

Prevenzione primaria e secondaria della cardiopatia ipertensiva

Enrico Agabiti-Rosei, Maria Lorenza Muiesan

Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Brescia

Key words:
Antihypertensive treatment;
Left ventricular hypertrophy;
Coronary artery disease; Heart failure.

Antihypertensive treatment is useful in reducing cardiovascular morbidity and mortality. The possibility of preventing cardiac events is mainly related to the effect of antihypertensive drugs on the occurrence of hypertensive heart disease, i.e. on the anatomic and functional abnormalities of the left ventricle that represent the direct consequence of blood pressure increase. Hypertensive heart disease is associated with the concomitant occurrence of structural and functional changes in large arteries and small resistance arteries. Left ventricular hypertrophy represents the sign of preclinical disease in hypertensive heart disease. The use of antihypertensive treatment may induce the regression of left ventricular hypertrophy and determine a significant improvement of functional and clinical consequences of cardiac hypertrophy, and more importantly the regression of left ventricular hypertrophy is associated with an improvement of cardiovascular prognosis in hypertensive patients. It remains to be established whether some antihypertensive drugs are more effective, or only faster, in determining left ventricular hypertrophy regression.

Antihypertensive treatment is extremely useful not only in the primary prevention of cardiac events and hypertrophy, but also in the reduction of cardiac complications in patients already presenting with cardiac disease; in fact these patients are at higher cardiovascular risk and therefore the benefit from blood pressure reduction may be even more evident.

(Ital Heart J 2000; 1 (Suppl 2): 59-66)

Per la corrispondenza:

Prof. Enrico Agabiti-Rosei

Medicina Interna
Dipartimento di Scienze
Mediche e Chirurgiche
Università degli Studi
c/o Spedali Civili
Piazzale Spedali Civili, 1
25123 Brescia

Introduzione

Per cardiopatia ipertensiva si deve intendere l'insieme delle alterazioni della struttura, della meccanica e della funzione del ventricolo sinistro che sono la conseguenza di un persistente aumento dei valori pressori. Nell'ipertensione arteriosa un fondamentale meccanismo di adattamento al carico emodinamico imposto al cuore è rappresentato dall'aumento della massa ventricolare. L'aumento della massa cardiaca rappresenta pertanto la principale manifestazione di malattia preclinica nei pazienti ipertesi poiché, sebbene essa costituisca un meccanismo compensatorio all'aumento dello stress imposto al cuore, si associa ad un aumento del rischio per la comparsa di diverse complicanze cardiovascolari, quali l'angina pectoris, l'infarto del miocardio, lo scompenso cardiaco, la morte improvvisa, e l'ictus¹. Infatti lo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) si associa alla comparsa di diverse conseguenze, quali l'alterazione della funzione sistolica e diastolica ventricolare sinistra, che favoriscono l'evoluzione verso lo scompenso cardiaco, le

aritmie ventricolari² e l'ischemia miocardica, determinata a sua volta dall'aumento del consumo di ossigeno e dalla riduzione della riserva coronarica.

È noto che nei pazienti ipertesi anche la riserva coronarica risulta ridotta, prevalentemente in presenza di IVS. L'ipertrofia dei miociti e lo sviluppo di fibrosi interstiziale e perivascolare determinano un aumento delle resistenze extracoronariche; inoltre, il letto vascolare coronarico non va incontro ad uno sviluppo proporzionale al grado di ipertrofia delle fibre miocardiche, con conseguente aumento della distanza tra capillari e miociti; l'incremento dello stress sistolico e diastolico esercita inoltre un'ulteriore compressione extravascolare. La comparsa di alterazioni strutturali consiste nella presenza non solo di placche aterosclerotiche nei vasi epicardici di calibro maggiore, ma anche nella microangiopatia, ovvero nella riduzione del rapporto diametro del vaso/spessore della parete nei piccoli vasi intracoronarici, analogamente a quanto è stato dimostrato in altri distretti vascolari nell'uomo e nell'animale da esperimento. È stato inoltre suggerito che alcune alterazioni funzionali,

quali l'aumento del consumo di ossigeno, la compromissione della vasodilatazione endotelio-mediata dei vasi coronarici, e l'alterata sensibilità a sostanze vasoattive, possano contribuire alla riduzione della riserva coronarica.

È stata osservata una correlazione tra la presenza di rimodellamento delle piccole arterie di resistenza sottocutanee e l'entità di compromissione della riserva coronarica a dimostrazione che le modificazioni strutturali delle arterie di resistenza coinvolgono in misura simile diversi distretti. Inoltre nei pazienti ipertesi l'aumento della massa ventricolare sinistra sembra essere parallelo all'aumento dello spessore della parete dei vasi di capacità, a carico della tonaca intima e media, e ad un aumento della prevalenza delle placche aterosclerotiche^{3,4}. In futuro l'applicazione di tecniche videodensitometriche e l'uso della seconda armonica sembrano assai promettenti allo scopo di analizzare le diverse componenti del tessuto miocardico e consentiranno di poter definire con maggiore precisione il rischio legato alle modificazioni della massa ventricolare sinistra e delle sue componenti.

L'associazione tra modificazioni della massa ventricolare sinistra ed il rischio per la successiva comparsa di eventi cardiovascolari è indipendente dall'entità di valori pressori e da altri fattori di rischio ben conosciuti, quali l'età, il sesso, il fumo, la dislipidemia, il diabete mellito, l'obesità. Per tale motivo il riconoscimento dell'IVS deve richiedere particolare attenzione nell'iter diagnostico del paziente iperteso e nella valutazione del rischio cardiovascolare, come raccomandano le più recenti linee guida per la diagnosi ed il trattamento dell'ipertensione arteriosa⁵⁻⁷, ed allo stesso tempo la regressione dell'ipertrofia dovrebbe rappresentare uno dei principali obiettivi del trattamento antipertensivo.

L'IVS può manifestarsi in forme diverse, che è possibile distinguere mediante un esame ecografico: l'ipertrofia concentrica è caratterizzata da un aumento della massa ventricolare sinistra e dello spessore parietale relativo, mentre l'ipertrofia eccentrica, pur senza dilatazione, è caratterizzata da un aumento della massa ventricolare sinistra, con uno spessore parietale relativo < 0.45; inoltre è possibile osservare un aumento dello spessore parietale in rapporto al diametro interno del ventricolo sinistro, in presenza di una massa ventricolare sinistra nei limiti normali, che viene definito rimodellamento concentrico⁸. Il riscontro di ipertrofia concentrica sembra essere associato ad un maggiore rischio di eventi cardiovascolari, l'ipertrofia eccentrica ad un rischio di entità intermedia, ed il rimodellamento concentrico risulterebbe anch'esso associato ad un aumento consistente, anche se di minore entità, del rischio cardiovascolare.

Il tipo di adattamento geometrico implica anche conseguenze di tipo meccanico. La performance sistolica misurata a livello della camera non riflette la reale contrattilità del muscolo cardiaco perché l'orientamen-

to delle fibrocellule degli strati più interni del miocardio è in senso circonferenziale mentre quello degli strati subendocardico ed epicardico è in senso longitudinale; per tale motivo l'accorciamento degli strati più interni risulta amplificato^{9,10}. È possibile quindi identificare meglio i pazienti con alterazioni della funzione miocardica misurando la funzione sistolica all'interno dello spessore della parete, mediante il calcolo della frazione di accorciamento centro-parietale; tale indice sembra rivestire un importante significato prognostico, poiché il riscontro di una ridotta frazione di accorciamento centro-parietale si associa ad un maggior numero di eventi mortali e non mortali cardiovascolari^{9,10}.

Inoltre le modificazioni strutturali dei vasi di calibro maggiore, così come quelle nelle piccole arterie di resistenza sono più evidenti nei pazienti con geometria di tipo concentrico.

Prevenzione primaria

Numerosi studi hanno messo in evidenza l'utilità della terapia antipertensiva nella prevenzione della comparsa di eventi coronarici e cerebrovascolari. In particolare, come evidenziato dalla metanalisi degli studi di intervento nei pazienti ipertesi di mezza età la riduzione dei valori pressori si associa ad una riduzione significativa delle complicanze cliniche legate alla cardiopatia ischemica, pari al 14% nel complesso degli studi, e ancora maggiore, pari al 19%, nei pazienti ipertesi anziani e nei pazienti con ipertensione sistolica isolata¹¹⁻¹³.

Moser e Hebert¹⁴ hanno riesaminato i risultati dei più importanti trial di intervento terapeutico a lungo termine, allo scopo di valutare l'effetto del trattamento non solo sulla comparsa di eventi mortali e non mortali, ma anche sulla progressione della cardiopatia ipertensiva, ovvero sull'incidenza di IVS e dello scompenso cardiaco. La riduzione dell'incidenza di IVS è risultata pari al 35% nel gruppo in trattamento rispetto al gruppo di controllo. Il beneficio del trattamento è stato osservato anche per quanto riguarda la comparsa di scompenso cardiaco congestizio, con una riduzione media di circa il 53% in tutti gli studi, nonostante le diverse caratteristiche demografiche e le possibili differenze dei criteri impiegati nella definizione di scompenso cardiaco. Anche nei pazienti anziani con ipertensione sistolica isolata, la diminuzione dei valori di pressione sistolica si associava ad una diminuzione del 50% di scompenso cardiaco, come dimostrato dallo studio SHEP¹⁵.

È tuttavia necessario sottolineare che negli studi di controllo randomizzati il beneficio del trattamento antipertensivo è probabilmente sottostimato, per la presenza di cross-over tra i pazienti del gruppo in trattamento attivo ed il gruppo di controllo, per l'inclusione di pazienti a basso rischio, ed inoltre per la breve durata (al massimo 5 anni) del periodo di osservazione. Infatti è probabile che i benefici del trattamento antipertensivo possano essere superiori a quanto dimostrato dagli studi di in-

tervento. Un'analisi della popolazione di Framingham sulle complicanze dell'ipertensione ha potuto dimostrare che la riduzione del rischio di morte per cause cardiovascolari è pari al 60% nei pazienti trattati rispetto ai non trattati, dopo un periodo assai lungo di osservazione (10-20 anni)¹⁶.

L'esperienza clinica ha consentito di evidenziare che alcune classi di farmaci, quali i calcioantagonisti e gli ACE-inibitori, potrebbero avere una maggiore efficacia nel prevenire o ridurre il danno strutturale cardiovascolare poiché, oltre alla diminuzione dei valori pressori, possono interferire con meccanismi non emodinamici implicati nello sviluppo del danno d'organo e della cosiddetta "malattia preclinica" nei pazienti ipertesi. Negli ultimi anni sono stati completati alcuni studi rivolti a valutare la possibile prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti ipertesi con schemi terapeutici basati su classi di farmaci più recenti (calcioantagonisti e ACE-inibitori). I dati relativi ai calcioantagonisti consistono nei risultati di tre importanti studi, in cui è stata utilizzata una terapia basata su un calcioantagonista diidropiridinico, completati negli ultimi anni. Lo studio STONE (Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly) è stato condotto in Cina in una popolazione di ipertesi anziani posti in trattamento con nifedipina retard o con placebo, e seguiti per un periodo di 3 anni¹⁷. È stata valutata l'incidenza di ictus, scompenso cardiaco, infarto miocardico, aritmie gravi, morte improvvisa, ospedalizzazione. I risultati hanno mostrato una chiara azione protettiva del trattamento con nifedipina rispetto al placebo per quanto riguarda il rischio di ictus, mentre, poiché in questi studi i casi di malattia coronarica sono stati numericamente limitati, non sono state osservate differenze significative dell'incidenza di infarto del miocardio o di mortalità cardiaca totale. Analoghi risultati sono stati ottenuti in un altro studio non randomizzato, il Syst-China (Systolic Hypertension in China)¹⁸.

Allo studio Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe)¹⁹ hanno partecipato 4000 pazienti ipertesi, randomizzati a trattamento attivo con nitrendipina, alla quale poteva essere associato l'enalapril e l'idroclorotiazide, o placebo. Il risultato principale dello studio è rappresentato dalla differenza assai marcata nell'incidenza di eventi, soprattutto cerebrovascolari, tra i due gruppi. La riduzione degli eventi coronarici (-30%) e della mortalità cardiaca (-26%) è risultata evidente nei pazienti in terapia attiva rispetto a coloro che assumevano placebo, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica ($p = 0.15$).

Inoltre un grande studio randomizzato prospettico (Hypertension Optimal Treatment - HOT Study), che ha coinvolto circa 19 000 pazienti, sottoposti a terapia basata sul calcioantagonista felodipina, alla quale poteva essere associato un betabloccante, un ACE-inibitore ed infine un diuretico, ha valutato l'importanza dell'entità della riduzione dei valori pressori, sulla mortalità e morbilità totale e per cause cardiovascolari²⁰. L'incidenza di eventi più bassa è stata osservata per valori pressori

in trattamento compresi fra 130-140 mmHg per la sistolica e fra 80-85 mmHg per la diastolica. In questo studio il beneficio connesso ad una più marcata riduzione pressoria era particolarmente evidente per l'infarto del miocardio, ed il minimo rischio di infarto del miocardio è stato osservato per valori di pressione sistolica di 142.2 mmHg. Nello studio Syst-Eur e nello studio HOT l'efficacia del trattamento con calcioantagonisti è risultata maggiore nei pazienti diabetici.

Lo studio INSIGHT si è proposto di paragonare in più di 6000 pazienti ipertesi, di cui l'87% mai sottoposti a terapia, l'effetto del trattamento con nifedipina GITS a quello con diuretico (amiloride + idroclorotiazide) ed i risultati, recentemente presentati all'International Society of Hypertension, hanno dimostrato che i due farmaci sono assai efficaci nel controllo dei valori pressori (60% dei pazienti in monoterapia al termine dello studio). La riduzione del rischio di eventi cerebrovascolari e coronarici è risultata simile con i due farmaci; tuttavia l'incidenza di scompenso cardiaco sembra essere significativamente minore nei pazienti in terapia con il diuretico.

Lo studio CAPPP (Captopril Primary Prevention Project) ha confrontato gli effetti della terapia basata sul captopril ad un regime terapeutico "convenzionale" (basato su betabloccante e diuretico) in quasi 11 000 pazienti ipertesi. L'incidenza di eventi cardiaci (infarto del miocardio mortale e non mortale, altre manifestazioni cliniche di cardiopatia ischemica cronica, morte improvvisa, fibrillazione atriale e scompenso cardiaco) non è risultata significativamente diversa tra i due tipi di trattamento. Tuttavia, a causa di una randomizzazione non perfetta alle due diverse terapie, i valori della pressione arteriosa sono risultati più elevati nei pazienti randomizzati al trattamento con captopril, rendendo conto di un rischio cardiovascolare superiore del 10% di malattia coronarica e mascherando i possibili benefici del trattamento²¹.

L'uso dell'acido acetilsalicilico si è dimostrato utile in prevenzione secondaria nel ridurre il rischio di eventi patologici coronarici di ictus e di morte cardiovascolare in pazienti con coronaropatia e con malattia cerebrovascolare. I risultati dello studio HOT suggeriscono che l'uso dell'acido acetilsalicilico a basso dosaggio (75 mg/die) possa essere raccomandato nei pazienti ipertesi in cui la pressione arteriosa è ben controllata, soprattutto se sono ad elevato rischio di cardiopatia ischemica, determinando una significativa riduzione degli eventi coronarici²⁰.

La possibilità di ottenere una riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare nei pazienti ipertesi è verosimilmente legata all'effetto del trattamento sulla prevenzione dello sviluppo e/o sulla regressione delle alterazioni strutturali che hanno luogo nel cuore e nelle arterie di calibro maggiore e nelle piccole arterie di resistenza, che quindi rappresentano attualmente un possibile obiettivo "intermedio" della terapia antipertensiva.

È dimostrato che il trattamento antipertensivo può determinare la regressione dell'IVS, con potenziali vantaggi

in termini di riduzione del rischio cardiovascolare. Per quanto riguarda il valore prognostico delle modificazioni dei criteri elettrocardiografici di IVS, i più importanti dati disponibili provengono dallo studio di Framingham. In 524 soggetti seguiti per un periodo medio di follow-up di circa 5 anni (da 2 a 36 anni), sono state valutate le modificazioni dei criteri di voltaggio e della ripolarizzazione ventricolare in tracciati elettrocardiografici eseguiti ogni 2 anni; i soggetti sono stati suddivisi in tre gruppi (aumento, riduzione o assenza di modificazione dei criteri di IVS) in rapporto al passaggio o meno da un quartile di voltaggio del complesso QRS a quello superiore o inferiore ed è stato osservato che la riduzione del voltaggio del QRS si associava alla comparsa di un minore numero di eventi cardiovascolari, mentre il fenomeno opposto si verificava nei pazienti con un aumento nel tempo dei voltaggi elettrocardiografici. Analoghi risultati sono stati ottenuti con un'analisi delle modificazioni della fase di ripolarizzazione ventricolare sinistra²².

Più numerosi sono gli studi che hanno valutato l'associazione tra modificazioni della massa ventricolare sinistra misurata con l'ecocardiogramma e comparsa degli eventi cardiovascolari in pazienti ipertesi sottoposti a trattamento antipertensivo. Nel primo studio²³ 166 pazienti ipertesi sono stati sottoposti a valutazione ecocardiografica e seguiti per un periodo di 5.5 anni, ed è stato osservato che gli eventi cardiovascolari fatali e non fatali si sono verificati nel 16% dei pazienti in cui la massa ventricolare sinistra era aumentata durante il follow-up rispetto al valore iniziale, e solamente nel 6% dei pazienti in cui era stata documentata una riduzione della massa ventricolare sinistra.

In un gruppo di 151 pazienti ipertesi, seguiti per un periodo assai lungo di follow-up, la cui durata media è stata di 10 anni, gli eventi cardiovascolari non fatali si sono verificati nel 38% dei pazienti con persistenza dell'IVS (rischio relativo 3.52, $p = 0.01$), nel 12.5% dei pazienti con regressione dell'IVS (rischio relativo 1.38, $p > 0.1$) e nel 5% dei pazienti che non presentavano IVS all'esame iniziale o al follow-up (rischio relativo 1). I risultati di questo studio evidenziano che la mancata riduzione o addirittura l'aumento della massa ventricolare sinistra dopo terapia antipertensiva possono essere associati ad un aumento del rischio cardiovascolare, e che al contrario il rischio risulta nettamente ridotto, e quasi normalizzato (paragonabile a quello dei pazienti senza IVS) se si verifica completa regressione dell'IVS²⁴. I risultati dello studio evidenziano inoltre che una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari può essere osservata quando si riesca ad ottenere una significativa riduzione della massa ventricolare sinistra, anche in assenza di una sua completa normalizzazione; infatti, nei pazienti con IVS all'esame basale ($n = 66$) l'incidenza di eventi cardiovascolari è stata esaminata in rapporto all'entità della riduzione della massa ventricolare sinistra, maggiore o minore del 10%, valore che corrisponde alla variabilità di misurazioni ripetute della massa ventri-

colare sinistra; indipendentemente dalla normalizzazione dell'ipertrofia, sono stati registrati 13 eventi in 22 pazienti (59%) con una riduzione $< 10\%$ o con un aumento della massa ventricolare sinistra, mentre solo 4 eventi si sono verificati nei 44 pazienti (9%) con una riduzione $> 10\%$ rispetto al valore basale della massa ventricolare sinistra.

Più recentemente l'associazione tra la riduzione della massa ventricolare sinistra ed un minor numero di eventi cardiovascolari, rispetto a quanto osservato in caso di persistenza di un'elevata massa ventricolare sinistra, è stata confermata in 430 pazienti ipertesi, seguiti per un periodo più breve di follow-up (2.8 anni)²⁵.

La regressione dell'IVS si associa alla comparsa di un minore numero di eventi cardiovascolari probabilmente perché alle modificazioni delle alterazioni anatomiche del ventricolo sinistro si associano anche delle modificazioni delle conseguenze funzionali. Diversi studi hanno mostrato che la riduzione della massa ventricolare sinistra è associata con 1) invariata o migliorata funzione sistolica e diastolica, 2) una tendenza alla normalizzazione dell'attività del sistema nervoso autonomo, 3) una possibile riduzione delle aritmie ventricolari e 4) un miglioramento della riserva coronarica.

In particolare è stato dimostrato che la diminuzione della massa ventricolare sinistra si associa ad un miglioramento della funzione sistolica centro-parietale, che è indipendente dalle modificazioni dei valori pressori poiché è evidente anche dopo sospensione della terapia antipertensiva, in presenza di un aumento del postcarico. Tale osservazione assume un significato particolarmente importante, poiché può spiegare la minore progressione verso lo scompenso cardiaco dei pazienti con regressione dell'IVS²⁶.

Prevenzione secondaria

Nei pazienti che hanno già presentato una patologia cardiaca è altrettanto utile ridurre i valori pressori, perché ciò può migliorare il rischio di un nuovo evento cardiovascolare; inoltre la presenza di una patologia cardiaca comporta un rischio più elevato e quindi il beneficio assoluto del trattamento è anche esso maggiore. L'obiettivo da raggiungere è la riduzione della pressione arteriosa sistolica a valori < 140 mmHg e della pressione arteriosa diastolica < 90 mmHg, ma una maggiore riduzione dei valori pressori potrebbe essere più vantaggiosa. Infatti, nello studio HOT, nei pazienti ipertesi che già presentavano malattia coronarica alla randomizzazione, l'incidenza di eventi cardiovascolari è risultata inferiore nel gruppo con valori più bassi di pressione diastolica, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica. Ed ancora, nello studio INSIGHT in cui erano stati inclusi anche pazienti con malattia cardiaca (infarto miocardico acuto pregresso nel 6% circa dei casi, cardiopatia ischemica nel 6.5% e IVS nel 10%) i valori pressori rag-

giunti durante trattamento sono risultati pari a 138/82 mmHg, con un significativo beneficio in termini di riduzione della mortalità cardiovascolare.

A seconda delle varie forme in cui si manifesta la cardiopatia antipertensiva, si possono utilizzare classi di farmaci differenti.

Ipertrofia ventricolare sinistra. Nei pazienti ipertesi che presentano IVS è stato dimostrato che la regressione dell'ipertrofia cardiaca si può ottenere con la riduzione dei valori pressori, ed in particolare con il controllo dei valori pressori nell'arco di tutte le 24 ore²⁷. Tuttavia, le evidenze scientifiche derivate da alcuni studi prospettici e dalle metanalisi dei dati disponibili suggeriscono che ciò si possa raggiungere più facilmente, o forse più rapidamente, con l'impiego di ACE-inibitori e calcioantagonisti piuttosto che con diuretici e betabloccanti²⁸⁻³¹. Peraltro, i risultati di alcuni studi controllati di confronto tra calcioantagonisti ed ACE-inibitori, tra diuretico ed ACE-inibitore e di vari farmaci rappresentativi di ciascuna classe hanno sinora fornito risultati discordanti³²⁻³⁵. Inoltre, non è ancora stabilito con certezza quale sia l'effetto sulla massa ventricolare sinistra degli antagonisti dei recettori AT₁ dell'angiotensina II, sebbene la loro efficacia sembri essere superiore a quella di un betabloccante e di un diuretico³⁶.

È inoltre assai importante l'effetto che le varie classi di farmaci possono avere sulle alterazioni strutturali delle piccole arterie di resistenza, poiché esso può condizionare non solo la regressione dell'IVS ma anche un miglioramento della riserva coronarica; a tale riguardo gli ACE-inibitori, i calcioantagonisti e gli antagonisti dell'angiotensina II sembrano essere più efficaci, rispetto ai betabloccanti ed ai diuretici³⁷⁻³⁹.

Scompenso cardiaco. La riduzione del postcarico, determinata dall'effetto dei farmaci antipertensivi, rallenta o impedisce l'evoluzione dello scompenso cardiaco, ed a questo scopo i farmaci più indicati sembrano essere i diuretici e gli ACE-inibitori⁴⁰⁻⁴³. Un'analisi retrospettiva dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa che hanno partecipato allo studio SOLVD (43% del numero di partecipanti totale), con una frazione di eiezione iniziale di 35%, ha dimostrato che la terapia con ACE-inibitore riduce l'incidenza di infarto, di angina instabile, di mortalità cardiovascolare e di ospedalizzazione per peggioramento della sintomatologia; tali risultati rafforzano l'indicazione all'uso degli ACE-inibitori in pazienti ipertesi con disfunzione ventricolare sinistra⁴⁴. Nello studio ELITE II (Evaluation of Losartan in the Elderly), in cui sono stati confrontati gli effetti della somministrazione di losartan e di captopril in pazienti ultrasessantacinquenni affetti da ipertensione arteriosa nel 50% dei casi, con insufficienza cardiaca di grado lieve-moderato, l'effetto sulla riduzione della mortalità per cause cardiache, sulla morte improvvisa e sull'incidenza di ospedalizzazione per scompenso cardiaco è risultata simile per i due trattamenti⁴⁵, al contrario di

quanto osservato nello studio preliminare ELITE in cui era stata osservata una riduzione della mortalità del 46% nel gruppo trattato con losartan⁴⁶. Rimane confermato il fatto che gli inibitori recettoriali dell'angiotensina II si dimostrino particolarmente promettenti nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, con efficacia pari a quella degli ACE-inibitori, e con una migliore tollerabilità clinica.

Cardiopatia ischemica. L'obiettivo della prevenzione del rischio di eventi cardiaci, in pazienti che presentano già una malattia coronarica può essere raggiunto mediante una serie di interventi, tra cui la modificazione dello stile di vita, la correzione della dislipidemia, la prevenzione e terapia del diabete mellito, ed infine la riduzione della pressione arteriosa a valori < 140/90 mmHg. Nei pazienti con angina pectoris è utile preferire i betabloccanti ed in alternativa i calcioantagonisti a lunga durata d'azione, poiché oltre alla riduzione della pressione arteriosa, essi possono essere vantaggiosi nel controllo della sintomatologia anginosa. Nei pazienti con infarto acuto del miocardio i farmaci da impiegare sono gli ACE-inibitori⁴⁷⁻⁵¹ ed i betabloccanti. I risultati di altri studi, quali l'AIRE⁴⁷, il GISSI 3⁴⁸ ed il più vasto ISIS-4⁴⁹, hanno invece fornito utili indicazioni sul benefico ruolo della terapia con ACE-inibitori, in associazione ad altri interventi farmacologici, in pazienti con recente infarto del miocardio. La riduzione di mortalità cardiovascolare osservata nello studio AIRE⁴⁷, condotto in pazienti ad alto rischio, è risultata circa 4 volte superiore a quella riscontrata negli altri tre studi. Nello studio FAMIS (Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study)⁵⁰, un trattamento precoce con fosinopril, subito dopo la trombolisi, è in grado di rallentare in maniera significativa lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia in pazienti con infarto miocardico.

Anche i betabloccanti si sono dimostrati efficaci nel ridurre l'incidenza di reinfarto e di morte improvvisa⁵²; se i betabloccanti non sono tollerati o se esistono controindicazioni al loro uso, possono essere somministrati calcioantagonisti non diidropiridinici. I calcioantagonisti diidropiridinici dovrebbero essere utilizzati solo se è necessario il controllo di un'angina postinfartuale.

Come nei pazienti ipertesi ad alto rischio cardiovascolare anche nella prevenzione secondaria è inoltre assai utile la somministrazione di acido acetilsalicilico al dosaggio di 75 mg/die.

Aritmie. Nel trattamento delle extrasistoli ventricolari, soprattutto nel postinfarto acuto del miocardio, possono essere utili i farmaci betabloccanti, tra i quali il sotalolo possiede il maggiore effetto diretto sulle aritmie ventricolari. Tutti gli altri farmaci possono facilitare il controllo delle aritmie tramite la regressione dell'IVS, che è di per se stessa aritmogena, e la riduzione del postcarico. L'impiego di diuretici va controllato accuratamente per evitare la comparsa di ipopotassiemia che fa-

vorisce l'insorgenza di aritmie.

Nelle aritmie sopraventricolari può essere utile l'impiego di betabloccanti, o di verapamil o di diltiazem.

Conclusioni

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa è sicuramente utile, poiché riduce la mortalità e la morbilità cardiovascolare. La possibilità di prevenire gli eventi cardiaci è legata alla capacità delle varie classi di farmaci antipertensivi di prevenire lo sviluppo della cardiopatia ipertensiva, ovvero di quelle alterazioni strutturali e funzionali del ventricolo sinistro che sono la conseguenza di un aumento persistente dei valori pressori, e che spesso sono associate alla concomitante presenza di alterazioni strutturali e funzionali dei vasi arteriosi di calibro maggiore e delle piccole arterie di resistenza. Il segno più facilmente riconoscibile di stato di malattia preclinica è rappresentato dall'IVS. La possibilità di correggere l'IVS mediante l'utilizzo di farmaci antipertensivi migliora le conseguenze funzionali e cliniche ad essa legate, ma soprattutto la prognosi del paziente iperteso. Rimane da confermare se alcune classi di farmaci antipertensivi siano più efficaci o più rapide di altre nel determinare la regressione dell'IVS.

La terapia antipertensiva è un mezzo assai efficace, oltre che nella prevenzione primaria degli eventi cardiaci e dell'IVS (stato di malattia preclinica), anche nella riduzione delle complicanze nei pazienti che già presentano un quadro di patologia cardiaca, ed anzi in questi pazienti che presentano un rischio cardiovascolare assai elevato, il beneficio della riduzione della pressione arteriosa può risultare ancora più evidente.

Riassunto

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa è sicuramente utile, poiché riduce la mortalità e la morbilità cardiovascolare. La possibilità di prevenire gli eventi cardiaci è legata alla capacità delle varie classi di farmaci antipertensivi di prevenire lo sviluppo della cardiopatia ipertensiva, ovvero di quelle alterazioni strutturali e funzionali del ventricolo sinistro che sono la conseguenza di un aumento persistente dei valori pressori, e che spesso sono associate alla concomitante presenza di alterazioni strutturali e funzionali dei vasi arteriosi di calibro maggiore e delle piccole arterie di resistenza. Il segno più facilmente riconoscibile di stato di malattia preclinica è rappresentato dall'ipertrofia ventricolare sinistra. La possibilità di correggere l'ipertrofia ventricolare sinistra mediante l'utilizzo di farmaci antipertensivi migliora le conseguenze funzionali e cliniche ad essa legate, ma soprattutto la prognosi del paziente iperteso. Rimane da confermare se alcune classi di farmaci antipertensivi siano più efficaci o più rapide di altre nel determinare la regressione dell'ipertrofia ventrico-

lare sinistra.

La terapia antipertensiva è un mezzo assai efficace, oltre che nella prevenzione primaria degli eventi cardiaci e dell'ipertrofia ventricolare sinistra (stato di malattia preclinica), anche nella riduzione delle complicanze nei pazienti che già presentano un quadro di patologia cardiaca, ed anzi in questi pazienti che presentano un rischio cardiovascolare assai elevato, il beneficio della riduzione della pressione arteriosa può risultare ancora più evidente.

Parole chiave: Ipertrofia ventricolare sinistra; Cardiopatia ischemica; Scompenso cardiaco; Terapia antipertensiva.

Bibliografia

1. Devereux RB, Agabiti-Rosei E, Dahlöf B, et al. Regression of left ventricular hypertrophy is a surrogate end-point for morbid events in hypertension treatment trials. *J Hypertens* 1996; 14 (Suppl 2): S95-S102.
2. 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.
3. Rizzoni D, Muiesan ML, Porteri E, et al. Relations between cardiac and vascular structure in patients with primary and secondary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 985-92.
4. Roman M, Saba PS, Pini R, et al. Parallel adaptation of carotid arteries and left ventricle in hypertension. *Circulation* 1992; 86: 1909-18.
5. Agabiti-Rosei E, Giovannini E, Mancina G, et al. Ipertensione arteriosa e patologia cardiaca. Linee guida diagnostico-terapeutiche. *Ipertensione e Prevenzione Cardiovascolare* 1998; 5: 175-94.
6. 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. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
7. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 154-83.
8. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550-8.
9. 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.
10. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Monteduro C, Agabiti-Rosei E. Persistence of left ventricular hypertrophy is a stronger indicator of cardiovascular events than baseline left ventricular mass or systolic performance. A ten year follow-up. *J Hypertens* 1996; 14 (Suppl 5): S43-S51.
11. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary artery disease. Part 2. Short term reduction in blood pressure: overview of randomised trial in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-39.
12. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272-98.
13. MacMahon S, Rodgers A. The effects of antihypertensive

- treatment on vascular disease: reappraisal of the evidence in 1994. *J Vasc Med Biol* 1993; 4: 265-71.
14. 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: 1214-20.
 15. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al, for the SHEP Cooperative Research Group. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997; 278: 212-6.
 16. Sitkowsky 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: 697-705.
 17. Gong L, Zhang W, Zhu Y, et al. Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237-45.
 18. Liu L, Wang JG, Gong L, et al, for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1823-9.
 19. Staessen J, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
 20. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, 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) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
 21. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al, for the CAPPP Study Group. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-6.
 22. Levy D, Salomon M, D'Agostino R, Belanger A, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786-93.
 23. Koren MJ, Savage DD, Casale PN, Laragh JH, Devereux RB. Changes in left ventricular mass predict risk in essential hypertension. (abstr) *Circulation* 1990; 82 (Suppl III): III-29.
 24. 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: 1091-7.
 25. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni I, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension *Circulation* 1998; 97: 48-54.
 26. Muiesan ML, Salvetti M, Zulli R, et al. Improvement of midwall systolic performance after regression of left ventricular hypertrophy and withdrawal of treatment. (abstr) *Circulation* 1998; 17: I-29.
 27. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al, for the SAMPLE Study Group. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95: 1464-70.
 28. Dahlöf 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.
 29. Cruickshank JM, Lewis J, Moore V, Dodd A. Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992; 6: 85-90.
 30. Schmieder AM. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double blind studies. *JAMA* 1996; 275: 1507-13.
 31. 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 Publishers, 1997: 185-223.
 32. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ, et al, on behalf of Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. *JAMA* 1993; 270: 713-24.
 33. Gottdiener J, Reda D, 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.
 34. Papademetriou V, Gottdiener JS, Narayan P, et al. Hydrochlorothiazide is superior to isradipine for reduction of left ventricular mass: a result of a multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1802-8.
 35. Devereux RB, Palmieri R, Di Bella J, et al. Effect of antihypertensive treatment on left ventricular mass, geometry and hemodynamics in hypertensives with left ventricular hypertrophy. The PRESERVE study. (abstr) *Circulation* 1998; 17: I-29.
 36. Thurmann P, Kenedi P, Schimdt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 98: 2037-42.
 37. Magrini F, Reggiani P, Roberts N, Meazza R, Ciulla M, Zanchetti A. Effects of angiotensin blockade on coronary circulation and coronary reserve. *Am J Med* 1988; 84: 55-60.
 38. Rizzoni D, Porteri E, Piccoli A, et al. Effects of losartan and enalapril on small artery structure in hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 32: 305-10.
 39. Schiffrin EL, Deng LY. Structure and function of resistance arteries of hypertensive patients treated with a beta blocker or a calcium channel antagonist. *J Hypertens* 1996; 14: 1247-55.
 40. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyer LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
 41. 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.
 42. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
 43. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
 44. Kostis JB. The effect of enalapril on mortal and morbid events in patients with hypertension and left ventricular dysfunction. *Am J Hypertens* 1995; 8: 909-14.
 45. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, et al, on behalf of the ELITE II Investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
 46. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al, on behalf of ELITE Study Investigators. 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.
 47. The AIRE 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.

48. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI 3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
49. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
50. Borghi C, Marino P, Zardini P, Magnani B, Collatina S, Ambrosioni E, for the FAMIS Working Group. Post acute myocardial infarction. The Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS). *Am J Hypertens* 1997; 10: 247S-254S.
51. Swedberg K. Effects of the early administration on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results from the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327: 678-84.
52. Goldstein S. Beta-blockers in hypertensive and coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1267-76.