

MONITORIZAREA AMBULATORIE A TENSIUNII ARTERIALE ÎN PRACTICA NEUROLOGICĂ: Repere bibliografice

Oxana Grosu¹ – d.ş.m., cercetător ştiinţific, Ion Moldovanu^{1,2} – d.h.ş.m., prof.univ.,
Stela Odobescu¹ – d.h.ş.m., conf. cercet., Lilia Rotaru¹ – d.ş.m., conf. cercet.,

Galina Corcea¹ – d.ş.m., cercetător ştiinţific,

¹Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie,

²USMF „Nicolae Testemiţanu”

e-mail: nicolenco.oxana@gmail.com, tel: 079562814.

Rezumat

Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale este o metodă utilă în evaluarea profilului circadian al tensiunii arteriale, presiunii pulsatile, variabilităţii ritmului cardiac la pacienţii cu accident vascular, demenţă vasculară, apnee în somn, tulburări vegetative.

Cuvinte-cheie: monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale, profil circadian, variabilitatea ritmului cardiac, patologii neurologice

Summary: Ambulatory blood pressure monitoring in neurological practice: Literature review

Ambulatory blood pressure monitoring is a useful tool in the evaluation of circadian blood pressure profile, pulsatile pressure, heart rate variability in patients with stroke, vascular dementia, sleep apnea, autonomic nervous system disease.

Key words: ambulatory blood pressure monitoring, circadian profile, heart rate variability, neurological pathologies

Резюме: Амбулаторное мониторирование артериального давления в неврологической практике: Библиографический очерк

Амбулаторное мониторирование артериального давления является полезным методом для оценки суточного профиля артериального давления, пульсирующего давления, вариабельности сердечного ритма у пациентов с инсультом, сосудистой деменцией, апноэ сна, вегетативными расстройствами.

Ключевые слова: мониторинг амбулаторного артериального давления, циркадный профиль, вариабельность ритма сердца, неврологические патологии

Introducere. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (MATA) este o metodă neinvazivă de evaluare a hipertensiunii arteriale, ce permite stratificarea şi prezicerea riscului cardiovascular, ce corelează cu afectarea organelor ţintă. În pofida numărului în creştere al pacienţilor trataţi de HTA în ultimii ani, procentul celor care reuşesc să menţină cifre adecvate de presiune arterială este insuficient. Astfel, că depistarea şi menţinerea cifrelor adecvate ale tensiunii arteriale poate fi efectuată doar prin măsurări repetate – acesta este obiectivul principal în controlul adecvat al TA. Măsurarea tensiunii arteriale prin metoda clasică cu sfigmomanometru rămâne metoda de aur în evaluarea şi managementul pacientului hipertensiv, deşi, se pot produce greşeli în timpul măsurării [1]. În ajutor clinicienilor se adresează o metodă relativ nouă de măsurare şi evaluare a tensiunii arteriale care se numeşte monitorizarea arterială a tensiunii arteriale (MATA).

Discuţii: MATA este un instrument util în determinarea şi evaluarea HTA ce oferă oportunitatea de a determina impactul stilului de viaţă asupra tensiunii arteriale la un subiect ce continuă activităţile sale cotidiene [2], oferă informaţii despre influenţa com-

portamentului asupra presiunii arteriale [3]. Studiile recente demonstrează că MATA este net superioară metodei convenţionale de măsurare a TA, în vederea prognosticării riscului cardiovascular şi corelează cu afectarea organelor ţintă [4]. Monitoarele moderne utilizează două metode de determinare a presiunii arteriale: auscultatorie (determină sunetele Korotkoff cu ajutorul unui microfon piezoelectric) sau oscilatorie (determină vibraţiile arterei brahiale), sau combinaţie a ambelor tehnici. Metoda este indicată în: evaluarea primară a HTA, hipertensiune de halat alb, hipertensiunea indusă de sarcină, evaluarea tratamentului antihipertensiv, salturi tensionale, neuropatie autonomă, hipotensiune ortostatică, HTA mascată. MATA mai este utilă în evaluarea pacientului cu prehipertensiune, deoarece decizia de a administra preparate hipotensive la un pacient cu HTA gr I, fără afectarea organelor ţintă, fără anamnezic eredito-lateral sau etiologie secundară - poate fi dificilă. De asemenea, este utilă în evaluarea eficienţei tratamentului administrat şi elucidarea cauzelor rezistenţei la tratament [5].

Monitorizarea evaluează următoarele trei grupe de parametri: 1. valorile medii diurne, nocturne şi 24

ore ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) și diastolice (TAD), frecvenței contracțiilor cardiace (FCC), presiunii pulsatile (PP); 2. profil circadian al tensiunii arteriale - creșterea matinală și scăderea nocturnă a tensiunii arteriale, indicele diurn (ID), frecvența contracțiilor cardiace (FCC) cu indicele circadian; 3. variabilitatea presiunii arteriale și a frecvenței cardiace.

Un alt parametru evaluat de MATA este variația circadiană sau profilul circadian a presiunii arteriale descrisă pentru prima dată în 1898 de către Hill, apoi demonstrată în 1901 de Bruel cu pletismograf de sticlă. Profilul circadian al tensiunii arteriale este rezultatul influenței mai multor factori: afectarea comportamentului ciclic zi/noapte, activitate fizică exagerată, stres mintal, postură, fenomene de mediu, temperatura externă, ritm circadian endogen neural, endocrin, hemodinamic și al sistemului renină-angiotensină [9]. Se cunoaște că pe perioada diurnei valorile presiunii arteriale variază: are loc scăderea fiziologică a tensiunii arteriale nocturnă - fenomenul „dipping” apoi creșterea matinală; sau poate avea loc lipsa scăderii – „non-dipping”, scădere exagerată – „over-dipping” sau chiar creșterea – „reverse dipping”. Valoarea indicelui circadian după care profilul circadian poate fi considerat „dipping” a fost arbitrar considerat 10 - 20%, deoarece în majoritatea studiilor efectuate la sănătoși se încadra în această limită [10, 11]. Valorile crescute ale tensiunii arteriale pe perioada diurnă la persoanele active ziua, normotensive sau cu hipertensiune necomplicată, este datorat tonusului simpatic dominant. Scăderea valorilor a TA nocturne, în somn, sunt determinate de scăderea influenței tonusului simpatic, creșterea celui parasimpatic, scăderea concentrației constituenților sistemului renină-angiotensină – aldosteron și creșterea peptidei natriuretice și al oxidului nitric ce sunt vasodilatatori [12]. În 1988 O’Braien și autorii au raportat că un profil circadian anormal al tensiunii arteriale cu scădere insuficientă nocturnă (profilul „non-dipping”) duce la creșterea riscului cardiovascular. Se întâlnește în disfuncție autonomă, scăderea sensibilității baroreceptorilor, alterarea profilului circadian al aportului de sare, apnee în somn, congestie cardiacă, diabet zaharat și se poate datora activității crescute ziua, calitate proastă a somnului, activitate simpatică excesivă, creșterea volumului circulant în urma unor patologii cardiace sau renale [13], scăderea complianței arteriale și obezitate [14], ceea ce crește riscul cardiovascular și frecvența afectării substanței albe cerebrale [15]. Până la 30% din hipertensivi pot prezenta profilul „non-dipping”, iar incidența crește cu vârsta și severitatea HTA [18]. Hoshida și autorii au demonstrat că hipertensivii vârstnici ce prezintă profilul circadian „extreme dipping” sau „over dipping” prezintă rată

crescută de modificări silențioase a substanței albe (lacune și leucoaraoză) depistate la IRM comparativ cu hipertensivii cu profil „dipping” [19]. La acești pacienți administrarea tratamentului antihipertensiv poate crește riscul de AVC prin scăderea perfuziei cerebrale. Un alt studiu ce a utilizat MATA la pacienții după AVC ischemic a demonstrat o rată crescută de recurențe la pacienții cu profil circadian „dipping” ce administrau tratament antihipertensiv comparativ cu cei cu profil „non-dipping” [20]. De asemenea, au fost descrise cazuri la subiecții cu profil circadian „extreme dipping” care au dezvoltat AVC în timpul tratamentului antihipertensiv [21, 22]. Studiul Ohasama arată că eficiența tratamentului antihipertensiv la vârstnicii japonezi variază în dependență de profilul circadian al TA. Dintre cei cu HTA sistolică izolată eficiența tratamentului antihipertensiv a fost limitată în grupele cu profiluri circadiene extreme („extreme dipping” și „reverse dipping”) comparativ cu grupele intermediare („dipping” și „non-dipping”). Rata de reducere a AVC a fost cu 5% mai scăzută la cei cu tratament antihipertensiv comparativ cu cei fără tratament în grupele cu profiluri circadiene extreme, și 57% diferență dintre cei cu și, fără medicamente antihipertensive în grupele cu profiluri medii („dipping/ non-dipping”). Aceasta demonstrează că tratamentul antihipertensiv prescris pe baza măsurărilor diurne este inefectiv în grupele extreme de profil circadian [23]. Profilul „non-dipping” la subiecții cu și fără AVC este asociat cu atrofia cerebrală (preponderent fronto-temporală) și performanțe funcționale scăzute. Acest profil alături de valorile TA trebuie considerat factor de risc CV [24]. Nagai și colaboratorii au demonstrat că profilul „non - dipping” corelează cu atrofia cerebrală la hipertensivii în vârstă [25]. Autorii presupun câteva mecanisme patofiziologice implicate: dereglarea balanței simpatovagale, alterarea structurală vasculară, scăderea excreției de Na diurnă, obezitate abdominală și sedentarism. Profilul circadian „non-dipping” este asociat cu dezvoltarea mai pronunțată a hipertrofiei ventricolului stâng, iar profilul circadian izolat sistolic este mai periculos decât profilul circadian „non-dipping” izolat diastolic sau mixt (sistolic/diastolic), prezentând afectare mai pronunțată a organelor țintă [26]. Există date referitor la reproductibilitatea profilului circadian la măsurări repetate. Un studiu recent pe 600 pacienți ce au efectuat 48 de ore MATA a demonstrat că 1 din 5 pacienți a schimbat profilul la a doua zi de monitorizare [27].

O altă caracteristică importantă este presiunea pulsatilă (PP) pentru 24 de ore considerată un marker pentru patologii cardiovasculare. PP este un predictor independent al riscului de AVC, prezentând riscul

relativ de 1,3, dar devine nesemnificativă după ajustarea la vârstă [28]. Creşterea cu fiecare 10 mmHg a PP 24 h creşte cu 73% riscul de evenimente cardiovasculare fatale. Acest parametru reflectă efectul presor asupra organelor ţintă şi este considerat un indice indirect al rigidităţii peretelui vascular („arterial stiffness”), larg interpretat ca un marker de ateroscleroză [29]. Studiile clinice arată că PP creşte cu vârsta, în special la femeile postmenopauzale, datorită deficitului estrogenic ce provoacă disfuncţie endotelială vasculară [30]. Nu doar valoarea diurnă, dar în special valoarea PP nocturnă este asociată cu risc crescut de AVC, iar scăderea insuficientă a PP este asociată cu atrofie cerebrală mai pronunţată şi perfuzie cerebrală redusă comparativ cu subiecţii de control [22].

Prima descriere detaliată a modificărilor ce se produc cu TA şi FCC pe parcursul a 24 de ore a fost efectuată de grupul de cercetători din Oxford, care au implementat monitorizarea intraarterială continuă [31]. Aplicarea acestei tehnici a permis evidenţierea faptului că TA şi FCC variază continuu la subiecţii sănătoşi şi gradul acestor fluctuaţii diferă [32]. TA diurnă, nocturnă şi pentru 24 ore, obţinute prin metode invazive sau non-invazive, au un grad mai mare de corelaţie cu afectarea organelor ţintă şi alte riscuri cardiovasculare, decât TA măsurată clinic. Dar pe lângă creşterea valorilor TA importanţă are şi variabilitatea TA pentru afectarea organelor ţintă, morbiditate şi mortalitate cardiovasculară [24]. Variabilitatea poate fi măsurată prin înregistrarea continuă a TA pe perioade lungi (24 ore) sau scurte (30 min). Variabilitatea TA calculată prin devierea standard a valorii medii pentru 24 de ore demonstrează că gradul de fluctuaţii a fost crescut la hipertensivi comparativ cu normotensivi şi la vârstnici comparativ cu tinerii. Variabilitatea pulsului, calculată ca deviere standard al mediei FCC, este redusă la subiecţii vârstnici sau în patologii ca: diabet zaharat, insuficienţă cardiacă congestivă, infarct de miocard şi dereglare vegetativă autonomă [33]. Atunci când TA şi FCC sunt măsurate fiecare 30 min se determină reducerea paralelă şi semnificativă atât la normotensivi, cât şi la hipertensivi, în timpul somnului. Aceste observaţii au indicat că în aceste intervale de timp rezistenţa vasculară şi cardiacă sunt supuse unei modificări paralele cu diferenţă între zi şi noapte a influenţelor exercitate de SNC ce acţionează asupra sistemului cardiovascular în mod cantitativ şi calitativ asemănător [34]. Goldstein şi aut. au demonstrat că variabilitatea crescută a TAS pentru 24 h este asociată cu atrofie cerebrală mai pronunţată, independent de vârstă [35].

Analiza de variabilitate a ritmului cardiac este o metodă statistico-matematică utilizată în evaluarea controlului autonom (vegetativ) asupra sistemului

cardiovascular, stratificarea riscului cardiovascular şi poate fi un factor predictiv independent al mortalităţii cardiovasculare [33]. Primele descrieri ale metodei vin din anul 1773, când Hales în cartea sa „Haemastatics” descrie perioada de timp dintre contracţii pe electrocardiogramă. Recunoaşte variaţia primară (între contracţii, de frecvenţă joasă), secundară (asociată cu respiraţia), terţiară (variaţii lente pe minut, de frecvenţă joasă), variaţii circadiene (nocturnă/diurnă, frecvenţă foarte joasă). În anul 1965 Hon şi Lee au observat în timpul stresului fetal modificarea lungimii intervalului dintre două contracţii cardiace (R-R interval). Variabilitatea ritmului cardiac reprezintă fluctuaţii ale lungimii intervalelor R-R, ce provin de la generator autonom (vegetativ) de ritm numit oscilator intrinsec şi, este un marker non-invaziv electrocardiografic ce reflectă influenţa SNV (simpatic şi parasimpatic) asupra nodului sinusal. VRC este o metodă de evaluare a stării sistemelor reglatorii ale organismului, în special, al sistemului nervos vegetativ. VRC este privită ca rezultatul activării diferitor mecanisme reglatorii ce menţin homeostaza cardiovasculară. Studii recente au demonstrat asocierea dintre depresie şi VRC scăzută la pacienţii după infarct de miocard [36]. Pacienţii în vârstă, ce suferă de episod depresiv major au VRC redusă [37]. Totuşi, s-a presupus că anxietatea, mai mult ca depresia, influenţează negativ modularea cardiacă vagală la pacienţii după infarct de miocard [38]. Ultimele decenii a fost recunoscută o relaţie dintre sistemul nervos autonom şi mortalitatea cardiovasculară [39]. Datele experimentale ale asocierii dintre aritmii şi influenţa simpatică crescută sau influenţa vagală scăzută au spulberat eforturile de dezvoltare a unui marker autonom cantitativ. VRC ar putea fi un astfel de marker. Influenţa parasimpatică este mediată prin eliberarea de acetilcolină de nervul vag. Receptorii muscarinici răspund la acetilcolină prin creşterea permeabilităţii membranei celulare la K, influenţa simpatică este mediată prin epinefrină şi norepinefrină. Deci, în aşa condiţii tonusul vagal este prevalent şi variaţia perioadelor cardiace este dependentă de modularea vagală. Activitatea vagală şi simpatică interacţionează constant. Activitatea vagală este partea componentă a parametrului de frecvenţă înaltă (HF), observată în cercetări clinice şi experimentale prin stimularea electrică a nervului vag, blocada receptorilor muscarinici şi vagotomie [40]. Mai controversată este interpretarea parametrului de frecvenţă joasă (LF) care este considerat de unii - markeri ai modulării simpatice şi de alţii un parametru ce include influenţe atât vagale, cât şi simpatice. Această discrepanţă este datorată faptului că în anumite condiţii asociate cu activarea simpatică a fost observată scăderea puterii totale a componentului LF [40].

Analiza spectrală a înregistrărilor de 24 de ore a demonstrat că la subiecții sănătoși LF și HF, exprimate în unități standardizate suportă variații circadiene și fluctuații reciproce, cu creșterea prevalenței valorilor LF diurnă și HF nocturnă [41]. La înregistrările de lungă durată HF și LF constituie 5% din puterea totală, iar celelalte 95% sunt atribuite componentelor de frecvență joase (ULF) și foarte joase (VLF), deși, corelațiile fiziologice ale lor sunt puțin cunoscute. LF și HF pot crește în diferite condiții: LF - la tilt test, poziție verticală, stres mental, exerciții moderate la subiecți sănătoși și la HTA moderată, activitate fizică; HF - la respirație controlată, stimulare cu rece și stimuli rotatorii [41]. Măsurarea VRC poate fi evaluată prin mai multe metode, cea mai simplă este analiza de timp (time domain). În această metodă ritmul cardiac, sau intervalele dintre două contracții succesive (NN interval), la orice moment sunt evaluate: media intervalelor NN, diferența dintre intervalul NN cel mai lung și cel mai scurt, diferența dintre ritmul cardiac diurn și nocturn. Alte metode sunt variații ale ritmului cardiac la respirație, tilt test, manevra Valsalva, infuzie de fenilefrină. Dacă înregistrarea este destul de lungă atunci pot fi aplicate metode statistice de analiză: deviația standard al intervalelor NN (SDNN) ce este rădăcina pătrată a varianței. Deoarece varianța este matematic egală cu puterea totală a analizei spectrale, deci SDNN reflectă toate componentele ciclice responsabile de variabilitate în timpul înregistrării. VRC crescută este un semn de adaptare bună la factori de stres, ce este caracteristic unui organism sănătos cu mecanisme vegetative eficiente. Contrar, VRC scăzută este un indicator al adaptării insuficiente a sistemului nervos vegetativ la factori de stres [42]. Parametrii de timp pot fi obținuți de la înregistrarea de lungă durată și reprezintă activitatea simpatică și parasimpatică, dar nu pot permite diferențierea dintre creșterea tonusului simpatic sau descreșterea celui parasimpatic. HF - corespunde cu fluctuațiile respiratorii și este un indicator al influenței vagale asupra cordului. LF - este rezultatul acțiunii concomitente ale simpaticului și parasimpaticului cu predominarea celui simpatic. VLF și ULF sunt slab corelate fiziologic, dar se presupune că reprezintă influența sistemului renină-angiotensină-aldosteron, termoreglare și tonusul vasomotor [43]. L/F ratio reprezintă balanța simpato vagală. VRC este utilizat pentru evaluarea în diferite patologii: boală coronară [44], cardiomiopatie [45], hipertensiune arterială [46], infarct de miocard [47], moarte subită [48], diabet [49]. În patologii ca HTA, infarct de miocard, ateroscleroză indicii VRC sunt reduși [50]. Menezes și col. au determinat indici scăzuți la hipertensivi comparativ cu sănătoșii la analiza variabilității ritmului cardiac, posibil dato-

rită hiperactivității simpatice [51]. Studiile anterioare arată că VRC scade cu vârsta și mai pronunțat la femei, iar exercițiul fizic poate încetini acest proces. S-a presupus că scăderea nivelului de hormoni în timpul menopauzei poate fi responsabil de scăderea VRC la femei, iar influența vagală crescută și simpatică scăzută la femei comparativ cu bărbații de aceeași vârstă sugerează că nu doar nivelul de hormoni este responsabil de modificare VRC cu vârsta [52]. În populația pacienților migrenoși sunt cunoscute puține studii ce au utilizat VRC, fiind utilizate preponderent alte metode de examinare a sistemului nervos vegetativ cu rezultate contradictorii. Studiile funcției cardiovasculare au raportat atât hipofuncția simpatică, cât și hiperfuncția simpatică [53]. Au fost utilizate probe cardiorespiratorii pentru a evalua influența sistemului nervos simpatic și parasimpatic [54]. Rezultatele sunt contradictorii, astfel la efectuarea probei ortostatice și calcularea indicelui 30/15 s-a demonstrat scăderea acestui indice la pacienții migrenoși comparativ cu controlul [55]. Au fost efectuate studii cu analiza variabilității ritmului cardiac la respirație forțată profundă, unde s-a determinat scăderea VRC [56]. Variabilitatea ritmului cardiac este o metodă utilă în evaluarea influenței sistemului nervos vegetativ în reglarea cardiovasculară și ar putea fi utilizată cu mult succes în neurologie [57, 59].

Concluzii: Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (MATA) este o metodă pe larg utilizată în practica cardiologică și neglijată de neurologi. Evaluarea profilului circadian al tensiunii arteriale ar putea fi utilă în evaluarea subiecților cu accident vascular cerebral, demență vasculară, apnee în somn. Analiza variabilității ritmului cardiac este pe larg utilizată în vegetologie pentru evaluarea subiecților cu afecțiuni ale sistemului nervos autonom.

Bibliografie

1. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G., 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). *European heart journal*. 2007;28(12):1462-536. Epub 2007/06/15.
2. Beilin L.J. Role of automated measurements in understanding lifestyle effects on blood pressure. *Blood pressure monitoring*. 2002;7(1):45-50.
3. Pickering T.G., Schwartz J.E., James G.D. Ambulatory blood pressure monitoring for evaluating the relationships between lifestyle, hypertension and cardiovascular risk. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 1995;22(3):226-31.
4. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G., et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascu-

- lar disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*. 2000;36(6):1072-8.
5. 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). *Journal of hypertension*. 2007;25(6):1105-87.
 6. Grosu O., Moldovanu I. Chronic migraine associated with arterial essential hypertension: ambulatory blood pressure monitoring results. *Cephalalgia*. 2011;31(suppl1):54.
 7. Moldovanu I., Grosu O., Crețu A. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale la pacienții cu migrenă și hipertensiune arterială esențială. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe medicale*. 2011; 1(29):p. 71-5.
 8. Gudmundsson L. S., Thorgeirsson G., Sigfusson N., et. al. Migraine patients have lower systolic but higher diastolic blood pressure compared with controls in a population - based study of 21537 subjects. The Reykjavik Study. *Cephalalgia*. 2006;26:436-44.
 9. Hermida R.C., Ayala D.E., Fernandez J.R., et al. Circadian rhythms in blood pressure regulation and optimization of hypertension treatment with ACE inhibitor and ARB medications. *American journal of hypertension*. 2011;24(4):383-91.
 10. Pickering T.G. Home blood pressure monitoring: a new standard method for monitoring hypertension control in treated patients. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine*. 2008;5(12):762-3.
 11. White W.B., Larocca G.M. Improving the utility of the nocturnal hypertension definition by using absolute sleep blood pressure rather than the "dipping" proportion. *The American journal of cardiology*. 2003;92(12):1439-41.
 12. Kanabrocki E.L., George M., Hermida R., et al. Day-night variations in blood levels of nitric oxide, T-TFPI, and E-selectin. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2001;7(4):339-45.
 13. de la Sierra A. Mitigation of calcium channel blocker-related oedema in hypertension by antagonists of the renin-angiotensin system. *J Hum Hypertens*. 2009;23(8):503-11.
 14. Ohkubo T., Kikuya M., Metoki H., et al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(3):508-15.
 15. Metoki H., Ohkubo T., Kikuya M., et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension*. 2006;47(2):149-54.
 16. Grassi G., Borghi C. Central blood pressure as estimate of cardiovascular risk: potentials and limitations. *Journal of hypertension*. 2008;26(1):16-7.
 17. Hamed S.A. The vascular risk associations with migraine: relation to migraine susceptibility and progression. *Atherosclerosis*. 2009;205:15-22.
 18. Perez-Lloret S., Toblli J.E., Cardinali D.P., et al. Nocturnal hypertension defined by fixed cut-off limits is a better predictor of left ventricular hypertrophy than non-dipping. *International journal of cardiology*. 2008;127(3):387-9.
 19. Hoshida S., Matsui Y., Shibasaki S., et al. Orthostatic hypertension detected by self-measured home blood pressure monitoring: a new cardiovascular risk factor for elderly hypertensives. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2008;31(8):1509-16.
 20. Nakamura K., Oita J., Yamaguchi T. Nocturnal blood pressure dip in stroke survivors. A pilot study. *Stroke*. 1995;26(8):1373-8.
 21. Kario K., Kanai N., Saito K., et al. Ischemic stroke and the gene for angiotensin-converting enzyme in Japanese hypertensives. *Circulation*. 1996;93(9):1630-3.
 22. Kario K., Pickering T.G. Blood pressure levels and risk of stroke in elderly patients. *JAMA*. 2000;284(8):959-60.
 23. Kikuya M., Ohkubo T., Asayama K., et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension*. 2005;45(2):240-5.
 24. Mancia G., Fagard R., et al. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2013;34(28):2159-219.
 25. Nagai M., Hoshida S., Ishikawa J., et al. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *Journal of hypertension*. 2008;26(8):1636-41.
 26. Syrseloudis D., Tsioufis C., SA, et al. The dominant role of the systolic component of nondipping status on target-organ damage in never-treated hypertensives. *American journal of hypertension*. 2011;24(3):292-8.
 27. Hernandez-del Rey R., Martin-Baranera M., Sobrino J., et al. Reproducibility of the circadian blood pressure pattern in 24-h versus 48-h recordings: the Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry. *Journal of hypertension*. 2007;25(12):2406-12. Epub 2007/11/07.
 28. Laurent S., Katsahian S., Fassot C., et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34(5):1203-6.
 29. Safar M. [Role of arterial examination in evaluating atherosclerotic and hypertensive patients]. *La Revue du praticien*. 1989;39(15):1323-8. Role de l'exploration artérielle dans l'évaluation des patients athéroscléreux et hypertendus.
 30. Montalcini T., Gorgone G., Pujia A. Association between pulse pressure and subclinical carotid atherosclerosis in normotensive and hypertensive post-menopausal women. *Clinical and experimental hypertension (New York, NY : 1993)*. 2009;31(1):64-70. Epub 2009/01/28.
 31. Littler W.A., Honour A.J., Sleight P., Stott F.D. Continuous recording of direct arterial pressure and electrocardiogram in unrestricted man. *British medical journal*. 1972;3(5818):76-8.

32. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *Journal of hypertension*. 2007;25(9):1751-62.
33. Malik M., et al. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European heart journal*. 1996;17:354-81.
34. Mancia G., Di Rienzo M., Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension*. 1993;21(4):510-24.
35. Goldstein M. The Hypertension Prevention Trial. *Arch Intern Med*. 1990;150(11):2408-9.
36. Carney R.M., Blumenthal J.A., Freedland K.E., et al. Low heart rate variability and the effect of depression on post-myocardial infarction mortality. *Arch Intern Med*. 2005;165(13):1486-91. Epub 2005/07/13.
37. van der Kooy K.G., van Hout H.P., van Marwijk H.W., et al. Differences in heart rate variability between depressed and non-depressed elderly. *International journal of geriatric psychiatry*. 2006;21(2):147-50. Epub 2006/01/18.
38. Martens E.J., Nyklicek I., Szabo B.M., et al. Depression and anxiety as predictors of heart rate variability after myocardial infarction. *Psychological medicine*. 2008;38(3):375-83. Epub 2007/11/09.
39. Tsuji H., Venditti F.J., Jr., Manders E.S., et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;90(2):878-83.
40. Malliani A., Pagani M. Spectral analysis of cardiovascular variabilities in the assessment of sympathetic cardiac regulation in heart failure. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 1991;24 Suppl 1:43-53. Epub 1991/08/01.
41. Furlan R., Guzzetti S., Crivellaro W., et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation*. 1990;81(2):537-47. Epub 1990/02/01.
42. Pumpura J., Howorka K., Groves D., et al. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *International journal of cardiology*. 2002;84(1):1-14. Epub 2002/07/10.
43. Fukada S.Y., Tirapelli C.R., de Godoy M.A., de Oliveira A.M. Mechanisms underlying the endothelium-independent relaxation induced by angiotensin II in rat aorta. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2005;45(2):136-43. Epub 2005/01/18.
44. Carnethon M.R., Liao D., Evans G.W., et al. Does the cardiac autonomic response to postural change predict incident coronary heart disease and mortality? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American journal of epidemiology*. 2002;155(1):48-56. Epub 2002/01/05.
45. Bittencourt M.I., Benchimol Barbosa P.R., Drumond Neto C. [Assessing autonomic function in hypertrophic cardiomyopathy]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2005;85(6):388-96. Avaliacao da funcao autonoma na cardiomiopatia hipertrofica.
46. Terathongkum S., Pickler R.H. Relationships among heart rate variability, hypertension, and relaxation techniques. *Journal of vascular nursing: official publication of the Society for Peripheral Vascular Nursing*. 2004;22(3):78-82; quiz 3-4.
47. Pecyna M.B. The level of intelligence and heart rate variability in men after myocardial infarction. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2006;57 Suppl 4:283-7.
48. Kudaiberdieva G., Gorenok B., Timuralp B. Heart rate variability as a predictor of sudden cardiac death. *Anadolu kardioloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology*. 2007;7 Suppl 1:68-70. Epub 2007/08/01.
49. Javorka M., Trunkvalterova Z., Tonhajzerova I., et al. Recurrences in heart rate dynamics are changed in patients with diabetes mellitus. *Clinical physiology and functional imaging*. 2008;28(5):326-31. Epub 2008/05/30.
50. Carnethon M.R., Liao D., Evans G.W., et al. Correlates of the shift in heart rate variability with an active postural change in a healthy population sample: The Atherosclerosis Risk In Communities study. *American heart journal*. 2002;143(5):808-13. Epub 2002/06/01.
51. Menezes Ada S., Jr., Moreira H.G., Daher M.T. Analysis of heart rate variability in hypertensive patients before and after treatment with angiotensin II-converting enzyme inhibitors. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2004;83(2):169-72; 5-8. Epub 2004/08/24.
52. Mercuro G., Podda A., Pitzalis L., et al. Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system. *The American journal of cardiology*. 2000;85(6):787-9, A9. Epub 2002/05/10.
53. Havanka-Kanninen H. Cardiovascular Reflex Responses During Migraine Attack. *Headache*. 1986;26:442-6.
54. Shechter A., Stewart W., Silberstein S.D., et al. Migraine and autonomic nervous system function: A population-based, case-control study. *Neurology*. 2002;58:422-7.
55. Silberstein S.D. Cardiovascular risk factors associated with migraine. *Lancet neurology*. 2005;4(7):391-2. Epub 2005/06/21.
56. Lacusta V., Corcea G., et al. Tonusul vegetativ al sistemului cardiovascular la bolnavii cu migrenă și sincope vasovagale. *Analele Științifice USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău* 2011(XII):651-8.
57. Odobescu S., Lacusta V. Variabilitatea ritmului cardiac la pacienții cu migrenă cronică. *Buletinul Academiei de Științe*. 2011;1(29):120-6.
58. Pogacnik T., Segal S., Mesec A., et al. Autonomic function testing in patients with tension-type headache. *Headache*. 1993;33(2):63-8. Epub 1993/02/01.
59. Moldovanu I., Grosu O., Odobescu S., Corcea G., Rotaru L., Crețu A. Reactivitatea cardiovasculară la pacienții cu migrenă cronică: influența vârstei și a procesului de cronicizare. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale Chișinău*. 2013;vol. 2 (38):p. 18-25.