

VARIABILITÀ DELLA PRESSIONE ARTERIOSA, UN NUOVO PREDITTORE DI RISCHIO?

A. Bellis, B. Trimarco

**Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche
Università degli Studi "Federico II", Napoli.**

L'ipertensione arteriosa è il più prevalente fattore di rischio modificabile per eventi cardiovascolari. Nei paesi sviluppati, essa colpisce circa la metà della popolazione adulta¹ e costituisce la principale indicazione per le prescrizioni mediche².

Nonostante tali premesse, non sono ancora del tutto chiari i meccanismi che conducono all'instaurarsi del danno cardiovascolare mediato da elevati valori di pressione arteriosa (PA). Negli ultimi anni, l'ipotesi più condivisa nell'ambito della ricerca e della pratica clinica è quella che considera la PA "usuale" come la principale determinante del rischio cardiovascolare correlato all'ipertensione arteriosa³. La PA "usuale" è definita come quel livello di PA che non può essere misurato con totale precisione, ma che, costituendo il valore su cui principalmente si è adeguato ciascun organismo, rappresenta la più importante componente della PA, determinandone gli effetti avversi e rendendo conto dei benefici derivanti dalla corretta attuazione della terapia anti-ipertensiva³.

In sintonia con tale ipotesi, le linee-guida enunciate dalle principali società scientifiche internazionali raccomandano che il trattamento della PA sia effettuato sulla base della PA "usuale", cioè della media dei valori riscontrati in un lungo periodo, senza prendere in considerazione altri fattori di rischio⁴⁻⁸. Al contrario, la variabilità dei valori di PA nell'arco delle 24 ore e tra una visita specialistica e l'altra è principalmente considerata ostacolo a tale corretta misurazione^{9,10}.

In contrasto con la suddetta posizione, evidenze emergenti e sempre più fondate hanno dimostrato che: 1) pazienti con ipertensione episodica presentano un alto rischio di eventi cardiovascolari e, soprattutto, cerebrovascolari^{11,12}; 2) proprio il riscontro di variabilità dei valori pressori costituisce un fattore prognostico sfavorevole, a dispetto del buon controllo dei valori pressori medi^{11,12}; 3) i benefici di alcuni farmaci anti-ipertensivi sono effettivamente dovuti alla

suddetta minore variabilità pressoria indotta dall'utilizzo di tali sostanze^{12,13}.

Queste recenti acquisizioni sembrano aggiungere un importante tassello alle nostre conoscenze sulla gestione dell'ipertensione arteriosa, conferendo notevole importanza anche alla variabilità dei valori misurati di PA, oltre che all'osservanza dei limiti di riferimento codificati in ampi studi clinici randomizzati.

Perché i valori di PA “usuale” non sono sufficienti?

La scelta della PA “usuale” come parametro di riferimento per la diagnosi di ipertensione arteriosa si basa fondamentalmente sull'assunto che un valore pressorio calcolato sulla media di più misurazioni, effettuate nell'arco di un lasso di tempo più o meno lungo, possa costituire un marcatore più sensibile e specifico della reale PA su cui ciascun individuo normalmente viaggia, rispetto alla misurazione pressoria episodica che è, invece, soggetta a numerosi bias (ambientali, emotivi, etc). Inoltre, la PA “usuale” permette di avere un preciso quadro dell'andamento circadiano della PA, consentendo una valutazione più accorta di eventuali picchi o cali pressori che si verificano nelle ore notturne e che, ovviamente, sfuggono alla misurazione effettuata nello studio medico.

Tuttavia, è necessario formulare alcune importanti riflessioni a tale proposito. In primo luogo, diversi studi hanno, già da tempo, suggerito che, in soggetti ipertesi, la variabilità pressoria può essere clinicamente importante. In questi pazienti, la deviazione standard dai valori medi di PA è correlata in maniera indipendente allo sviluppo di danno d'organo¹⁴⁻¹⁶: maggiore è l'entità della variazione pressoria, maggiore risulta essere la progressione del danno nel corso degli anni¹⁷. Inoltre, trial più recenti hanno riportato che, in soggetti considerati normotesi, l'aumentata variabilità pressoria configura un predittore indipendente di malattia cardiovascolare¹⁸.

In secondo luogo, la PA spesso varia molto ampiamente tra una visita specialistica e l'altra^{19,20}, per cui sono necessari numerosi rilievi per stimare il valore di PA “usuale”⁴⁻⁸. Le linee-guida europee stabiliscono che, in assenza di un'alterazione marcata dei valori di PA, “letture ripetute dovrebbero essere effettuate per molti mesi ai fini di ottenere una valutazione il più accurata possibile dei reali valori pressori del singolo paziente in oggetto”⁷. L'ipertensione arteriosa non dovrebbe, dunque, essere diagnosticata sulla base di incrementi episodici della PA, a meno dell'esistenza di valori marcatamente aumentati di PA alla misurazione ambulatoriale delle 24 h (ABPM) o all'auto-misurazione domiciliare (HBPM). Comunque, la prognosi dell'ipertensione episodica o dell'incrementata variabilità della PA tra diverse visite specialistiche non è mai stata realmente stabilita.

In realtà, l'ipertensione episodica è molto comune. In una coorte di pazienti con pregressi attacchi ischemici transitori¹¹, solo il 12% ha mostrato un'ipertensione stabile (valori di PA sistolica stabilmente >140 mmHg), mentre il 69% ha presentato un'ipertensione episodica (alcune letture ≤ 140 mmHg ad altre ≥ 140 mmHg). Tale variabilità è stata anche osservata prima di un evento ischemico cerebrale maggiore (ictus cerebri, IC): nell'Oxford Vascular Study²¹, su 150 pazienti non in trattamento con farmaci anti-ipertensivi prima di un IC, l'87% aveva mostrato almeno un valore di PA sistolica ≥ 160 mmHg

negli ultimi dieci anni, ma il 69% di questi aveva evidenziato un valore di PA sistolica ≤ 130 mmHg in almeno altre due visite.

Nonostante tali dati, l'ipertensione episodica non viene considerata come un'entità nosologica da trattare, dal momento che i valori di PA sistolica non risultano aumentati in tutte le visite e, di conseguenza, i valori medi di PA rientrano nei limiti della norma. Tale orientamento terapeutico, come è facilmente intuibile, dilata i tempi di diagnosi di ipertensione arteriosa e ritarda l'inizio di una terapia anti-ipertensiva adeguata, incrementando il rischio di eventi cerebrovascolari maggiori.

Infine, le linee-guida raccomandano che i pazienti con variabilità dell'omeostasi pressoria siano valutati con la ABPM o con HBPM, o entrambe^{4-8,22}. Il valore prognostico della ABPM rispetto alla misurazione clinica della PA è stato valutato nel trial Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) su 393 pazienti anziani e non in trattamento anti-ipertensivo affetti da ipertensione arteriosa sistolica. I risultati di questo studio hanno dimostrato che la ABPM è un indicatore prognostico di rischio cardiovascolare più significativo rispetto alla misurazione praticata dal medico secondo criteri codificati²³. Clement²⁴ e collaboratori hanno confermato il valore prognostico della ABPM in un più ampio studio prospettico (1963 pazienti con ipertensione arteriosa in trattamento seguiti per 5 anni). Essi hanno riscontrato che una media più alta dei valori di PA sistolica e diastolica predice lo sviluppo di nuovi eventi cardiovascolari, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio: risultato emerso, alcuni anni dopo, anche da uno studio italiano²⁵. Il valore predittivo della ABPM si è anche dimostrato utile per stratificare il rischio in pazienti con ipertensione arteriosa "realmente" o "apparentemente" resistente²⁶ ed in soggetti con ipertensione refrattaria al trattamento²⁷.

Tuttavia, nello studio di Clement²⁴, i valori medi di PA si sono rivelati fattori di rischio indipendenti solo per eventi coronarici, laddove il riscontro episodico di elevati valori di PA sistolica ha rappresentato l'unico predittore indipendente di patologia cerebrovascolare. Inoltre, i valori medi di PA variano sostanzialmente in ABPM ripetute^{28,29}, in maniera direttamente proporzionale all'aumentare della variabilità della PA sistolica tra una visita specialistica e l'altra¹¹. Perciò, l'attendibilità di tale esame non appare completa ed il confronto tra un aumentato valore di PA alla misurazione eseguita nello studio medico ed il riscontro di una normale ABPM dovrebbe suggerire la presenza di un'ipertensione episodica piuttosto che un errore umano nel rilievo sfigmomanometrico.

Sulla base di queste riflessioni, la valutazione della PA "usuale" non può essere la sola componente pressoria da considerare nel corso della stratificazione del rischio nel paziente iperteso: al contrario, è necessario che essa venga integrata con altri parametri. Tra questi, è sicuramente da sottolineare il ruolo emergente della variabilità pressoria, la quale ha mostrato una notevole accuratezza nell'identificazione di pazienti ipertesi ad elevata probabilità di sviluppare complicanze cardiovascolari.

Perché la variabilità pressoria come nuovo predittore di rischio?

La variabilità pressoria, determinata dall'interazione dei numerosi meccanismi di controllo cardiovascolare o dai differenti comportamenti giornalieri

(veglia/sonno) o, ancora, indotta da stimoli ambientali (caldo/freddo, stress/relax), è un fenomeno fisiologico circadiano. l'entità di questa variabilità è differente nelle varie popolazioni ed è maggiore nei soggetti in età avanzata ed in quelli affetti da ipertensione arteriosa³⁰.

Negli ultimi 15 anni, sono state prodotte numerose evidenze sulla relazione esistente tra il grado di variabilità pressoria, danno d'organo conclamato e tasso di eventi cardiovascolari in pazienti ipertesi¹⁷: tale associazione persiste anche dopo il raggiungimento di un adeguato controllo dei valori elevati di PA. È il caso in cui la fluttuazione pressoria è stata valutata come deviazione standard delle 24 ore rispetto alla PA media di riferimento per quella fase della giornata^{14,31,32} (nota come variabilità pressoria "a breve termine"). In questo quadro, rientrano anche il riscontro di un'abnorme caduta pressoria nel corso delle ore notturne o di un innaturale aumento pressorio al risveglio³³⁻³⁵ ed in conseguenza di particolari comportamenti³⁶, rispetto ai fisiologici attesi cambiamenti circadiani della PA (nota come variabilità pressoria "a lungo termine").

Variabilità pressoria "a breve termine"

Valutare oggettivamente il valore prognostico della variabilità pressoria "a breve termine" è stata, ed è tuttora, un'operazione estremamente complessa a causa delle numerose difficoltà metodologiche correlate alla sua misurazione ed alla validazione dei risultati ottenuti negli studi clinici sin qui condotti.

Fino ad alcuni anni fa, l'analisi della variabilità pressoria "a breve termine" avrebbe richiesto l'utilizzo di una strumentazione per la misurazione cruenta della PA³⁰, in modo da poter rilevare eventuali variazioni tra i singoli cicli cardiaci. Ciò ha reso tale metodica inutilizzabile per un controllo pressorio di routine. Successivamente, sono stati approntati dei dispositivi non invasivi in grado di valutare in continuo le variazioni di PA^{37,38}, ma anche tali strumenti hanno presentato delle restrizioni ad un utilizzo globale, a causa del loro elevato costo.

Per quanto attiene le difficoltà della formulazione di trial clinici adeguati, bisogna sottolineare che la ricerca di un nesso di causalità tra l'aumentata variabilità pressoria ed il danno d'organo presuppone l'organizzazione di studi longitudinali, in cui, però, differenze oggettive possono essere anche determinate dai diversi trattamenti anti-ipertensivi cui sono sottoposti i soggetti arruolati nello studio. Inoltre, dal momento che la variabilità pressoria aumenta all'aumentare dei valori medi di PA, va considerata la necessità di rapportare la deviazione standard di PA rispetto alla PA media riscontrata in quel preciso momento della giornata. Infine, il valore prognostico dovrebbe essere confermato dal risultato di studi che dimostrino una correlazione tra la riduzione della variabilità pressoria ed il miglioramento del danno d'organo riscontrato prima della terapia.

Nonostante queste obiettive limitazioni, nel corso degli ultimi anni sono stati conclusi alcuni studi clinici che hanno fornito interessanti informazioni sulla utilità della variabilità pressoria "a breve termine" come predittore di rischio cardiovascolare nella popolazione generale, utilizzando l'accorgimento di ridurre l'intervallo di tempo tra una misurazione e la successiva per ottenere un quadro il più possibile completo delle fluttuazioni pressorie. In particolare, un'analisi effettuata sulla popolazione italiana (Monza) nello studio PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni)³⁶ ha dimostrato che esi-

ste una relazione indipendente tra massa indicizzata del ventricolo sinistro e variabilità della pressione arteriosa e che questa associazione è legata, unicamente, ad una variabilità patologica, cioè superiore alla norma, dei valori di PA misurati. Dal momento che l'aumento della massa indicizzata del ventricolo sinistro costituisce un accertato fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di malattie cardiovascolari, gli autori hanno ipotizzato che anche la variabilità patologica della pressione arteriosa potesse rappresentare un importante predittore di rischio cardiovascolare. Tale teoria è stata suffragata da un successivo studio pubblicato dallo stesso gruppo di ricercatori sul follow-up di questi pazienti¹⁸, in cui è stata accertata una relazione diretta tra aumento patologico della variabilità pressoria "a breve termine" ed incremento di rischio cardiovascolare.

Questi risultati rappresentano un importante passo in avanti nella conoscenza della fisiopatogenesi del danno mediato dall'ipertensione arteriosa e allargano gli orizzonti della prevenzione cardiovascolare primaria. Essi, infatti, indicando nella variabilità pressoria "a breve termine" un predittore indipendente di rischio cardiovascolare, da un lato danno credito alla sempre più sostenuta teoria del "continuum cardiovascolare", per cui l'ipertensione arteriosa complicata da danno d'organo non rappresenta altro che lo stadio finale di un lungo processo di disregolazione metabolica ed ormonale, che passa attraverso alcuni stadi preliminari determinanti un danno d'organo subclinico prima dell'ipertensione conclamata; dall'altro, di fatto, estendono gli obiettivi della terapia anti-ipertensiva anche a soggetti apparentemente normotesi, ma con un alto rischio di sviluppare patologia cardiovascolare a causa delle fluttuazioni "a breve termine" che caratterizzano il loro profilo pressorio.

Variabilità pressoria "a lungo termine"

Meno complesso è il discorso riguardante la variabilità pressoria "a lungo termine", visto che esistono strumenti validati ed efficaci per poterla misurare, quali la ABPM e la HBPM, cui abbiamo già precedentemente accennato. Le motivazioni per cui tale variabilità costituisce un importante predittore di rischio cardiovascolare nei pazienti ipertesi vanno ricercate in ambito epidemiologico e nei risultati di ampi trial clinici.

Evidenze epidemiologiche

Il valore predittivo della PA "usuale" stimata si riduce con l'età^{3,9,10}, laddove l'incidenza di IC aumenta di circa 100 volte tra i 40 e gli 80 anni²¹. La maggior parte degli studi sulla correlazione tra PA "usuale" e rischio cardiovascolare sono stati effettuati in coorti giovani di popolazioni, da cui sono stati esclusi individui già colpiti da precedenti eventi vascolari. Al contrario, la maggior parte dei trattamenti anti-ipertensivi viene avviato per pazienti con noti fattori di rischio cardiovascolare o eventi pregressi: individui per i quali esiste ancora disparità tra il debole valore predittivo della PA sistolica media^{11,12} ed i benefici ottenuti con la riduzione della PA³⁹⁻⁴¹.

Il rilevante incremento dell'incidenza di IC nelle ore centrali del mattino ha focalizzato l'interesse sulla variazione pressoria diurna. Un abnorme incremento del picco pressorio mattutino si è mostrato un fattore di rischio predittivo per IC⁴², ma è blandamente associato con la PA "usuale"^{29,42}, suggerendo che l'incremento pressorio è di per se stesso responsabile dell'aumentato ri-

schio vascolare. Altre cause di transitorio incremento dei valori di PA sono responsabili di eventi vascolari^{43,44}; così come l'ipertensione ortostatica e l'iperattività simpatica sono associate ad un incrementato rischio vascolare⁴⁵. Inoltre, l'associazione tra aumentata variabilità nei valori pressori ed il rischio di IC è più forte nei gruppi di giovane età, in cui è meno probabile che la labilità dell'omeostasi pressoria sia legata a processi degenerativi¹¹. In quest'ottica, anche la forma opposta di instabilità pressoria, l'ipotensione ortostatica, costituisce un importante fattore di rischio per eventi vascolari sia nell'età media che in quella avanzata⁴⁶.

C'è, poi, da sottolineare che, in molte coorti, non è stato riportato alcun valore di PA sistolica al di sotto del quale cessa completamente la riduzione del rischio cardiovascolare³, ed i farmaci anti-ipertensivi sono in grado di ridurre la probabilità di eventi vascolari anche quando i valori di PA sistolica sono normali^{39,40}. Si potrebbe ipotizzare che i valori di PA considerati normali in questi studi siano più alti di quelli ottimali, ma, in realtà, i risultati di questi studi hanno mostrato che i pazienti con valori stabilmente normali di PA sistolica presentano un minor numero di eventi cardiovascolari rispetto a quelli con normale PA sistolica media, ma con alta variabilità pressoria¹¹. Riduzioni nella variabilità piuttosto che nei valori medi di PA possono, dunque, determinare i benefici dei farmaci anti-ipertensivi anche per individui classificati come "normotesi"^{39,40}.

Dal momento che esistono soltanto pochi studi in merito al valore prognostico della variabilità nei valori di PA tra visite specialistiche, è stata studiata la variabilità pressoria in base alla particolare situazione in cui la PA viene misurata. L'ipertensione da "camice bianco", in cui i valori di PA si presentano elevati nello studio medico e normali al controllo ABPM, è da sempre stata ritenuta come una forma benigna di ipertensione. Recentemente, risultati di follow-up a lungo termine hanno suggerito un'associazione di tale tipologia di ipertensione con il danno d'organo bersaglio, indipendentemente dai valori medi di PA^{47,48}.

Alla stessa maniera, l'ipertensione "mascherata" (valori normali di PA alla visita clinica, ma abnormi alla misurazione domiciliare o ambulatoriale delle 24 h) si associa ad un aumentato rischio di eventi vascolari^{48,49}, che inizialmente si è assunto fossero dovuti ad un incremento dei livelli medi di PA. In realtà, l'aumentato rischio cardiovascolare è, almeno in parte, dovuto alla variabilità nei valori pressori, di cui l'ipertensione "mascherata" rappresenta una manifestazione.

Ex-iuvantibus, è anche possibile evincere l'importanza della variabilità pressoria "a lungo termine" sulla base del fatto che studi clinici condotti con farmaci anti-ipertensivi non hanno dimostrato una consistente riduzione nel rischio di sviluppare demenza vascolare⁵⁰⁻⁵², una delle conseguenze più comuni dell'ipertensione arteriosa^{53,54}. Di converso, l'incidenza di demenza è stata sostanzialmente ridotta da calcio-antagonisti nel trial Syst-Eur⁵⁵: tali sostanze sono le più efficaci nella riduzione della variabilità pressoria^{12,13}.

Infine, la PA è spesso molto alta nelle ore immediatamente successive ad un IC: la cosiddetta "ipertensione post-IC". Dai risultati dello studio Oxford Vascular²¹ è emerso che, nonostante i valori di PA post-IC fossero più alti di quelli riscontrati precedentemente all'evento, nel 74% dei pazienti vi era già stato almeno un riscontro di PA alterata. Inoltre, elevati valori di PA sono sta-

ti anche riscontrati dopo attacchi ischemici transitori, suggerendo che tale fenomeno non è semplicemente una risposta all'infarto cerebrale, quanto, piuttosto, un'ulteriore manifestazione di variabilità pressoria.

Evidenze dai trial clinici

L'importanza assegnata ai valori di PA "usuale" nelle linee-guida internazionali trova fondamento anche nei risultati emersi da numerosi trial clinici, in cui le differenze nel rischio cardiovascolare sono state correlate con quelle nei valori pressori sistolici e diastolici medi durante il follow-up⁵⁶. Tuttavia, questi dati potrebbero, parzialmente, costituire un artefatto derivante dal disegno degli stessi studi clinici, nei quali vengono spesso reclutati pazienti che presentano valori di PA contenuti in un range ben preciso, ai diversi controlli. Quindi, dopo l'esclusione di quei soggetti con elevata variabilità pressoria, è lecito immaginare che l'efficacia del trattamento farmacologico possa essere valutata sulla base degli effetti sui valori medi di PA. Alcuni trial non hanno esplicitamente richiesto una stabilità dei valori pressori nei pazienti arruolati, ma, nonostante siano stati completati circa 2000 studi con queste caratteristiche, rimane sconosciuto l'effetto del trattamento dell'ipertensione episodica e nessun dato è stato riportato sugli effetti della variabilità pressoria riscontrata tra le diverse visite¹³.

Recenti report pubblicati sulla nota rivista Lancet^{12,13} hanno per la prima volta evidenziato, sulla base di risultati clinici, che i benefici della terapia anti-ipertensiva sono determinati da effetti sulla variabilità pressoria, oltre che sui valori medi di PA.

Poiché circa il 50% delle deviazioni standard di PA sistolica al singolo follow-up è legato alla variabilità pressoria individuale, anche i dati sulle differenze pressorie tra gruppi risultano informativi¹³. Nello studio ALLHAT⁵⁷, gli investigatori hanno notato piccole differenze nei valori di PA sistolica media tra i gruppi di trattamento, ma sono state anche osservate ampie differenze nelle deviazioni standard dei valori pressori: entrambe sono risultate correlabili con l'aumentato rischio di sviluppare IC. In particolare, un rischio più basso per eventi cerebrovascolari è stato riscontrato in pazienti in terapia con amlodipina, intermedio in quelli con clortalidone ed elevato per i soggetti con lisinopril.

Questi risultati sono stati inizialmente ignorati dagli autori dello studio, ma hanno ben evidenziato l'esistenza di un ampio numero di pazienti con elevata PA sistolica al controllo clinico, a dispetto di piccole variazioni riscontrate nei valori medi di PA. Per esempio, nelle visite di follow-up ad 1 anno nello studio ASCOT-BPLA¹², la PA sistolica media non è risultata differente nei due gruppi di trattamento, mentre un maggiore numero di pazienti in terapia con atenololo ha mostrato picchi pressori più elevati (≥ 200 mmHg). Questa differenza non era dovuta ad una cattiva compliance dei pazienti per la terapia o all'ipertensione persistente nel gruppo atenololo, bensì a differenze nella variabilità pressoria tra visite consecutive e alla presenza di picchi pressori, che hanno pienamente spiegato gli effetti del trattamento, dopo aggiustamento per i valori medi di PA.

Una metanalisi di numerosi trial clinici per la prevenzione di eventi cerebrovascolari in pazienti ipertesi ha mostrato una ridotta variabilità dei valori di PA e una conseguenziale minore incidenza di IC nei soggetti in trattamento

con calcio-antagonisti rispetto a quelli in terapia con ACE-inibitori o beta-bloccanti, nonostante non esistesse una differenza significativa nei valori medi di PA raggiunti nei diversi gruppi¹³. Tale effetto viene spiegato con la riduzione della variabilità pressoria indotta dai calcio-antagonisti rispetto alle altre due categorie di farmaci indagate.

Allo stesso modo, i diuretici sono in grado, attraverso una riduzione della variabilità pressoria, di abbassare il rischio di IC¹³, mentre dati meno certi esistono sull'utilizzo di antagonisti selettivi per il recettore tipo 1 dell'angiotensina (sartani). Infatti, i risultati sin qui ottenuti si basano su numeri troppo piccoli per poter essere considerati definitivi. Un recente studio⁵⁸ ha valutato l'efficacia dei sartani in individui ipertesi ed affetti da nefropatia diabetica. A parità di riduzione dei valori pressori sistolici e diastolici medi, il telmisartan ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto al losartan nella riduzione degli indicatori di danno renale (proteinuria), soprattutto grazie alla riduzione della variabilità pressoria e dell'attività nervosa simpatica che esso è in grado di determinare nell'arco delle 24 h. Un altro piccolo trial⁵⁹ ha mostrato che il losartan è efficace nella prevenzione del rimodellamento cardiaco patologico mediante l'azione esplicata sulla riduzione della variabilità pressoria, specialmente nel corso delle ore notturne. Soltanto nuovi e più ampi studi clinici potranno dimostrarci se questo dato possa essere esteso alla ben più ampia popolazione di ipertesi con riscontrata variabilità di valori pressori.

Meccanismi fisiopatologici

L'identificazione della variabilità pressoria "a breve e lungo termine" come nuovo predittore di rischio cardiovascolare è, come già discusso, un'acquisizione molto recente in ambito clinico, per cui non deve meravigliare che non esista ancora una completa condivisione dei meccanismi fisiopatologici alla base di tale correlazione.

Inizialmente, mancando un modello sperimentale, si è cercato di desumere spiegazioni plausibili, mutuando conoscenze dalla patogenesi del danno d'organo indotto dall'ipertensione arteriosa. In particolare, si è ritenuto che un progressivo aumento nel processo aterosclerotico potesse mediare gli effetti dannosi della variabilità pressoria sui vasi. In realtà, importanti fattori di rischio per l'aterosclerosi, quali il fumo di sigaretta e l'iperlipidemia, sono solo deboli predittori di IC.

Ugualmente, si è immaginato che l'aumentata incidenza di fibrillazione atriale e di malattia dei piccoli vasi potesse parzialmente spiegare la correlazione tra variabilità dei valori pressori ed IC, ma difficilmente essa può rendere conto del perché il rischio di eventi cerebrovascolari crolli dopo alcune settimane di trattamento con i calcio-antagonisti^{40,41,60-62}. La ridotta variabilità della PA si manifesta, infatti, così rapidamente (è massima alla prima visita di follow-up, in taluni studi) che è più lecito immaginare un coinvolgimento del controllo nervoso della PA⁶³.

Infine, si è ipotizzato che l'aumentata variabilità dei valori di PA potesse anche essere legata ad un'ischemia cerebrale subclinica, dovuta ad una malattia delle arteriole di piccolo e medio calibro, che alterano il controllo autonomo della PA⁶⁴. In questa evenienza, però, i farmaci che riducono la variabilità pressoria non dovrebbero avere effetti sull'incidenza di malattie cerebrovasco-

lari, trattandosi di modificazioni stabili delle pareti vasali, contrariamente a quanto si osserva con i calcio-antagonisti, che riducono la rigidità di parete vasale⁶⁵⁻⁶⁷. Comunque, altre classi di farmaci anti-ipertensivi, che pure agiscono sulla rigidità di parete vasale^{65,66}, non riducono la variabilità della PA o il rischio di IC allo stesso modo¹³, né mostrano efficacia prima che si sia instaurato il rimodellamento arterioso.

Successivamente, con la validazione di un modello sperimentale affidabile di variabilità pressoria, sono state formulate teorie più fondate. Infatti, Kai e collaboratori⁶⁸ hanno, in tempi recenti, creato un modello animale (ratto), che ben consente di studiare i meccanismi alla base del danno d'organo mediato della variabilità pressoria "a lungo termine". La peculiarità di tale animale, infatti, è quella di possedere un'ipertensione arteriosa spontanea combinata con un'ampia variabilità dei valori pressori, indotta da una denervazione seno-aortica (DSA), in assenza di fluttuazione dei valori medi di PA.

Nei risultati di tale studio, la DSA ha aggravato l'ipertrofia ventricolare sinistra e la fibrosi miocardica; inoltre, ha alterato la funzione sistolica del ventricolo sinistro, senza esercitare variazioni sui valori medi di PA dell'animale. L'espressione dell'angiotensinogeno cardiaco è aumentata ed i recettori di tipo 1 per l'angiotensina sono risultati marcatamente attivi in questo modello sperimentale. La somministrazione di sartani a questi ratti ha abolito le modificazioni infiammatorie indotte dalla DSA e ridotto il rimodellamento cardiaco, prevenendo la disfunzione sistolica.

Questi risultati lasciano pensare che il processo infiammatorio mediato dal sistema renina-angiotensina possa giocare un ruolo importante nell'aggravamento del rimodellamento cardiaco e della disfunzione contrattile ventricolare anche in un modello umano di ipertensione arteriosa e marcata variabilità pressoria. In effetti, un incremento degli indici infiammatori è stato riscontrato in pazienti con tali caratteristiche e la riduzione della variabilità pressoria ottenuta nello studio ASCOT-BPLA¹² con la somministrazione di un farmaco ad azione anti-infiammatoria, come le statine, conferma l'importanza dei processi flogistici tissutali nell'instaurarsi del danno d'organo mediato dall'ipertensione arteriosa.

Tuttavia, è giusto argomentare che tale modello sperimentale, se da un lato conferma l'utilità della scelta della variabilità "a lungo termine" della PA come predittore di rischio cardiovascolare in condizioni di ipertensione conclamata, dall'altro non scioglie i dubbi riguardanti la capacità della variabilità pressoria di costituire un fattore di rischio cardiovascolare indipendente in presenza di valori pressori compresi nel range "normale". A tale scopo, è stato utilizzato un ratto normoteso sottoposto anch'esso ad intervento di DSA, ma con valori medi di PA paragonabili a quelli dei ratti di controllo⁶⁹. Il danno d'organo, inclusi l'infarto del miocardio, il rimodellamento vascolare e le lesioni renali, è stato osservato maggiormente negli animali con DSA rispetto al gruppo di controllo, confermando l'ipotesi che la sola variabilità dei valori pressori "a breve termine" possa considerarsi predittore indipendente di patologie cardiovascolari.

Contrariamente a quanto accade per la variabilità "a lungo termine", in cui sono implicati meccanismi dell'infiammazione e modificazioni più durature dei sistemi recettoriali ormonali, per la variabilità pressoria "a breve termine" è giusto pensare a modificazioni più strettamente legate ad un alterato

controllo da parte del sistema nervoso centrale. Uno studio di alcuni anni fa⁷⁰ ha dimostrato che soggetti normotesi con aumentata variabilità pressoria presentano un incremento dell'attività adrenergica a riposo. In particolare, è interessante sottolineare come il sistema nervoso adrenergico, già notoriamente attivo nella mediazione del danno d'organo cardiovascolare, agisca nel senso di un incremento dei valori pressori nel corso delle ore diurne e di una drastica riduzione nel corso di quelle notturne. Tale disregolazione aumenta, ovviamente, la variabilità pressoria, costituendo una suggestiva e plausibile spiegazione fisiopatologica dell'importanza della variabilità pressoria "a breve termine" come fattore di rischio cardiovascolare indipendente.

Per quanto concerne le motivazioni più prettamente emodinamiche, che conducono al danno d'organo come conseguenza della variabilità pressoria, si può affermare che improvvise cadute nei valori di PA determinano deficit perfusivi cerebrali⁷¹, specialmente in individui con malattia dei piccoli vasi, ma l'auto-regolazione del flusso cerebrale rimane intatta, così che gradualità riduzioni della PA non riducono la perfusione dei distretti cerebrali⁷², a meno dell'esistenza di una consensuale stenosi significativa dei vasi extra-cranici⁷³. Inoltre, l'evoluzione di tale complesso sistema per il mantenimento di una costante perfusione cerebrale suggerisce che deviazioni sia nel senso di una diminuzione che di un aumento dei valori di PA possano avere effetti devastanti. Il rischio di ischemia cerebrale è aumentato se sia la variabilità che l'instabilità pressoria sono aumentate (evenienza molto probabile, dal momento che entrambe dipendono dalla rigidità di parete e dalla disfunzione barocettoriale), in modo che i cambiamenti nei valori di PA siano ampi ed improvvisi.

È anche ben noto che acuti incrementi dei valori di PA possono causare emorragie cerebrali⁷⁴ ed IC ischemici. In pazienti con malattia dei piccoli vasi, la vasocostrizione auto-regolatoria dovuta a picchi di PA potrebbe ridurre la perfusione subcorticale o delle zone border-line, che è già scarsa in condizioni normali⁷⁵, specialmente se la PA crolla. Picchi nei valori pressori possono indurre spasmi delle arterie cerebrali principali, ma i cambi strutturali dei piccoli vasi, dovuti ai frequenti sbalzi pressori, rappresentano una causa più probabile di ischemia cerebrale, probabilmente dovuta ad un'alterata funzione endoteliale. I barocettori dovrebbero essere in grado di settare costantemente il flusso cerebrale, garantendo una perfusione sempre efficace di tutte le aree cerebrali⁷⁶; tuttavia, tale meccanismo di compenso tende ad alterarsi col passare degli anni e con l'aumentare dell'aterosclerosi⁷⁷.

Maggiori dati occorrono, invece, per poter dare un giudizio sulla relazione tra variabilità dei valori pressori ed eventi coronarici, per i quali sembra che sia maggiormente importante l'instabilità dei valori di PA diastolici^{11,12}.

Conclusioni e prospettive future

Le linee-guida per la cura dell'ipertensione arteriosa sono ancora troppo legate al trattamento della PA "usuale"; al contrario, un eguale peso dovrebbe essere dato alla variabilità pressoria, che rappresenta un più precoce e sensibile predittore indipendente per patologie cardiovascolari maggiori.

La variabilità pressoria "a breve termine" costituisce, attualmente, un interessantissimo banco di prova per gli studiosi dell'ipertensione arteriosa, vista la sua potenziale capacità di identificare soggetti a rischio nel gruppo dei nor-

motesi; alla stessa maniera, la variabilità “a lungo termine” può costituire un importante parametro per il controllo dell’efficacia delle terapie anti-ipertensive in individui con sovrapponibili valori di PA media.

I farmaci anti-ipertensivi dovrebbero essere scelti sulla base della loro capacità di ridurre la variabilità pressoria. In particolare, dovrebbero essere prese in considerazione molecole in grado di agire sul sistema adrenergico e sulla riduzione dei processi infiammatori, così fortemente implicati nella patogenesi del danno d’organo mediato dalla variabilità pressoria. Saranno necessari trial ampi e randomizzati per valutare l’utilizzo di beta-bloccanti, calcio-antagonisti, sartani e statine, ma i risultati già ottenuti su individui con valori di pressione considerati normali o di media ipertensione sono certamente incoraggianti. Anche le terapie di associazione andrebbero prese in considerazione: in particolare, appare interessante l’aggiunta, ad una delle suddette molecole, di diuretico. Approfondimenti di tali problematiche mediante studi sperimentali e clinici potranno fornirci, nei prossimi anni, informazioni e dati più chiari.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al.* Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *Jama* 2002; 287(8):1003-10
- 2) *Woodwell DA, Cherry DK.* National Ambulatory Medical Care Survey: 2002 summary. *Adv Data* 2004 (346):1-44
- 3) *Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349):1903-13
- 4) *Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al.* Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005; 111(5):697-716
- 5) *O’Brien E, Asmar R, Beilin L, et al.* Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; 23(4):697-701
- 6) *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42(6):1206-52
- 7) *Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al.* 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25(6):1105-87
- 8) *Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al.* European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008; 26(8):1505-26
- 9) *Turner MJ, van Schalkwyk JM.* Blood pressure variability causes spurious identification of hypertension in clinical studies: a computer simulation study. *Am J Hypertens* 2008; 21(1):85-91
- 10) *Marshall T.* When measurements are misleading: modelling the effects of blood pressure misclassification in the English population. *Bmj* 2004; 328(7445):933

- 11) *Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al.* Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 375(9718):895-905.
- 12) *Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al.* Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 9(5):469-80
- 13) *Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM.* Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 375(9718):906-15
- 14) *Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancina G.* Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; 5(1):93-8
- 15) *Palatini P, Penzo M, Racioppa A, et al.* Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med* 1992; 152(9):1855-60
- 16) *Mancia G, Parati G, Hennig M, et al.* Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001; 19(11):1981-9
- 17) *Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, et al.* Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension* 2000; 36(5):901-6
- 18) *Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al.* Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the "Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni" Study. *Hypertension* 2007; 49(6):1265-70
- 19) *Cuffe RL, Howard SC, Algra A, Warlow CP, Rothwell PM.* Medium-term variability of blood pressure and potential underdiagnosis of hypertension in patients with previous transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke* 2006; 37(11):2776-83
- 20) *Perry HM, Jr., Miller JP.* Difficulties in diagnosing hypertension: implications and alternatives. *J Hypertens* 1992; 10(8):887-96
- 21) *Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, et al.* Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004; 363(9425):1925-33
- 22) *Parati G, Ibsen H.* Twenty-four-hour ambulatory blood pressure profiles of high-risk patients in general practice: data from an ambulatory blood pressure monitoring registry. *J Hypertens* 2007; 25(5):929-33
- 23) *Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al.* Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators.* *Jama* 1999; 282(6):539-46
- 24) *Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al.* Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348(24):2407-15
- 25) *Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Franklin SS, Porcellati C.* Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension. *Circulation* 2001; 103(21):2579-84
- 26) *Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al.* Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18(11):1422-8
- 27) *Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM.* Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31(2):712-8
- 28) *Imai Y, Ohkubo T, Tsuji I, et al.* Relationships among blood pressures obtained using different measurement methods in the general population of Ohasama, Japan. *Hypertens Res* 1999; 22(4):261-72

- 29) *Wizner B, Dechering DG, Thijs L, et al.* Short-term and long-term repeatability of the morning blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008; 26(7):1328-35
- 30) *Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, et al.* Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53(1):96-104
- 31) *Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albin F, Mancia G.* Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11(10):1133-7
- 32) *Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B.* Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation* 2000; 102(13):1536-41
- 33) *Elliott WJ.* Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998; 29(5):992-6
- 34) *Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al.* Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107(10):1401-6
- 35) *Verdecchia P, Schillaci G, Gatteschi C, et al.* Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. *Circulation* 1993; 88(3):986-92
- 36) *Sega R, Corrao G, Bombelli M, et al.* Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni). *Hypertension* 2002; 39(2 Pt 2):710-4
- 37) *Parati G, Ongaro G, Bilo G, et al.* Non-invasive beat-to-beat blood pressure monitoring: new developments. *Blood Press Monit* 2003; 8(1):31-6
- 38) *Imholz BP, Langewouters GJ, van Montfrans GA, et al.* Feasibility of ambulatory, continuous 24-hour finger arterial pressure recording. *Hypertension* 1993; 21(1):65-73
- 39) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358(9287):1033-41
- 40) *Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al.* Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *Jama* 2004; 292(18):2217-25
- 41) *Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489):895-906
- 42) *Kario K, Shimada K, Pickering TG.* Clinical implication of morning blood pressure surge in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42 Suppl 1:S87-91
- 43) *Koton S, Tanne D, Bornstein NM, Green MS.* Triggering risk factors for ischemic stroke: a case-crossover study. *Neurology* 2004; 63(11):2006-10
- 44) *Brotman DJ, Golden SH, Wittstein IS.* The cardiovascular toll of stress. *Lancet* 2007; 370(9592):1089-100
- 45) *Fessel J, Robertson D.* Orthostatic hypertension: when pressor reflexes overcompensate. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2(8):424-31
- 46) *Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O.* Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J* 31(1):85-91
- 47) *Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R.* Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47(5):846-53
- 48) *Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al.* Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension* 2009; 54(2):226-32
- 49) *Pickering TG, Eguchi K, Kario K.* Masked hypertension: a review. *Hypertens Res*

- 2007; 30(6):479-88
- 50) *McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R.* The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2):CD004034
 - 51) *Peters R, Beckett N, Forette F, et al.* Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(8):683-9
 - 52) *Fournier A, Oprisiu-Fournier R, Serot JM, et al.* Prevention of dementia by antihypertensive drugs: how AT1-receptor-blockers and dihydropyridines better prevent dementia in hypertensive patients than thiazides and ACE-inhibitors. *Expert Rev Neurother* 2009; 9(9):1413-31
 - 53) *Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al.* 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347(9009):1141-5
 - 54) *Stewart R, Xue QL, Masaki K, et al.* Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension* 2009; 54(2):233-40
 - 55) *Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al.* Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352(9137):1347-51
 - 56) *Staessen JA, Wang JG, Thijs L.* Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358(9290):1305-15
 - 57) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Jama* 2002; 288(23):2981-97
 - 58) *Masuda S, Tamura K, Wakui H, et al.* Effects of angiotensin II type 1 receptor blocker on ambulatory blood pressure variability in hypertensive patients with overt diabetic nephropathy. *Hypertens Res* 2009; 32(11):950-5
 - 59) *Mitsuhashi H, Tamura K, Yamauchi J, et al.* Effect of losartan on ambulatory short-term blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertensive patients on hemodialysis. *Atherosclerosis* 2009; 207(1):186-90
 - 60) *Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al.* A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *Jama* 2003; 290(21):2805-16
 - 61) *Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al.* Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356(9227):359-65
 - 62) *Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al.* Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363(9426):2022-31
 - 63) *de Champlain J, Karas M, Toal C, Nadeau R, Larochelle P.* Effects of antihypertensive therapies on the sympathetic nervous system. *Can J Cardiol* 1999; 15 Suppl A:8A-14A
 - 64) *Robinson TG, James M, Youde J, Panerai R, Potter J.* Cardiac baroreceptor sensitivity is impaired after acute stroke. *Stroke* 1997; 28(9):1671-6
 - 65) *Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A.* Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17(2):118-23
 - 66) *Ichihara A, Kaneshiro Y, Sakoda M, Takemitsu T, Itoh H.* Add-on amlodipine improves arterial function and structure in hypertensive patients treated with an angiotensin receptor blocker. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49(3):161-6
 - 67) *Henry Feugeas MC, De Marco G, Peretti, II, Godon-Hardy S, Fredy D, Claeys*

- ES*. Age-related cerebral white matter changes and pulse-wave encephalopathy: observations with three-dimensional MRI. *Magn Reson Imaging* 2005; 23(9):929-37
- 68) *Kai H, Kudo H, Takayama N, Yasuoka S, Kajimoto H, Imaizumi T*. Large blood pressure variability and hypertensive cardiac remodeling-role of cardiac inflammation. *Circ J* 2009; 73(12):2198-203
 - 69) *Shan ZZ, Dai SM, Su DF*. Arterial baroreflex deficit induced organ damage in sinoaortic denervated rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38(3):427-37
 - 70) *Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM*. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328(5):303-7
 - 71) *Sorond FA, Khavari R, Serrador JM, Lipsitz LA*. Regional cerebral autoregulation during orthostatic stress: age-related differences. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60(11):1484-7
 - 72) *Zhang R, Witkowski S, Fu Q, Claassen JA, Levine BD*. Cerebral hemodynamics after short- and long-term reduction in blood pressure in mild and moderate hypertension. *Hypertension* 2007; 49(5):1149-55
 - 73) *Rothwell PM, Howard SC, Spence JD*. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke* 2003; 34(11):2583-90
 - 74) *Lammie GA, Lindley R, Keir S, Wiggam MI*. Stress-related primary intracerebral hemorrhage: autopsy clues to underlying mechanism. *Stroke* 2000; 31(6):1426-8
 - 75) *Moody DM, Brown WR, Challa VR, Ghazi-Birry HS, Reboussin DM*. Cerebral microvascular alterations in aging, leukoaraiosis, and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 826:103-16
 - 76) *Schlaich MP, Parnell MM, Ahlers BA, et al*. Impaired L-arginine transport and endothelial function in hypertensive and genetically predisposed normotensive subjects. *Circulation* 2004; 110(24):3680-6
 - 77) *Gribbin B, Pickering TG, Sleight P, Peto R*. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res* 1971; 29(4):424-31