

# Riduzione della pressione arteriosa ed età vascolare: i vantaggi dell'associazione fissa Perindopril/Amlodipina

**ENRICO AGABITI ROSEI**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CLINICHE E SPERIMENTALI,  
UNIVERSITÀ DI BRESCIA



**Riassunto** I dati epidemiologici evidenziano chiaramente che il controllo dei valori pressori è del tutto insoddisfacente, sia in Italia sia nel resto del mondo. Le più recenti linee guida per l'ipertensione arteriosa sottolineano che in un'ampia percentuale di pazienti è necessario l'utilizzo di una combinazione di più farmaci per ottenere un buon controllo dei valori di pressione arteriosa. L'associazione Perindopril/Amlodipina rappresenta una valida opzione per il trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa, offrendo una dimostrata efficacia antipertensiva nell'arco delle 24 ore, associata a un effetto favorevole sulla variabilità pressoria. Inoltre, i risultati dello studio CAFE hanno anche evidenziato la particolare efficacia dell'associazione Perindopril/Amlodipina nel ridurre la pressione arteriosa centrale (aortica) rispetto al trattamento con Atenololo/Benflurazide. Tale effetto può essere ascritto in larga parte agli effetti favorevoli esercitati dalle due molecole sul danno vascolare preclinico. Esistono solidi dati che dimostrano come Perindopril e Amlodipina siano particolarmente efficaci, in pazienti ipertesi, nel favorire la regressione delle alterazioni funzionali a livello delle arterie di grosso calibro e il miglioramento, fino alla normalizzazione, delle alterazioni strutturali del microcircolo.

L'associazione Perindopril/Amlodipina, in grado di offrire effetti protettivi sulle alterazioni strutturali e funzionali delle arterie di grosso e piccolo calibro, probabilmente additive rispetto a quelle legate alla semplice riduzione dei valori di pressione arteriosa, può quindi costituire un prezioso strumento per antagonizzare l'invecchiamento vascolare precoce (*early vascular ageing*, EVA) nei pazienti ipertesi.

**Parole chiave** early vascular ageing, rigidità arteriosa, microcircolo, Perindopril/Amlodipina

**Corrispondenza** Enrico Agabiti Rosei, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia, I-II Divisione di Medicina, p.le Spedali Civili 1, 25123 Brescia, E mail: agabiti@med.unibs.it

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa si è dimostrato in grado di ridurre in maniera significativa l'incidenza di eventi cardiovascolari (CV), e una riduzione dei valori di pressione arteriosa (PA) sistolica di 10 mmHg o diastolica di 5 mmHg si associa a una riduzione di circa il 20% dell'incidenza di eventi coronarici e di circa il 40% dell'incidenza di complicanze cerebrovascolari. Tuttavia il controllo dei valori pressori è del tutto insoddisfacente, nel mondo come anche in Italia, dove un recente studio ha evidenziato che meno del 40% dei pazienti raggiunge valori inferiori a 140/90 mmHg durante trattamento antipertensivo<sup>1</sup>. Le linee guida internazionali<sup>2,3</sup> suggeriscono che, al fine di migliorare il controllo pressorio, venga presa in considerazione in un'ampia proporzione di pazienti una terapia di combinazione, preferibilmente ricorrendo ad associazioni fisse di più molecole, per i vantaggi in termini di efficacia, di aderenza e di persistenza nel trattamento che questo approccio è in grado di offrire. Questa raccomandazione è stata ripresa e rafforzata nelle recenti linee guida 2013 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa<sup>3</sup>, le quali raccomandano anche l'importanza dell'utilizzo di associazioni razionali, che includano molecole in grado di potenziarsi reciprocamente nell'effetto antipertensivo e di compensare a vicenda gli eventuali effetti avversi clinici o metabolici. Idealmente, l'associazione di farmaci dovrebbe anche disporre di valide dimo-

strazioni riguardo la capacità di ridurre in maniera omogenea i valori di PA nell'arco delle 24 ore, di agire favorevolmente sul danno d'organo preclinico e, in ultima analisi, di ridurre gli eventi CV.

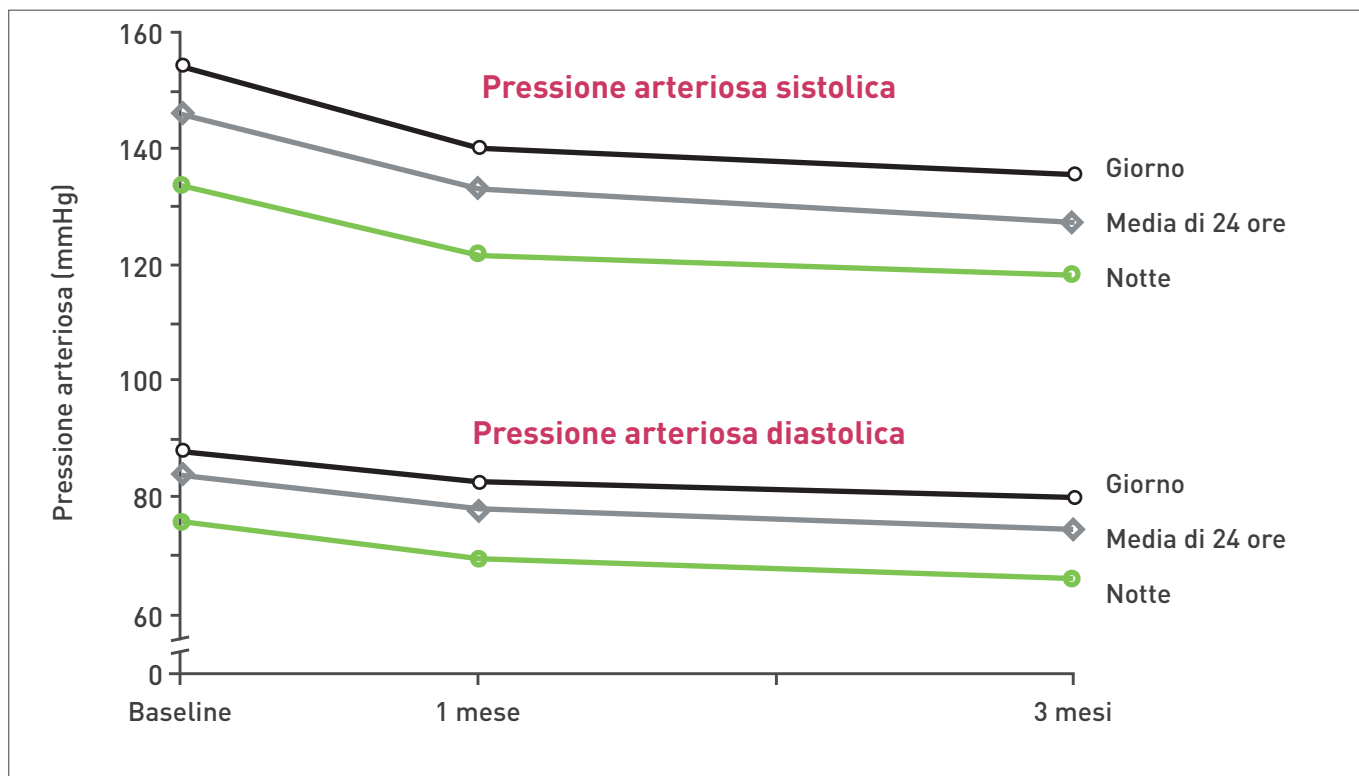
### **L'associazione Perindopril/Amlodipina: efficacia nel controllo della PA nelle 24 ore**

La combinazione fra l'ACE-inibitore, Perindopril, e il Calcio-antagonista, amlodipina, dispone indubbiamente di solide evidenze sotto ognuno di questi aspetti. Essa può infatti innanzitutto vantare un'ampia mole di dati in grado di attestare una notevole efficacia antipertensiva: le due molecole offrono, infatti, una ragguardevole potenza antipertensiva e, quando utilizzate in combinazione, oltre a garantire una spiccata riduzione dei valori di PA clinica<sup>4</sup>, consentono di ottenere un controllo ottimale dei valori di PA nell'arco di tutto il giorno. I dati del recente studio PEARL (*Perindopril/Amlodipine Reduction of blood pressure Level*)<sup>5</sup> attestano infatti una notevole efficacia antipertensiva, sia in termini di riduzione della PA clinica sia di quella delle 24 ore, di questa associazione in pazienti non controllati dalla terapia antipertensiva al momento dell'arruolamento (PA clinica basale: 160/94 mmHg; 15% dei pazienti con valori > 180/110 mmHg, 43% con ipertrofia ventricolare sinistra). Parallelamente a una riduzione della PA clinica di 29/14 mmHg dopo 3 mesi di trattamento (PA al follow-up (FU): 131,1/80,0 mmHg)

e al raggiungimento del target di 140/90 mmHg nell'82% dei pazienti, è stata osservata una riduzione di 19/8 mmHg dei valori di PA delle 24 ore, passati da 146/84 a 128/76 mmHg al controllo durante trattamento. Lo studio ha evidenziato anche una particolare efficacia nel ridurre i valori di PA nell'arco delle 24 ore, ivi inclusi i valori registrati nel corso della notte (Fig. 1). L'efficacia dell'associazione Perindopril/Amlodipina per quanto riguarda questo aspetto è sottolineata anche dai risultati ottenuti nel sottogruppo di pazienti con monitoraggio della PA delle 24 ore dello studio ASCOT-BPLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-blood pressure lowering arm*)<sup>6</sup>. Nei pazienti trattati con la combinazione Perindopril/Amlodipina i valori di PA sistolica notturna sono risultati mediamente più bassi (-2,2 mmHg, p = 0,0008) e questo potrebbe aver contribuito al netto vantaggio in termini di mortalità e di eventi CV osservato nei pazienti trattati con l'associazione ACE-inibitore/Calcio-antagonista, anche in considerazione dell'importanza della PA notturna nel determinare gli eventi CV.

### **Efficacia dell'associazione Perindopril/Amlodipina nella riduzione della variabilità della PA**

Negli ultimi anni l'attenzione di ricercatori e clinici si è rivolta sempre più spesso alla valutazione di vari aspetti della variabilità pressoria, che in molti studi è risultata costituire un fattore



**Figura 1**  
Riduzione della PA delle 24 ore con l'associazione Perindopril/Amlodipina nello studio PEARL (da <sup>5</sup>).

prognostico indipendente rispetto ai valori di PA media. L'analisi dei risultati dello studio ASCOT ha consentito di evidenziare un diverso effetto delle due strategie di trattamento utilizzate su varie misure di variabilità pressoria (ad esempio, variabilità in diverse visite e altre misure di variabilità derivate dal monitoraggio della PA per 24 ore): la combinazione Perindopril/Amlodipina è risultata in grado di svolgere un effetto significativamente favorevole rispetto a quella rappresentata da Atenololo/Benflurazide sulla variabilità pressoria, che è in grado di giustificare una parte sostanziale delle differenze in termini di eventi CV osserva-

ta nello studio fra i due gruppi di trattamento <sup>7</sup>.

#### **L'associazione Perindopril/Amlodipina: effetto sulla PA centrale e sull'Augmentation Index**

È noto che i valori di PA misurati a livello brachiale non riflettono accuratamente quelli vigenti nell'aorta. Infatti, la pressione sistolica e differenziale aumentano progressivamente dall'aorta alle arterie periferiche (fenomeno della *pulse pressure amplification*) e ciò avviene in modo diverso da soggetto a soggetto. Esistono fondati presupposti fisiologici a supporto dell'utilità della misurazione della PA centrale, che

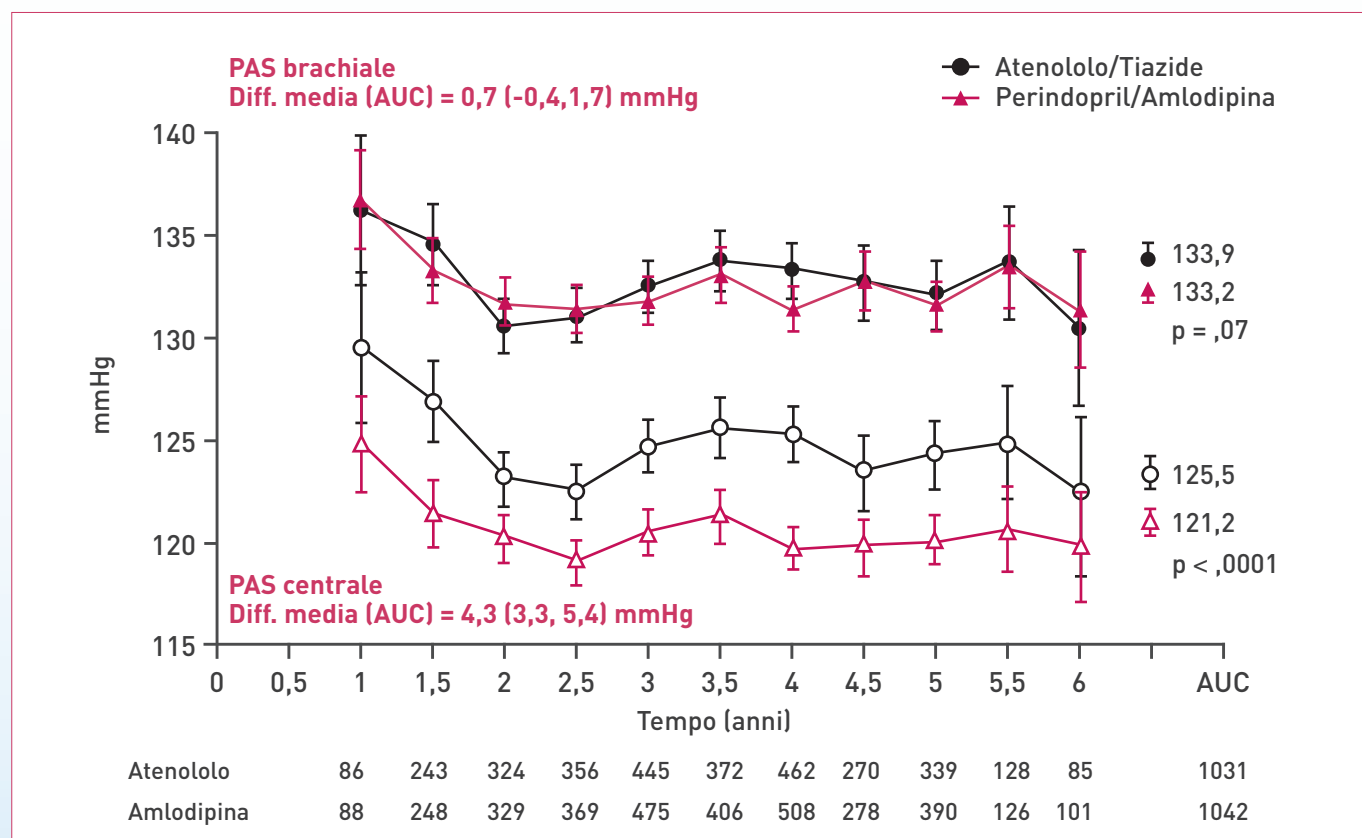
rappresenta il reale carico emodinamico a cui cuore, cervello, arterie di grosso calibro e reni sono esposti. Nella letteratura scientifica si sono andati accumulando dati a supporto di un valore prognostico indipendente, rispetto alla pressione brachiale, sia per quanto riguarda la PA centrale sia per l'*Augmentation Index*, un indice di riflessione dell'onda di polso dalla periferia. La disponibilità di metodiche non invasive e validate in grado di offrire una stima sufficientemente accurata dei valori di PA centrale (aortica), basate sull'impiego di un tonometro posto su un'arteria periferica e sull'applicazione di una funzione matematica, ha offerto

l'occasione per valutare l'effetto della terapia antipertensiva su tali parametri. Indubbiamente sono particolarmente interessanti i risultati dello studio CAFE (*Conduit Artery Function Evaluation*)<sup>8</sup>, un sottostudio dell'ASCOT in cui sono stati inclusi oltre 2.000 pazienti, tutti sottoposti ad analisi non invasiva dell'onda di polso e della pressione centrale. A fronte di riduzioni sostanzialmente sovrapponibili della PA brachiale ( $\Delta$  0,7 mmHg, p n.s.), la PA sistolica centrale è stata ridotta in maniera assai più spiccata dal trattamento basato su Perindopril/Amlodipina rispetto

a quello basato su Atenololo/Benflurazide [PA sistolica centrale:  $\Delta$  = 4,3 mmHg, p < 0,0001; PA differenziale centrale:  $\Delta$  = 3,0 mmHg, p < 0,0001] (Fig. 2). Un diverso effetto sui valori di PA centrale potrebbe dunque spiegare, almeno in parte, il beneficio associato alla terapia con Perindopril/Amlodipina nello studio ASCOT (anche in considerazione del fatto che nello studio CAFE la PA differenziale centrale è risultata un predittore indipendente, all'analisi multivariata di Cox, di un endpoint composito costituito da eventi CV, procedure CV e sviluppo di insufficienza renale).

### Effetto sul danno CV preclinico

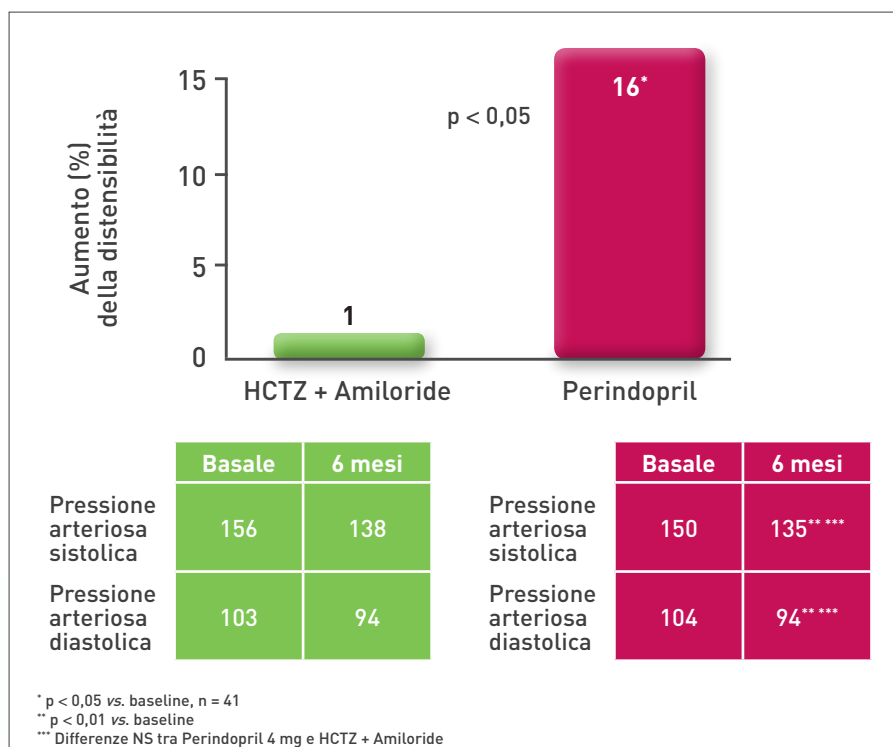
I risultati dello studio CAFE hanno indotto a valutare con maggiore attenzione i diversi effetti delle strategie di trattamento antipertensivo sulla PA centrale. Un notevole numero di pubblicazioni scientifiche negli ultimi anni si è infatti focalizzata sui meccanismi alla base del differente effetto delle diverse classi di farmaci antipertensivi sulla PA centrale, che è influenzata in maniera sostanziale dall'entità delle alterazioni strutturali e funzionali dei vasi di grande e piccolo calibro. La PA sistolica centrale è infatti il risultato dell'interazione fra l'on-



**Figura 2**

Effetto del trattamento con Perindopril/Amlodipina o con Atenololo/Benflurazide sulla PA sistolica brachiale e centrale nello studio CAFE (da<sup>8</sup>).

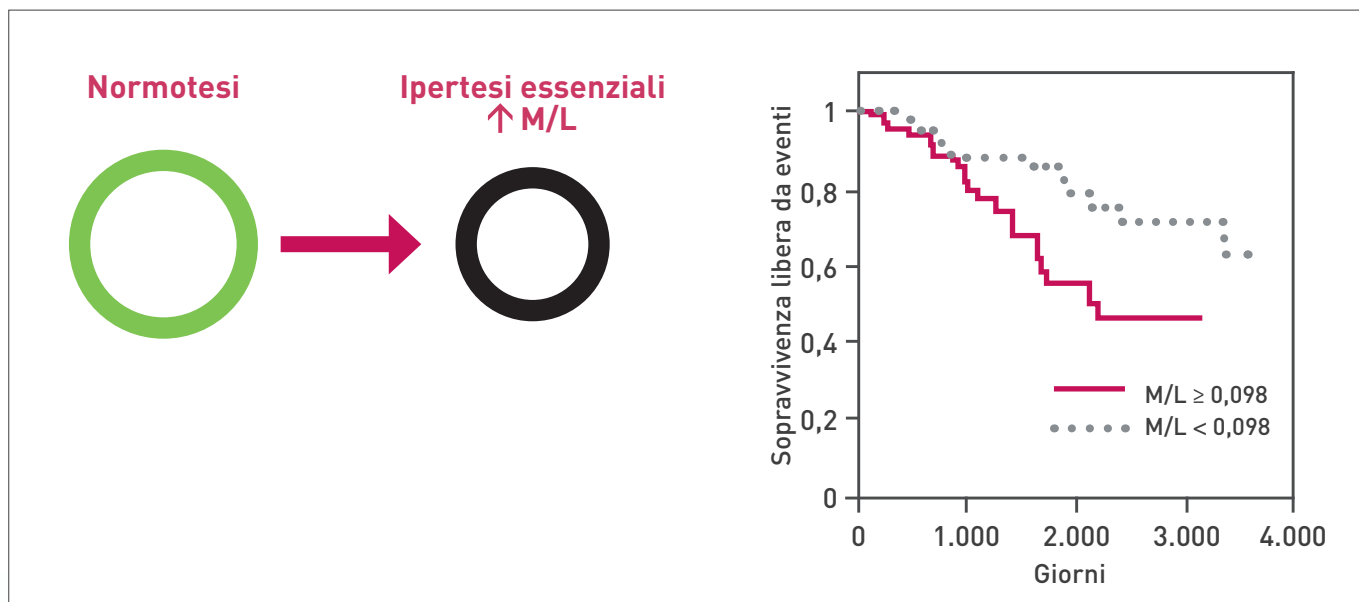
da sfingica anterograda e quella riflessa dalla periferia verso il centro (onda retrograda). A parità di pressione media, la PA sistolica centrale sarà pertanto più elevata quanto più saranno rigide le arterie di grosso calibro; una maggior rigidità aortica, aumentando la velocità di transito dell'onda di polso comporterà infatti un ritorno dell'onda precoce, che coinciderà, a livello aortico, con il picco sistolico dell'onda anterograda, portando, in ultima istanza, a un aumento della pressione sistolica centrale. I migliori risultati in termini di riduzione della PA centrale osservati nello studio CAFE con l'associazione Perindopril/Amlodipina possono essere giustificati dagli effetti favorevoli sulla funzione e sulla struttura vascolare. Perindopril è un ACE-inibitore lipofilo con ottima penetrazione tissutale che ha dimostrato di possedere rilevanti proprietà protettive sull'albero vascolare. Van Bortel et al.<sup>9</sup> hanno osservato, in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale, una maggior efficacia di Perindopril rispetto ad Amiloride + Idroclorotiazide sui parametri di rigidità vascolare valutati a livello della carotide comune mediante un'avanzata metodica "echotracking". In particolare, a parità di riduzione dei valori di PA, la distensibilità carotidea è risultata significativamente migliorata dal trattamento con Perindopril (+16%) ma non con l'associazione Amiloride + Idroclorotiazide (+1%) (Fig. 3). Inoltre, in un gruppo di pazienti ipertesi con diabete mellito di tipo 2, Tropeano et al.<sup>10</sup> hanno osserva-



**Figura 3**  
Effetto del trattamento con Perindopril o Idroclorotiazide (HCTZ) + Amiloride sull'elasticità carotidea (da<sup>9</sup>).

to un significativo miglioramento della distensibilità carotidea durante trattamento con Perindopril protratto per 7 mesi. Il miglioramento della distensibilità si è manifestato solo nei pazienti trattati con alta dose, ma non nei pazienti trattati con la dose più bassa (4 mg). L'effetto è risultato essere dose-dipendente, ma indipendente dalla riduzione dei valori di PA brachiale clinica e delle 24 ore, che non sono risultate differenti nei due gruppi di trattamento, a indicare un effetto di Perindopril sulla struttura vascolare, costituita da un rimodellamento del vaso in grado di ridurre lo stress di parete e dunque il modulo elastico (*Young elastic modulus*).

Esistono dimostrazioni assai convincenti di un'azione favorevole di Perindopril e di Amlodipina anche a livello del microcircolo. Particolarmente interessanti sono i risultati ottenuti con metodica micromiografica, che consente una misurazione accurata e riproducibile delle caratteristiche morfologiche dei piccoli vasi arteriosi. Infatti, le alterazioni del rapporto media/lume nelle piccole arterie di resistenza (diametro < 300 μm) sono risultate assai rilevanti dal punto di vista prognostico (Fig. 4)<sup>11</sup> e inoltre, recentemente, è stato osservato che anche le modificazioni del rapporto media/lume indotte dal trattamento antipertensivo pos-



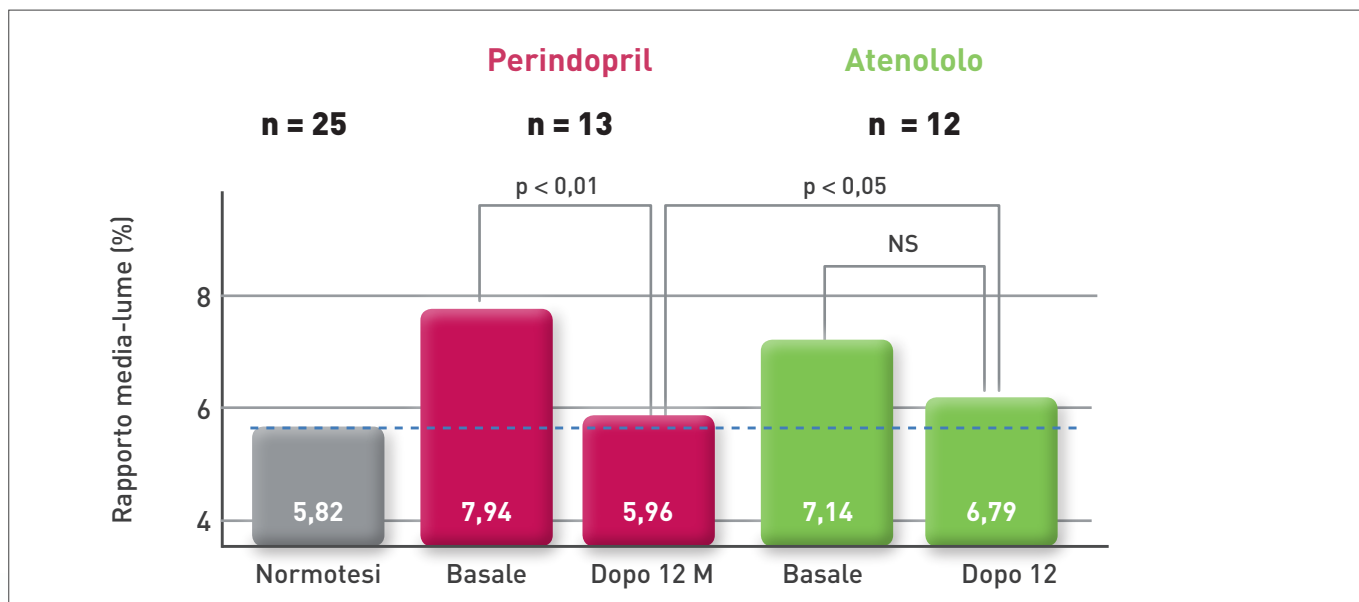
**Figura 4**

Significato prognostico del rapporto media/lume delle arterie di resistenza (da <sup>11</sup>).

sono avere significato prognostico indipendente. Inoltre, Thybo et al., in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale mai trattati in precedenza, hanno osservato che il trattamento con Perindopril è in grado di migliorare in maniera significativa le alterazioni strutturali vascolari delle piccole arterie sottocutanee di resistenza, valutate alla visita basale e dopo 12 mesi di trattamento <sup>12</sup>. Infatti il trattamento con Perindopril, ma non quello con Atenololo, si è associato a un aumento del diametro interno e a una riduzione del rapporto media/lume, che è risultato pressoché normalizzato dopo trattamento (Fig. 5). Impiegando la stessa metodica Sihm et al. <sup>13</sup> hanno dimostrato che, in pazienti con ipertensione essenziale, il trattamento con Perindopril per 9 mesi è in grado di indurre una normalizzazione

della struttura delle piccole arterie sottocutanee di resistenza. Il rapporto media/lume si è infatti ridotto da  $9,8 \pm 2,6\%$  a  $7,8 \pm 1,9\%$ , risultando alla visita di follow-up del tutto sovrapponibile a quello di un gruppo di normotesi di controllo (rapporto media/lume:  $7,9 \pm 2$ ). In parallelo alla normalizzazione della struttura vascolare, il trattamento con Perindopril ha comportato una riduzione degli spessori parietali e della massa ventricolare sinistra, con valori al termine dello studio che sono risultati sovrapponibili a quelli dei normotesi. Gli Autori hanno anche osservato una significativa correlazione fra le modificazioni del rapporto media/lume delle piccole arterie di resistenza e quelle della massa ventricolare sinistra ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,01$ ). Anche Amlodipina si è dimostrata in grado di migliorare significa-

tivamente le alterazioni strutturali del microcircolo nei pazienti ipertesi: infatti Schiffrin et al. <sup>14</sup> durante un anno di trattamento hanno osservato una significativa riduzione del rapporto media/lume nei pazienti in terapia con amlodipina (da  $7,89 \pm 0,40\%$  a  $6,81 \pm 0,41\%$ ,  $p < 0,05$ ) ma non in quelli trattati con atenololo. Gli autori hanno anche osservato una tendenza a un effetto favorevole sulla funzione endoteliale delle piccole arterie di resistenza nei pazienti trattati con Amlodipina, nei quali è stato osservato un aumento della vasodilatazione indotta da Acetilcolina. Anche Perindopril è risultato particolarmente efficace nel migliorare la funzione endoteliale nei pazienti ipertesi <sup>15</sup>, risultando in grado di indurre una completa normalizzazione della vasodilatazione flusso mediata dell'arteria bra-



**Figura 5**

Normalizzazione del rapporto media/lume delle arterie di resistenza durante trattamento con Perindopril (da <sup>12</sup>).

chiale (FMD), passata da  $5,1 \pm 2\%$  a  $6,4 \pm 2,4\%$ ,  $p < 0,01$ ), e risultata, alla visita di follow-up, simile a quella dei soggetti normotesi di controllo (FMD:  $7,1 \pm 2,6\%$ ). Questi risultati sono concordanti con quelli ottenuti con un approccio metodologico differente nello studio PERTINENT (*PERindopril-Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial*), sottostudio dell'EUROPA (*EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*) nel quale la terapia con Perindopril ha indotto, in pazienti con cardiopatia ischemica, una riduzione dei livelli circolanti di fattore von Willebrand, un aumento dell'attività e dell'espressione dell'ossido nitrico sintetasi endoteliale (eNOS), e una riduzione del tasso di apoptosi delle cellule endoteliali <sup>16</sup>.

Gli effetti osservati sulla PA centrale nello studio CAFE possono essere pertanto spiegati dall'effetto dell'associazione Perindopril/Amlodipina sulla struttura e sulla funzione delle arterie di grosso calibro e anche dai favorevoli effetti che le due molecole sono in grado di esercitare sul microcircolo. Infatti, come abbiamo potuto recentemente osservare in un gruppo di soggetti ipertesi, la PA centrale è correlata in maniera significativa e indipendente dai principali fattori di rischio CV sia alla struttura del microcircolo valutata mediante micromiografia sia alla rigidità aortica <sup>17</sup>.

L'efficacia antipertensiva dell'associazione Perindopril/Amlodipina è quindi in grado di esercitare un ruolo protettivo nei confronti dell'invecchiamento vascolare. Il concetto di età vascolare è di notevole attualità e descrive in

maniera efficace la possibile dissociazione fra età biologica ed età anagrafica: un *invecchiamento vascolare di successo* ("successful ageing") è il risultato di un corretto bilanciamento fra una normale esposizione dell'albero vascolare ai vari stress e adeguatezza dei meccanismi riparativi. L'invecchiamento vascolare precoce (*early vascular ageing, EVA*) si verifica assai spesso nel mondo industrializzato e in esso svolge un ruolo centrale la già descritta interazione fra alterazioni a carico del micro- e macrocircolo, con l'instaurarsi di un circolo vizioso caratterizzato dall'aumento delle resistenze periferiche, dall'incremento della rigidità aortica, dall'aumento dei valori di PA brachiale e centrale e della variabilità della PA, fenomeni che a loro volta favoriscono la comparsa di danno d'organo, dapprima pre-

clinico e successivamente proclamato<sup>18</sup>. L'ageing vascolare può pertanto essere visto come un'inadeguatezza riparativa nei confronti degli stress meccanici e metabolici a cui l'albero arte-

rioso è sottoposto. L'associazione Perindopril/Amlodipina, in grado di offrire effetti protettivi sulle alterazioni strutturali e funzionali delle arterie di grosso e piccolo calibro, probabilmente additive

rispetto a quelle legate alla semplice riduzione dei valori di PA, può costituire un prezioso strumento per antagonizzare l'invecchiamento vascolare nei pazienti ipertesi.

## Messaggi chiave

- ➔ La combinazione Perindopril/Amlodipina offre una dimostrata efficacia antipertensiva nell'arco delle 24 ore, associata a un effetto favorevole sulla variabilità pressoria.
- ➔ Tale associazione è risultata particolarmente efficace, nello studio CAFE, nel ridurre la pressione arteriosa centrale (aortica).
- ➔ L'effetto favorevole sulla pressione centrale può essere in larga parte giustificato dalla dimostrata efficacia di Perindopril/Amlodipina sulla rigidità arteriosa e sulla struttura del microcircolo.
- ➔ Gli effetti benefici sulla struttura e sulla funzione dei grandi e piccoli vasi costituiscono un prezioso strumento per antagonizzare l'invecchiamento vascolare precoce (*early vascular ageing*, EVA) nei pazienti ipertesi.

## Bibliografia

- 1 Tocci G, Agabiti Rosei E, Ambrosioni E, et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension. *J Hypertens* 2012;30:1065-74.
- 2 Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
- 3 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.; List of authors Task Force Members. 2013 ESH/ESC 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* 2013;31:1281-357.
- 4 Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al.; ASCOT Investigators. 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;366:895-906.
- 5 Nagy VL. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure reduction with a perindopril/amlodip-

ine fixed-dose combination. *Clin Drug Investig* 2013;33:469-76.

- 6 Dolan E, Stanton AV, Thom S, et al.; ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients-an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens* 2009;27:876-85.
- 7 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* 2010;9:469-80.
- 8 Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213-25.
- 9 Van Bortel M, Kool M, Struijker Boudier A. Effect of antihypertensive agents on local arterial distensibility and compliance. *Hypertension* 1995;26:531-34.
- 10 Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 2006;48:80-6.
- 11 Rizzoni D, Porteri E, Boari GEM, et al. Prognostic significance of small artery structure in hypertension. *Circulation* 2003, 108: 2230-2235.
- 12 Thybo NK, Stephens N, Cooper A, et al. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of

patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995;25:474-81.

- 13 Sihm I, Schroeder AP, Aalkjaer C, et al. Regression of media-to-lumen ratio of human subcutaneous arteries and left ventricular hypertrophy during treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor-based regimen in hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1995;76:38E-40.
- 14 Schiffrin E, Pu Q, Park J. Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2002;15:105-10.
- 15 Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003;41:1281-6.
- 16 Ceconi C, Fox K, Remme W, et al., on behalf of the EUROPA Investigators on behalf of the PERTINENT Investigators and the Statistical Committee. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007;73:237-46.
- 17 Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, et al. Pulsatile hemodynamics and microcirculation: evidence for a close relationship in hypertensive patients. *Hypertension* 2013;61:130-6.
- 18 Nilsson PM, Boutouyrie P, Cunha P, et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens* 2013;31:1517-26.