<sup>1</sup>, Paolo Verdecchia<sup>3</sup>, Massimo Volpe<sup>2</sup>, Maria Lorenza Muiesan (Coordinatrice 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 Mancina, Dario Manfellotto, Andrea Mezzetti, Carlo Palombo, Stefano Perlini, Achille Pessina, Alessandro Rappelli, Gianpaolo Rossi, Antonio Salvetti, Franco Veglio

(G Ital Cardiol 2008; 9 (6): 427-454)

Ricevuto l'11 marzo 2008.

## Per la corrispondenza:

Prof.ssa Maria Lorenza Muiesan

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche  
Università degli Studi  
c/o II Medicina Generale  
Spedali Civili  
Piazzale Spedali Civili, 1  
25123 Brescia  
E-mail:  
muiesan@med.unibs.it

## Introduzione

Le conseguenze cliniche dell'iperensione 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 piccole arterie. L'infarto del miocardio, lo scompenso cardiaco (SC) 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 anatomico-funzionale cardiaca nell'iperensione riveste grande importanza diagnostica e prognostica e per l'impostazione terapeutica. A distanza di 8 anni, la Società Italiana dell'Iperensione Arteriosa (SIIA), la Società Italiana di Cardiologia (SIC) e l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) hanno ritenuto 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 anatomico-funzionali 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'iperensione 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 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 per la scelta delle procedure diagnostiche e terapeutiche più indicate per il singolo paziente iperteso.

Questo documento è stato organizzato come segue:



riali tra i quali il “criterio Perugia”<sup>12,16</sup>, da considerarsi positivo per IVS in presenza di positività di almeno uno dei seguenti criteri:  $S_{V_3}+R_{aVL}$  (voltage Cornell)  $>2.4$  mV (uomini),  $>2.0$  mV (donne), e/o sovraccarico VS, e/o punteggio di Romhilt-Estes  $\geq 5$  punti. Cumulando pertanto tre criteri scarsamente sensibili, ma estremamente specifici, questo criterio ha raggiunto una sensibilità del 34% e una specificità del 93% in pazienti ipertesi non complicati<sup>12</sup>. La performance diagnostica viene mantenuta anche escludendo dalla valutazione il criterio a punti di Romhilt-Estes<sup>16</sup>. 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 cardiovascolari totali e fatali rispetto ad altri criteri elettrocardiografici di ipertrofia<sup>14,16</sup>.

Esistono criteri elettrocardiografici di IVS basati sul prodotto del voltage per la durata del QRS, ed anche criteri che utilizzano il calcolo dell’area sottesa al QRS<sup>17</sup>. In particolare, il criterio “Cornell voltage-duration product” impiega il voltage Cornell (somma del voltage dell’onda R in aVL + voltage dell’onda S in  $V_3$ ) 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 (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension), 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<sup>18</sup>.

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

#### Ipertrofia 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 componente negativa anche accentuata. Lo score di Romhilt-Estes (positivo per IVS per  $\geq 5$  punti) attribuisce 3 punti alla componente terminale negativa dell’onda P

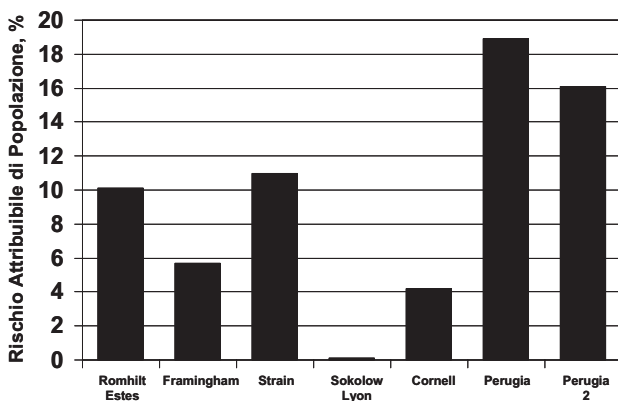


Figura 1. Rischio attribuibile di popolazione per eventi cardiovascolari utilizzando vari criteri elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra.

qualora questa sia di durata  $\geq 40$  ms (1 mm) e di profondità massima  $\geq 0.1$  mV (1 mm) nella derivazione  $V_1$ <sup>19</sup>. Non è chiaro se le alterazioni isolate dell’onda P all’ECG tradizionale abbiano un qualche valore prognostico.

#### 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 subacuta, 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<sup>20</sup>. 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 ms 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 VS anche in assenza di ischemia, oppure se l’ischemia, particolarmente a livello subendocardico, sia sempre necessaria nella patogenesi dello *strain*. Okin et al.<sup>20</sup> hanno dimostrato che lo *strain* può essere riscontrato anche in assenza di ischemia miocardica. Da un punto di vista prognostico, lo *strain* tipico è un potente indicatore di rischio cardiovascolare<sup>21,22</sup>. In particolare, la mancata regressione dello *strain* in corso di trattamento identificerebbe pazienti ipertesi a rischio cardiovascolare 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<sup>23</sup>.

#### Conclusioni

L’ECG è un test diagnostico che deve essere eseguito in tutti i pazienti con ipertensione arteriosa<sup>24,25</sup>. 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<sup>24</sup>, 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  $>55$  anni. L’esame elettrocardiografico può essere impiegato anche per identificare i pattern di sovraccarico ventricolare (indicativi di un livello di rischio cardiovascolare 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 elettrocardiografici 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 e alla diagnosi stessa di ipertensione arteriosa.

## Ecocardiogramma

### Premesse

Nelle ultime linee guida europee<sup>24</sup> e nord-americane<sup>25</sup>, 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, raccomandato ma solo suggerito 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 definito in quali contesti un esame ecocardiografico andrebbe obbligatoriamente eseguito e 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 e da altri importanti indicatori di rischio<sup>26</sup>, non è del tutto chiaro quale valore incrementale l'esame possa avere nel contesto di un rischio attribuibile elevato, già definito dalle indagini primarie<sup>27,28</sup>. 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 cardiovascolare<sup>29-31</sup>, come confermato di recente in modo praticamente definitivo dai risultati dello studio LIFE<sup>32</sup>. Una analoga capacità di identificare le variazioni dell'IVS potrebbe derivare anche dal controllo seriato dell'ECG<sup>33</sup>, uno strumento decisamente più economico, diffuso ed operatore-indipendente<sup>34</sup>, ma tuttavia meno sensibile.

### 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 generalmente utilizzando la metodica M-mode, sotto la guida dell'immagine bidimensionale, secondo le indicazioni dell'American Society of Echocardiography (ASE) e della cosiddetta Penn Convention. I valori di mas-

sa 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:

Massa VS (g) Penn Convention =  $1.04 \cdot [(D+T)^3 - D^3] - 13.6$

Massa VS (g) ASE =  $0.83 \cdot [(D+T)^3 - D^3] + 0.6$

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

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

La diagnosi di IVS può essere posta quando i valori calcolati della massa VS siano superiori alla media + 2 DS di quelli misurati in una popolazione "normale" di controllo (134 o 130 g/m<sup>2</sup> per gli uomini e 110 o 100 g/m<sup>2</sup> per le donne) o quando i valori calcolati della massa si associano ad un chiaro aumento del rischio di eventi cardiovascolari (massa VS >125.0 g/m<sup>2</sup> in entrambi i sessi), sulla base dei dati forniti da grandi studi epidemiologici osservazionali<sup>36</sup>.

Le linee guida ESH/ESC 2007 sottolineano che la relazione tra massa VS e rischio cardiovascolare è di tipo continuo, e che valori soglia di 125 g/m<sup>2</sup> per gli uomini e di 110 g/m<sup>2</sup> per le donne possono essere utilmente impiegati come stima conservativa di IVS<sup>24</sup>.

Un ecocardiogramma in un paziente iperteso può inoltre utilmente consentire di valutare la geometria VS, mediante il calcolo dello spessore parietale relativo, che si ottiene dalla misura diretta degli spessori parietali e del diametro ventricolare in diastole<sup>36</sup>. Questo parametro è influenzato dall'età e valori di spessore parietale relativo patologici, compresi tra 0.42 e 0.45, 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 VS aumentati) o eccentrica o il riscontro di rimodellamento concentrico (rapporto tra spessore della parete e raggio della cavità  $\geq 0.42$  con valori di massa VS nella norma) sono assai utili perché predittivi di un aumentato rischio cardiovascolare, 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 ad 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-*



**Tabella 3.** Parametri anatomici e funzionali generabili dalle misure lineari delle cavità e degli spessori parietali del ventricolo sinistro (VS).

Parametri derivabili	Misura o stima di:
Volumi ventricolari*	Volume della camera VS
Massa VS	Ipertrofia ventricolare
Spessore relativo di parete	Geometria concentrica od eccentrica
Frazione di accorciamento	
Endocardico	Funzione della camera VS
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**

\*misurati con il metodo "z-derived" che consente il calcolo anche in presenza di dilatazione del VS<sup>33</sup>; \*\*richiede il Doppler transaortico.

ricorso a funzioni lineari per le misure lineari e a funzioni allometriche per le misure bi- o tridimensionali<sup>50</sup>. 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<sup>51</sup>. 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) e una bidimensionale (superficie corporea) non è li-

neare, 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<sup>52</sup>, e non presenta vantaggi anche in popolazioni a bassa prevalenza di obesità<sup>53</sup>.

La Tabella 4 merita alcune considerazioni. Per i criteri con cui l'ASE e la European Association of Echocardiography hanno stabilito i limiti dei valori riportati si rimanda al manoscritto originale<sup>51</sup>. 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<sup>51</sup>. Nelle indicazioni di Lang et al.<sup>51</sup> 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.

#### 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<sup>24,25</sup>. Una delle informazioni più importanti che fornisce

**Tabella 4.** Valori di partizione per massa ventricolare sinistra (VS), diametro diastolico VS, spessore relativo di parete, diametro atriale sinistro e frazione di accorciamento endocardico.

	Range normale	Alterazione lieve	Alterazione moderata	Alterazione severa
<b>Donne</b>				
Massa VS (g)	67-162	163-186	187-210	≥211
Massa VS/altezza (g/m <sup>2.7</sup> )	18-44	45-51	52-58	≥59
Massa VS/superficie corporea (g/m <sup>2</sup> )	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
<b>Uomini</b>				
Massa VS (g)	88-224	225-258	259-292	≥293
Massa VS/altezza (g/m <sup>2.7</sup> )	20-48	49-55	56-63	≥64
Massa VS/superficie corporea (g/m <sup>2</sup> )	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'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.

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 cardiovascolare, 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 un'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 può identificare persone a rischio elevato, correggendo l'iniziale valutazione basata sullo screening primario e sull'ECG<sup>54,55</sup>.

*Quando ripetere un ecocardiogramma?*

L'ecocardiogramma può essere utile nel valutare la progressione o la regressione dell'IVS. Una massa VS che si sta riducendo o che si normalizza si associa ad una chiara riduzione del rischio di eventi cardiovascolari<sup>29-32</sup> ed è, di per sé, una prova che il trattamento è efficace. Tale modi-

fica può essere però documentata anche dall'ECG e, a parte la considerazione della differenza di sensibilità, non risulta 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<sup>37</sup> 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 1 anno registra una riduzione 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%.

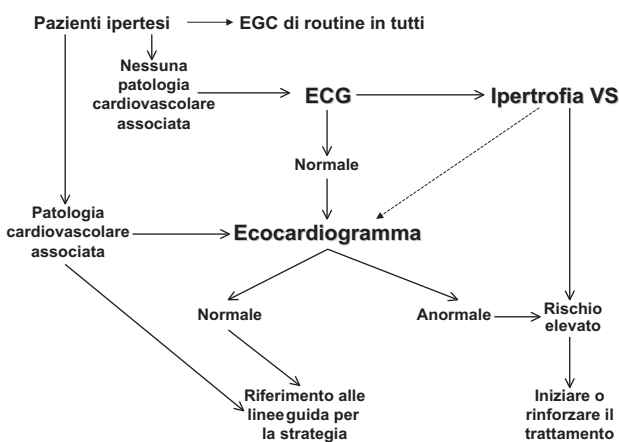
Malgrado i limiti evidenziati, l'ecocardiogramma presenta il vantaggio del tutto unico di fornire, insieme con le misure geometriche, anche informazioni relative alla funzione ventricolare, sistolica e diastolica (Tabelle 4 e 5). Con lo stesso esame, inoltre, è possibile determinare dimensioni, geometria e funzione dell'atrio sinistro, una camera spesso dimenticata, che ha però un alto impatto sul profilo di rischio cardiovascolare. La funzione 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 cardiovascolare<sup>42-48,55,56</sup>.

Pur non potendo considerare la ripetizione di un esame ecocardiografico nel singolo individuo una 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 e il giudizio clinico del medico a cui è affidato il paziente.

**Trattamento dei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra**

*Terapia antipertensiva e regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra*

Nei pazienti ipertesi, un controllo ottimale dei valori pressori può prevenire lo sviluppo o determinare la regressio-



**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 una indicazione meno obbligatoria, ma comunque utile (vedi testo). VS = ventricolare sinistra.

**Tabella 5.** Disfunzione diastolica secondo lo European Study Group (1998)<sup>92</sup>.

	Età (anni)		
	<30	31-50	>50
IVRT (ms)	>92	>100	>105
E/A	<1	<1	<0.5
Decelerazione E (ms)	>220	>220	>280
PVF S/D	>1.5	>1.5	>2.5

IVRT = tempo di rilasciamento isovolumetrico; PVF S/D = rapporto tra picco sistolico e picco diastolico del flusso venoso polmonare.

ne dell'IVS<sup>57-59</sup>. Alla regressione dell'IVS possono peraltro contribuire in modo significativo la correzione dei vari fattori di rischio cardiovascolare, delle modificazioni neuroendocrine e delle alterazioni vascolari associate.

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

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

**Tabella 6.** Fattori determinanti della regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

Indice di massa ventricolare sinistra basale
Riduzione della pressione arteriosa clinica
Riduzione della pressione arteriosa media 24 h
Durata del trattamento

Diverse metanalisi hanno analizzato gli studi clinici di regressione della massa VS, selezionati in base ad una corretta metodologia<sup>63-67</sup>. Le diverse metanalisi hanno dimostrato come, a parità di riduzione dei valori pressori, il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e calcioantagonisti 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 AT<sub>1</sub> dell'angiotensina II<sup>68</sup>. Tali metanalisi si discostano però dai risultati di alcuni studi clinici che hanno direttamente confrontato diversi trattamenti tra loro<sup>69,70</sup>, 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 pressione arteriosa 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 pressione arteriosa 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 l'evoluzione verso la compromissione funzionale e gli eventi cardiovascolari. Per tale motivo le strategie terapeutiche dirette a prevenire lo sviluppo di fibrosi o favorire la regressione potrebbero avere un ruolo importante nel migliorare la prognosi<sup>71,72</sup>. 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.

### **Significato clinico e prognostico della regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra**

In pazienti con IVS, la riduzione della massa VS indotta dal trattamento 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 d'azione nel lungo termine di vari fattori biologici potenzialmente attivi sulla progressione delle lesioni aterosclerotiche (pressione arteriosa, angiotensina II, catecolamine, insulina e fattori di crescita insulinici, ecc.). 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.

### **Modificazioni degli indici elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra e prognosi**

Al momento attuale sono disponibili i dati ottenuti nella popolazione di Framingham e in gruppi di pazienti con ipertensione arteriosa essenziale che hanno dimostrato il beneficio che può derivare dalla riduzione o dalla completa regressione dei segni elettrocardiografici di ipertrofia cardiaca durante trattamento antipertensivo<sup>33,34,73,74</sup>. Levy et al.<sup>33</sup>, 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 cardiovascolari, mentre il loro progressivo peggioramento implica un aumento del rischio. I risultati dello studio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) hanno confermato che la regressione dell'IVS, identificata mediante l'esame elettrocardiografi-

co (criterio di Sokolow), si associa ad un minor numero di eventi cardiovascolari, mentre la persistenza o l'aggravamento dei segni elettrocardiografici di IVS comportano una prognosi meno favorevole<sup>73</sup>. Ancora più recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio LIFE, 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 betabloccante, l'atenololo. A fronte di un analogo effetto antipertensivo, è stata osservata una maggior 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 elettrocardiografici di IVS si è associata ad una minore incidenza di eventi cardiovascolari (Tabella 7)<sup>33,34,73,75,76</sup>.

### **Regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra ecocardiografica e prognosi**

Altri studi hanno valutato l'associazione tra modificazioni della massa VS misurata con l'ecocardiogramma e la comparsa di eventi cardiovascolari in pazienti ipertesi sottoposti a trattamento antipertensivo. Koren et al.<sup>77</sup> hanno osservato, in 172 pazienti ipertesi seguiti per più di 11 anni, che gli eventi cardiovascolari non mortali si erano verificati nel 29% dei pazienti con persistenza di IVS al follow-up e nel 9% dei pazienti senza IVS all'esame di controllo.

In un altro studio in 151 pazienti ipertesi, di grado I e II secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, seguiti per un lungo periodo di follow-up di più di 10 anni, gli eventi cardiovascolari non fatali si sono verificati nel 37% dei pazienti con persistenza del-

l'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<sup>29</sup>. Questi risultati sono stati poi confermati dallo stesso gruppo di ricerca in un più ampio numero di pazienti (oltre 400) seguiti per un periodo medio superiore a 7 anni<sup>42</sup>. 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 cardiovascolari 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 h<sup>30</sup>. Più recentemente Cipriano et al.<sup>78</sup>, in un gruppo di 311 pazienti ipertesi con un follow-up medio di 7.9 anni, hanno osservato un rischio più elevato di eventi cardiovascolari 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 e al follow-up.

I risultati di una metanalisi che ha analizzato gli studi precedentemente citati ha permesso di confermare che nei pazienti con regressione dell'IVS durante terapia antipertensiva, paragonati ai pazienti con persistenza o sviluppo di IVS, il rischio di eventi cardiovascolari si riduce in modo considerevole, di circa il 60% (odds ratio 0.41, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.21-0.78,  $p = 0.007$ )<sup>31</sup>.

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<sup>32,79</sup>. In questo studio una riduzione dell'indice di massa VS pari a 25 g/m<sup>2</sup> (corrispondente a 1 DS) si è associata ad una riduzione del 20% circa dell'endpoint primario combinato, dopo correzione statistica per il tipo di trattamento, per i valori di pressione arteriosa

**Tabella 7.** Significato prognostico della regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) (criteri elettrocardiografici).

Autore	N. pazienti	Follow-up medio (anni)	Eventi cardiovascolari
Levy et al. <sup>33</sup> , 1994	524 Popolazione di Framingham	36 con esecuzione di un ECG ogni 2 anni	Riduzione del voltaggio vs no modificazioni OR 0.46 (IC 95% 0.26-0.84) ♂ OR 0.56 (IC 95% 0.30-1.04) ♀ Aumento del voltaggio vs no modificazioni OR 1.86 (IC 95% 1.14-3.03) ♂ OR 1.61 (IC 95% 0.91-2.84) ♀
Mathew et al. <sup>73</sup> , 2001	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. <sup>75</sup> , 2004	4159 Pazienti anziani con ipertensione sistolica isolata	6.1	14% riduzione degli eventi per 1 mV di riduzione del voltaggio ECG
Okin et al. <sup>76</sup> , 2004	9193 Pazienti con IVS all'ECG	4.8	20.4% riduzione dell'endpoint composito per una diminuzione pari a 10.5 mm (1 DS) dell'indice di Sokolow-Lyon 15.4% riduzione dell'endpoint composito per una diminuzione pari a 1050 mm*ms (1 DS) del prodotto di Cornell

IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio.

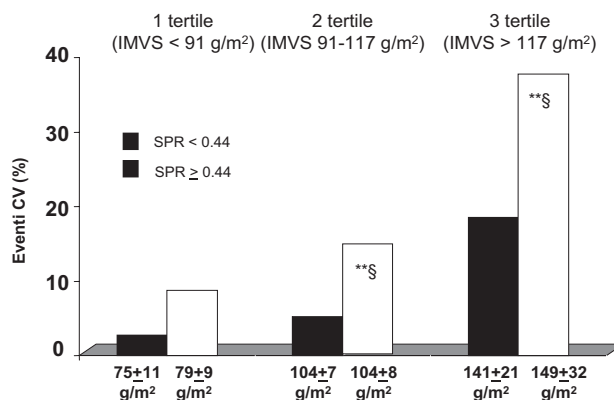
misurati sia alla visita basale che durante trattamento e per l'indice di massa VS osservato alla visita basale (hazard ratio 0.80, IC 95% 0.70-0.95,  $p = 0.009$ )<sup>32</sup>.

I dati ottenuti nell'ambito dello studio LIFE e della metanalisi sono sostanzialmente complementari (Tabella 8)<sup>29,30,32,42,77,78</sup>. 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 cardiovascolare 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 cardiovascolare globale più basso, in trattamento con diverse classi di farmaci antipertensivi.

Il significato prognostico della regressione dell'IVS in sottogruppi di pazienti ipertesi con rischio cardiovascolare anche maggiore (pazienti diabetici, pazienti con pregresso ictus cerebrale, ecc.) 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 cardiovascolari 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)<sup>42</sup>. I dati dello studio LIFE confermano l'influenza dei cambiamenti del pattern di adattamento geometrico del ventricolo sinistro, in aggiunta alle modificazioni della massa VS, sull'incidenza di eventi cardiovascolari<sup>80</sup>.

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 le considerazioni precedentemente esposte, l'esame



**Figura 4.** Modificazioni della geometria ventricolare sinistra durante trattamento antipertensivo e rischio di eventi cardiovascolari (CV). IMVS = indice di massa ventricolare sinistra; SPR = spessore parietale relativo. \*\* $p < 0.01$  vs 1° tertile; § $p < 0.05$  vs SPR < 0.44. Da Muiesan et al.<sup>42</sup>, modificata.

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 1 anno.

La regressione dell'IVS associata al trattamento antipertensivo cronico riduce chiaramente il rischio di complicanze cardiovascolari, 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 cardiovascolare 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<sup>24</sup>.

**Tabella 8.** Significato prognostico della regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) (criteri ecocardiografici).

Autore	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. <sup>29</sup> , 1995	151	10.1	12.5	37	5.1
Verdecchia et al. <sup>30</sup> , 1998	430	2.8	6	13	5.4
Cipriano et al. <sup>78</sup> , 2001	311	7.9	9.6	13	4.8
Koren et al. <sup>77</sup> , 2002	172	11.6	6.2	28.6	9.6
Muiesan et al. <sup>42</sup> , 2004	436	10	7.4	28.6	12.3
Studio prospettico in pazienti ipertesi con IVS (ECG), trattamento randomizzato					
Devereux et al. <sup>32</sup> , 2004	930	4.8	Hazard ratio 0.80 (IC 95% 0.70-0.95) per eventi cardiovascolari corrispondente ad una modificazione dell'indice di massa VS pari a 25 g/m <sup>2</sup> , $p = 0.009$		

IC = intervallo di confidenza; VS = ventricolare sinistra.

## Ipertensione arteriosa e scompenso cardiaco

### Premesse

La presenza di ipertensione arteriosa predispone allo sviluppo di 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<sup>81-83</sup>. Anche dopo aver considerato la coesistenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, il rischio di sviluppare SC nei pazienti ipertesi rispetto ai soggetti normotesi è aumentato di circa 2 volte nelle donne e di circa 3 volte negli uomini<sup>83</sup>. Valori di pressione arteriosa nell'ambito definito normale o normale-alto (130-140/85-90 mmHg) sono associati ad un più basso rischio di sviluppare SC rispetto ai pazienti con ipertensione arteriosa di grado 1 o più avanzato<sup>83</sup>. Sia la pressione arteriosa 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<sup>83</sup>.

Appare evidente l'importanza di identificare precocemente i pazienti con ipertensione arteriosa a rischio di sviluppare SC, ma è anche evidente la necessità di sviluppare strategie diagnostiche e terapeutiche integrate, volte alla prevenzione della comparsa e alla riduzione della progressione del danno cardiovascolare 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<sup>84</sup>, 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, ecc.).

### 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 neuroormonali (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, ecc.) e condizioni cliniche concomitanti (aterosclerosi, cardiopatia ischemica, valvulopatie degenerative, nefropatie, ecc.)<sup>85</sup>.

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 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 (dilatazione). Questo processo di rimodellamento, che inizialmente riflette un adattamento parafisiologico, amplificato e perpetuato da un'abnorme attivazione neuroormonale, 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 ventricolo sinistro<sup>86</sup>.

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 morfofunzionale del cuore. L'identificazione precoce di queste alterazioni attraverso metodiche strumentali di routine, come l'ecocardiografia, può 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<sup>87,88</sup>. Pertanto, al giorno d'oggi, risulta necessario identificare i pazienti affetti da ipertensione arteriosa con riscontro all'esame ecocardiografico di una bassa FE del ventricolo sinistro (FE <50%), in fase asintomatica. Questa condizione, definita disfunzione sistolica asintomatica del ventricolo sinistro, ha una prevalenza variabile dallo 0.9 al 12.5% a seconda dai criteri impiegati<sup>89</sup>. 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 <30%)<sup>88</sup>. Studi condotti in una popolazione italiana di pazienti affetti da ipertensione arteriosa hanno mostrato una prevalenza della disfunzione sistolica asintomatica pari al 3.6% ed un aumentato rischio di sviluppare SC ed eventi

cardiovascolari maggiori in un campione di 2384 pazienti con ipertensione arteriosa<sup>89</sup>. La disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, così come lo SC clinicamente evidente, è associata ad un più elevato tasso di mortalità cardiovascolare, pari a circa il 18,9% a 5 anni, nella popolazione dello studio di Framingham<sup>90</sup>.

In una percentuale variabile fino al 50% dei pazienti che effettuano un ricovero ospedaliero per SC ingravata, è possibile riscontrare una funzione sistolica preservata (FE >50%) e, viceversa, la presenza di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro<sup>91</sup>. Secondo diversi autori, la presenza di disfunzione diastolica in pazienti con ipertensione arteriosa ed IVS potrebbe rappresentare una fase di transizione 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 disfunzione diastolica 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  $\geq$ 50%) e nella maggior parte dei casi da un'alterazione della funzione diastolica, documentabile all'esame ecocardiografico<sup>82-94</sup>. Sebbene la presenza di tale condizione clinica sia stata inizialmente associata ad un minore rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di mortalità per cause cardiovascolari a breve-medio termine<sup>93</sup>, 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<sup>93,95</sup>.

### 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 e 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 disfunzione sistolica e diastolica in ampi studi di popolazione o di intervento<sup>94</sup>. 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 peptide natriuretico cerebrale, nell'ambito della stadiazione diagnostica e nella gestione terapeutica dei pazienti affetti da SC<sup>96</sup>. Valori elevati di peptide natriuretico cerebrale discriminano con una discreta sensibilità e 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.

### 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 VS, tradizionalmente si definisce disfunzione sistolica la presenza di una FE <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 ventricolo sinistro, soprattutto quando lo spessore parietale del ventricolo sinistro 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 cardiovascolare elevato, caratterizzato da geometria concentrica, elevate resistenze periferiche, aumentata frequenza cardiaca, sovrappeso e obesità<sup>43,48</sup>.

La recente introduzione della metodica Doppler tissutale può consentire di meglio caratterizzare le proprietà intrinseche di contrattilità delle fibre miocardiche. L'ampiezza del segnale sistolico al Doppler tissutale nel soggetto normale è >5 cm/s, mentre risulta significativamente ridotta nel soggetto con anomalie della cinesi e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro<sup>97</sup>. 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 e disfunzione sistolica asintomatica, a rischio di sviluppare SC.

### Disfunzione diastolica

La registrazione Doppler del flusso transmitralico e venoso polmonare fornisce informazioni sulle proprietà diastoliche del ventricolo sinistro, in relazione a variazioni delle pressioni atriali e ventricolari. Le misure Doppler forniscono, pertanto, informazioni importanti sulla dinamica del riempimento e sulle proprietà elastiche del ventricolo sinistro. 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, e il tempo di rilasciamento isovolumetrico e delle velocità venose polmonari [velocità di picco dell'onda S e dell'onda D e velocità atriale "retrograda" R])<sup>92,97,98</sup>. Più rapidamente eseguibile ed accurato nella definizione del tipo di disfunzione diastolica, il Doppler

tissutale 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 è correlato alla pressione telediastolica VS<sup>98</sup>.

Sulla base di tali parametri, è possibile distinguere diversi gradi di disfunzione diastolica, sebbene non esista uniformità tra i criteri proposti dalle diverse linee guida formulate dallo European Study Group on Diastolic Heart Failure<sup>92,94</sup>, dall'American Medical Association<sup>98</sup> e dalla Canadian Consensus<sup>99</sup> (Tabelle 5 e 9). La prevalenza di disfunzione diastolica varia in misura consistente, in rapporto ai criteri utilizzati, come dimostrato dallo studio APROS-diadys<sup>100</sup> e da Almundtaser et al.<sup>101</sup>. Nello studio della contea di Olmsted la prevalenza di SC aumenta con l'aumento della gravità di compromissione della funzione diastolica<sup>98</sup>.

Le alterazioni più marcate del rapporto E/A (<0.7 e >1.5) hanno valore predittivo per la successiva comparsa di SC<sup>102</sup>.

### Trattamento farmacologico

Diverse evidenze indicano chiaramente come il trattamento antipertensivo riduca significativamente lo sviluppo di SC<sup>24,25</sup>. I dati della metanalisi eseguita dal Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration<sup>84</sup> suggeriscono che i farmaci calcioantagonisti possono essere meno efficaci dei farmaci appartenenti ad altre classi per la prevenzione dello SC. Peraltro, i farmaci calcioantagonisti, confrontati al placebo, si sono mostrati in grado di ridurre l'incidenza di SC in un'ampia popolazione di pazienti con cardiopatia ischemica<sup>103</sup>. Inoltre, un approccio farmacologico basato sull'impiego dei farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina o il sistema nervoso simpatico agisce anche interrompendo l'attivazione neuroormonale, così da consentire un'efficace prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari<sup>84</sup>. Occorre peraltro sottolineare come lo sviluppo di SC rimanga un evento molto frequente negli

studi clinici recentemente condotti nell'ambito dell'ipertensione arteriosa<sup>104-106</sup>. 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 principalmente attraverso la riduzione dei valori pressori entro i livelli raccomandati<sup>24,25</sup>.

Nei pazienti con SC manifesto, soprattutto quando la funzione di pompa è compromessa, la pressione arteriosa raramente è elevata. In questi pazienti i farmaci da utilizzare sono i diuretici tiazidici o dell'ansa, i betabloccanti, 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)<sup>107,108</sup>. I calcioantagonisti dovrebbero essere evitati a meno che non siano necessari per controllare la pressione arteriosa o eventuali sintomi di angina pectoris.

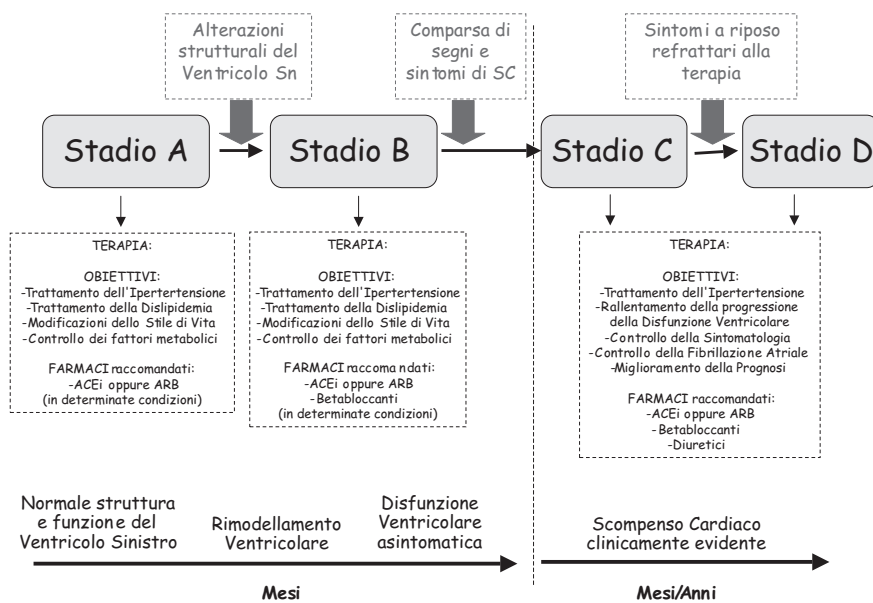
Sebbene siano attualmente disponibili molte più informazioni circa gli effetti del trattamento farmacologico antipertensivo nei pazienti con SC clinicamente evidente<sup>109-115</sup> o con disfunzione sistolica asintomatica del ventricolo sinistro<sup>116-119</sup>, sono attualmente in corso studi clinici disegnati per valutare l'impatto clinico e gli effetti del trattamento farmacologico in pazienti con SC con funzione sistolica preservata<sup>120</sup>, 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 più idonea scelta del tipo di trattamento farmacologico. Il primo approccio è basato sulla stadiazione dello SC, come mostrato nella Figura 5, mentre il secondo approccio è basato sulle raccomandazioni circa l'impiego delle singole classi di farmaci antipertensivi, descritti nelle recenti linee guida internazionali<sup>24,25,107,108</sup>, come mostrato nella Tabella 10.

**Tabella 9.** Diagnosi di scompenso cardiaco diastolico secondo lo European Study Group<sup>94</sup>.

Misure emodinamiche invasive	Doppler tissutale	Marcatori biochimici
mPWC >12 mmHg <i>oppure</i> LVEDP >16 mmHg <i>oppure</i> tau >48 ms <i>oppure</i> b >0.27	E/E' >15 <i>oppure</i> E/E' >8 o <15 + NT-proBNP >220 pg/ml o BNP >200 pg/ml <i>oppure</i> E/E' >8 o <15 + + E/A <0.5 e DT >280 ms o Ard-Ad >30 ms o volume AS >40 ml/m <sup>2</sup> o IMVS >122 g/m <sup>2</sup> (F), >149 g/m <sup>2</sup> (M) o fibrillazione atriale	NT-proBNP >220 pg/ml <i>oppure</i> BNP >200 pg/ml + TD E/E' >8 <i>oppure</i> NT-proBNP >220 pg/ml <i>oppure</i> BNP >200 pg/ml E/A <0.5 e DT >280 ms o Ard-Ad >30 ms o volume AS >40 ml/m <sup>2</sup> o IMVS >122 g/m <sup>2</sup> (F), >149 g/m <sup>2</sup> (M) o fibrillazione atriale

Ad = durata dell'onda A del flusso transmitralico; Ard = durata dell'onda A retrograda; AS = atrio sinistro; b = costante della rigidità di camera ventricolare sinistra; BNP = peptide natriuretico cerebrale; DT = tempo di decelerazione dell'onda E; F = femmine; IMVS = indice di massa ventricolare sinistra; LVEDP = pressione telediastolica ventricolare sinistra; M = maschi; mPWC = pressione capillare polmonare media; NT-proBNP = porzione N-terminale del BNP; tau = costante di tempo di rilasciamento ventricolare sinistro.



**Figura 5.** Stadiazione dello scompenso cardiaco (SC) sulla base delle alterazioni strutturali e funzionali cardiache e del quadro clinico. ACEi = inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; Sn = sinistro.

**Tabella 10.** Gestione della terapia antipertensiva nel paziente a rischio di scompenso cardiaco.

	Iperensione 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)
Betabloccanti	Indicati (in caso di cardiopatia ischemica)	Indicati	Indicati	Indicati
Diuretici	Non indicati	Non indicati	Indicati	Indicati

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina.

## Diagnosi di malattia coronarica nel paziente iperteso

### 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'ipertensione possono differire anche sensibilmente da quelli che contraddistinguono la malattia coronarica classica<sup>121</sup>. Infatti, accanto alle alterazioni anatomico-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<sup>122,123</sup>.

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<sup>124</sup>. La disfunzione endoteliale si identifica con una ridotta biodisponibilità di ossido nitrico<sup>125-127</sup>;
- 3) riduzione della riserva coronarica, più frequente in presenza di IVS, ma descritta anche in assenza di ipertrofia miocardica<sup>128-130</sup>;
- 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 e offerta di ossigeno nel miocardio, anche indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio<sup>131,132</sup>, di ipertrofia miocardica o di lesioni aterosclerotiche delle coronarie epicardiche, con le quali, peraltro, possono coesistere<sup>133</sup>.

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.

### Test diagnostici

#### Elettrocardiogramma da sforzo (test ergometrico)

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

L'ipertensione severa può interferire con la perfusione subendocardica e causare depressione del tratto ST durante esercizio, in assenza di aterosclerosi<sup>136</sup> o limitare la tolleranza allo sforzo anche in ipertesi di grado lieve-moderato limitando l'accuratezza diagnostica<sup>137</sup>.

In generale, ma soprattutto in individui ipertesi, l'indicazione all'ECG da sforzo deve essere posta sulla base della probabilità *a priori* (pre-test) di malattia che, quando molto bassa, riduce sensibilmente il valore predittivo po-

sitivo 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<sup>138</sup>: quando la probabilità di malattia coronarica è intermedia o alta, l'indicazione al test è corretta (Tabella 11)<sup>138</sup>. 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 particolari condizioni, il test potrebbe essere considerato in individui ipertesi asintomatici con elevato rischio cardiovascolare. In questi casi il rischio assoluto può essere definito secondo quanto indicato dalle linee guida ESH/ESC<sup>24</sup>.

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 del tratto 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.

#### 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<sup>139</sup>. Non è dimostrato, tuttavia, che il riconoscimento di tali episodi di ischemia spontanea sia in grado di modificare la prognosi<sup>139</sup>. Attualmente pertanto, mentre vi è accordo sull'utilità del monitoraggio elettrocardiografico in pazienti con malattia coronarica accertata, cronica,

**Tabella 11.** Probabilità pre-test di malattia coronarica sulla base di età, sesso e sintomi.

Età (anni)	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

Da Gibbons et al.<sup>138</sup>, modificata.

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 elettrocardiografico non dovrebbe essere utilizzato come test di routine nell'algoritmo diagnostico di ischemia miocardica dei soggetti ipertesi<sup>140</sup>.

**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<sup>141,142</sup>. Per tale motivo l'eco-stress si è rivelato utile in soggetti ipertesi sia quando l'esercizio fisico non è fattibile ovvero 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<sup>143</sup>.

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)<sup>144</sup> ed ha evidenziato, nei pazienti ipertesi, anche un significato prognostico<sup>145</sup>: 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 2 volte (hazard ratio 2.39, IC 95% 1.53-3.75, p <0.0001) indipendentemente dall'età, dalla presenza di SC, disfunzione VS o anomalie elettrocardiografiche

insorte durante stress (*Duke treadmill score*)<sup>146</sup>. I limiti della metodica sono legati alla qualità della finestra ecocardiografica, non sempre ottimale, e 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 intraosservatore. 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<sup>137</sup>.

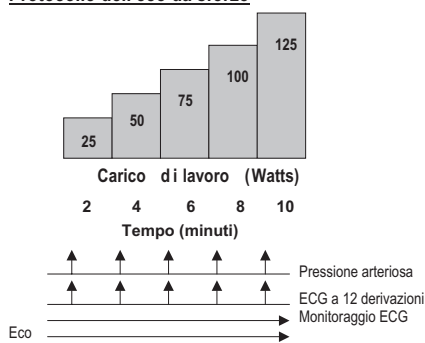
**ECO-DIPIRIDAMOLO.** Poiché non induce, essendo un vasodilatatore, una risposta ipertensiva, è il test di scelta nei ca-

**Tabella 12.** Sensibilità e specificità dei diversi tipi di ecocardiografia da stress e della scintigrafia perfusionale nel riconoscimento della malattia coronarica angiograficamente rilevabile. Dati rilevati da cinque studi di metanalisi.

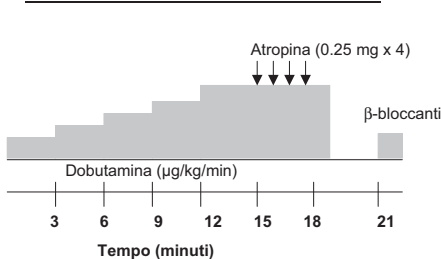
Test diagnostico	Sensibilità (%)	IC 95%	Specificità (%)	IC 95%
Eco-stress				
Dipiridamolo	73	66-79	91	88-95
Dobutamina	82	78-86	81	76-83
Da sforzo	85	83-87	77	74-80
Scintigrafia (SPECT) da sforzo	87	86-88	64	60-68

IC = intervallo di confidenza; SPECT = tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo. Da Picano<sup>137</sup>, modificata.

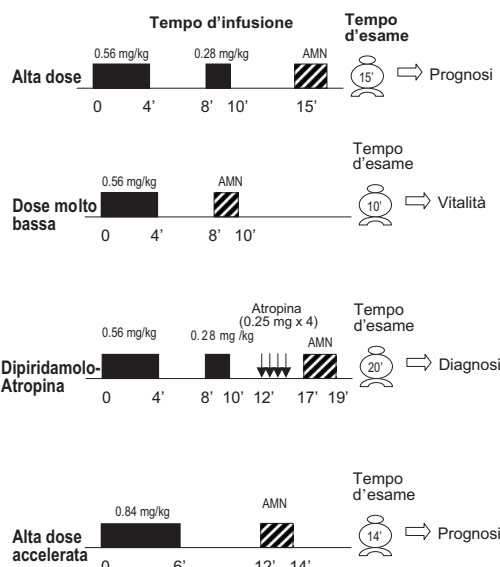
**Protocollo dell'eco da sforzo**



**Protocollo dell'eco-stress alla Dobutamina**



**Protocolli dell'eco-stress al Dipiridamolo**



**Figura 6.** Protocolli di esecuzione dell'ecocardiografia da stress più comunemente utilizzati nella pratica clinica. L'eco-stress con dipiridamolo è il test di scelta nei casi di ipertensione arteriosa (anche scarsamente controllata) poiché non induce, come vasodilatatore, una risposta ipertensiva presente con altri tipi di "stressor". Inoltre il valore prognostico è stato confermato in pazienti ipertesi e la presenza di ipertrofia miocardica non sembra influenzare la risposta al test (vedi testo). AMN = aminofillina. Da Picano<sup>137</sup>, modificata.

si di ipertensione scarsamente controllata<sup>147,148</sup>. La sensibilità e la specificità del test per la diagnosi di coronaropatia organica sono state ampiamente studiate e il valore prognostico è stato confermato anche in pazienti ipertesi (Tabella 12)<sup>137,149,150</sup>. 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%)<sup>151</sup> con un'accuratezza non inferiore a quella della scintigrafia perfusionale<sup>152</sup>. 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<sup>153</sup>.

Il limite principale, che consiste nella 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 (Figura 6)<sup>137,154</sup>.

**ECO-DOBUTAMINA.** La sensibilità e la specificità sono risultate entrambe elevate (Tabella 12)<sup>137,150</sup>, ma valori ancora maggiori (93 e 100%) sono stati riportati in gruppi selezionati<sup>155</sup>. Risultati "falsi positivi", in parte ascrivibili all'induzione di spasmo coronarico, sono stati riportati più spesso in ipertesi con ipertrofia<sup>156</sup>. In uno studio comparativo che esaminava 351 pazienti studiati con ecocardiografia da stress o con tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT) con <sup>99m</sup>Tc-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<sup>157</sup>. Il profilo di tollerabilità e sicurezza è buono, anche se gli ipertesi presentano una incidenza più elevata di tutti gli effetti collaterali descritti rispetto ai normotesi<sup>144</sup>.

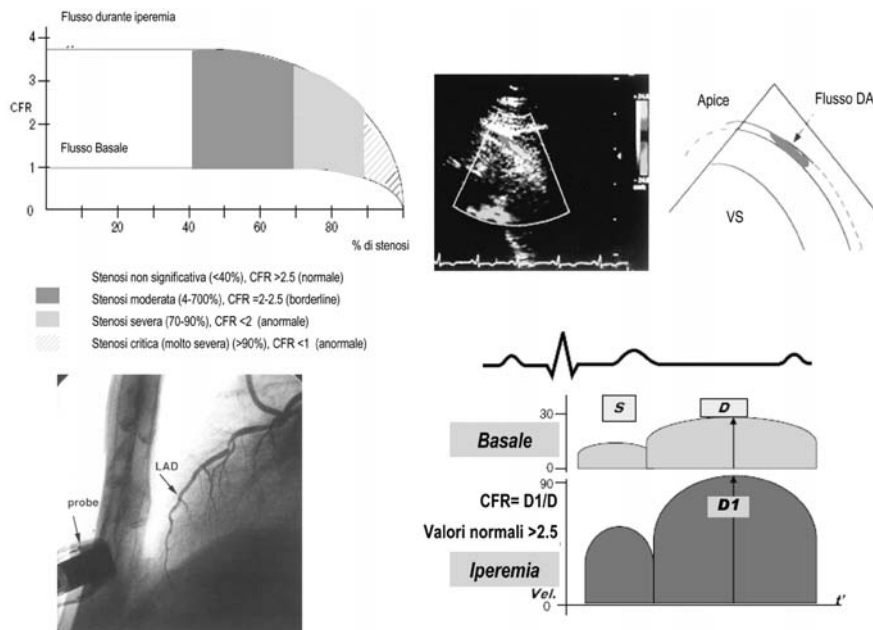
**ECOCARDIOGRAFIA DA SFORZO.** La sensibilità e la specificità dell'ecocardiografia da sforzo nel riconoscimento della malattia coronarica angiograficamente documentata sono assai variabili (Tabella 12). La sensibilità può variare tra il 71<sup>158</sup> e il 97%<sup>159</sup> ed è maggiore in soggetti con malattia coronarica estesa e minore nella malattia monovasale, in particolare dell'arteria circonflessa<sup>160</sup>. L'esercizio 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 normalizzano precocemente e non possono pertanto essere rilevate con questa metodica)<sup>161</sup>. La specificità oscilla tra il 44 e il 96%<sup>162</sup> ed è maggiore nelle casistiche che includono soggetti privi di anomalie della cinetica parietale in condizioni basali<sup>163</sup>. L'accuratezza diagnostica rimane elevata<sup>164</sup>; l'eco da sforzo è meglio tollerato rispetto al test alla dobutamina, più spesso interrotto precocemente per crisi ipertensive, ipotensione o induzione di aritmie ventricolari<sup>165</sup>. Il limite principale è costituito dalle difficoltà tecniche di esecuzione in parte responsabili dell'ampia variabilità in sensibilità e specificità.

**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 e può essere espressa come il rapporto tra la massima quantità di flusso in condizioni di iperemia e 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 (Figura 7)<sup>166-168</sup>. 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 riserva di flusso coronarico, combinate a quelle della cinesia segmentaria durante eco-stress, hanno dimostrato di predire sia la pervietà del vaso trattato<sup>169</sup> che lo sviluppo del rimodellamento ventricolare sinistro post-angioplastica coronarica<sup>170,171</sup>. Altre possibili indicazioni comprendono l'identificazione di pazienti con patologia del microcircolo caratterizzati da ridotta riserva di flusso coronarico ma coronarie epicardiche angiograficamente indenni. Entrambe queste ultime indicazioni possono trovare applicazione clinica in pazienti ipertesi<sup>168</sup>.

La metodologia più semplice per lo studio della riserva di flusso coronarico è attualmente rappresentata dall'utilizzo dell'ecocardiografia transtoracica che consente la visualizzazione del segmento medio-distale dell'arteria coronaria discendente anteriore (DA)<sup>167</sup>. La posizione della sonda rispetto al decorso della discendente anteriore è stata confermata da studi angiografici (Figura 7). La Tabella 13 mostra il valore diagnostico della valutazione combinata flusso/funzione ottenuta mediante eco-stress e della valutazione della riserva di flusso coronarico<sup>168</sup>. 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 "stressor" farmacologici.

#### *Tecniche nucleari*

Le metodiche nucleari sono largamente impiegate per la diagnosi di coronaropatia e il loro valore è indiscusso. L'appropriatezza delle indicazioni alla SPECT è stata ben definita<sup>172</sup> 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 test ergometrico. Nel paziente iperteso la SPECT di perfusione ha una sensibilità dell'85-90% e una specificità del 70% circa. 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<sup>172,173</sup>, tuttavia si riduce in presenza di IVS<sup>174</sup>.



**Figura 7.** Valutazione della riserva di flusso coronarico (CFR) mediante eco-stress transtoracico con dipyridamolo. 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. Da Gould e Lipscomb<sup>166</sup>, modificata. In alto a destra: eco-color Doppler transtoracico (a sinistra) e la corrispondente rappresentazione schematica (a destra) che mostra il flusso coronarico (segnale in grigio) nella porzione distale dell'arteria coronaria discendente anteriore (DA). VS = ventricolo sinistro. Da Hozumi et al.<sup>167</sup>, modificata. In basso a sinistra: dimostrazione angiografica della relazione spaziale tra sonda dell'ecocardiografia transtoracica e decorso dell'arteria coronaria discendente anteriore (LAD). Da Hozumi et al.<sup>167</sup>, modificata. In basso a destra: rappresentazione schematica del profilo di flusso coronarico che si ottiene mediante Doppler transtoracico dell'arteria coronaria discendente anteriore 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. Da Rigo et al.<sup>168</sup>, modificata. Durante iperemia indotta da dipyridamolo viene campionato il flusso coronarico 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 valori <1 stenosi critiche.

**Tabella 13.** Valore diagnostico dell'ecocardiografia bidimensionale (2D) transtoracica da stress e della stima della riserva di flusso coronarico (CFR).

Test diagnostico	Sensibilità (%)	IC 95%	Specificità (%)	IC 95%	Accuratezza (%)	IC 95%
Ecocardiografia 2D	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
Ecocardiografia 2D/CFR (cut-off = 1.9)	90	100	94	91-98	93	89-97

IC = intervallo di confidenza. Da Rigo et al.<sup>168</sup>, modificata.

La Tabella 12 riassume i risultati delle metanalisi sulla sensibilità e specificità dei diversi tipi di eco-stress e della scintigrafia miocardica di perfusione<sup>137,175-177</sup>.

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'ecocardiografia da stress.

### 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)<sup>178</sup>.

### 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 deve 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 ad esposizione radiologica a scopo diagnostico nel corso della vita varia, nei paesi sviluppati, dallo 0.6 al 3.2%<sup>178</sup>. Il rapporto del BEIR VII<sup>179</sup>, 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 zero e circa 100 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 radiografia del torace è di circa 0.1 mSv e quella di una tomografia computerizzata "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<sup>180</sup>.

A tale proposito la Direttiva 97/43/Euratom<sup>181</sup> 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 tomografia computerizzata multistrato<sup>181</sup> per la diagnosi di malattia coronarica in popolazioni non selezionate non appare comunque giustificabile.

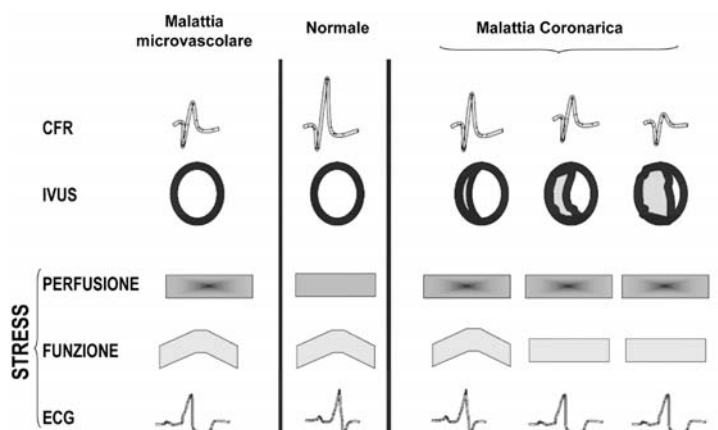
### Diagnosi di angina microvascolare

Un cenno a parte richiede la diagnosi di angina microvascolare. Tale condizione, come detto in precedenza, è ab-

bastanza 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 e alla cascata ischemica "classica", sono evidenziate nella Figura 8<sup>133,183</sup>. L'ECG da sforzo può essere positivo sia per segni (sottoslivellamento del tratto 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 ventricolare sinistra 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 coronarici epicardici rispetto a quello di malattia microvascolare in soggetti ipertesi con elevata probabilità *a priori* di malattia coronarica, è mostrato nella Tabella 14<sup>184</sup>.

### Iter diagnostico

L'algoritmo diagnostico della coronaropatia nel paziente iperteso prevede il test ergometrico in pazienti con probabilità *a priori* intermedia-alta (Tabella 11)<sup>138</sup>. A questi si possono aggiungere coloro che presentano alterazioni all'ECG basale fortemente sospette per ischemia miocardi-



**Figura 8.** Visione schematica delle differenti condizioni fisiopatologiche che sottendono la classica malattia delle arterie coronarie 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'ecografia intravascolare-IVUS, seconda riga), la perfusione miocardica (evidenziata dalla scintigrafia perfusionale, 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 ventricolo sinistro. 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 ad una normale anatomia coronarica, il riscontro frequente di difetti di perfusione indotti dallo stress (spesso accompagnati da sottoslivellamento del tratto ST all'ECG) e funzione ventricolare sinistra normale (o supernormale). Da Picano et al.<sup>133</sup>, modificata.

**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.

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

In pazienti con ipertensione arteriosa ed 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 (dipiridamolo-atropina) è più accurato nel selezionare pazienti a più elevata probabilità di stenosi delle coronarie epicardiche che potrebbero essere sottoposti a coronarografia. Le anomalie della cinesi parietale, quando presenti infatti, sono più spesso espressione di lesione dei grossi vasi coronarici piuttosto che del microcircolo. SPECT = tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo. Da de Simone e Parati<sup>184</sup>, modificata.

ca (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 descritto in precedenza. 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 e il 40% in una popolazione generale di ipertesi)<sup>185</sup> che potrebbe rendere sovente necessaria l'esecuzione di un secondo esame di imaging non invasivo.

## Terapia del paziente iperteso con cardiopatia ischemica

### I grandi trial

La maggioranza dei risultati ottenuti dai trial clinici indica che il controllo della pressione arteriosa con farmaci antiipertensivi riduce in maniera significativa il rischio cardiovascolare, comprese la morte cardiaca e la mortalità da tutte le cause<sup>84,186,187</sup>. Questa evidenza è stata giustificata dall'osservazione che esiste una relazione moderatamente for-

te tra la riduzione dei livelli pressori e la regressione della massa cardiaca<sup>63</sup>, la quale costituisce il principale predittore di eventi avversi nella patologia ipertensiva<sup>21-23,41,188</sup>, 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<sup>29-32</sup>.

La riduzione complessiva nell'indice di massa VS, a parità di riduzione della pressione arteriosa, per un periodo di trattamento generalmente di 6-12 mesi, sembra differire tra le differenti classi di farmaci antiipertensivi: 13% con gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, 11% con i calcioantagonisti, 10% con gli ACE-inibitori, 8% con i diuretici e 6% con i betabloccanti<sup>67</sup>.

Tuttavia, metanalisi di dati provenienti dagli stessi trial controllati randomizzati non hanno mostrato differenze significative nell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori tra le strategie terapeutiche basate su ACE-inibitori, calcioantagonisti, diuretici o betabloccanti, sebbene esistano alcune differenze per gli outcome specifici<sup>84</sup>. Per endpoint differenti dallo SC, le differenze nei valori pressori ottenuti correlano con la riduzione del rischio<sup>84</sup>.

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 cardiovascolari sono risultati significativamente ridotti dall'antagonista recettoriale dell'angiotensina (losartan) rispetto ad un betabloccante (atenololo) nonostante gli eguali valori di controllo pressorio ottenuti<sup>189</sup>.

Dati più completi riguardanti i risultati 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 AT<sub>1</sub>-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 antiipertensivi. Come è noto, l'aldosterone regola il metabolismo dei fibroblasti cardiaci e la loro crescita<sup>190</sup>. Un ampio trial clinico è stato condotto per valutare la regressione della massa cardiaca dopo somministrazione di eplerenone, antagonista recettoriale dell'aldosterone<sup>191</sup>. Tale studio ha ripor-

tato 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<sup>191</sup>. Nessun confronto tra sartani e diuretici, infine, è mai stato effettuato.

Da quanto detto e come dimostrato anche dallo studio LIFE<sup>189</sup>, 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<sup>192</sup>.

Il trattamento antipertensivo è assolutamente necessario anche nel paziente iperteso che già presenti un quadro clinico di patologia cardiaca<sup>187</sup> e nel quale l'elevato rischio assoluto iniziale può 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).

#### **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 malattia ischemica cardiaca, con attenzione al fatto che una riduzione della pressione diastolica al di sotto dei 55-60 mmHg potrebbe associarsi ad un incremento degli eventi cardiovascolari<sup>193</sup>. La terapia generalmente dovrebbe essere iniziata con un betabloccante<sup>194</sup>. Se l'angina e la pressione arteriosa 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 malattia del nodo del seno), un calcioantagonista può essere aggiunto o dato in sostituzione. I calcioantagonisti diidropiridinici a lunga durata d'azione sono da preferirsi per la terapia di combinazione con i betabloccanti. I calcioantagonisti 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<sup>195</sup>.

#### **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 betabloccanti, gli ACE-inibitori ed i calcioantagonisti, sono efficaci in questa condizione clinica. È importante ricordare che lo studio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack)<sup>192</sup> e la metanalisi del Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration<sup>84</sup> non ha mostrato alcun vantaggio degli ACE-inibitori nei confronti delle altre classi di farmaci studiate (diuretici, betabloccanti o calcioantagonisti) per quanto attiene alla prevenzione della malattia coronarica.

#### **Postinfarto miocardico**

I betabloccanti, gli ACE-inibitori, gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina, gli antagonisti dell'aldosterone ed i calcioantagonisti non diidropiridinici si sono dimostrati efficaci. Questo probabilmente è dovuto alla combinazione degli effetti antischemici e di quelli sul rimodellamento miocardico. Le linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association<sup>194,195</sup> raccomandano il trattamento con aspirina, betabloccanti, terapia ipolipemizzante ed ACE-inibitori. Il trial VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction)<sup>118</sup> ha dimostrato che gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina sono efficaci così come gli ACE-inibitori nel ridurre i tassi di mortalità e di altri eventi avversi cardiovascolari dopo un infarto miocardico e dovrebbero essere considerati come alternativi. Lo studio EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study)<sup>196</sup> 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 cardiovascolari in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e SC.

#### **Aritmie e morte improvvisa**

L'ipertensione è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di aritmie atriali/ventricolari e della morte cardiaca improvvisa<sup>197</sup>. 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<sup>139</sup>. Gli ipertesi sono predisposti alle aritmie anche in caso di volumi cavitari normali<sup>198</sup>.

#### **Aritmie atriali**

La fibrillazione atriale è la più comune e più grave delle tachiaritmie atriali a causa della sua associazione con ictus fatale e non fatale e con SC<sup>199</sup>. Oltre il diabete, l'ipertensione è l'unico fattore di rischio cardiovascolare in grado di predire in modo significativo e indipendente lo sviluppo di fibrillazione atriale, dopo l'aggiustamento per età e di altre condizioni associate. L'ipertensione è responsabile di una percentuale di fibrillazione atriale nella popolazione (14%) maggiore di ogni altro fattore di rischio<sup>200,201</sup>.

#### **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<sup>202</sup>. 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<sup>203</sup>. Nei pazienti ipertesi è stata dimostrata una correlazione delle aritmie con l'IVS, ma non con una coronaropatia concomitante o una disfunzio-

ne VS<sup>204</sup>. L'aumento del rischio di morte improvvisa appare dovuto principalmente ad una contemporanea ischemia miocardica e 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 iperteso 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 betabloccanti come agenti antipertensivi è consigliabile grazie al loro ruolo antischemico e antiaritmico: il sotalolo, in particolare, possiede uno specifico effetto antiaritmico. Anche una terapia con diuretici a basse dosi è appropriata per la sua efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari 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.

#### *Morte cardiaca improvvisa*

Vi sono prove rilevanti che l'IVS indotta dall'ipertensione rappresenti un fattore di rischio di aritmie ventricolari spontanee e sia associata ad una maggiore incidenza di morte improvvisa<sup>204</sup>. All'incirca l'80% degli individui che vanno incontro a morte cardiaca improvvisa è affetto da cardiopatia coronarica<sup>205</sup>. 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 postinfartuati e in quelli con SC si sono dimostrati efficaci i farmaci betabloccanti. Con la possibile eccezione dell'amiodarone, nessun farmaco antiaritmico 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<sup>206</sup>.

#### **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 computerizzata, ecc.), tuttora di relativamente scarsa disponibilità e decisamente costose<sup>207</sup>. In effetti le indicazioni suggerite nelle linee guida devono tenere conto anche dei costi, data la grande prevalenza dell'ipertensione arteriosa nella popolazione generale, come è stato nel caso della discussione sulle indicazioni all'esame ecocardiografico, anche se idealmente, l'impiego della metodica dovrebbe essere estesa 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 cardiovascolari nei pazienti ipertesi è chiaramente correlata alle modificazioni della massa VS durante trattamento, e la regressione dell'IVS si associa ad una prognosi cardiovascolare 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 e 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 valutazione 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, rappresenta un fondamentale obiettivo della terapia antipertensiva.

#### **Bibliografia**

1. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence, and mortality in the Framingham study. *Ann Intern Med* 1969; 71: 89-105.
2. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular

- events in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104: 2039-44.
3. Savage DD, Drayer JI, Henry WL, et al. Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects. *Circulation* 1979; 59: 623-32.
  4. Cohen A, Hagan AD, Watkins J, et al. Clinical correlates in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy diagnosed with echocardiography. *Am J Cardiol* 1981; 47: 335-41.
  5. Carr AA, Prisant LM, Watkins LO. Detection of hypertensive left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1985; 7 (6 Pt 1): 948-54.
  6. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, Dargie HJ. Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy: influence of body build. *Clin Sci (Lond)* 1988; 75: 589-92.
  7. Rodríguez-Padial L, Navarro Lima A, Sánchez Domínguez J. RV6:RV5 voltage ratio in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 66: 869-71.
  8. Otterstad JE, Froeland G, Wasenius AK, Knutsen KM, 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* 1991; 5: 101-6.
  9. Vijan SG, Manning G, Millar-Craig MW. How reliable is the electrocardiogram in detecting left ventricular hypertrophy in hypertension? *Postgrad Med J* 1991; 67: 646-8.
  10. Lee DK, Marantz PR, Devereux RB, Kligfield P, Alderman MH. Left ventricular hypertrophy in black and white hypertensives. Standard electrocardiographic criteria overestimate racial differences in prevalence. *JAMA* 1992; 267: 3294-9.
  11. Fragola PV, 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* 1993; 6: 164-9.
  12. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, et al. Improved electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1994; 74: 714-9.
  13. Casiglia E, Maniati G, Daskalakis C, et al. 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* 1996; 87: 429-35.
  14. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G, et al. Improved cardiovascular risk stratification by a simple ECG index in hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 646-52.
  15. Levy D, Labib SB, Anderson KM, Christiansen JC, Kannel WB, Castelli WP. Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1990; 81: 815-20.
  16. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 383-90.
  17. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Pickering TG, Borer JS, Kligfield P. Time-voltage QRS area of the 12-lead electrocardiogram: detection of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1998; 31: 937-42.
  18. Okin PM, Jern S, Devereux RB, Kjeldsen SE, Dahlöf B, for the 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* 2000; 35 (1 Pt 1): 13-8.
  19. Romhilt DW, Estes EH Jr. A point-score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1968; 75: 752-8.
  20. Okin PM, Devereux RB, Fabsitz RR, Lee ET, Galloway JM, Howard BV, for the Strong Heart Study. Quantitative assessment of electrocardiographic strain predicts increased left ventricular mass: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1395-400.
  21. Okin PM, Devereux RB, Nieminen MS, et al, for the 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* 2006; 113: 67-73.
  22. Okin PM, Devereux RB, Nieminen MS, et al, for the LIFE Study Investigators. Electrocardiographic strain pattern and prediction of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2004; 44: 48-54.
  23. Schillaci G, Pirro M, Pasqualini L, et al. Prognostic significance of isolated, non-specific left ventricular repolarization abnormalities in hypertension. *J Hypertens* 2004; 22: 407-14.
  24. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
  25. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
  26. Agabiti-Rosei E, Giovannini E, Mancia G, et al. Ipertensione arteriosa e patologia cardiaca: linee guida diagnostico-terapeutiche. Commissione congiunta ANMCO-SIC-SIIA. Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri. Società Italiana di Cardiologia. Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 341-56.
  27. de Simone G. Guidelines for arterial hypertension: the echocardiography controversy. *J Hypertens* 1999; 17: 735-6.
  28. de Simone G, Schillaci G, Palmieri V, Devereux RB. Should all patients with hypertension have echocardiography? *J Hum Hypertens* 2000; 14: 417-21.
  29. Muiesan ML, 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* 1995; 13: 1091-5.
  30. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 48-54.
  31. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 16 (11 Pt 1): 895-9.
  32. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2350-6.
  33. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786-93.
  34. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al, for the LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003; 108: 684-90.
  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* 2000; 35: 580-6.
  36. Devereux RB, Roman MJ. Evaluation of cardiac and vascular structure and function by echocardiography and other noninvasive techniques. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. New York, NY: Raven Press, 1995: 1969-85.
  37. de Simone G, Muiesan ML, Ganau A, et al. 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* 1999; 17 (12 Pt 2): 1955-63.
38. Palmieri V, Dahlof B, DeQuattro V, et al. 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* 1999; 34: 1625-32.
  39. Myerson SG, Montgomery HE, World MJ, Pennell DJ. Left ventricular mass: reliability of M-mode and 2-dimensional echocardiographic formulas. *Hypertension* 2002; 40: 673-8.
  40. Badano LP, Dall'Armellina E, Bordin P, et al. Feasibility and clinical value of "intelligent" compression and digital storage of transthoracic echocardiograms in day-to-day practice. *Ital Heart J* 2001; 2: 782-8.
  41. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
  42. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004; 43: 731-8.
  43. de Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996; 93: 259-65.
  44. Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, et al. 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* 2006; 151: 412-8.
  45. Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1018-23.
  46. Chinali M, de Simone G, Roman MJ, et al. Left atrial systolic force and cardiovascular outcome. The Strong Heart Study. *Am J Hypertens* 2005; 18 (12 Pt 1): 1570-6.
  47. Schillaci G, Pasqualini L, Verdecchia P, et al. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2005-11.
  48. de Simone G, Devereux RB. Rationale of echocardiographic assessment of left ventricular wall stress and midwall mechanics in hypertensive heart disease. *Eur J Echocardiogr* 2002; 3: 192-8.
  49. de Simone G, Kitzman DW, Chinali M, et al. Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN study. *Eur Heart J* 2005; 26: 1039-45.
  50. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1251-60.
  51. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al, for the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79-108.
  52. de Simone G, Kizer JR, Chinali M, et al, for the Strong Heart Study Investigators. Normalization for body size and population-attributable risk of left ventricular hypertrophy: the Strong Heart Study. *Am J Hypertens* 2005; 18 (2 Pt 1): 191-6.
  53. de Simone G, Devereux RB, Maggioni AP, Gorini M, de Divitiis O, Verdecchia P, for the MAVI (Massa Ventricolare Sinistra nell'Iperensione) Study Group. Different normalizations for body size and population attributable risk of left ventricular hypertrophy: the MAVI study. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1288-93.
  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* 1999; 17: 817-24.
  55. Schillaci G, de Simone G, Reboldi G, Porcellati C, Devereux RB, Verdecchia P. Change in cardiovascular risk profile by echocardiography in low- or medium-risk hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: 1519-25.
  56. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, et al. 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* 2002; 105: 1928-33.
  57. Agabiti Rosei E, Muiesan ML. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues. *Blood Press* 2001; 10: 288-98.
  58. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141: 334-41.
  59. Devereux RB, Agabiti Rosei E, Dahlöf B, et al. Regression of left ventricular hypertrophy as a surrogate end-point for morbid events in hypertension treatment trials. *J Hypertens Suppl* 1996; 14: S95-S102.
  60. Hinderliter A, Sherwood A, Gullette EC, et al. Reduction of left ventricular hypertrophy after exercise and weight loss in overweight patients with mild hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1333-9.
  61. Ferrara LA, de Simone G, Pasanisi F, Mancini M, Mancini M. Left ventricular mass reduction during salt depletion in arterial hypertension. *Hypertension* 1984; 6: 755-9.
  62. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti Rosei E, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997; 95: 1464-70.
  63. Schmieder RE, Schlaich MP, Klingbeil AU, 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* 1998; 13: 564-9.
  64. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-110.
  65. Cruickshank JM, Lewis J, Moore V, Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992; 6: 85-90.
  66. Fagard RH. Reversibility of left ventricular hypertrophy by antihypertensive drugs. *Neth J Med* 1995; 47: 173-9.
  67. Jennings G, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment. In: Hansson L, Birkenhager WH, eds. *Handbook of hypertension*. Vol 18. Amsterdam: Elsevier Science, 1997: 185-223.
  68. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41-6.
  69. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Materson BJ, Williams DW, Anderson RJ. 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* 1997; 95: 2007-14.
  70. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, et al. 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* 1995; 91: 698-706.
  71. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 102: 1388-93.
  72. Lopez B, Querejeta R, Varo N, et al. Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment

- of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 286-91.
73. Mathew J, Sleight P, Lonn E, et al, 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* 2001; 104: 1615-21.
  74. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al, for the HEART Survey Study Group. Prognostic value of serial electrocardiographic voltage and repolarization changes in essential hypertension: the HEART Survey study. *Am J Hypertens* 2007; 20: 997-1004.
  75. Fagard RH, Staessen JA, 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* 2004; 44: 459-64.
  76. Okin PM, Devereux RB, 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* 2004; 292: 2343-9.
  77. Koren MJ, Ulin RJ, Koren AT, Laragh JH, Devereux RB. Left ventricular mass change during treatment and outcome in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1021-8.
  78. Cipriano C, Gosse P, Bemurat L, et al. Prognostic value of left ventricular mass and its evolution during treatment in the Bordeaux cohort of hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2001; 14 (6 Pt 1): 524-9.
  79. Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004; 110: 1456-62.
  80. Gerds E, Cramariuc D, Watchell K, de Simone G, Dahlöf B, Devereux RB. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). [abstract] *Eur Heart J* 2006; 27 (Suppl): 298.
  81. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-62.
  82. Lenfant C, Roccella EJ. A call to action for more aggressive treatment of hypertension. *J Hypertens Suppl* 1999; 17: S3-S7.
  83. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D, 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* 2003; 138: 10-6.
  84. Turnbull F, Neal B, Algert C, 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: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410-9.
  85. Volpe M, Rao MA, Tritto C, et al. Transition from asymptomatic left ventricular dysfunction to congestive heart failure. *J Card Fail* 1995; 1: 409-19.
  86. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003; 108: 977-82.
  87. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev* 2000; 5: 167-73.
  88. Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. The epidemiology of "asymptomatic" left ventricular systolic dysfunction: implications for screening. *Ann Intern Med* 2003; 138: 907-16.
  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* 2005; 45: 412-8.
  90. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, 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* 1999; 33: 1948-55.
  91. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101: 2118-21.
  92. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.
  93. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251-9.
  94. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, 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* 2007; 28: 2539-50.
  95. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260-9.
  96. Emdin M, Clerico A, Clemenza F, et al, for the Italian Association of Hospital Cardiologists; Italian Society of Cardiology; Italian Federation of Cardiology; Italian Society of Clinical Chemistry and Molecular Biology; Italian Society of Laboratory Medicine; Italian Society of Emergency Medicine. Recommendations for the clinical use of cardiac natriuretic peptides. *Ital Heart J* 2005; 6: 430-46.
  97. Galderisi M, Dini FL, Temporelli PL, Colonna P, de Simone G. Il Doppler nella valutazione della funzione diastolica del ventricolo sinistro: metodologia, valenza clinica e prognostica. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5: 86-97.
  98. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Roedeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194-202.
  99. Rakowski H, Appleton C, Chan KL, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 736-60.
  100. Zanchetti A, Cuspidi C, Comarella L, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in elderly hypertensives: results of the APROS-diadys study. *J Hypertens* 2007; 25: 2158-67.
  101. Almontaser I, Brown A, Murphy R, et al. Comparison of echocardiographic measures of left ventricular diastolic function in early hypertension. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1771-5.
  102. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1042-8.
  103. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al, for 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* 2004; 364: 849-57.
  104. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
  105. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al, for the VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31.
  106. Volpe M, Ruilope LM, McInnes GT, Waeber B, Weber MA.

- Angiotensin-II receptor blockers: benefits beyond blood pressure reduction? *J Hum Hypertens* 2005; 19: 331-9.
107. Hunt SA. 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* 2005; 46: e1-e82.
  108. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. 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* 2005; 26: 1115-40.
  109. The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
  110. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
  111. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. SAVE Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 229-36.
  112. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
  113. Cohn JN, Tagnoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
  114. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
  115. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
  116. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. 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* 1995; 333: 1670-6.
  117. Dickstein K, Kjekshus J, for the OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
  118. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
  119. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
  120. Carson P, Massie BM, McKelvie R, et al, for the I-PRESERVE Investigators. The irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial: rationale and design. *J Card Fail* 2005; 11: 576-85.
  121. Strauer BE, Motz W, Schwartzkopff B, Vester E, Leschke M, Scheler S. The heart in hypertension. In: Swales JD, ed. Textbook of hypertension. Boston, MA: Blackwell Scientific Publications, 1994: 679-97.
  122. Lang CC, Lip GY. Complications of hypertension: the heart. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WP, eds. Cardiology. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier, 2004: 489-500.
  123. Tomanek RJ. Response of the coronary vasculature to myocardial hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 528-33.
  124. Egashira K, Suzuki S, Hirooka Y, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation of large epicardial and resistance coronary arteries in patients with essential hypertension. Different responses to acetylcholine and substance P. *Hypertension* 1995; 25: 201-6.
  125. Wever RM, Lüscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 1998; 97: 108-12.
  126. Zeiher AM, Fisslthaler B, Schray-Utz B, Busse R. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ Res* 1995; 76: 980-6.
  127. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 2000; 247: 349-58.
  128. Antony I, 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* 1997; 10: 181-8.
  129. Scheler S, Motz W, Strauer BE. Mechanisms of angina pectoris in patients with systemic hypertension and normal epicardial coronary arteries by arteriogram. *Am J Cardiol* 1994; 73: 478-82.
  130. Kozakova M, Fraser AG, Buralli S, et al. Reduced left ventricular functional reserve in hypertensive patients with preserved function at rest. *Hypertension* 2005; 45: 619-24.
  131. Uren NG, Crake T, Lefroy DC, de Silva R, Davies GJ, Maseri A. Reduced coronary vasodilator function in infarcted and normal myocardium after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994; 331: 222-7.
  132. Uren NG, Marraccini P, Gistri R, de Silva R, Camici PG. Altered coronary vasodilator reserve and metabolism in myocardium subtended by normal arteries in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 650-8.
  133. Picano E, Palinkas A, Amyot R. Diagnosis of myocardial ischemia in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19: 1177-83.
  134. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989; 80: 87-98.
  135. Froelicher VF, Lehmann KG, 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* 1998; 128 (12 Pt 1): 965-74.
  136. Chaitman BR. Exercise stress testing. In: Libby P, Zipes D, Bonow R, Braunwald E, eds. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2005: 153-77.
  137. Picano E. Microvasculopathy coronarica: sindrome X, cardiomiopatia ipertrofica, ipertensione arteriosa. In: Picano E, ed. Ecocardiografia da stress. Milano: Springer-Verlag Italia, 2004: 355-68.
  138. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. 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* 2002; 106: 1883-92.
  139. Novo S, Barbagallo M, Abrignani MG, et al. Increased prevalence of cardiac arrhythmias and transient episodes of myocardial ischemia in hypertensives with left ventricular hypertro-

- phy but without clinical history of coronary heart disease. *Am J Hypertens* 1997; 10: 843-51.
140. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, 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* 1999; 100: 886-93.
  141. Fragasso G, Lu C, Dabrowski P, Pagnotta P, Sheiban I, Chierchia SL. Comparison of stress/rest myocardial perfusion tomography, dipyridamole and dobutamine stress echocardiography for the detection of coronary disease in hypertensive patients with chest pain and positive exercise test. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 441-7.
  142. Astarita C, Palinkas A, Nicolai E, Maresca FS, Varga A, Picano E. Dipyridamole-atropine stress echocardiography versus exercise SPECT scintigraphy for detection of coronary artery disease in hypertensives with positive exercise test. *J Hypertens* 2001; 19: 495-502.
  143. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. 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* 2003; 108: 1146-62.
  144. Cortigiani L, Zanetti L, Bigi R, Desideri A, Fiorentini C, Nannini E. Safety and feasibility of dobutamine and dipyridamole stress echocardiography in hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20: 1423-9.
  145. Strauer BE, Schwarzkopff B, Kelm M. Assessing the coronary circulation in hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1221-33.
  146. Marwick TH, Case C, Sawada S, Vasey C, Thomas JD. Prediction of outcomes in hypertensive patients with suspected coronary disease. *Hypertension* 2002; 39: 1113-8.
  147. Lucarini AR, Picano E, Lattanzi F, et al. Dipyridamole echocardiography stress testing in hypertensive patients. Targets and tools. *Circulation* 1991; 83 (5 Suppl): III68-III72.
  148. Picano E, Bedetti G, Varga A, Cseh E. The comparable diagnostic accuracies of dobutamine-stress and dipyridamole-stress echocardiographies: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2000; 11: 151-9.
  149. Cortigiani L, Paolini EA, Nannini E. Dipyridamole stress echocardiography for risk stratification in hypertensive patients with chest pain. *Circulation* 1998; 98: 2855-9.
  150. Mondillo S, Agricola E, Ammaturo T, et al. Prognostic value of dipyridamole stress echocardiography in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy, chest pain and resting electrocardiographic repolarization abnormalities. *Can J Cardiol* 2001; 17: 571-7.
  151. Picano E, Lucarini AR, Lattanzi F, et al. Dipyridamole echocardiography in essential hypertensive patients with chest pain. *Hypertension* 1988; 12: 238-43.
  152. Imran MB, Palinkas A, Picano E. Head-to-head comparison of dipyridamole echocardiography and stress perfusion scintigraphy for the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2003; 19: 23-8.
  153. Cortigiani L, Bigi R, Rigo F, et al, for the 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* 2003; 21: 2189-94.
  154. Del Porto R, Faletta F, Picano E, Pirelli S, Moreo A, Varga A. Safety, feasibility, and diagnostic accuracy of accelerated high-dose dipyridamole stress echocardiography. *Am J Cardiol* 2001; 87: 520-4.
  155. Senior R, Basu S, Handler C, Raftery EB, Lahiri A. Diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography for detection of coronary heart disease in hypertensive patients. *Eur Heart J* 1996; 17: 289-95.
  156. Kawano H, Fujii H, Motoyama T, Kugiyama K, Ogawa H, Yasue H. Myocardial ischemia due to coronary artery spasm during dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol* 2000; 85: 26-30.
  157. Bigi R, Bax JJ, van Domburg RT, 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* 2005; 23: 1409-15.
  158. Armstrong WF, O'Donnell J, Ryan T, Feigenbaum H. Effect of prior myocardial infarction and extent and location of coronary disease on accuracy of exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 531-8.
  159. Badruddin SM, Ahmad A, Mickelson J, et al. Supine bicycle versus post-treadmill exercise echocardiography in the detection of myocardial ischemia: a randomized single-blind crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1485-90.
  160. Quinones MA, Verani MS, Haichim RM, Mahmarian JJ, Suarez J, Zoghbi WA. Exercise echocardiography versus 201Tl single-photon emission computed tomography in evaluation of coronary artery disease: analysis of 292 patients. *Circulation* 1992; 85: 1026-31.
  161. Mason SJ, Weiss JL, Weisfeldt ML, Garrison JB, Fortuin NJ. Exercise echocardiography: detection of wall motion abnormalities during ischemia. *Circulation* 1979; 59: 50-9.
  162. Crouse LJ, Harbrecht JJ, Vacek JL, Rosamond TL, Kramer PH. Exercise echocardiography as a screening test for coronary artery disease and correlation with coronary angiography. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1213-8.
  163. Galanti G, Sciagrà R, Comeglio M, et al. Diagnostic accuracy of peak exercise echocardiography in coronary artery disease: comparison with thallium-201 myocardial scintigraphy. *Am Heart J* 1991; 122: 1609-16.
  164. Maltagliati A, Berti M, Muratori M, et al. Exercise echocardiography versus exercise electrocardiography in the diagnosis of coronary artery disease in hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 796-801.
  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* 2001; 15: 805-9.
  166. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974; 34: 48-55.
  167. 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* 1998; 97: 1557-62.
  168. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Cortigiani L. Coronary flow reserve in stress-echocardiography laboratory. *J Cardiovasc Med* 2006; 7: 472-9.
  169. Albertal M, Voskuil M, Piek JJ, et al, for the Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe (DEBATE) II Study Group. Coronary flow velocity reserve after percutaneous interventions is predictive of periprocedural outcome. *Circulation* 2002; 105: 1573-8.
  170. Rigo F, Varga Z, Di Pede F, et al. Early assessment of coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography predicts late remodeling in reperfused anterior myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 750-5.
  171. Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 1121-6.
  172. Chin WL, O'Kelly B, Tubau JF, et al. Diagnostic accuracy of exercise thallium-201 scintigraphy in men with asymptomatic essential hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 465-72.
  173. Prisant LM, von Dohlen TW, Houghton JL, Carr AA, Frank

- MJ. A negative thallium ( $\pm$  dipyridamole) stress test excludes significant obstructive epicardial coronary disease in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1992; 5: 71-5.
174. Houghton TL, Frank MJ, Carr AA, von Dohlen TW, Prisant LM. 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* 1990; 15: 43-51.
  175. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 1998; 280: 913-20.
  176. Kymes SM, Bruns DE, Shaw LJ, Gillespie KN, Fletcher JW. 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* 2000; 7: 599-615.
  177. De Albuquerque Fonseca L, Picano E. Comparison of dipyridamole and exercise stress echocardiography for detection of coronary artery disease (a meta-analysis). *Am J Cardiol* 2001; 87: 1193-6.
  178. Berrington de Gonzales A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 2004; 363: 345-51.
  179. BEIR VII. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. Brief Report June 2005. Washington, DC: National Academies Press, 2001: 800-624-6242. <http://www.nap.edu>.
  180. Brenner DJ, Elliston CD. Estimated radiation risks potentially associated with full-body CT screening. *Radiology* 2004; 232: 735-8.
  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. L180 del 09/07/1997: 0022-7*.
  182. Dewey M, Dübel HP, 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* 2007; 28: 2485-90.
  183. Picano E. The alternative ischemic cascade in coronary microvascular disease. *Cardiologia* 1999; 44: 791-5.
  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* 2001; 19: 679-82.
  185. Massie BM, Szlachcic Y, Tubau JF, O'Kelly BF, Ammon S, Chin W. Scintigraphic and electrocardiographic evidence of silent coronary artery disease in asymptomatic hypertension: a case-control study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1598-606.
  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* 2000; 356: 1955-64.
  187. Alderman MH. JNC 7: brief summary and critique. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26: 753-61.
  188. Bikkina M, Larson MG, Levy D. Asymptomatic ventricular arrhythmias and mortality risk in subjects with left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1111-6.
  189. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, et al, for the LIFE Study Group. 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* 2002; 288: 1491-8.
  190. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-65.
  191. Pitt B, Reichek 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* 2003; 108: 1831-8.
  192. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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* 2002; 288: 2981-97.
  193. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2004-9.
  194. Gibbons RJ, 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* 2003; 41: 159-68.
  195. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. 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* 1999; 34: 890-911.
  196. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al, for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
  197. Messerli FH, Michalewicz L. Hypertensive heart disease, ventricular dysrhythmias, and sudden death. *Adv Exp Med Biol* 1997; 432: 263-72.
  198. Brune S, Gonska BD, Fleischmann C, Belles B, Belles G, Kreuzer H. Prevalence of late ventricular potentials in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17 (Suppl 2): S146-S147.
  199. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 229-34.
  200. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82 (8A): 2N-9N.
  201. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, 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* 2006; 114: e257-e354.
  202. Pringle SD, Dunn FG, Macfarlane PW, McKillop JH, Lorimer AR, Cobbe SM. Significance of ventricular arrhythmias in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 913-7.
  203. Dunn FG, Pfeffer MA. Left ventricular hypertrophy in hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 1279-80.
  204. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1454-9.
  205. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98: 2334-51.
  206. Goldberger JJ. Treatment and prevention of sudden cardiac death: effect of recent clinical trials. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1281-7.
  207. Alfakih K, Reid S, Hall A, Sivananthan MU. The assessment of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 1223-30.