

G Ital Cardiol 1999;
29: 341-356

Iperensione arteriosa e patologia cardiaca. Linee guida diagnostico-terapeutiche a cura della Commissione congiunta ANMCO-SIC-SIIA

Enrico Agabiti-Rosei***,
Ezio Giovannini*,
Giuseppe Mancia***,
Salvatore Novo**,
Sergio Pede*,
Alessandro Rappelli***,
Francesco Sau**,
Giampaolo Trevi**,
Paolo Verdecchia*
Coordinatore: Giampaolo Trevi**

Introduzione

La Commissione congiunta ANMCO/SIC/SIIA concorda sull'opportunità di definire linee guida per il paziente con ipertensione arteriosa essenziale e sospetta e accertata cardiopatia al fine di ottenere una migliore prevenzione, una più accurata diagnosi ed una più appropriata terapia di questa condizione patologica quando presente nel paziente.

La Commissione, pur consapevole che ogni documento di linee guida necessita di periodici aggiornamenti sulla base di nuove acquisizioni scientifiche ed epidemiologiche, al momento attuale ritiene che i documenti scientifici di base per lo sviluppo di ipotesi di approfondimento cardiologico applicabili nella realtà nazionale italiana siano rappresentati dalle linee guida elaborate nel 1993 da un Comitato di esperti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dell'International Society of Hypertension¹, e dal successivo Rapporto Tecnico OMS pubblicato nel 1996², successivamente riprese nelle linee guida della SIIA³.

In base a queste linee guida la valutazione routinaria del paziente iperteso deve essere finalizzata ai seguenti punti:

1. conferma (o esclusione) della diagnosi di ipertensione;
2. valutazione della sua natura essenziale o secondaria;
3. valutazione del rischio cardiovascolare globale (sulla base di dati anamnestici di patologia cardiovascolare, di danno d'organo e di fattori di rischio concomitanti);
4. valutazione dell'opportunità e del tipo di trattamento;
5. coinvolgimento del paziente (premessa per un idoneo "follow-up").

Gli esami da eseguire in tutti i pazienti ipertesi sono:

- creatininemia, glicemia, potassiemia, emocromo, azotemia, colesterolemia totale, colesterolemia HDL, trigliceridemia, uricemia, esame della urine standard, elettrocardiogramma, radiografia del torace.

Ulteriori esami da considerare sono:

- ecocardiogramma, ecografia carotidea duplex (fortemente raccomandata nei soggetti con almeno un altro fattore di rischio associato e/o con segni e/o sintomi di patologia dell'apparato cardiovascolare), monitoraggio ambulatorio della pressione, più gli esami raccomandati in caso di sospetto di cause identificabili di ipertensione (ipertensione secondaria) da eseguire presso centri specializzati.

Key words: Hypertension;
Coronary artery disease.

* Associazione Nazionale Medici Cardiologi
Ospedalieri (ANMCO)

** Società Italiana di Cardiologia (SIC)

*** Società Italiana dell'Iperensione
Arteriosa (SIIA)

Per la corrispondenza rivolgersi a:
Dott. Sergio Pede
Servizio di Cardiologia
Ospedale N. Melli
Via Lecce
72027 San Pietro Vermotico (BR)

Approccio al paziente iperteso con patologia cardiaca

Il Rapporto Tecnico dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)² definisce l'ipertensione arteriosa come "il più frequente disordine cardiovascolare", presente in circa il 20% della popolazione adulta di molti paesi.

In Italia il Progetto RIFLE (Risk Factors and Life Expectancy) fornisce un dato di prevalenza di poco superiore: nei 52 campioni di soggetti esaminati (per un numero complessivo di oltre 70 000 e con età compresa tra 20 e 69 anni) e distribuiti in 13 regioni, la percentuale di soggetti ipertesi va dal 21.3 al 25.7%⁴.

Oltre che per questa elevata prevalenza l'ipertensione arteriosa si caratterizza per

essere una condizione ad elevato rischio di eventi cardiovascolari avversi.

In particolare è stata dimostrata una importante ed indipendente correlazione tra ipertensione arteriosa e manifestazioni cliniche di cardiopatia ischemica (angina pectoris, infarto, morte improvvisa) e di questa correlazione esistono evidenze autoptiche, sperimentali e soprattutto epidemiologiche^{5,6}.

Ipertensione arteriosa e rischio coronarico

Nello studio di Framingham⁵, a 30 anni dall'inizio dell'osservazione, l'incidenza di angina pectoris, infarto miocardico e morte improvvisa è risultata complessivamente del 17.4% nei maschi e del 9.6% nelle femmine tra i soggetti normotesi, mentre è circa il doppio nei soggetti con ipertensione arteriosa lieve (PA = 140-159/90-94 mmHg) di entrambi i sessi con un aumento ulteriore tra i pazienti ipertesi con valori pressori più elevati.

Secondo i dati di follow-up dello studio MRFIT relativo a soggetti di sesso maschile⁶ l'eccesso di mortalità per cardiopatia ischemica direttamente attribuibile all'ipertensione arteriosa è pari a circa il 43, 17 e 7% nelle tre fasce di ipertensione arteriosa sistolica 140-159 mmHg, 160-179 mmHg e \geq 180 mmHg.

Nei pazienti ipertesi, il rischio di complicanze cardiovascolari è influenzato dall'età e da fattori di rischio coesistenti, alcuni dei quali (dislipidemia, insulino-resistenza e diabete) più frequenti nell'individuo con pressione elevata che nel normoteso.

Il rischio di complicanze coronariche nell'ipertensione arteriosa è anche influenzato dalla presenza di danno d'organo a livello cardiaco e vascolare, identificabile come ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), placche aterosclerotiche ed albuminuria.

Fattori eziopatogenetici

Patologia del microcircolo coronarico

Le alterazioni del microcircolo coronarico e la riduzione della riserva coronarica possono precedere la comparsa dell'IVS⁷. La riduzione della riserva coronarica nei pazienti ipertesi in assenza di IVS e di stenosi delle arterie coronarie epicardiche può essere secondaria a: aumento dello spessore delle piccole arterie⁸, aumento delle resistenze extravascolari coronariche per compressione intramiocardica⁹, aumento del consumo basale di ossigeno¹⁰, alterata funzione endoteliale⁸.

Ipertrofia ventricolare sinistra (IVS)

Lo stress sistolico viene normalizzato mediante l'indu-

zione della replicazione dei sarcomeri. L'aumento della grandezza dei miociti è il principale fattore di ispessimento della parete ventricolare. L'ipertrofia può manifestarsi nella forma concentrica (spessore relativo > 0.45) o eccentrica anche senza dilatazione (spessore relativo < 0.45) in relazione a fattori emodinamici e a fattori di altra natura ancora maldefiniti. L'ispessimento della parete ventricolare è anche dovuto ad uno sproporzionato aumento e rimodellamento della matrice extracellulare con insufficiente neoformazione di vasi capillari^{9,10}.

L'IVS è presente nei pazienti con ipertensione arteriosa con una percentuale che varia dal 15 al 55% a seconda del tipo di popolazione esaminata^{11,12} e costituisce, sia quando diagnosticata elettrocardiograficamente, sia quando diagnosticata ecocardiograficamente, un importante predittore di mortalità e morbilità cardiovascolare nei pazienti ipertesi, nella popolazione generale ed in pazienti con o senza coronaropatia¹³⁻¹⁹.

Aterosclerosi

Esiste una relazione positiva tra livelli di pressione e numero ed entità di lesioni aterosclerotiche²⁰, dal momento che un aumento di pressione intravascolare determina un incremento dello shear stress di parete ed un danneggiamento dell'endotelio, tali da favorire l'iniziale formazione ed il successivo accrescimento della placca aterosclerotica e quindi stenosi del vaso²¹. Ciò è stato dimostrato a livello delle carotidi comuni che presentano numero ed entità di placche (anche asintomatiche) più elevati negli ipertesi che nei normotesi, il fenomeno essendo evidente anche in assenza di altri fattori aterogeni quali l'ipercolesterolemia e il diabete²²⁻²³.

Anche lo spessore miointimale carotideo²⁴ è maggiore negli ipertesi che nei normotesi²⁵⁻²⁶; spessore miointimale nonché numero e gravità delle lesioni aterosclerotiche carotidee sono stati in alcuni studi messi in relazione con l'aterosclerosi di altri distretti²⁷ e con un maggior rischio di eventi coronarici e cerebrali^{23,28}.

È anche stato dimostrato che l'ipertensione è uno dei fattori di rischio più importanti per l'arteriopatia obliterante degli arti inferiori²⁹ e che l'aneurisma dell'aorta è più frequente negli ipertesi che nei normotesi il che rende il controllo dei valori pressori un presidio terapeutico di fondamentale importanza in questa patologia³⁰.

Infine è noto che esiste una relazione tra patologia aterosclerotica coronarica e lesioni aterosclerotiche di carotidi ed arterie periferiche²⁷.

Tutto ciò suggerisce l'opportunità di una valutazione estesa del danno d'organo periferico in presenza di danno cardiaco e, di converso, una ricerca del danno cardiaco in presenza di vasculopatie periferiche.

Valutazione strumentale

Elettrocardiografia

L'elettrocardiogramma (ECG) rappresenta una metodica indispensabile nello studio del paziente iperteso. Esso consiste nella registrazione dei fenomeni elettrici che si accompagnano all'attività cardiaca. L'ECG può dare importanti informazioni sui seguenti punti: ipertrofie atriali e ventricolari, disturbi di conduzione atrioventricolare e intra-ventricolare, ischemia miocardica e sovraccarico ventricolare.

Ipertrofia atriale sinistra

Alterazioni dell'onda P, indicative di ipertrofia atriale sinistra, possono essere evidenziate dall'ECG: presenza di P bimodale o a M e di durata superiore a 0.12 sec in D2, V5 e V6 e con negatività terminale ≥ 1 mm in profondità e ≥ 0.04 in durata in V1.

IVS

L'ECG può mettere in evidenza la presenza di IVS, sebbene la sua sensibilità sia notevolmente inferiore a quella dell'ecocardiogramma. Vi sono diverse metodiche utilizzate per la diagnosi. Le più note sono il metodo di Sokolow, quello di Cornell e il punteggio di Romhilt-Estes. Il metodo di Sokolow³¹ si basa sulla somma dei voltaggi dell'onda S in V1 + il voltaggio più alto dell'onda R in V5-V6. Si diagnostica IVS quando la loro somma è superiore a 35 mm. Il metodo di Cornell³² si basa sulla somma dell'onda S in V3 + l'onda R in aVL. Si considera IVS quando la loro somma è > 28 mm nei maschi e > 20 mm nelle femmine³². Il metodo aumenta la sua sensibilità, pur mantenendo una elevata specificità, utilizzando valori soglia di 24 mm nei maschi e 20 mm nelle femmine³³. Il punteggio di Romhilt-Estes³⁴ è più complesso, poiché si basa su diverse alterazioni. Si danno 3 punti alla presenza di onde R o S ≥ 20 mm nelle derivazioni degli arti, di onda S ≥ 30 mm in V1, V2, di onda R ≥ 30 mm in V5, V6, della negatività terminale dell'onda P ≥ 1 mm in profondità e ≥ 0.04 secondi in durata in V1. Vengono dati 2 punti alla presenza di sottolivellamento di ST non dovuto alla digitale e di deviazione assiale sinistra $\geq 30^\circ$. Viene assegnato 1 punto alla presenza di sottolivellamento di ST durante terapia con digitale, di durata del QRS ≥ 90 msec e della deflessione intrinsecoide ≥ 50 msec in V5, V6. L'IVS viene considerata probabile se il punteggio è uguale a 4, certa se il punteggio è ≥ 5 .

La sensibilità di queste metodiche è, tuttavia, modesta; va dal 22 al 55%; è invece elevata la specificità, dall'85 al 100%^{33, 35}.

Disturbi di conduzione atrioventricolare

Come è noto, i disturbi di conduzione o blocchi atrioventricolari (AV) sono di tre gradi.

I blocchi AV di II e III grado rappresentano una controindicazione all'uso dei betabloccanti e dei calcioantagonisti benzodiazepinici (diltiazem) e fenilalchinaminici (verapamil).

Sovraccarico ventricolare e ischemia miocardica

L'ECG può evidenziare alterazioni del tratto ST e T. Il sottolivellamento di ST e l'inversione asimmetrica dell'onda T in presenza di IVS sono considerate alterazioni da sovraccarico ventricolare sinistro. Tuttavia, molti pazienti con IVS possono anche avere una cardiopatia ischemica, ma L'ECG non permette di distinguere le alterazioni di ST e T secondarie all'IVS da quelle di una malattia coronarica.

Ecocardiografia

Nel Rapporto Tecnico dell'OMS² l'ecocardiogramma viene incluso tra i test di laboratorio "addizionali", definiti come "semplici test che possono essere utilmente eseguiti qualora ve ne sia la possibilità e si desideri ricavare ulteriori informazioni"².

I dati disponibili in letteratura indicano che l'ecocardiogramma può fornire informazioni prognostiche indipendenti dai livelli di pressione arteriosa³⁶⁻³⁸ e di grande utilità clinica per una più accurata definizione della prognosi nel paziente con ipertensione arteriosa essenziale:

- studi longitudinali di morbilità e mortalità cardiovascolare^{13-19, 39, 40} hanno dimostrato che l'IVS messa in evidenza in un singolo esame ecocardiografico identifica un sottogruppo di soggetti ad elevato rischio di eventi morbosi cardiovascolari, indipendentemente dalle successive modificazioni dell'ipertrofia stessa. In questi studi, il significato prognostico dell'IVS ecocardiografica si è rivelato indipendente da altri importanti indicatori di rischio tra i quali l'età^{13-19, 39, 40}, la pressione arteriosa clinica^{13-19, 39, 40} ed ambulatoria³⁹, ed il grado di stenosi coronarica rilevabile all'esame coronarografico¹⁹;

- non sembra esistere un valore soglia di massa VS, rilevabile ecocardiograficamente, al di sotto del quale il rischio cardiovascolare è basso ed al di sopra del quale questo è elevato. Al contrario, la relazione tra massa VS ed incidenza di futuri eventi cardiovascolari sembra essere di tipo continuo, sia all'interno di valori di massa VS apparentemente normali, che all'interno di valori di massa VS apparentemente elevati^{13-19, 39, 40};

- al momento attuale^{41, 42} esistono quattro studi⁴³⁻⁴⁶, uno dei quali in forma di abstract⁴⁶, che suggeriscono che le modificazioni nel tempo della massa VS ecocardiografica

possono avere valore prognostico. La regressione dell'IVS, evidenziata all'ecocardiogramma, permetterebbe l'identificazione di soggetti a bassa incidenza di eventi cardiovascolari indipendentemente da altri indicatori prognostici, mentre la non regressione o l'incremento dell'IVS potrebbero essere fattori predittivi di una elevata incidenza di eventi cardiovascolari;

- l'analisi ecocardiografica dell'accorciamento centro-parietale del ventricolo sinistro in pazienti ipertesi asintomatici sembra fornire ulteriori elementi aggiuntivi utili ad una stratificazione prognostica^{47, 48};

- al momento attuale non esistono in letteratura indagini longitudinali sul valore prognostico dei parametri di flusso diastolico transmitralico rilevabili mediante ecocardiografia Doppler. Pertanto, tale indagine non è al momento indicata come procedura di routine.

Come utilizzare l'ecocardiogramma

Il contributo che l'ecocardiogramma dà alla quantificazione del rischio è basato essenzialmente sui seguenti elementi:

- calcolo della massa VS ecocardiografica, e possibilmente dell'accorciamento centro-parietale del ventricolo sinistro, nel corso di una singola sessione di esame: due possibili definizioni operative di IVS, giustificate dai risultati di indagini prognostiche, possono essere le seguenti:

massa VS (g) corretta per altezza ($m^{2.7}$):

≥ 51.0 in entrambi i sessi⁴⁹;

massa VS (g) corretta per superficie corporea (m^2):

≥ 125.0 in entrambi i sessi^{16, 18, 39, 44, 45};

- modificazioni della massa VS ecocardiografica nel tempo:

la verifica di regressione dell'IVS o comunque di riduzione della massa VS e, viceversa, di mancata regressione o mancata riduzione si associa ad una prognosi rispettivamente migliore e peggiore⁴³⁻⁴⁶.

Quando utilizzare l'ecocardiogramma

In considerazione dell'importanza prognostica dei risultati dell'esame ecocardiografico, le situazioni cliniche in cui appare desiderabile ricavare ulteriori utili informazioni dall'ecocardiogramma nella gestione del paziente iperteso possono essere le seguenti (Fig. 1):

- giustificato sospetto di IVS nel corso della valutazione del paziente con ipertensione arteriosa lieve;

- necessità di una definizione più accurata del rischio cardiovascolare totale, sulla base dei risultati dell'esame ecocardiografico, nel paziente iperteso già definito ad alto rischio sulla base di altri indicatori prognostici, o resistente al trattamento farmacologico.

1. Giustificato sospetto di IVS nel corso della valutazione del paziente con ipertensione arteriosa lieve. Si tratta di pazienti sottoposti a valutazione diagnostica per ipertensione arteriosa lieve sulla base delle indicazioni OMS^{1, 2}, apparentemente a basso rischio cardiovascolare sulla base della valutazione dei principali indicatori di rischio (assenza di diabete mellito, pregressi eventi cardiovascolari, dislipidemia, fumo di sigaretta, IVS all'ECG, obesità, familiarità per cardiopatia ischemica) e nei quali l'esame clinico non evidenzia elementi che indichino comunque⁵⁰ l'esame ecocardiografico.

In questi pazienti, l'ecocardiogramma è indicato in caso di *giustificato sospetto di IVS*, sulla base dei seguenti reperi clinici o strumentali:

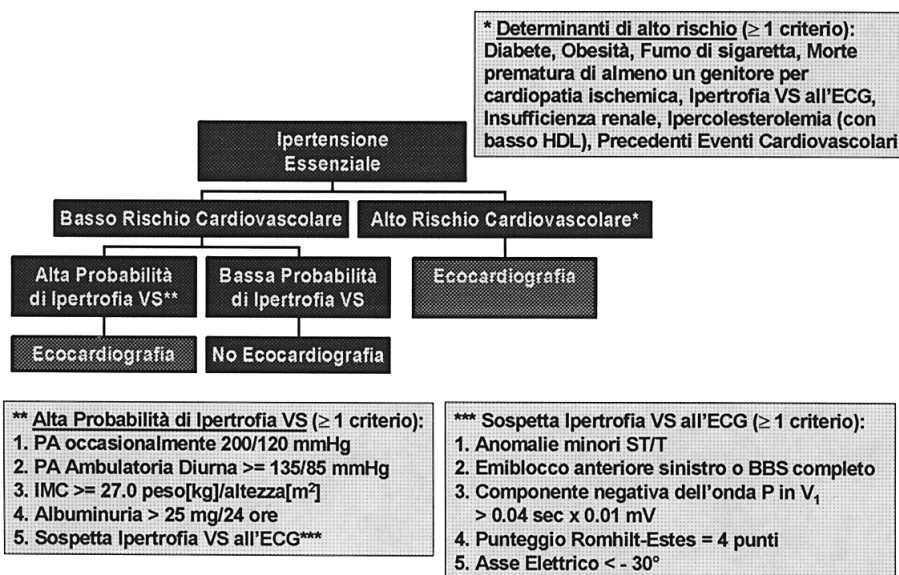


Fig. 1: L'algoritmo illustra le situazioni cliniche in cui appare desiderabile ricavare ulteriori utili informazioni dall'ecocardiogramma nella gestione del paziente iperteso.

- anamnesi indicativa di episodici riscontri di pressione arteriosa sistolica al di sopra di 200 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica al di sopra di 120 mmHg;

- documentazione di pressione ambulatoria abnormemente elevata (valore medio di pressione ambulatoria o automisurata durante le ore diurne ≥ 135 mmHg per la pressione arteriosa sistolica oppure ≥ 85 mmHg per la pressione arteriosa diastolica);

- sovrappeso o obesità (indice di massa superiore a 27.0 kg/m²);

- documentazione di proteinuria macroscopica (> 250 mg/24 ore) oppure di microalbuminuria (25-250 mg/24 ore);

- anomalie elettrocardiografiche non specifiche, ma suggestive, per alterazioni morfo-funzionali del ventricolo sinistro (alterazioni del tratto ST o dell'onda T, negatività terminale dell'onda P di voltaggio ≥ 0.1 mV e durata ≥ 40 msec, deviazione assiale sinistra, emblocco anteriore sinistro, blocco di branca sinistra completo, punteggio di Romhilt-Estes³⁴ tra 1 e 4 punti).

In questi pazienti con ipertensione arteriosa lieve, l'eventuale reperto ecocardiografico di ipertrofia VS andrebbe considerato come predittivo di elevato rischio cardiovascolare, con conseguente indicazione al trattamento farmacologico antiipertensivo indipendentemente dai valori di pressione arteriosa clinica.

2. Necessità di una definizione più accurata del rischio totale cardiovascolare, sulla base dei risultati dell'esame ecocardiografico, nel paziente iperteso già definito ad alto rischio sulla base di altri indicatori prognostici, o resistente al trattamento farmacologico. In considerazione della relazione lineare e continua tra massa VS e rischio di eventi cardiovascolari^{13-19, 39, 40}, nelle seguenti condizioni cliniche l'esame ecocardiografico appare indicato ai fini di una più accurata definizione, sulla base dei valori di massa e funzione contrattile ventricolare sinistra, del rischio di futuri eventi cardiovascolari:

- ipertensione arteriosa lieve e profilo di rischio cardiovascolare elevato sulla base di elementi diversi da quelli forniti dall'ecocardiografia (pregressi eventi cardiovascolari, diabete mellito, dislipidemia, fumo di sigaretta, IVS rilevata all'elettrocardiogramma, obesità, familiarità per cardiopatia ischemica);

- ipertensione arteriosa moderata o severa;

- resistenza al trattamento farmacologico antiipertensivo.

Ripetizione dell'ecocardiogramma

Nei pazienti con ipertensione arteriosa ed IVS documentata all'ecocardiogramma, sempre in assenza di indicazioni che mostrino comunque l'esecuzione dell'esame ecocardiografico⁵⁰, la ripetizione di tale esame diagnostico ad intervalli annuali appare indicata allo scopo di valutare l'entità della regressione dell'ipertrofia in corso di trattamento.

Nei casi in cui non si riscontri regressione dell'IVS ecocardiografica, il controllo dei livelli pressori e dei fattori di rischio cardiovascolare dovrebbe essere effettuato con particolare incisività e controllo periodico dei risultati, in considerazione dell'elevato rischio di complicanze cardiovascolari in questi pazienti.

Diagnosi di coronaropatia nel paziente iperteso

Premesse

La diagnosi di *coronaropatia* (non di "ischemia miocardica") nel paziente iperteso, per i motivi che verranno di seguito esposti, può essere fatta, nella maggior parte dei casi, soltanto mediante l'esecuzione di una coronarografia.

Pertanto l'argomento qui trattato riguarda, in pratica, la scelta dei casi in cui, in presenza di ipertensione arteriosa, è indicata l'esecuzione di una coronarografia.

Non esiste alcuna codificazione in quest'ambito ed il problema è tuttora aperto. Viene proposto un iter diagnostico basato sul consenso tra gli autori di queste linee guida.

Gli aspetti anatomici e fisiopatologici nel paziente iperteso si scostano sensibilmente da quelli tipici che caratterizzano la malattia in assenza di ipertensione⁵¹. In particolare modo, è stato dimostrato che:

1. è elevata la percentuale di pazienti con angina tipica e coronarie normali;

2. la vasomotricità coronarica è alterata, sia per fattori locali che sistemici (disfunzione endoteliale, iperattività del sistema nervoso simpatico);

3. la prevalenza di ischemia silente è alta;

4. sono spesso riscontrabili lesioni anatomiche dei piccoli vasi (microangiopatia)⁵².

L'interazione di questi fattori può condizionare l'esito o complicare l'interpretazione dei vari test per cui il loro valore diagnostico ne viene variamente influenzato.

Test diagnostici

Test da sforzo

È il test più comunemente impiegato per la diagnosi di coronaropatia, tuttavia i risultati possono essere influenzati da vari fattori, come la presenza di blocchi di branca, ritmo indotto da stimolatori elettrici o insufficienza respiratoria.

L'ipertrofia miocardica è stata da tempo identificata come fattore negativo, tale da condizionare risposte falsamente positive, fino al 35% in media. Tuttavia, la comparsa di sottoslivellamento di ST in assenza di lesioni organiche dei grossi vasi non implica necessariamente il concetto di "falsa positività", in quanto tali alterazioni potrebbero essere riferibili comunque a sofferenza sottoendocardica di tipo ischemico.

Monitoraggio elettrocardiografico continuo

L'impiego è giustificato dal fatto che la maggioranza degli episodi ischemici degli ipertesi sono silenti ed occorrono spesso spontaneamente⁵³. Il significato clinico e predittivo del test è tuttavia ancora oggetto di studio, in quanto i dati della letteratura corrente sono piuttosto contrastanti, in termini di sensibilità e specificità della metodica in presenza di IVS e di accuratezza diagnostica di coronaropatia organica.

Ecostress

Le tecniche di imaging ecocardiografico migliorano sensibilmente l'accuratezza diagnostica dell'ECG, e diverse forme di stress vengono ora impiegate routinariamente.

Eco-sforzo

L'accuratezza diagnostica dell'eco-sforzo non sembra essere influenzata dalla presenza di IVS. L'accuratezza si colloca intorno all'85%. Il limite principale è costituito dalle difficoltà tecniche di esecuzione.

Dobutamina

Come per l'eco-sforzo, il test non è influenzato dalla presenza di IVS. Sensibilità e specificità sono elevate (93 e 100%)⁵⁴, tuttavia le esperienze nel paziente iperteso non sono numerose e la sicurezza del test non è stata ancora convalidata. Possibili complicanze includono un'improvvisa ipotensione riflessa, o crisi ipertensive, od infine peggioramento di ostruzioni dinamiche all'efflusso ventricolare.

Dipiridamolo

La sensibilità e specificità del test per la diagnosi di coronaropatia organica sono state ampiamente studiate in diverse popolazioni di pazienti e l'IVS sia di origine ipertensiva che secondaria a cardiomiopatia ipertrofica non influenza la risposta al test (sensibilità e specificità sono sostanzialmente invariate, in media 76 e 92%)⁵⁵. Come per la dobutamina, non vi sono molte esperienze nel paziente iperteso. Il limite principale del test consiste nella sua sensibilità relativamente ridotta, soprattutto in soggetti con malattia monovasale, mentre al contrario, in virtù del suo peculiare meccanismo d'azione, potrebbe rivelarsi particolarmente utile per diagnosticare patologie dei piccoli vasi, in assenza di lesioni dei principali rami coronarici.

Tecniche nucleari

Le metodiche nucleari vengono largamente impiegate per la diagnosi di coronaropatia, ed il loro valore è indiscusso. Mentre la ventricolografia a radionuclidi da sforzo non sembra essere di particolare utilità nel paziente iperteso, l'accuratezza diagnostica del tallio 201 sembra mantenuta⁵⁶. D'altra parte, l'entità della massa miocardica può influire negativamente: in uno studio, l'accuratezza della 82RB-PET con dipiridamolo scendeva dall'86 al 56% in presenza di IVS. In altri studi condotti con tallio o MIBI-SPECT e dipiridamolo o dobutamina, i valori di specificità sono risultati subottimali, intorno al 65%⁵⁷. I potenziali limiti delle tecniche nucleari sono rappresentati dai costi e dalla maggiore complessità di esecuzione.

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 le sue indicazioni 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).

Iter diagnostico

La proposta di un algoritmo diagnostico della coronaropatia nel paziente iperteso è illustrata nella figura 2.

Una prima considerazione riguarda la selezione dei pazienti da sottoporre all'iter diagnostico.

Non è certo che tutti gli ipertesi necessitino di un ecocardiogramma basale e non è allo stesso modo certo che sia opportuno che vengano sottoposti ad un test ergometrico. Anche se la prevalenza di coronaropatia è maggiore negli ipertesi rispetto alla popolazione generale, i costi sarebbero comunque proibitivi e, date le dimensioni epidemiologiche della patologia, i laboratori sarebbero presto saturati. È quindi opportuno limitare l'iter diagnostico a quei pazienti che siano sintomatici per precordialgie di dubbia interpretazione, o che presentino alterazioni elettrocardiografiche basali sospette (variabilità di alterazioni della fase di ripolarizzazione ventricolare).

Un approccio clinico al problema potrebbe essere rappresentato da una iniziale suddivisione tra precordialgie "tipiche" ed "atipiche". In questo caso l'algoritmo diagnostico potrebbe prevedere per pazienti con sintomi "tipici" un iter abbreviato che si concluderebbe comunque con un esame coronarografico, e per i rimanenti una sequenza più o meno variabile di test.

Algoritmo diagnostico della coronaropatia in pazienti ipertesi

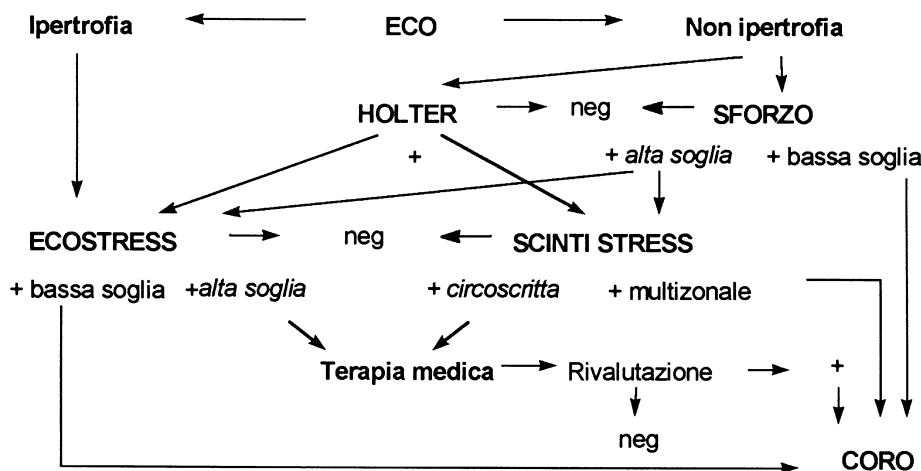


Fig. 2: È illustrato un algoritmo per la diagnosi strumentale della cardiopatia ischemica nel paziente iperteso. L'ecocardiogramma costituisce l'esame di partenza, per determinare la presenza e la severità dell'IVS. In assenza di IVS, vengono impiegate come di consueto le tecniche elettrocardiografiche (test ergometrico, Holter): la scelta dell'uno o dell'altro è basata sulle caratteristiche cliniche del paziente: i due esami sono posti su un piano paritetico, alternativo e non sequenziale (salvo casi particolari). In presenza di IVS, viene proposto direttamente un test di imaging (ecocardiografia da stress), che viene preferito alla scintigrafia da stress per ragioni di economicità e praticità. Anche questi test sono posti su di un piano paritetico e non sequenziale (salvo casi particolari). La coronarografia viene eseguita immediatamente in caso di positività multipla od a bassa soglia, mentre viene differita dopo rivalutazione con terapia medica piena, considerate le peculiarità fisiopatologiche del circolo coronarico nell'ipertensione arteriosa. Il principio fondamentale al quale l'algoritmo è ispirato è quello di ridurre al minimo gli esami, ponendo, per quanto possibile, sullo stesso piano i test con criteri diagnostici simili.

Un secondo tipo di approccio prevede invece di distinguere i pazienti ipertesi sintomatici per precordialgie tra coloro che mostrano o non mostrano IVS ad un ecocardiogramma basale. Questa seconda possibilità avrebbe il vantaggio di obiettivare il reperto dell'IVS, di non tenere conto dell'ampia soggettività interpretativa del dolore toracico e di abbreviare comunque l'iter diagnostico se la risposta ad uno dei test risulta francamente positiva.

Scelta del test di primo impiego

Il test ergometrico potrebbe essere preso in esame per una serie di considerazioni a favore: 1) basso costo; 2) facilità di esecuzione; 3) un test negativo esclude con ottima probabilità una significativa cardiopatia coronarica. D'altra parte vi sono consistenti argomentazioni a sfavore: 1) il numero di test positivo è troppo alto (37% in una popolazione generale di ipertesi⁵⁸), ma potrebbe essere ancora maggiore se si considerassero solo gli ipertesi con precordialgie; 2) l'interpretazione dei test positivi è dubbia, soprattutto in presenza di IVS. Queste ultime considerazioni rendono inevitabile l'esecuzione di un secondo esame incruento con imaging (ecostress o scintigrafia da stress) e quindi, se positivi, di una coronarografia.

Nell'algoritmo proposto, se viene documentata IVS al-

l'eco basale, viene indicato direttamente un ecostress. In questo caso, il ruolo del test da sforzo, seppur ridimensionato, viene mantenuto nel paziente senza IVS. Nel sottogruppo di pazienti con IVS, l'ecostress può diventare l'esame di prima scelta, rispetto all'ECG da sforzo, in base a diverse considerazioni: 1) l'imaging migliora sensibilità e specificità; 2) le alterazioni ECG vengono correlate con la cinetica ventricolare sinistra; 3) in caso di IVS asimmetrica, è possibile valutare il comportamento di eventuali ostruzioni dinamiche. La scintigrafia da stress viene proposta come esame di seconda scelta sia per la complessità di esecuzione che per i maggiori costi.

Terapia del paziente iperteso con patologia cardiaca

Il trattamento antiipertensivo rappresenta un mezzo estremamente efficace nella prevenzione della patologia cardiaca, perché sia nell'iperteso di mezza età, sia nell'iperteso anziano, sia nel paziente con ipertensione sistolica isolata la riduzione farmacologica dei valori pressori si associa ad una riduzione significativa (15-20%) delle complicanze cliniche inerenti la cardiopatia ischemica, ad una riduzione di oltre il 50% del rischio di scompenso cardiaco e ad una regressione dell'IVS.

L'obiettivo è in questo caso la riduzione della pressione arteriosa a valori di diastolica < 90 mmHg e sistolica < 140 mmHg⁵⁹ nell'individuo di mezza età e possibilmente anche nell'anziano, ottenute secondo le modalità terapeutiche (terapia non farmacologica, monoterapia con diuretici, beta-bloccanti, ACE-inibitori, calcioantagonisti o alfa-bloccanti o terapie di combinazione) segnalate nelle linee guida di riferimento¹⁻³. A ciò si potrebbe aggiungere l'impiego degli antagonisti dell'angiotensina II, se l'esperienza clinica e gli studi in corso dovessero confermare i dati già ottenuti su efficacia terapeutica, ottimo profilo di tollerabilità e protezione cardiovascolare sul paziente con scompenso cardiaco (Studio ELITE).

Il trattamento antiipertensivo è assolutamente necessario anche nel paziente iperteso che già presenti un quadro clinico di patologia cardiaca^{60, 61} nel quale l'elevato rischio assoluto iniziale può rendere i benefici della terapia quantitativamente ancora più evidenti. A seconda delle varie forme nelle quali la cardiopatia ipertensiva si manifesta i trattamenti raccomandati sono quelli di seguito riportati, considerando che in presenza di danno d'organo, sia cardiaco che vascolare periferico, la riduzione della pressione deve essere ottenuta in modo graduale allo scopo di evitare fenomeni di ipoperfusione che sono, in queste circostanze, facilitati dalla alterata autoregolazione del flusso sanguigno.

Iperensione arteriosa con IVS, diagnosticata elettrocardiograficamente e/o ecocardiograficamente

L'evidenza scientifica derivata sia da studi prospettici che da metanalisi dei dati disponibili suggerisce che una regressione dell'IVS (che sembra associarsi ad una riduzione del rischio cardiovascolare elevato determinato dall'ipertrofia stessa) si ottenga più efficacemente e rapidamente con l'impiego di ACE-inibitori e calcioantagonisti rispetto all'impiego di diuretici e beta-bloccanti. La terapia va dunque preferibilmente iniziata o con un ACE-inibitore o con un calcioantagonista, passando ad una terapia di associazione (preferibilmente tra queste categorie di farmaci) in caso di risposta antiipertensiva incompleta. Va tenuto presente che una efficace riduzione della pressione arteriosa è comunque di fondamentale importanza perché la regressione dell'ipertrofia è in linea di massima correlata con la riduzione pressoria. È anche importante garantire una riduzione di valori pressori medi delle 24 ore perché per la regressione dell'IVS il controllo della pressione ambulatoria è più efficace di quello limitato alla pressione clinica (Studio SAMPLE).

Iperensione arteriosa e cardiopatia ischemica

Esistono molte evidenze scientifiche che indicano come modificazioni favorevoli dello stile di vita e dei fattori di ri-

schio siano in grado di ridurre il rischio coronarico e di esercitare un sia pur piccolo effetto antiipertensivo. Il trattamento dell'iperteso con cardiopatia ischemica dovrà quindi sempre considerare l'approccio non farmacologico che può ridurre la pressione arteriosa (la riduzione potendo essere mantenuta nel tempo) e/o ridurre la necessità di impiego di farmaci antiipertensivi^{60, 61}.

Di fondamentale importanza è comunque il trattamento farmacologico perché una metanalisi⁵⁹, condotta su studi randomizzati e controllati in pazienti ipertesi trattati farmacologicamente, ha messo in evidenza che:

- un trattamento farmacologico della durata media di 5 anni che determini una riduzione della pressione arteriosa diastolica di 5-6 mmHg è in grado di ridurre il rischio di ictus cerebrale del 42%, e quello coronarico del 14-16%, sia per gli eventi fatali che per quelli non fatali;

- il trattamento farmacologico è efficace nel ridurre il rischio coronarico anche nei soggetti anziani con ipertensione sistolica isolata^{62, 63};

- ciò è valido anche per soggetti di età superiore ai 70 anni⁶⁴.

Il trattamento antiipertensivo non farmacologico⁶⁵ e farmacologico andrà adottato sia nel campo della prevenzione primaria (individui asintomatici ad alto rischio coronarico) sia nel campo della prevenzione secondaria (pazienti con cardiopatia ischemica clinicamente manifesta).

Iperensione arteriosa e angina pectoris

Ferma restando l'importanza di una riduzione della pressione arteriosa (da raggiungere con gradualità ad evitare fenomeni di ipoperfusione coronarica) i farmaci da impiegare preferenzialmente sono i beta-bloccanti e i calcioantagonisti in monoterapia o in terapia di associazione. Da evitare l'impiego in associazione di beta-bloccanti con verapamil o diltiazem per possibili disturbi della genesi e della conduzione dello stimolo.

I betabloccanti di prima generazione vanno anche evitati in presenza di concomitante arteriopatia obliterante degli arti, nel qual caso i farmaci di scelta sono gli ACE-inibitori, i calcioantagonisti e/o gli alfa-bloccanti.

Iperensione arteriosa e infarto miocardico

Nella fase post-infartuale una pressione arteriosa elevata deve essere ridotta (perché prognosticamente sfavorevole) anche in questo caso con gradualità. I farmaci di elezione sono i beta-bloccanti e gli ACE-inibitori (questi ultimi in particolare se è presente disfunzione ventricolare) per le dimostrazioni fornite in studi di prevenzione secondaria in cui la loro somministrazione si associa ad una ridotta incidenza di reinfarto e morte. I calcioantagonisti diidropiridinici sono

in linea di massima da evitare a meno che non siano necessari per il controllo di una angina post-infartuale. Possono invece essere impiegati il verapamil e il diltiazem per l'evidenza di un effetto cardioprotettore secondario, evitando l'associazione con i beta-bloccanti. Vanno invece evitati sia nel post-infarto che nell'angina farmaci antiipertensivi che determinano un incremento di frequenza cardiaca.

È stato recentemente dimostrato un effetto favorevole dell'acido acetilsalicilico a piccole dosi (75 mg/die) capace di determinare una riduzione dell'incidenza di IMA fino al 36% in pazienti ipertesi ben trattati (PAS 130-140 mmHg e PAD 80-85 mmHg)⁶⁶.

Ipertensione arteriosa e aritmie

I farmaci beta-bloccanti possono essere utili nel trattamento delle extrasistoli ventricolari in alcuni pazienti ipertesi, soprattutto nel post-infarto. Tra i farmaci beta-bloccanti il sotalolo possiede uno specifico effetto antiaritmico. Gli altri farmaci antiipertensivi non hanno un effetto diretto sulle aritmie ventricolari. Tali farmaci possono però facilitare il controllo terapeutico di questa condizione attraverso la regressione dell'IVS (che è aritmogena) e del post-carico. L'indicazione alla terapia antiaritmica specifica è comunque indipendente dalla presenza o assenza di IVS. Si raccomanda di porre particolare attenzione quando sono somministrati diuretici ad evitare il potenziale effetto aritmogeno della ipopotassiemia. Nei pazienti ipertesi con tachiaritmia sopraventricolare può essere utile l'impiego di beta-bloccanti o di verapamil e anche diltiazem.

Ipertensione arteriosa e scompenso cardiaco

Una riduzione della pressione arteriosa è efficace nel controllo dei sintomi e dell'evoluzione dello scompenso cardiaco, attraverso una riduzione del post-carico. I farmaci più indicati sono i diuretici e gli ACE-inibitori, in linea, per questi ultimi, anche con il loro effetto favorevole sulla sopravvivenza. Promettente è anche l'impiego dei beta-bloccanti, sia classici che associati a vasodilatazione, che non può peraltro ancora oggi essere raccomandato come trattamento ambulatoriale.

Trial clinici in corso

Gli studi clinici controllati costituiscono un mezzo attendibile, anche se non l'unico, per verificare l'efficacia della terapia antiipertensiva. Essi hanno dimostrato che la riduzione dei valori pressori si associa ad una chiara diminuzione non solo del rischio di ictus cerebrale ma anche delle manifestazioni cliniche correlate alla cardiopatia ischemica e, in misura spiccata, dello scompenso cardiaco. Anche se di gran-

dissima importanza clinica, tale riduzione non sembra peraltro avere ancora raggiunto completamente, dal punto di vista quantitativo, dell'obiettivo desiderato. Inoltre, i dati disponibili non includono in modo conclusivo alcune fasce di età, gli ipertesi con diabete e altri fattori di rischio concomitanti e quelli nei quali il trattamento si basa su farmaci più nuovi rispetto ai tradizionali diuretici e beta-bloccanti.

Alcuni di questi trial sono stati completati di recente ed i loro risultati documentano il beneficio della terapia antiipertensiva basata su calcioantagonisti⁶³.

Numerosi studi clinici controllati sono attualmente in corso, alcuni dei quali specificamente dedicati agli effetti della terapia antiipertensiva con diverse classi di farmaci sulla cardiopatia ischemica^{66, 67}; ad essi un notevole contributo viene dato da esperti ipertensivologi italiani.

Gli studi coinvolgono in totale un grande numero di pazienti, così da avere sufficiente potenza statistica da poter stabilire la possibile esistenza di differenze fra diversi trattamenti sull'incidenza di eventi cardiovascolari. Molti di essi termineranno nell'arco di due anni, ed i rimanenti entro i prossimi 4-5 anni. Gli obiettivi che si sono proposti, e pertanto i principali problemi clinici ai quali cercheranno di fornire una risposta, sono i seguenti:

- protezione conferita dai "nuovi" farmaci antiipertensivi (ACE-inibitori, calcioantagonisti, antagonisti dei recettori per l'angiotensina II);
- beneficio del trattamento dopo ictus;
- quanto deve essere ridotta la pressione arteriosa (i dati del recente studio HOT - Hypertension Optimal Treatment - suggeriscono che il maggiore beneficio in termini di riduzione della incidenza di eventi cardiovascolari si ottenga raggiungendo con la terapia valori di pressione arteriosa sistolica fra i 130 ed i 140 mmHg e di pressione arteriosa diastolica fra 80 e 85 mmHg);
- efficacia nella riduzione del danno strutturale cardiovascolare e relativo significato clinico-prognostico;
- protezione della terapia antiipertensiva in associazione con ipolipemizzanti o antiaggreganti piastrinici;
- efficacia della terapia antiipertensiva in particolari sottogruppi di pazienti (diabetici, nefropatici⁶⁸, molto anziani);
- monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa come guida al trattamento.

Costo-beneficio della terapia antiipertensiva

I costi della terapia antiipertensiva sono notevoli perché 1) la terapia non farmacologica (da adottare in tutti i casi) non è priva di corrispettivo economico a volte non irrilevante⁶⁶⁻⁶⁹; 2) un efficace controllo pressorio richiede comunque nella maggioranza dei casi la somministrazione di uno o più farmaci; 3) le misure terapeutiche adottate vanno impiegate a tempo indefinito; e 4) a ciò si aggiunge il costo delle periodiche visite mediche, più costi indiretti qua-

li, tra gli altri, a) gli esami di laboratorio necessari a valutare l'insorgenza di inconvenienti legati ad alcune categorie di farmaci; b) il trasporto e la perdita di tempo-lavoro nella popolazione in attività produttiva⁶⁶.

A fronte di tutto questo i benefici della terapia antiipertensiva sono però elevati come dimostrato dalla spiccata riduzione 1) della mortalità cardiovascolare (e quindi ad elevato numero di ospedalizzazioni ed esami clinici e strumentali ad alto costo); 2) della morbidità cardiovascolare; e 3) di complicanze ad alto grado di invalidità quali lo scompenso cardiaco, l'ictus, la cardiopatia ischemica e l'insufficienza renale, tutte risultate, nell'ambito di numerosi studi di intervento con disegno sperimentale controllato, assai minori nell'iperteso trattato rispetto al non o meno trattato^{69,70}. È anzi ritenuto probabile che tali benefici possano essere nella realtà clinica ancora superiori a quelli dimostrati negli studi di intervento sia perché in questi studi un elevato numero di pazienti inclusi ed analizzati come appartenenti al gruppo di controllo era in effetti in terapia; sia perché un elevato numero di pazienti nel gruppo di controllo (e quindi presumibilmente anche in quello trattato) mostrava una spontanea normalizzazione della pressione, non avendo quindi verosimilmente ricavato un beneficio dall'intervento terapeutico; sia infine perché la durata relativamente limitata degli studi di intervento (in genere 3-5 anni) ha impedito di determinare i benefici a lungo termine della terapia⁶⁹, benefici di recente quantificati su ipertesi trattati per tre decenni dallo studio osservazionale di Framingham, come una riduzione del 60% della mortalità cardiovascolare e del 31% della mortalità globale⁷⁰.

Il beneficio della terapia antiipertensiva è dunque estremamente elevato e ad esso è probabilmente in buona parte dovuto il declino di ictus e infarto miocardico osservato negli ultimi decenni nelle popolazioni occidentali. A tale elevato beneficio si accompagna un rapporto costo-beneficio favorevole come suggerito anche dal calcolo basato su dati attuariali⁷¹ che è stato considerato nell'ambito delle recenti linee guida americane⁷².

Tale calcolo ha preso come riferimento i risultati ottenuti in un'era precedente l'introduzione della terapia antiipertensiva sulla riduzione delle aspettative di vita legate alla presenza di valori pressori elevati⁷³, avanzando la cauta previsione che solo la metà di tale riduzione possa essere "restituita" da una terapia antiipertensiva efficace. A fronte di una previsione di una spesa comparativa della terapia farmacologica degli accertamenti clinici e altre voci più indirette lungo tutto l'arco di vita del paziente, il costo per anno di vita restituito è stato calcolato essere di circa 4 milioni di lire per una terapia iniziata in un paziente maschio di 35 anni di età, con una ipertensione lieve o moderata, la cifra risultando modestamente superiore nel paziente tren-

TABELLA I - Costo della terapia antiipertensiva per anno addizionale di vita guadagnato, calcolato sulla base dei dati attuariali di aspettativa di vita

Età	Sesso	Pressione (mmHg)	Aspettativa di vita normale (anni)	Riduzione di vita	Costo terapia (milioni di lire)	Beneficio previsto (anni di vita)	Costo per anno di vita guadagnata (milioni di lire)
45	M	150/100	32	11.5	32.400	11.5 (a)	2.800
					27.900	6.9 (b)	4.000
45	F	150/100	37	8.5	37.620	8.5 (a)	4.400
					34.380	5.3 (b)	6.500
45	M	140/95	32	6	32.400	6.0 (a)	5.400
					30.060	3.6 (b)	8.350
45	F	140/95	37	5	37.620	5.0 (a)	7.500
					35.640	3.1 (b)	11.500
55	M	150/100	23.5	6	23.940	6.0 (a)	4.000
					21.420	3.6 (b)	6.000
55	F	150/100	27.5	4	27.900	4.0 (a)	7.000
					26.460	2.5 (b)	10.600
55	M	140/95	23.5	4	23.940	4.0 (a)	6.000
					22.320	2.4 (b)	9.300
55	F	140/95	27.5	3	27.900	3.0 (a)	9.300
					27.900	1.9 (b)	14.600

a = previsione di recupero intero degli anni di vita persi; b = previsione di recupero a metà degli anni di vita persi.

tacinquenne di sesso femminile. In entrambi i sessi il costo per anno di vita "restituito" è stato inoltre calcolato crescere progressivamente con l'avanzare dell'età (perché alla riduzione della durata della spesa terapeutica fa riscontro una più evidente riduzione degli anni di vita "restituiti") pur rimanendo entro limiti assai contenuti, tant'è che in un paziente cinquantacinquenne di sesso maschile o femminile esso risulta consistere in poco più di 9 milioni e 14 milioni di lire, rispettivamente. Il calcolo del costo beneficio della terapia antiipertensiva basato sui dati attuariali è riportato per diverse età e sessi nella tabella I.

Trattare l'ipertensione è quindi non solo obbligatorio sulla base dell'evidenza clinico-scientifica, ma anche vantaggioso in termini economici. Pur con possibili aggiustamenti il trattamento va proseguito per l'intera durata della vita perché, se la diagnosi di ipertensione è posta in modo corretto, alla sospensione della terapia fa rapidamente seguito un incremento della pressione⁷⁴. Vanno trattati in modo ugualmente efficace i pazienti ipertesi più giovani, perché in questi ultimi il beneficio si manifesta non attraverso una riduzione del numero di eventi a breve termine, ma come una prevenzione della progressione del danno d'organo che emerge come patologia clinica molti anni dopo⁷⁵⁻⁷⁹.

Bibliografia

1. GUIDELINES SUB-COMMITTEE 1993:
Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting.
J Hypertens 1993; 11: 905-918.
2. WHO EXPERT COMMITTEE:
Hypertension Control. WHO Technical Report Series 862.
World Health Organization, Geneva, 1997.
3. *Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'ipertensione arteriosa a cura del Consiglio Direttivo della Società Italiana dell'ipertensione Arteriosa.*
Ipertensione e Prevenzione Cardiovascolare 1997; 2: 59-67.
4. MENOTTI A, SECCARECCIA F, LANTI MP AND THE RIFLE PROJECT RESEARCH GROUP:
Mean levels and distribution of some cardiovascular risk factors in Italy in the 1970's and the 1980's. The Italian RIFLE Pooling Project. Risk Factors and Life Expectancy.
G Ital Cardiol 1995; 25: 1539-1572.
5. WILSON PWF, KANNEL WB:
Hypertension, other risk factors, and the risk of cardiovascular disease. In: LARAGH JH, BRENNER BM (eds): *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management, 2nd edition.*
New York, Raven Press, 1995; 99-114.
6. NEATON JD, ET AL:
Impact of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular mortality. In: LARAGH JH, BRENNER BM (eds): *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management, 2nd edition.*
New York, Raven Press, 1995; 127-144.
7. SCHELER S MOTZ W, STRAUER BE:
Mechanism of angina pectoris in patients with systemic hypertension and normal epicardial arteries by arteriogram.
Am J Cardiol 1994; 73: 478-482.
8. WEBER KT, SUN Y, GUARDA E:
Structural remodelling in hypertensive heart disease: role of hormones.
Hypertension 1994; 23 (Part 2): 869-877.
9. PAULETTO P, SARZANI R, RAPPELLI A, PESSINA A, SARTORI S:
Vascular smooth muscle cell differentiation and growth response in hypertension. In: LARAGH JH, BRENNER BM (eds): *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management, 2nd edition.*
New York, Raven Press, 1995; 99-114.
10. VOGT M, MOTZ W, SCHWARTZKOPFF B, STRAUER BE:
Coronary microangiopathy and cardiac hypertrophy.
Eur Heart J 1990; 11 (Suppl B): 133-138.
11. DEVEREUX RB:
Hypertensive cardiac hypertrophy: pathophysiology and clinic characteristics. In: LARAGH JH, BRENNER (eds): *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management, 2nd edition.*
New York, Raven Press 1995.
12. GANAU A, DEVEREUX RB, ROMAN MJ, ET AL:
Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension.
J Am Coll Cardiol 1992; 12: 1550-1558.
13. ISLES CG, WALKER LM, BEEVERS GD, ET AL:
Mortality in the Glasgow blood pressure clinic.
J Hypertens 1987; 4: 141-156.
14. KANNEL WB, ABBOTT RD:
A prognostic comparison of asymptomatic left ventricular hypertrophy and unrecognized myocardial infarction: The Framingham Study.
Am Heart J 1986; 111: 391-397.
15. SULLIVAN JM, VANDER-ZWAAG RV, EL-ZEKY F, ROMANATHAN KB, MIRVIS DM:
Left ventricular hypertrophy: effect on survival.
J Am Coll Cardiol 1993; 22: 508-513.
16. CASALE PN, DEVEREUX RB, MILNER M, ET AL:
Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men.
Ann Intern Med 1986; 105: 173-178.
17. 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: 1561-1566.
18. KOREN MJ, DEVEREUX RB, CASALE PN, SAVAGE DD, LARAGH JH:
Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension.
Ann Intern Med 1991; 114: 345-352.
19. LIAO Y, COOPER RS, MCGEE DL, MENSAH GA, GHALI JK:
The relative effects of left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, and ventricular dysfunction on survival among black adults.
JAMA 1995; 273: 1592-1597.
20. LUISIANI L, VISONA A, PAGNAN A:
Noninvasive study of arterial hypertension and carotid atherosclerosis.
Stroke 1990; 21: 410-414.
21. SCHMID-SCHONBEIN H, PERKTOLD K:
Physical factors in the pathogenesis of atheroma formation.
In: KAPLAN L (ed): *Brain ischemia.*
Berlin, Springer-Verlag, 1995; 185-213.
22. NOVO S, PERNICE C, BARBAGALLO CM, TANTILLO R, CARUSO R, LONGO B:
Influence of risk factors and aging on asymptomatic carotid lesions. In: NICOLAIDES AN, NOVO S (eds): *Advances in vascular pathology 1997.*
Amsterdam, Elsevier, Excerpta Medica, 1997; 33-43.
23. SUURKULA M, AGEWALL S, FAGERBERG B, WENDELHAG I, WIDGREN B, WIKSTRAND J, ON BEHALF OF THE RISK INTERVENTION STUDY (RIS) GROUP:
Ultrasound evaluation of atherosclerotic manifestations in the carotid artery in high-risk hypertensive.
Arterioscler Thromb 1994; 14: 1297-1304.
24. BALDASSARRE D, WERBA JP, TREMOLI E, POLI A, PAZZUCCONI F, SIRTORI CR:
Common carotid intima-media thickness measurement. A method to improve accuracy and precision.
Stroke 1994; 25: 1588-1592.
25. GARIEPY J, LEVENSON J, HEUDES D, SIMON A, AND THE GROUPE DE PREVENTION CARDIOVASCULAIRE EN MEDICINE DU TRAVAIL:
Evidence for in vivo carotid and femoral wall thickening in human hypertension.
Hypertension 1993; 22: 111-118.
26. MUIESAN ML, PASINI GF, SALVETTI M, ET AL:
Cardiac and vascular structural changes. Prevalence and rela-

- tion to ambulatory blood pressure in a middle-aged general population in Northern Italy: The Vobarno Study. *Hypertension* 1996; 27: 1046-1052.
27. ARONOW WS, AHN C:
Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women 62 years of age.
Am J Cardiol 1994; 74: 64-75.
 28. BURKE GL, EVANS GW, RILEY WA, ET AL:
Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) study.
Stroke 1995; 26: 386-391.
 29. NOVO S, AVELLONE G, DI GARBO V, ET AL:
Prevalence of risk factors in patients with peripheral arterial disease: a clinical and epidemiological evaluation.
Int Angiol 1992; 11: 218-229.
 30. COLLIN J:
Aortic aneurysm and dissection in the aorta. In: SALMASI AM, STRANO A (eds): *Angiology in practice.* Dordrecht, Boston and London, Kluwer Academic Publishers, 1996; 209-218.
 31. SOKOLOW M, LYON TP:
The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads.
Am Heart J 1949; 37: 161.
 32. CASALE PN, DEVEREUX RB, KLGFIELD P, ET AL:
Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria.
J Am Coll Cardiol 1985; 6: 572.
 33. SCHILLACI G, VERDECCHIA P, BORGIONI C, ET AL:
Improved electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy.
Am J Cardiol 1994; 74: 714-719.
 34. ROMHILT DW, ESTES EH JR:
A point score system for the electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy.
Am Heart J 1968; 75: 752.
 35. 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: 383-390.
 36. PALATINI P, MORMINO P, DI MARCO A, ET AL:
Ambulatory blood pressure versus casual blood pressure for the evaluation of target organ damage in hypertension: complications of hypertension.
J Hypertens 1985; 3 (Suppl 3): 425-427.
 37. MANCIA G, GAMBA PL, OMBONI S, ET AL:
Ambulatory blood pressure monitoring.
J Hypertens 1996; 14 (Suppl 2): 61-68.
 38. MANCIA G:
Presidential lecture: Ambulatory blood pressure monitoring: research and clinical applications.
J Hypertens 1990; 8 (Suppl 7): 1-13.
 39. VERDECCHIA P, PORCELLATI C, SCHILLACI G, ET AL:
Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension.
Hypertension 1994; 24: 793-801.
 40. VERDECCHIA P, SCHILLACI G, BORGIONI C, ET AL:
Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive subjects with normal left ventricular mass.
J Am Coll Cardiol 1995; 25: 871-878.
 41. AGABITI-ROSEI E, MUIESAN ML:
Left ventricular hypertrophy. How to influence such an important risk factor?
J Hypertens 1998; 16 (Suppl 1): 53-58.
 42. DEVEREUX RB, AGABITI-ROSEI E, DAHLOF B, ET AL:
Regression of left ventricular hypertrophy as a surrogate end-point for morbid events in hypertension treatment trials.
J Hypertens 1996; 14 (Suppl 2): 95-102.
 43. YURENEV AP, DYAKONOVA HG, NOVIKOV ID, VITOLS A, PAHL L, HAYNEMANN G:
Management of essential hypertension in patients with different degrees of left ventricular hypertrophy: multicenter trial.
Am J Hypertens 1993; 5 (part 2): 182S-189S.
 44. 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: 1091-1095.
 45. VERDECCHIA P, SCHILLACI G, BORGIONI C, ET AL:
Prognostic value of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension.
Circulation 1998; 97: 48-54.
 46. KOREN MJ, ULIN RJ, LARAGH JH, DEVEREUX RB:
Reduction of left ventricular mass during treatment of essential hypertension is associated with improved prognosis (abstract).
Am J Hypertens 1991; 4: 1A.
 47. DE SIMONE G, DEVEREUX RB, KOREN M, MENSAH GA, CASALE PN, LARAGH JH:
Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension.
Circulation 1996; 93: 259-265.
 48. MUIESAN ML, SALVETTI M, RIZZONI D, MONTDURO C, CASTELLANO M, AGABITI-ROSEI E:
Persistence of left ventricular hypertrophy is a stronger indicator of cardiovascular events than baseline left ventricular mass or systolic performance: ten years follow-up.
J Hypertens 1996; 14 (Suppl 5): 43-49.
 49. DE SIMONE G, DEVEREUX RB, DANIELS SR, KOREN MJ, MEYER RA, LARAGH JH:
Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk.
J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1056-1062.
 50. Committee on Clinical Application of Echocardiography. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.
Circulation 1997; 95: 1686-1744.
 51. STRAUER BE, MOTZ W, SCHWARTZKOPFF B, VESTER E, LESCHKE M, SCHELER S:
The heart in hypertension.
In: SWALES JD (ed): *Textbook of hypertension.*

- Boston, Blackwell Scientific publications, 1994; Cpt 38.
52. TOMANEK RJ:
Response of the coronary vasculature to myocardial hypertrophy.
J Am Coll Cardiol 1990; 15: 528-533.
 53. NOVO S, BARBAGALLO M, ABRIGNANI MG, ET AL:
Increased prevalence of cardiac arrhythmias and transient episodes of myocardial ischemia in hypertensives with left ventricular hypertrophy but without clinical history of coronary artery disease.
Am J Hypertens 1997; 10: 843-851.
 54. SENIOR R, BASU S, HANDLER C, RAFTERY EB, LAHIRI A:
Diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography for detection of coronary artery disease in hypertensive patients.
Eur Heart J 1996; 17: 289-295.
 55. PICANO E, LUCARINI AR, LATTANZI F, ET AL:
Dipyridamole echocardiography in essential hypertensive patients with chest pain.
Hypertension 1988; 12: 238-243.
 56. 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: 465-472.
 57. 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: 71-75.
 58. 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: 1598-1606.
 59. MACMAHON S, PETO R, CUTLER J, ET AL:
Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias.
Lancet 1990; 335: 765-774.
 60. AGABITI-ROSEI E, MUESAN ML, RIZZONI D:
Cardiovascular structural alterations in hypertension. Effect of treatment.
Clin Exper Hypertension 1996; 18: 513-544.
 61. VIRDIS A, GHIADONI L, LUCARINI A, DI LEGGE V, TADDEI S, SALVETTI A:
Presence of cardiovascular structural changes in essential hypertensive patients with coronary microvascular disease and effect of long-term treatment.
Am J Hypertens 1996; 9: 361-369.
 62. SHEP COOPERATIVE RESEARCH GROUP:
Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in Elderly Program (SHEP).
JAMA 1991; 265: 3255-3264.
 63. STAESSEN J, FAGARD R, THUJS L, ET AL FOR THE SYSTOLIC HYPERTENSION IN THE EUROPE (SYST-EUR) TRIAL INVESTIGATORS:
Randomised comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension.
Lancet 1997; 350: 757-764.
 64. AMERY A, BIRKENHAGER W, RIXKO P, ET AL:
Mortality and morbidity results from the European Working Party on high blood pressure in the elderly trial.
Lancet 1985; 1: 1349-1354.
 65. BEILIN LJ, PUDDNEY IB, BURKE V:
Behavior modifications for treatment of hypertensive disease. In: LARAGH JH, BRENNER BM (eds): *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. New York, Raven Press, 1993; 2599-2619.
 66. HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS G, ET AL FOR THE HOT STUDY GROUP:
Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial.
Lancet 1998; 351: 1755-1762.
 67. MANCIA G, GRASSI G:
Considerations on current and future trials in hypertension.
Blood Pressure 1996; 5: 327-332.
 68. RODICIO JL:
Does antihypertensive therapy protect the kidney in essential hypertension?
J Hypertens 1996; 14 (Suppl 2): 69-76.
 69. MANCIA G, STELLA ML, POZZI M, GRASSI G:
Treatment of hypertension: general aspects.
J Cardiovasc Pharmacol 1996; 28 (Suppl 4): 23-28.
 70. SYTKOWSKI PA, D'AGOSTINO RB, BELANGER AJ, KANNEL WB:
Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990.
Circulation 1996; 93: 697-703.
 71. ZANCHETTI A, MANCIA G:
Editor's corner: benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach.
J Hypertens 1996; 14: 809-811.
 72. JOINT NATIONAL COMMITTEE ON DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE:
The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). National Institute of Health, NIH publication No. 98-4080, 1997; 1-70.
 73. METROPOLITAN LIFE INSURANCE COMPANY:
Blood pressure: insurance experience and its implications. New York, Metropolitan Life Insurance Company, 1961.
 74. MANCIA G, AGABITI-ROSEI E, BENEMIO C, ET AL:
Importance of treatment-induced reduction of ambulatory blood pressure for regression of left ventricular hypertrophy in hypertension: the SAMPLE study.
Circulation 1997; 95: 1464-1470.
 75. ZANCHETTI A:
Antiatherosclerotic effects of antihypertensive drugs: recent evidence and ongoing trials.
Clin Exp Hypertens 1996; 18: 489-499.
 76. MANCIA G, VAN ZWIETEN PA:
How safe are calcium antagonists in hypertension and coronary artery disease?
J Hypertens 1996; 14: 13-17.

77. MOSER M, HEBERT PR:

Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials.
J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1214-1218.

78. SEVER PS, MACKAY JA:

The hypertension trials.

J Hypertens 1996; 14 (Suppl 2): 29-34.

79. SALVETTI A, VIRDIS A, GHIADONI L:

Gli studi di intervento nell'ipertensione arteriosa.
Cardiologia 1996; 41 (Suppl 4): 363-368.

Appendice

Aspetti tecnici

Studio delle arterie carotidi con eco-Doppler ad alta risoluzione

L'ultrasonografia bidimensionale ad alta risoluzione real-time è una tecnica non invasiva che consente di visualizzare sia il lume che le pareti di un'arteria. Attraverso l'uso di questa tecnica è possibile visualizzare nella parete arteriosa due linee ecogeniche separate da uno spazio relativamente anecogeno¹. Le due linee sono generate dall'interfaccia sangue-intima e intima-avventizia e la distanza fra le due linee identifica un complesso definito spessore intima-media, che oggi è dimostrato essere spia di una iniziale aterosclerosi delle carotidi e possibilmente anche delle coronarie^{2,3}.

La scansione deve essere attuata con un apparecchio ad alta risoluzione, adoperando una sonda lineare che genera una banda di ultrasuoni con frequenza di 7.5/8 MHz e rilevando lo spessore intima-media nell'arteria carotide comune a livello del bulbo⁴, oppure prendendo due rilevazioni, rispettivamente a livello della parte prossimale e distale della carotide comune e considerando il massimo ispessimento intima-media⁵ o la media degli ispessimenti rilevati⁶ e analizzando le immagini in modo manuale⁷ o con l'ausilio di un sistema computerizzato^{8,9}. È buona norma tecnica eseguire le proiezioni anteriore, laterale e postero-laterale durante la scansione longitudinale delle arterie carotidi comuni destra e sinistra⁹.

Ecocardiogramma

In generale, dovrebbero essere seguite le raccomandazioni dell'American Society of Echocardiography¹⁰ nell'ambito di un "limited echocardiographic study"¹¹ consistente, in sintesi, nell'esecuzione di uno studio ecocardiografico del ventricolo sinistro in approccio essenzialmente parasternale, rinunciando ad una più estesa valutazione della funzione valvolare e della cinetica parietale.

Il paziente dovrebbe essere esaminato in decubito su-

pino con inclinazione sul fianco sinistro, dopo un periodo di riposo di almeno 10 minuti. La temperatura dell'ambiente dovrebbe essere non inferiore ai 20 gradi centigradi. L'ecocardiografo dovrà consentire la registrazione di una linea elettrocardiografica insieme al tracciato ecocardiografico.

Lo studio del VS in M-mode dovrà essere eseguito sotto controllo bidimensionale, allo scopo di assicurare, in approccio parasternale asse lungo, la perpendicolarità del fascio ultrasonoro rispetto al setto interventricolare. A tale scopo, è opportuno che l'operatore si mantenga su spazi intercostali il più possibile alti, anche a costo di visualizzare solo una piccola parte del VS distalmente alle corde tendinee.

Dopo essersi accertato della perpendicolarità del fascio ultrasonoro rispetto al setto interventricolare, l'operatore dovrà ruotare di 90° la sonda senza modificarne l'inclinazione, in modo da trovarsi in approccio parasternale asse corto, sezione corde tendinee. Il piano di sezione del VS dovrà essere circolare (verifica sulla contemporanea immagine bidimensionale) ed il raggio ultrasonoro dovrà delimitare il massimo diametro cavitario.

La rilevazione in M-mode dovrà essere eseguita in tele-espansione mantenuta, ad una velocità di scorrimento del tracciato di 50-100 mm/sec. Ai fini della valutazione dei risultati dovrà essere calcolata la media di almeno 3 complessi successivi.

L'operatore dovrà evitare di sovrastimare lo spessore del setto interventricolare, fenomeno talvolta secondario ad una non ottimale inclinazione di 90° tra raggio ultrasonoro e setto, oppure alla presenza di strutture appartenenti all'apparato valvolare tricuspide sul lato destro del setto. Dovrà anche evitare di sovrastimare lo spessore della parete posteriore del VS, fenomeno possibile quando l'identificazione dell'interfaccia tra cavità ventricolare ed endocardio della parete posteriore del VS sia disagiata per la presenza di linee multiple sovrapposte, spesso originate da corde tendinee o da muscoli papillari.

Allo scopo di evitare una sottostima dello spessore della parete posteriore del VS, l'operatore dovrà ottimizzare la scala dei guadagni ("gains") allo scopo di ridurre al massimo lo spessore degli echi pericardici distalmente alla parete posteriore del VS, che potrebbero sottostimare lo spessore dello strato muscolare della parete stessa.

Le misurazioni degli spessori parietali e delle dimensioni cavitari del VS andranno effettuate secondo la tecnica leading-edge-to-leading-edge suggerita dall'American Society of Echocardiography¹⁰. La massa VS potrà essere calcolata utilizzando una formula validata autopicamente¹² e corretta per la superficie corporea e/o per l'altezza elevata espressa in metri ed elevata alla potenza di 2.7¹³. L'accorciamento frazionale, normalmente calcolato a livello endocardico, dovrebbe essere calcolato anche a livello meso-parietale in considerazione del valore prognostico di tale parametro¹⁴.

Test eco-dipiridamolo¹⁵

Somministrazione di dipiridamolo ev alla dose di 0.56 mg/kg in quattro minuti, seguiti da quattro minuti di osservazione, e quindi da 0.26 mg/kg in due minuti in caso di negatività; dopo un minuto di osservazione, in caso di negatività, si somministra atropina ev a dosi frazionate fino a 1 mg oppure fino al raggiungimento del target di frequenza cardiaca.

Aminofillina 100 mg ev al termine del test o durante il test in caso di positività.

Monitoraggio continuo ecocardiografico bidimensionale, rilevazione della pressione arteriosa ed esecuzione di ECG in basale, al termine della prima dose, della seconda dose, dopo atropina e dopo aminofillina.

Criteri diagnostici: comparsa di ipocinesia, acinesia o discinesia in uno dei segmenti ventricolari sinistri, come definiti dai criteri dell'American Heart Association¹⁶.

Test eco-dobutamina¹⁷

Somministrazione di dobutamina per infusione ev a dosi crescenti, con step di tre minuti: 5, 10, 20, 30, 40 µg/kg/m; successiva somministrazione di atropina ev a dosi frazionate fino a 1 mg oppure fino al raggiungimento del target di frequenza cardiaca.

Somministrazione di propranololo fino a 5 mg ev al termine del test, o durante il test in caso di positività.

Monitoraggio ecocardiografico bidimensionale continuo, rilevazione della pressione arteriosa ed esecuzione di ECG in basale e ad ogni step.

Criteri diagnostici come per eco-dipiridamolo.

Scintigrafia da stress¹⁸

Acquisizioni delle immagini basali.

Digiuno da 6-8 ore.

Esecuzione di ECG basale e rilevazione della pressione arteriosa.

Somministrazione di dipiridamolo o dobutamina secondo le procedure standard.

Somministrazione del tracciante (immediata in caso di impiego di tallio 201, dopo 60-120 min in caso di impiego di Tc-99m-sestamibi).

Monitoraggio elettrocardiografico e della pressione arteriosa secondo le modalità standard.

Somministrazione di aminofillina o beta-bloccanti al termine del test o in caso di positività durante il test, secondo le modalità standard.

Bibliografia

- BALDASSARRE D, WERBA JP, TREMOLI E, POLI A, PAZZUCCONI F, SIRTORI CR:
Common carotid intima-media thickness measurement. A method to improve accuracy and precision.
Stroke 1994; 25: 1588-1592.
- CROUSE JR:
Association of arterial wall thickening and coronary disease. In: TOUBOUL PJ, CROUSE JR (eds): *Intima-media thickness and atherosclerosis.*
London, The Parthenon Publishing Group, 1997; 105-115.
- BURKE GL, EVANS GW, RILEY WA, ET AL:
Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) study.
Stroke 1995; 26: 386-391.
- SALONEN R, SEPPANEN K, RAURAMAA R, SALONEN JT:
Prevalence of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in eastern Finland.
Arteriosclerosis 1988; 8: 788-792.
- CROUSE JR, HARPOLD GH, KAHL FR, TOOLE JF, MCKINNEY WM:
Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound.
Stroke 1986; 17: 270-275.
- GIRERD X, BOUTOUYRIE P, PANNIER B, MOURAND JJ, SAFAR M, LAURENT S:
Non invasive ultrasound methods for the measurement of arterial wall thickness. In: TOUBOUL PJ, CROUSE JR (eds): *Intima-media thickness and atherosclerosis.*
London, The Parthenon Publishing Group, 1997; 45-58.
- SALONEN JT:
Is there a continuous need for longitudinal epidemiologic research? The Kuopio Ischaemic Disease Risk Factor Study.
Ann Clin Res 1988; 20: 46-50.
- SUURKULA M, AGEWALL S, FAGERBERG B, WENDELHAG I, WIDGREN B, WIKSAND J, ON BEHALF OF THE RISK INTERVENTION STUDY (RIS) GROUP:
Ultrasound evaluation of atherosclerotic manifestations in the carotid artery in high-risk hypertensive patients.
Arterioscler Thromb 1994; 14: 1297-1304.
- EL-BARGHOUTI N, ELKELES R, NICOLAIDES A, GEROUKAKOS G, DHAN-

- JIL S, DIAMOND J:
The ultrasonic evaluation of the carotid intima-media thickness and its relation to risk factors of atherosclerosis in normal and diabetic population.
Int Angiol 1997; 16: 50-54.
10. SAHN DJ, DEMARIA A, KISSLO J, WEYMAN A:
The Committee on M-mode Standardization of The American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements.
Circulation 1978; 58: 1072-1083.
11. BLACK HR, WELTIN G, JAFFE CC:
The limited echocardiogram: a modification of standard echocardiography for use in routine evaluation of patients with systemic hypertension.
Am J Cardiol 1991; 67: 1027-1030.
12. DEVEREUX RB, ALONSO DR, LUTAS EM, ET AL:
Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings.
Am J Cardiol 1986; 57: 450-458.
13. DE SIMONE G, DEVEREUX RB, DANIELS SR, KOREN MJ, MEYER RA, LARAGH JH:
Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk.
J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1056-1062.
14. DE SIMONE G, DEVEREUX RB, KOREN M, MENSAH GA, CASALE PN, LARAGH JH:
Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension.
Circulation 1996; 93: 259-265.
15. PICANO E, LATTANZI F:
Dipyridamole echocardiography: a new diagnostic window on coronary artery disease.
Circulation 1991; 83 (Suppl III): 19-26.
16. SCHILLER NB, SHAH PM, CRAWFORD M, ET AL:
Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography.
J Am Soc Echo 1989; 2: 358-367.
17. SAWADA SG, SEGAR DS, RYAN T, ET AL:
Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion.
Circulation 1991; 83: 1605-1614.
18. GRUPPO ITALIANO DI CARDIOLOGIA NUCLEARE:
Radionuclide angiography: clinical applications.
G Ital Cardiol 1996; 26: 619-626.