

REGOLAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA ED IPERTENSIONE NEL CANE E NEL GATTO: FISIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA, CLINICA E TERAPIA

MARCO POGGI

Dr. Med. Vet., Centro Veterinario Imperiese, Imperia

LUCIANA BERGAMASCO

Dr. Med. Vet., Dip. Morfofisiologia Veterinaria, Facoltà di Medicina Veterinaria di Torino, Torino

MICHELE BORGARELLI

Dr. Med. Vet., Dipl. ECVIM-CA (Cardiology), Clinica Veterinaria Valsusa, Avigliana (To)

CLAUDIO BUSSADORI

Dr. Med. Vet., Dipl. ECVIM-CA (Cardiology), Clinica Veterinaria Gran Sasso, Milano

INTRODUZIONE

In passato la rilevazione accurata ed attendibile della pressione arteriosa (Pa) nella clinica dei piccoli animali ha presentato numerose difficoltà. Infatti, nel cane e nel gatto la determinazione della pressione sistemica mediante auscultazione dei toni di Korotkoff (metodica indiretta) impiegata in medicina umana non è applicabile, mentre le tecniche invasive di incannulazione arteriosa (metodiche dirette) sono impiegate quasi esclusivamente a scopi di ricerca¹.

A partire dagli anni '80 tuttavia lo sviluppo di metodiche indirette alternative, quali oscillometria e Doppler, ha permesso di superare almeno parzialmente le problematiche connesse al rilevamento della Pa consentendone il rilevamento routinario nella pratica clinica^{2,3,4,5,6,7,8}. Tuttavia, come risulta dalle Tabelle 1 e 2, i valori della Pa normale nel cane e nel gatto riportati dai diversi Autori presentano variazioni anche cospicue; questo fatto deve essere interpretato considerando che la rilevazione della Pa è notevolmente influenzata dalla tecnica di misurazione, dall'esperienza dell'operatore e dalle condizioni ambientali in cui viene effettuata^{6,9,10,11}. Per tale motivo, negli ultimi anni, sono stati condotti numerosi studi comparativi sulle diverse tecniche di misurazione della Pa e sulla ripetitività delle misure ottenute^{12,13,14,15,16,17,18,19}.

Scopo di questa rassegna è elaborare in maniera organica i dati descritti in letteratura e di sintetizzare sia i meccanismi fisiologici della regolazione della Pa sia gli aspetti fisiopatologici e clinici dell'ipertensione.

LA PRESSIONE ARTERIOSA

Nella terminologia clinica il termine pressione arteriosa si riferisce alla pressione del sangue in una particolare

arteria, nell'uomo l'arteria brachiale, dove solitamente viene effettuata la misurazione²⁰. La pressione nelle arterie è determinata primariamente dal volume di sangue immesso in circolo dal ventricolo sinistro (volume di eiezione), e viene influenzata da altri fattori quali la compliance arteriosa, la viscosità del sangue e le resistenze periferiche²¹.

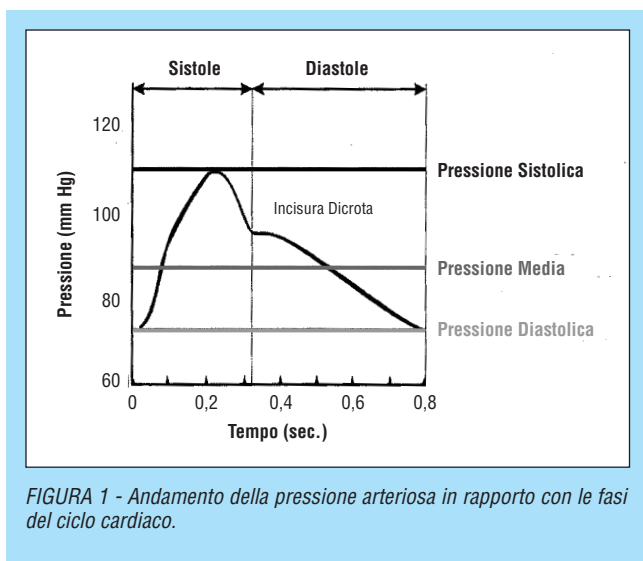
La Pa presenta valori diversi in relazione alle fasi del ciclo cardiaco. Si distingue così una pressione sistolica (Ps) o massima, che rappresenta il valore della pressione arteriosa corrispondente alla sistole ventricolare sinistra ed una pressione diastolica (Pd) o minima, corrispondente alla diastole ventricolare sinistra (Fig. 1).

La differenza tra Ps e Pd è detta pressione pulsatoria o differenziale (Pp); essa è determinata dall'efflusso del sangue nell'aorta durante ogni sistole. La pressione media (Pm) rappresenta la media degli infiniti valori attraverso cui varia la pressione durante tutto il ciclo cardiaco.

Poiché la diastole ha una durata, a frequenza basale, superiore a quella della sistole, la Pm presenta un valore inferiore alla media aritmetica dei valori sistolico e diastolico. In pratica la Pm si calcola aggiungendo al valore di Pd un terzo di quello di Pp.

La Ps riflette essenzialmente i caratteri di distensibilità o compliance delle pareti arteriose durante la fase di efflusso; essa è quindi influenzata dalle condizioni che diminuiscono la compliance, quali l'età e lo stress.

La Pd rappresenta il carico minimo, ma costante, che le pareti arteriose devono sopportare durante il ciclo cardiaco, e la forza che la contrazione ventricolare deve superare per dare origine all'efflusso del sangue nell'aorta. Essa risente del tono delle arteriole (resistenze periferiche) e del tempo che le grosse arterie impiegano a svuotarsi nei capillari, e quindi della frequenza cardiaca²¹.



REGOLAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

In aggiunta ai meccanismi del sistema nervoso autonomo che tendono ad adeguare la Pa alle richieste straordinarie dell'organismo, quali l'esercizio fisico e lo stress, sono presenti altri meccanismi nervosi riflessi a feed back negativo che operano invece per mantenere continuamente la Pa intorno ai suoi valori normali.

Esistono alcuni tipi di recettori (barocettori) che sono stimolati dalle variazioni pulsatorie della Pa, cioè dalla variazione di tensione delle pareti vasali. I barocettori sono principalmente localizzati nelle pareti del seno carotideo e dell'arco aortico, mentre altri recettori simili ai barocettori delle arterie sistemiche sono presenti a livello degli atri e nelle pareti delle arterie polmonari. Questi ultimi recettori a bassa pressione non sono capaci di rilevare direttamente la Pa sistemica ma possono segnalare i simultanei aumenti pressori nelle aree di bassa pressione della circolazione dovuti all'incremento di volume. Essi evocano riflessi consensuali con i riflessi barocettivi per rendere l'insieme dei riflessi cardiocircolatori molto più potente nel controllo della Pa.

Altri recettori (chemocettori centrali e periferici) sono invece sensibili alle variazioni della composizione chimica del sangue, quali il pH, la tensione parziale dell' O_2 (PO_2) e della CO_2 (PCO_2). I chemocettori periferici sono situati a livello dell'arco dell'aorta e della biforcazione delle carotidi. Tali recettori, posti in strutture anatomiche riccamente irrorate (glomuli), assumono un particolare significato nella regolazione della respirazione; inoltre essi esercitano un'azione riflessa anche sulle regioni vasomotorie²². I chemocettori centrali sono localizzati a livello bulbare e il loro ruolo predominante riguarda la regolazione chimica della respirazione.

I barocettori aumentano o diminuiscono la frequenza di scarica in rapporto alle variazioni della Pa. In caso di un incremento della Pa la frequenza di scarica dei barocettori aumenta provocando vasodilatazione e bradicardia con conseguente diminuzione della pressione sanguigna e della gittata cardiaca. La vasodilatazione deriva dall'inibizione del centro vasomotore del midollo allungato, mentre la bradicardia è dovuta alla stimolazione del centro cardiainibitore

(nucleo motore dorsale del Vago). Al contrario la diminuzione della Pa determina tachicardia e vasocostrizione.

Nel cane esistono delle differenze funzionali tra i barocettori aortici e quelli carotidei²³. La soglia dei barocettori aortici è posta a livelli di Pa maggiori di quella dei recettori carotidei; di conseguenza i barocettori aortici sono attivi a pressioni più elevate e sono alla base di meccanismi antiipertensivi mentre quelli carotidei intervengono nei meccanismi antiipotesivi.

Il ruolo dei chemocettori è preponderante negli stati ipotensivi²⁴. In tali situazioni si osserva diminuzione del flusso ematico e riduzione della PO_2 che provocano un aumento dell'attivazione di questi recettori; ne consegue una risposta ipertensiva e tachicardica, che ripristina i valori fisiologici della Pa o comunque li innalza affinché i riflessi circolatori dovuti ai barocettori possano intervenire. Anche un aumento della PCO_2 ed una diminuzione del pH rappresentano stimoli appropriati per questi recettori.

Gli impulsi originati dai barocettori e dai chemocettori risalgono lungo i rami del nervo Glossofaringeo (nervi seno-carotidei di Hering) e del nervo Vago (nervi cardioaortici di Cyon-Ludwig) per raggiungere i centri vasomotori e cardiomotori situati nel tronco dell'encefalo.

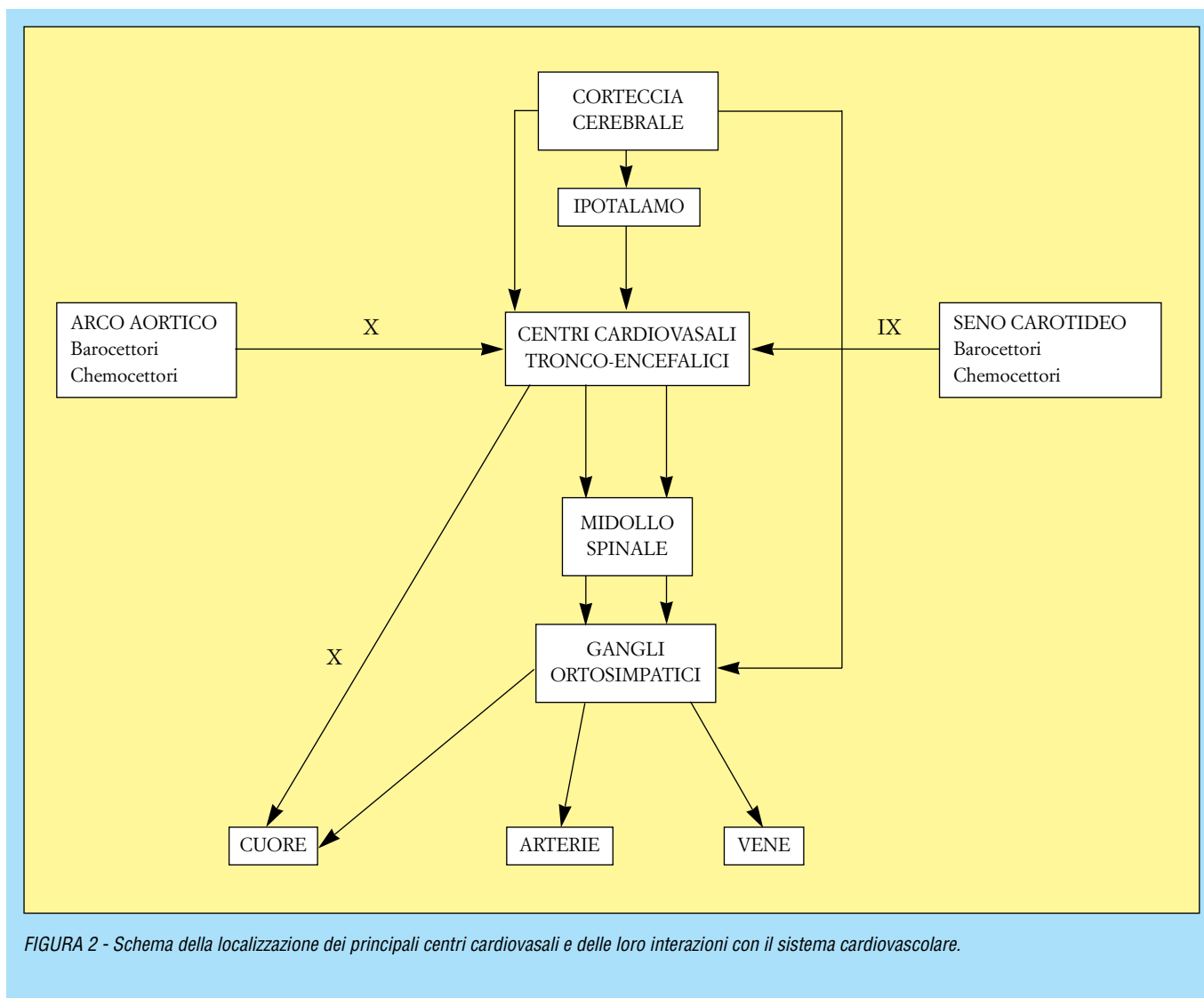
I centri cardiovasali sono localizzati in diverse zone del sistema nervoso (SN). Nel nucleo intermedio-laterale del tratto toraco-lombare del midollo spinale (MS) originano le fibre ortosimpatiche per il cuore e per i vasi ematici; nel nucleo intermedio-laterale del tratto sacrale del MS originano invece le fibre parasimpatiche dilatatrici; nel bulbo e nel ponte sono situati il centro cardiainibitore, posto nelle immediate vicinanze del nucleo motore dorsale del Vago, ed il centro vasomotore (Fig. 2).

La maggior parte delle fibre provenienti dai barocettori arteriosi e cardiaci e dai chemocettori dei glomi, giunge al nucleo del tratto solitario del bulbo; questo a sua volta proietta al nucleo motore dorsale del Vago, al centro vasomotore, nonché all'ipotalamo deputato alla regolazione della secrezione dell'ormone antidiuretico (ADH) ed alle modificazioni cardiovascolari conseguenti alle reazioni "emotive".

Esistono inoltre vie aspecifiche corticali (corteccia motoria, sistema limbico) che afferiscono al centro vasomotore determinando variazioni della Pa soprattutto nelle reazioni emotive quali l'aggressione e la fuga, determinate dalla stimolazione ipotalamica.

Circa le efferenze dell'area motoria, talune non hanno alcuna connessione con i centri cardiovasali bulbari, mentre determinano la stimolazione di neuroni pregangliari della componente ortosimpatica. L'attivazione di queste vie si ha quando l'area motoria corticale coordina un'attività muscolare in qualsiasi parte del corpo. Questo meccanismo risulta particolarmente importante nel prevenire una marcata diminuzione della Pa durante l'intenso esercizio muscolare. In tale situazione gli impulsi vasocostrittori originati da una zona della corteccia motoria determinano un aumento della Pa al fine di incrementare l'apporto di sangue ai muscoli.

Funzionalmente il centro vasomotore tronco encefalico è formato da una zona eccitatoria (area pressoria o vasocostrittrice) e da una zona inibitoria (area depressoria o vasodilatatrice)²⁵. Quando il tono vasale costrittore aumenta o per diminuzione dell'attività dell'area depressoria o per aumento di attività dell'area pressoria si ha un aumento della costrizione arteriolare e conseguente incremento



della pressione arteriosa. Contemporaneamente si ha venocostrizione con diminuzione della riserva di sangue nei serbatoi venosi e aumento del volume diastolico e della gittata cardiaca, in accordo con la legge di Starling. L'aumento del tono simpatico determina inoltre un aumento della frequenza cardiaca e solitamente è accompagnato da una diminuzione dell'attività tonica del nervo Vago cardiaco. Viceversa una diminuzione della frequenza di scarica nelle fibre vasocostrittrici determina vasodilatazione, caduta della pressione sanguigna e ristagno di sangue nei vasi venosi a capacitanza. Normalmente diminuisce anche la frequenza cardiaca, ma ciò è dovuto ad una stimolazione diretta del centro cardiainibitore (nervo Vago).

Così informazioni circa l'attività del cuore e dei vasi giungono ai centri cardiainibitore e vasomotore bulbari, i quali possono, di conseguenza, modificare tramite il nervo Vago e l'ortosimpatico le prestazioni degli organi effettori.

I riflessi vasomotori di natura bulbare, attraverso cui si mantiene l'omeostasi della Pa, non comprendono mai vie efferenti ad azione inibitoria sulla muscolatura liscia vasale. Risulta infatti che non vengono stimulate fibre vasodilatatorie in alcun riflesso ipotensivo, ma che la caduta della pressione è principalmente causata da una diminuzione del tono vasocostrittore (inibizione delle efferenze orto-

simpatiche vasocostrittrici) e da una diminuzione della frequenza cardiaca. Fanno eccezione il contingente efferente ortosimpatico vasodilatatore circoscritto al distretto muscolare scheletrico che è attivato per stimolazione dell'area motoria corticale, dell'ipotalamo e del mesencefalo (stimoli di natura emozionale), ed il contingente efferente parasimpatico vasodilatatore del letto vascolare dei genitali esterni e delle ghiandole salivari.

Successivamente meccanismi di origine renale intervengono nella regolazione della Pa. Essi sono rappresentati dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, dalle prostaglandine e dalle chinine.

Il più importante di tali meccanismi è rappresentato dal sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA)²⁷. Gli stimoli che causano la liberazione di renina da parte delle cellule juxtaglomerulari del rene sono di origine intrarenale e di natura nervosa. Quelli di origine renale sono rappresentati dalla diminuzione della pressione arteriosa media nell'arteria renale, cioè della pressione di perfusione renale, e dalla diminuzione della concentrazione di sodio nel liquido intratubulare. Gli stimoli di origine nervosa sono invece rappresentati dalla stimolazione del simpatico e dall'aumento delle catecolamine circolanti.

Una volta in circolo la renina determina una cascata di reazioni enzimatiche che conducono alla formazione, principalmente a livello polmonare, dell'angiotensina II. La chiave enzimatica di queste reazioni è rappresentata dall'enzima di conversione (ACE: angiotensin converting enzyme), il quale agisce a livello polmonare ed in presenza di cloro, catalizzando il passaggio da angiotensina I ad angiotensina II. L'angiotensina II causa un'intensa, ma transitoria, costrizione dei vasi a resistenza e stimola la produzione di aldosterone, determinando ritenzione renale di sodio. Ricordiamo che la renina viene sintetizzata oltre che nel rene anche in altri tessuti (fegato, cervello, surrene, aorta, cuore, utero)²⁶. Il SRAA è presente sia a livello circolante che a livello tissutale^{27,28}. Il SRAA circolante esercita effetto ipertensivo a breve termine, mentre quello tissutale presenta latenza maggiore²⁹.

Le prostaglandine prodotte dalla midollare renale (soprattutto la PGE₂), sono ormoni locali dilatatori dei vasi ematici a resistenza del rene^{29bis}; esse proteggono la funzione renale da eccessi di ormoni vasocostrittori (norepinefrina, angiotensina II) e perciò da aumenti della pressione di perfusione; inoltre inibiscono l'azione dell'ormone antidiuretico (ADH), causando natriuresi.

Altre sostanze ad azione vasodilatatrice ed ipotensiva imponente sono rappresentate dalle chinine (callidina e bradichinina)²⁹. A livello renale esse aumentano il flusso ematico nei vasi, causano natriuresi e liberazione di prostaglandine. L'ACE è stato identificato con la chininasi II, enzima inattivante le chinine; esso infatti attiva la trasformazione delle chinine nei frammenti peptidici inattivi.

Gli ormoni renali ad azione locale costituiscono perciò dei sistemi funzionalmente diversi ma interrelati; uno pressorio, ad azione vasocostrittrice e antinatriuretica (SRAA); gli altri, ad azione vasodilatatrice e natriuretica (prostaglandine, chinine). Tali sostanze partecipano al controllo della pressione sistemica sia indirettamente, in quanto come ormoni locali regolano il riassorbimento del sodio e di acqua, sia direttamente poiché modificano, come ormoni sistemici, il calibro dei vasi extrarenali. Altri meccanismi ormonali infine regolano la Pa agendo principalmente sulla volemia. Questi sono rappresentati dal fattore natriuretico atriale (ANP), dall'ADH e dall'aldosterone.

L'ANP viene secreto dalle cellule dell'atrio in seguito all'aumento di volume del liquido extra cellulare (LEC) e della pressione atriale destra, e agisce diminuendo la volemia e la Pa attraverso tre vie³¹. In primo luogo nel rene esso inibisce il riassorbimento tubulare del sodio, producendo un aumento della natriuresi; secondariamente esso agisce direttamente sulle cellule muscolari lisce dei vasi determinandone il rilasciamento, attraverso l'inibizione della vasocostrizione mediata dall'angiotensina II. Infine a livello surrenalico l'ANP inibisce il rilascio di aldosterone. Altre azioni dell'ANP riguardano l'inibizione delle secrezioni di renina e di ADH.

L'ADH è sintetizzato a livello ipotalamico e interviene sulla volemia attraverso un'azione diretta renale aumentando la permeabilità all'acqua dell'epitelio dei dotti collettori. Tuttavia a dosi elevate (azione farmacologica) l'ADH agisce direttamente sulla muscolatura liscia delle arteriole, che contraendosi causano un aumento della Pa³⁰. Variazioni di pressione osmotica del LEC e del volume del sangue che determinino variazioni della pressione sistemi-

ca provocano secrezione e liberazione di tale ormone. Il SRAA stimola la secrezione di ADH, l'ANP la inibisce.

L'aldosterone, sintetizzato nella zona glomerulare corticale della ghiandola surrenale, controlla il riassorbimento del sodio a livello renale, con conseguente azione sulla volemia. Tre fattori stimolano la sua secrezione: l'iperpotassiemia, l'angiotensina II e la corticotropina (ACTH)³⁰.

Anche la norepinefrina e la epinefrina, sia in qualità di ormoni secreti dalla midollare del surrene sia come neurotrasmettitori della componente ortosimpatica, agiscono sulla regolazione della Pa. Esse infatti determinando aumento della frequenza cardiaca e vasocostrizione arteriolare, aumentano la pressione sistemica^{30bis}.

MISURAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

I metodi di misurazione della Pa si distinguono in diretti ed indiretti. I metodi diretti comportano l'introduzione in un'arteria di una cannula o di un ago mediante i quali la corrente sanguigna viene portata a diretto contatto con il sistema di misurazione. Ricordiamo a proposito che i primi esperimenti furono fatti da Stephen Hales nel 1733³². Sebbene le misurazioni ottenute con la metodica diretta vengano considerate le più accurate ed attendibili, essa presenta alcuni svantaggi: è una tecnica invasiva, necessita di strumentazioni costose ed è soggetta comunque ad artefatti che possono invalidare le misurazioni fatte^{1,33}.

I metodi indiretti si avvalgono di tecniche non invasive. Un esempio di tali tecniche è rappresentato dalla metodica auscultatoria che utilizza lo sfingomanometro di Riva-Rocci; comprimendo attraverso cuffie o manicotti insufflabili un'arteria superficiale, vengono misurate le pressioni alle quali, durante una graduale desufflazione, riprende la circolazione sanguigna, auscultando tramite stetoscopio, i suoni (toni di Korotkoff) da essa generati^{34,35,36}. L'applicazione di tale metodo nella clinica dei piccoli animali risulta difficilmente applicabile per la difficoltà riguardante la scelta dell'arteria da esplorare; tale arteria infatti deve essere superficiale e decorrere in linea retta in una parte del corpo di lunghezza adeguata onde permettere il posizionamento sia del manicotto che della membrana dello stetoscopio. Vengono quindi preferiti i metodi che consentono di registrare i movimenti oscillatori della parete vasale (metodo oscillometrico)^{2,5,6,19,37} o quelli che permettono l'ascoltazione diretta del flusso sanguigno attraverso un segnale Doppler^{3,7,18,38,39,40}. Una metodica recentemente introdotta in campo veterinario è quella che utilizza il metodo fotoplethimografico; tale metodica sfrutta l'attenuazione dei raggi infrarossi alla ripresa del flusso sanguigno^{14,15}.

Tutte queste metodiche prevedono comunque il posizionamento di una cuffia insufflabile a monte del punto in cui viene misurata la Pa. Il posizionamento di tale cuffia avviene generalmente a livello dell'estremità distale dell'arto anteriore o posteriore, o a livello della base della coda. È importante sottolineare che una delle variabili che maggiormente influenzano il valore di pressione ottenuto è rappresentata dalla dimensione della cuffia utilizzata. A tale proposito alcuni Autori riportano essere ottimale una cuffia la cui ampiezza sia il 40% nel cane e il 30% nel gatto, della circonferenza della zona dove essa viene applicata^{4,5,41,42}; secondo altri invece l'ampiezza della cuffia deve

essere approssimativamente o il 60% della circonferenza o il 40% del diametro dell'arto²; dimensioni inappropriate alterano la misurazione in modo significativo. L'utilizzo di cuffie di ampiezza ridotta determina la sovrastima della pressione, al contrario cuffie troppo larghe determinano una sottostima dei valori pressori⁴³.

L'esperienza degli Autori si basa sull'applicazione della seguente metodica Doppler.

La misurazione avviene in una sala tranquilla, lontana da fonti di rumore; l'animale viene posto in decubito laterale destro e la zona metacarpale volare destra dove viene applicata la sonda Doppler viene rasata e sgrassata con alcool. Il bracciale di ampiezza opportuna (40% della circonferenza dell'arto) viene applicato nella parte media della regione radio-ulnare (Fig. 3). Viene quindi posizionata la sonda Doppler cercando la zona in corrispondenza dell'arteria metacarpea palmare mediale dove il flusso arterioso è maggiormente udibile. Le misurazioni della Pa si rilevano dopo 5 minuti dal posizionamento in decubito del paziente affinché questi possa adattarsi alla situazione di contenimento. Si insuffla la cuffia ad una pressione di circa 30 mmHg superiore a quella necessaria per far cessare il flusso³⁶ quindi si inizia una lenta desufflazione. La pressione sistolica viene rilevata nel momento in cui si ode la ricomparsa del flusso ematico, mentre la diastolica viene rilevata nel momento in cui compare la componente diastolica continua¹⁸. Di solito vengono effettuate 7 rilevazioni pressorie e, dopo aver scartato il valore massimo e minimo ottenuti sia per la pressione diastolica che per quella sistolica, la media dei valori rimasti viene considerata rappresentare la pressione diastolica e sistolica di quel determinato paziente. Per ogni rilevazione viene inoltre misurata la frequenza cardiaca. Infatti frequenze cardiache elevate in soggetti sani possono produrre elevati valori pressori¹⁰⁸.

Al fine di minimizzare l'eccitazione derivante dallo stimolo acustico prodotto dallo strumento è a nostro avviso consigliabile l'utilizzo di un auricolare o di una cuffia da parte dell'operatore.



FIGURA 3 - Posizionamento della sonda Doppler nella regione dell'arteria metacarpea palmare mediale distalmente alla cuffia.

FISIOPATOLOGIA DELL'IPERTENSIONE NEL CANE E NEL GATTO

Nell'uomo viene definita ipertensione una persistente elevazione della pressione arteriosa sistemica. Più precisamente essa consiste in un aumento stabile della Pd e quasi costantemente anche della Ps, al di sopra dei valori medi della popolazione normale.

Di norma si ritiene significativo, e perciò patologico, un aumento della Pd oltre due deviazioni standard dalla media del campione^{44,45}.

Tale definizione è di più difficile attuazione in medicina veterinaria a causa delle differenze, a volte anche ampie, dei valori di Pa riscontrati negli studi eseguiti su soggetti normali e per l'esiguo numero di soggetti che tali studi comprendono (Tabb. 1 e 2).

Tabella 1
Valori pressori normali e patologici nel cane

	Normotensione mmHg	Borderline mmHg	Iperensione mmHg	Metodo
Littman M.P. (1995)	180/100	200/110		
Bodey A.R. (1996)	133/75			Oscillometrico
Duke J. (1992)	180/100			
Coulter D.B. (1984)	144±27, 91±20			Oscillometrico
Ross L.A. (1992)	160/90			
Edwards N. (1990)	138/89			Oscillometrico
Weiser M.G. (1977)	155± 27			Diretto
Weiser M.G. (1977)	155± 26			Oscillometrico
Cowgill L.D. (1986)	148±16, 87± 8		> 180/95	Diretto
Kittleson M.D. (1998)	180		> 180	Diretto
Edwards N.J. (1992)	91/156			

Tabella 2
Valori pressori normali e patologici nel gatto

	<i>Normotensione mmHg</i>	<i>Iperensione mmHg</i>	<i>Metodica</i>
Littman M.P. (1995)	200/110		
Morgan R.V. (1996)		> 170/100	Doppler
Duke J. (1992)	180/100		
Snyder (1994)		> 170	Doppler
Ross L.A. (1992)	190/140		
Edwards N. (1990)	123/81		Oscillometrico
Kobayashi D.L. (1990)	108± 71		Doppler
Henik R.A. (1997)		>170/100	Doppler
Edwards N.J. (1992)	122/198		
Bodey A.R. (1998)	139/77		

I principali meccanismi fisiopatologici dell'ipertensione riguardano fundamentalmente le strutture deputate all'omeostasi della Pa. Avremo perciò diversi tipi di ipertensione: neurogena, renale ed endocrina.

Un discorso a parte merita l'ipertensione primaria o essenziale che nei nostri animali rappresenta un evento raro, sebbene sia stata descritta da alcuni Autori nel cane⁴⁶ e nel gatto⁴⁷. A tale proposito si ricorda che sono state individuate particolari razze di cani con predisposizione ad elevati valori pressori⁴⁸ e linee genetiche con ipertensione essenziale cronica, come il Penn Hypertensive Dog (PHD) descritto da Bovée nel 1993⁴⁹. Questo modello animale ha suscitato notevole interesse nel mondo scientifico in quanto potrebbe essere di grande utilità nello studio dell'ipertensione nell'uomo.

Ipertensione neurogena

In condizioni fisiologiche gli impulsi provenienti dai barocettori inibiscono tonicamente le fibre efferenti ortosimpatiche (vasoconstrictrici) originate dai centri vasomotori bulbari, determinando una diminuzione della Pa. Tramite la denervazione di queste strutture recettoriali gli animali rimangono indefinitamente ipertesi (ipertensione neurogena propriamente detta)⁵⁰.

Nell'ipertensione prodotta da ischemia cerebrale generalizzata, la condizione ipossica stimola direttamente il centro vasomotore che induce un aumento della Pa tendente a ripristinare l'irrorazione sanguigna del bulbo⁵¹. Anche il centro cardioinibitore viene stimolato dall'ipossia locale e per questo si osserva in modo caratteristico bradicardia anziché tachicardia nei casi di elevata pressione endocranica. Ricordiamo che se si eleva rapidamente la pressione intracranica oltre i 33 mmHg i vasi che irrorano il bulbo vengono compressi, ed il flusso cerebrale si riduce notevolmente determinando ischemia. Nel caso di tumori o ascessi cerebrali, la fisiopatologia dell'ipertensione è duplice. Da un lato, essendo queste patologie lesioni occupanti spazio,

determinano un aumento della pressione endocranica; dall'altro, a seconda della sede, possono agire direttamente su aree vitali dell'encefalo determinandone ischemia.

Ipertensione renale

Le malattie renali sono la causa più comune di ipertensione nel cane e nel gatto¹⁰⁶. In linea generale si può asserire che qualsiasi patologia che determini l'alterazione o la distruzione di cospicue quantità di tessuto renale causa ipertensione. I meccanismi fisiopatologici che intervengono nell'ipertensione renale riguardano l'attivazione del SRAA, l'aumento del volume del LEC e la diminuzione della secrezione locale di prostaglandine e chinine^{52,53}. Nel caso delle glomerulopatie, che causano ipertensione nell'80% dei casi⁵⁴, il rene non è più in grado di provvedere all'escrezione della normale quota di sodio e di acqua; si ha pertanto ritenzione idrico-salina, aumento del volume del LEC, ed indirettamente aumento della Pa. In patologie come pielonefriti e nefriti interstiziali, che determinano una ridotta perfusione del tessuto renale, il meccanismo fisiopatologico della conseguente ipertensione riguarda l'attivazione del SRAA⁵³. Poiché il rene viene a trovarsi in una condizione ischemica, esso è stimolato a secernere notevoli quantità di renina, che a sua volta, tramite l'angiotensina II e l'aldosterone, determina un aumento della Pa. Questo fenomeno è ancor più evidente nell'uomo affetto da stenosi congenita dell'arteria renale⁴⁴, patologia rara nel cane⁵⁵. Talune neoplasie renali (emangiopericitomi, nefroblastomi e tumori delle cellule iuxtaglomerulari) presenti nell'uomo⁵⁶ sono in grado di secernere renina, determinando ipertensione. Nel cane queste forme tumorali secernenti non sono state segnalate⁵⁵. È bene ricordare che nell'ipertensione causata sia dalla compromissione della circolazione renale che da patologie renali in genere, il meccanismo fisiopatologico include comunque anche una diminuzione nella produzione locale di prostaglandine e chinine, sostanze ad azione antiipertensiva.

Iperensione endocrina

L'iperadrenocorticismo o sindrome di Cushing è associato costantemente nell'uomo a ipertensione sistemica⁵⁶ e rappresenta una frequente causa di ipertensione sistemica anche nel cane. Callet e Cogwill (1982) riportano che il 59% di cani affetti da iperadrenocorticismo presentava anche ipertensione⁵⁴, mentre in un altro studio condotto da Ortega e coll. (1996) l'86% dei soggetti studiati presentava valori pressori elevati⁵⁷. I meccanismi descritti come responsabili per l'aumento della pressione sarebbero da riferirsi agli elevati livelli di cortisolo plasmatico il quale attiva il SRAA determinando un aumento della ritenzione idrico-salina e conseguentemente aumento del volume del liquido circolante. Altri effetti sono rappresentati da un aumento della reattività vascolare ed una diminuzione dell'attività del sistema vasodepressore locale (prostaglandine e chinine)⁵⁸.

Le neoplasie a livello della corticale della ghiandola surrenale o l'iperplasia della zona glomerulare possono causare iperaldosteronismo con conseguente ipertensione volume-mediata. Nell'uomo è segnalata una forma di iperaldosteronismo primitivo (Morbo di Conn)⁵⁹ caratterizzata da ipokaliemia, ipertensione e iperplasia della ghiandola surrenale; tale patologia anche nel cane è stata associata ad ipertensione⁶⁰.

Il feocromocitoma è una neoplasia che si sviluppa di solito a livello della midollare di una delle due ghiandole surrenali, oppure occasionalmente in altri tessuti cromaffini del sistema adreno-simpatico addominale^{61,62}. Questo tumore è composto da cellule ganglio-simili, morfologicamente e funzionalmente sovrapponibili alle cellule secretorie della midollare del surrene, capaci di liberare norepinefrina ed epinefrina in risposta a stimoli ortosimpatici. La conseguente vasocostrizione determina un aumento delle resistenze periferiche con variazioni dei valori della Pa costanti o parossistiche^{30,30bis}.

L'ipertensione associata all'ipertiroidismo è stata osservata nell'87% dei gatti⁶³. Il meccanismo fisiopatologico si basa sugli effetti cardiotoxici degli ormoni tiroidei e sull'aumento dell'attività beta adrenergica, i quali portano a tachicardia ed aumento della gittata cardiaca con conseguente aumento della Pa. Inoltre un'elevata attività reninica plasmatica contribuisce all'effetto ipertensivo⁶⁴.

La fisiopatologia dell'ipertensione nell'ipotiroidismo non è ancora del tutto chiara; sembra comunque che l'iperlipemia, l'aumento della viscosità del sangue, l'aterosclerosi ed il mixedema ne siano alla base^{64,65}.

L'ipertensione sistemica secondaria nei pazienti affetti da nefropatia diabetica è segnalata nell'uomo fino al 70% dei casi⁶⁶. Benché il diabete mellito sia nel cane e nel gatto un disordine comune, l'incidenza dell'ipertensione in questa malattia non è stata documentata⁶⁴. I meccanismi fisiopatologici sono riferibili a disturbi del metabolismo lipidico⁶⁷.

Nell'uomo l'acromegalia o eccesso di GH è associata a ipertensione dal 23 al 40% dei casi⁶⁴. La fisiopatologia può essere dovuta all'aumento del sodio e del liquido extracellulare (LEC); l'acromegalia può inoltre provocare diabete mellito. Nel cane l'acromegalia è comunemente associata alla somministrazione di progesterone⁶⁸. Nel gatto l'acromegalia è di norma causata da neoplasia dell'ipofisi ed è associata a diabete mellito insulino-resistente⁶⁴.

Non è stata documentata l'incidenza di ipertensione nei cani e gatti affetti da acromegalia, ma l'incidenza particolarmente elevata di miocardiopatie e di insufficienza cardiaca congestizia nel gatto affetto da acromegalia potrebbe essere riconducibile all'ipertensione⁶⁹.

Negli animali non sono stati documentati durante la gravidanza stati ipertensivi, descritti invece comunemente nella donna^{30bis,64}; inoltre, a conoscenza degli Autori, nel cane e nel gatto non sono stati effettuati studi sulle modificazioni della pressione arteriosa durante l'evoluzione della gravidanza.

Nell'uomo e nel cane è stata documentata l'associazione tra obesità e ipertensione. Tale condizione è associata a stati di iperinsulinemia, insulino resistenza e aumento dell'attività nervosa simpatica; la patogenesi dell'ipertensione sembra in questo caso direttamente correlata alla ritenzione di sodio⁷⁰. Le alterazioni del bilancio del sodio sono associate a modificazioni della concentrazione nel plasma della norepinefrina inizialmente e dell'insulina e dell'aldosterone nelle fasi successive^{71,72}.

Iperensione iatrogena

Rare sono le segnalazioni di ipertensione indotta da farmaci. Sono da ricordare però i casi associati all'utilizzo topico oculare di fenilefrina nel cane. Tale farmaco viene utilizzato nella premedicazione per gli interventi chirurgici di cataratta e provoca ipertensione transitoria ma significativa⁷³.

LESIONI AD ORGANI BERSAGLIO

Nella fisiopatologia dell'ipertensione particolare importanza rivestono le gravi alterazioni a carico di alcune strutture definite organi-bersaglio, prodotte dall'aumento persistente della pressione sistemica. Tali organi-bersaglio per caratteristiche anatomiche e funzionali risentono particolarmente delle elevate pressioni sanguigne, e sono rappresentati dal sistema cardiovascolare, dal sistema nervoso centrale, dal rene e dall'occhio.

Apparato cardiovascolare

Le alterazioni cardiache conseguenti all'ipertensione sono legate all'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) conseguente al sovraccarico pressorio. Un aumento persistente della pressione arteriosa determina aumento del lavoro cardiaco e alterazioni delle arterie soprattutto di medio e piccolo calibro. In caso di ipertensione sistemica il ventricolo sinistro deve sviluppare una forza maggiore per mantenere costante il volume di eiezione. L'aumento dello stress sistolico parietale determina l'aggiunta di sarcomeri, in parallelo ai sarcomeri esistenti, lungo l'asse delle miofibrille (ipertrofia concentrica); ciò determina un ispessimento della parete del ventricolo sinistro lasciando il volume ventricolare immutato o lievemente ridotto, ma con normalizzazione dello stress sistolico parietale in accordo con la legge di Laplace¹¹⁵. La funzione diastolica è diminuita in pazienti con ipertensione e IVS a causa della con-

temporanea comparsa di fibrosi e conseguente riduzione della distensibilità miocardica.

Studi sperimentali in animali ipertesi hanno consentito di chiarire alcuni aspetti delle basi cellulari del rimodellamento cardiaco nell'ipertensione; da un lato i miociti sono sottoposti a ipertrofia cellulare che ne determina un aumento significativo dell'area trasversa, dall'altro lato nel compartimento extracellulare i due più importanti cambiamenti sono l'aumentata sintesi di collagene I e la diminuzione della microcircolazione coronarica. Quindi, mentre gli adattamenti nel compartimento cellulare rappresentano un adattamento funzionale del cuore all'aumento pressorio, la diminuzione delle performance cardiache è causata principalmente dalle modificazioni instauratesi a livello di comparto extracellulare, con ridotta distensibilità e diminuito apporto di ossigeno in un tessuto in cui il fabbisogno di tale elemento è aumentato come conseguenza dell'ipertrofia cellulare⁹⁰.

L'aumento della pressione nelle arterie coronarie causa anche una ipertrofia della parete dei vasi che tendono ad occludersi, diminuendo ulteriormente il flusso ematico cardiaco¹¹⁶.

Gli elevati valori pressori nelle altre arterie dell'organismo provocano un fenomeno di tipo sclerotico. Il processo arterosclerotico causa sia lo sviluppo di trombi all'interno dei vasi, sia una diminuzione della resistenza della parete vasale. Di conseguenza si possono verificare rotture dei vasi (vasculopatia ipertensiva)⁷⁴. Tali avvenimenti a carico dei vasi periferici sono tuttavia di raro riscontro nel cane e nel gatto¹⁰².

Sistema nervoso

A livello del sistema nervoso centrale possono verificarsi emorragie cerebrali con conseguente distruzione di aree locali di tessuto; nell'uomo questi eventi sono localizzati soprattutto a carico dei nuclei della base e del tronco encefalico ed avvengono per rottura di aneurismi conseguenti al danno vascolare⁷⁴.

Rene

Il rene risente in modo preponderante delle elevate pressioni sanguigne a causa delle sue caratteristiche anatomiche e funzionali. I capillari glomerulari esercitano la loro funzione in maniera ottimale a bassi valori pressori. Studi sperimentali hanno evidenziato che l'ipertensione può causare un incremento della pressione intraglomerulare, e conseguente deterioramento della funzione renale, fibrosi glomerulare e proteinuria⁷⁵. In condizioni fisiologiche la bassa pressione intraglomerulare è mantenuta soprattutto dall'arteriola afferente attraverso un meccanismo di autoregolazione. Se la Pa aumenta si ha vasocostrizione dell'arteriola afferente allo scopo di mantenere costante la pressione di perfusione glomerulare. Questo fenomeno mantiene quindi relativamente costante il flusso sanguigno anche quando la pressione arteriosa media aumenta; esso si attua attraverso modificazioni delle resistenze che si verificano per variazioni di pressione comprese tra 75 e 160 mmHg. In molte nefropatie, inclusa

quella diabetica, l'autoregolazione viene a mancare e l'arteriola afferente si dilata, permettendo alle elevate pressioni sanguigne di raggiungere i capillari glomerulari con conseguente necrosi, sclerosi e ialinizzazione degli stessi¹¹⁸.

Occhio

Le lesioni oculari e retiniche in corso di ipertensione riflettono la patologia arteriolare presente in tutti i distretti dell'organismo. L'aumento della tortuosità dei vasi retinici, presente anche nei nostri animali, non può tuttavia essere usato per monitorare il paziente iperteso come avviene nell'uomo in quanto, anche in condizioni normali, è presente un'ampia variabilità della tortuosità di tali vasi. Altre lesioni frequentemente riscontrabili sono rappresentate da emorragie retiniche, ifema, edema della papilla, distacchi retinici⁴⁷⁻⁶⁵⁻⁸²⁻⁸⁴.

CLINICA DELL'IPERTENSIONE

Sir George Pickering, uno degli autori che ha maggiormente contribuito al moderno studio dell'ipertensione, definisce iperteso un soggetto che ha valori al di fuori della distribuzione statistica normale della popolazione e semplifica dicendo che molti soggetti di una popolazione possono essere sovrappeso, ma solo alcuni possono essere considerati obesi e quindi sottoposti a opportuno trattamento.

Come risulta dalle Tabelle 1 e 2 gli studi condotti per stabilire i valori pressori normali nel cane e nel gatto non hanno fornito risultati concordi. In particolare nel cane le grandi differenze morfologiche tra le diverse razze potrebbero richiedere la necessità in futuro di elaborare dei normogrammi per razza; ad esempio nei soggetti levroidi i valori pressori normali riportati sono superiori a quelli riscontrati in altre razze^{8,48,77}. Inoltre gli autori Anglosassoni vedono il cane come un modello di naturale resistenza all'ipertensione^{4,78} in netta contrapposizione agli autori Americani^{79,80,64,98} che riportano invece tale situazione essere di frequente riscontro.

Da un punto di vista clinico l'ipertensione negli stadi iniziali determina pochi segni clinici specifici; la misurazione routinaria della pressione rappresenta di conseguenza l'unico strumento che permette di riconoscere precocemente tale situazione.

Come ricordato nella prima parte di questo lavoro, l'ipertensione essenziale in Medicina Veterinaria è stata segnalata sporadicamente^{46,47}, mentre lo stato ipertensivo rappresenta piuttosto il segno clinico di una patologia sottostante. Il rilievo di valori pressori elevati deve essere quindi seguito da idonei accertamenti volti a riconoscerne la causa. Non deve poi essere dimenticato che l'ipertensione aggrava i danni prodotti dalla malattia che la provoca, complicando in molte situazioni il quadro clinico. La terapia antipertensiva conduce quindi ad un miglioramento della sintomatologia e della prognosi.

Le manifestazioni cliniche dell'ipertensione nei nostri animali sono soprattutto riferibili a danni d'organo. In particolare le più comuni sono le lesioni oculari^{7, 46,47,65,82,83,84,85}

caratterizzate da aumento di tortuosità dei vasi retinici, emorragie retiniche del vitreo e della camera anteriore, edema della papilla e distacco retinico con conseguente amaurosi. Tali lesioni, pur non costantemente presenti nei soggetti ipertesi, proprio per il loro facile reperimento devono far sorgere un sospetto diagnostico e la loro evoluzione può essere utilizzata per il monitoraggio della terapia^{4,82,84,103} anche se nel cane e nel gatto, per motivi di variabilità di razza, non sono state fatte classificazioni delle modificazioni retiniche in corso di ipertensione come nell'uomo^{30bis}.

Nell'uomo le conseguenze neurologiche dell'ipertensione cronica sono ben documentate; tali lesioni vascolari cerebrali sono possibili anche negli animali con alterazioni temporanee del comportamento, abbattimento del sensorio, o crisi convulsive⁸⁶, ma tale reperto è più raro rispetto alla specie umana^{81,87,88}.

Le malattie renali sono la più frequente causa di ipertensione nel cane e nel gatto. Tuttavia, poiché l'ipertensione può essere sia causa che conseguenza dell'insufficienza renale^{81,89}, i reperti di proteinuria, isostenuria, e alterazioni dei parametri della funzionalità renale non permettono di diagnosticare se lo stato ipertensivo sia secondario alla nefropatia o ad altre cause⁵³.

Le principali alterazioni cardiache riscontrabili in soggetti ipertesi sono rappresentate da un soffio sistolico di lieve intensità e da cardiomegalia. Negli stadi avanzati di cardiomiopatie ipertensive non trattate è possibile riscontrare insufficienza cardiaca^{30bis, 102}.

Numerosi studi hanno valutato le modificazioni del ventricolo sinistro nei pazienti ipertesi utilizzando l'ecografia M-mode o Doppler nell'uomo^{91,92,93} e negli animali^{38,94,95}. In uno studio preliminare condotto su gatti ipertesi, l'esame mono e bidimensionale evidenziava aumento dello spessore telediastolico del setto interventricolare e della parete posteriore, un diametro telediastolico ventricolare sinistro normale ed un diametro telesistolico ridotto, infine la massa ventricolare sinistra è aumentata con un ridotto rapporto volume massa⁹⁴. Tali reperti sono in accordo con quanto riportato in letteratura umana⁹⁶. Sempre in tale studio tuttavia, in accordo a quanto riportato da altri Autori, il grado di IVS non appariva correlato con i valori della Pa^{38,94,102}.

I reperti Doppler nei pazienti con ipertensione sistemica consistono in un aumento del tempo di rilasciamento isovolumetrico ed in alterazioni dei flussi diastolici transmitralici, indipendenti dal grado di ipertrofia ventricolare sinistra e dall'eventuale terapia instaurata^{91,96,97}. In genere i flussi trasmitralici sono caratterizzati da una diminuita velocità dell'onda E e da un aumento dell'onda A, con conseguente ridotto rapporto E/A⁹⁷. Phillips ha riscontrato solo un aumento del riempimento tardivo (onda A) con onde E normali⁹¹.

Nelle fasi avanzate i sovraccarichi pressori cronici conducono ad una riduzione della riserva coronarica e conseguente ischemia sottoendocardica a discapito della funzione sistolica, con un marcato aumento dei diametri telediastolici e telesistolici^{30bis,116}. Il declino della funzione sistolica accompagnato dall'aumento delle pressioni di riempimento e l'eventuale insufficienza mitralica determinano un aumento della pressione atriale con normalizzazione dei flussi transmitralici. In questo caso lo studio dei flussi

venosi polmonari è fondamentale per riconoscere precocemente la disfunzione diastolica sottostante. Negli stadi più avanzati di scompenso infine l'ulteriore aumento delle pressioni atriali e di riempimento ventricolare producono un pattern mitralico di tipo "restrittivo" caratterizzato da diminuito tempo di decelerazione dell'onda E e da aumento del rapporto E/A⁹⁷.

TERAPIA DELL'IPERTENSIONE

L'obiettivo principale della terapia dell'ipertensione (primaria o secondaria) è rappresentato dalla diminuzione del così detto danno d'organo. Di fronte ad un paziente iperteso debbono quindi essere ricordati i seguenti principi:

- a) La causa primaria deve essere sempre ricercata, perché a differenza dell'uomo, la maggior parte dei casi di ipertensione nei nostri animali sono secondari ad altre patologie. La terapia di tali patologie di conseguenza può essere risolutiva dello stato ipertensivo o comunque può modificarne l'approccio terapeutico.
- b) Lo scopo principale del controllo dell'ipertensione è quello di arrestare le vasculopatie da essa causate, e in primo luogo limitare la progressione dei danni renali. La terapia deve quindi essere accompagnata da un'attenta valutazione dei parametri di funzionalità renale (esami ematochimici e urine)⁴.

In alcuni stati di lieve ipertensione la sola somministrazione di diete iposodiche (0,1-0,3% della dieta), sembra sia sufficiente per diminuire la pressione arteriosa⁹⁸. La terapia dietetica a ridotto contenuto di sale deve tuttavia essere introdotta gradualmente soprattutto nei casi con insufficienza renale, in quanto una diminuzione troppo rapida del contenuto di sodio può comportare una contrazione dei liquidi extracellulari e disidratazione e l'instaurarsi di una insufficienza renale funzionale che può aggravare le turbe renali già presenti; la restrizione sodica programmata si effettua in due o tre settimane^{86,98}.

Uno dei fattori predisponenti ed aggravanti dell'ipertensione arteriosa è rappresentato dall'obesità. L'uso di diete volte a ripristinare il peso ottimale stimato per i diversi pazienti può di conseguenza risultare di estrema utilità per il controllo della pressione^{71,99}.

Nei casi in cui il trattamento della patologia sottostante o il controllo dei fattori predisponenti non risulti efficace, o nei casi di ipertensione severa in cui sia necessario ripristinare rapidamente i valori pressori normali, è necessario il ricorso alla terapia farmacologica. Nella terapia dell'ipertensione possono essere usate diverse categorie di farmaci, utilizzando direttamente o indirettamente i loro effetti antipertensivi.

Nella Tabella 3 sono elencati i principali farmaci utilizzati per il controllo dell'ipertensione sistemica con il relativo meccanismo d'azione; le posologie sono quelle indicate dall'International Small Animal Cardiac Health Council¹⁰⁰.

Diuretici: l'obiettivo principale della terapia diuretica consiste nell'eliminazione dell'eccesso di sodio, responsabile sia dell'aumento del volume extracellulare che della capacità di risposta delle cellule muscolari lisce della parete vasale agli stimoli vasocostrittori. In monoterapia

Tabella 3
Farmaci impiegati per il trattamento dell'ipertensione sistemica nel cane e nel gatto

Farmaco	Specie	Via di somministrazione	Dosaggio
Vasodilatatori			
Idralazina	cane	os	0,5-3 mg/kg q12h
Nitroprusside	cane	ev	0,5-10 ug/kg/min
ACE-Inibitori			
Captopril	entrambi	os	0,5 - 2 mg/kg q8h
Enalapril	cane	os	0,5 mg/kg q12-24h
Enalapril	gatto	os	0,5 mg/kg q12-72h
Benazepril *	entrambi	os	0,25 mg/kg q 12-24h
Alfa-bloccanti			
Prazosin	cane (piccolo):	os	0,5-2mg q 8 h
Beta-bloccanti			
Atenololo	gatto	os	6,25 -12,5 mg q12-24h
Propranololo	cane	os	0,1-2 mg/kg q8h
Propranololo	gatto	os	2,5-5 mg q8h
Propranololo	entrambi	ev	0,01-0,1 mg/kg
Calcio-antagonisti			
Diltiazem	cane	os	0,5-1,5 mg/kg q8h
Diltiazem	gatto	os	7,5 mg q8h
Verapamil	cane	ev	0,05 mg/kg /ev lenta 2-3 min
Amlodipina*	cane	os	0,1-0,2 mg/kg q 24
Amlodipina*	gatto	os	0,625-1,25 mg q 24h
Diuretici			
Furosemide	entrambi	os	1-4 mg/kg q8-24h,
Furosemide	cane	ev	2-8 mg/kg q1-6h
Idroclorotiazide	cane	os	2-4 mg/kg q12h
Spirolattone	cane	os	1-2 mg/kg q12-24h

International Small Animal Cardiac Health Council

* Da Kittleson M.D. Small Animal Cardiovascular Medicine

tutti i diuretici inizialmente diminuiscono la pressione arteriosa promuovendo un aumento dell'escrezione di sodio, diminuendo il volume plasmatico, il LEC e la gittata cardiaca, mentre cronicamente diminuiscono le resistenze periferiche per riduzione del sodio intra arteriolare e della risposta vasocostrittiva¹⁰¹. I diuretici in monoterapia raramente sono efficaci¹⁰². In associazione con altri farmaci quali i beta-bloccanti e i calcio-antagonisti i diuretici contribuiscono a mantenere una riduzione della ritenzione idrosalina¹¹⁹. Particolare attenzione va posta nel monitoraggio dei pazienti sottoposti a concomitante restrizione sodica nella dieta e a terapia con ACE-inibitori. In questo caso infatti si può incorrere in una eccessiva diminuzione del LEC associata a iponatremia e insufficienza renale funzionale^{103,104}.

Lo spironolattone, diuretico risparmiatore di potassio, è considerato il farmaco d'elezione nell'iperaldosteronismo; a questa molecola vengono inoltre riconosciuti effetti antifibrotici sul miocardio dei soggetti ipertesi¹⁰⁵. L'inconveniente della terapia antiipertensiva a base di diuretici è quello di stimolare il SRAA e il sistema simpatico.

Beta-bloccanti: il meccanismo dell'attività ipotensiva dei beta-bloccanti non è tuttora chiaro. Dopo le prime somministrazioni essi riducono la portata cardiaca per riduzione sia della frequenza che della gittata¹⁰⁶, mentre le resistenze vascolari tendono ad aumentare lievemente. Attraverso la somministrazione continuata si ottiene invece una regolazione dei barocettori, e le resistenze periferiche tornano ai livelli pre-trattamento. Alcuni beta-bloccanti quali il pindololo e l'esmololo possiedono attività simpatico-mimetica intrinseca. Questo gruppo di farmaci quindi pur riducendo la pressione sistemica esercita una minor influenza negativa sulla portata cardiaca, sulla frequenza e sui livelli di renina. Tali farmaci possono quindi essere utilizzati nei pazienti con bradicardia¹⁰¹. Particolare interesse ha suscitato recentemente un nuovo gruppo di beta-bloccanti con proprietà alfa-bloccanti (bucindololo, labetalolo, carvedilolo). Questi farmaci infatti produrrebbero una diminuzione della Pa principalmente per la diminuzione delle resistenze periferiche in assenza di diminuzione della gittata cardiaca^{120,121}. Altri meccanismi invocati per spiegare l'effetto ipotensivo sono l'attività antiadrenergica centrale e l'attività di blocco della sintesi di renina. Tutti i beta-bloccanti sono dotati di azione antiipertensiva. Sono particolarmente indicati nel trattamento dell'ipertensione associata a ipertiroidismo poiché l'aumento della pressione è causato da una eccessiva stimolazione adrenergica⁶⁴.

Alfa-bloccanti: questa classe di farmaci comprende la metildopa, il prazosin e la clonidina. I primi due svolgono un'azione a livello centrale con buona attività ipotensiva ma con numerosi effetti collaterali. Il prazosin è il capostipite degli antagonisti selettivi dei recettori post sinaptici alfa 1; esso provoca vasodilatazione arteriosa e venosa diretta, riducendo il tono venoso e le resistenze vascolari sistemiche; non modifica l'attività reninica plasmatica e la filtrazione glomerulare, non varia la frequenza e la portata cardiaca negli ipertesi mentre la aumenta nei pazienti con scompenso cardiaco. Nell'uomo è utilizzato in monoterapia nell'ipertensione lieve, in associazione con diuretici e/o beta-bloccanti nelle forme più severe. Come effetto prima dose può dare ipotensione fino a sincope, effetto però autolimitante. Il suo impiego ideale è in pazienti con ridotta funzione renale in quanto a differenza di altri vasodilatatori, non riduce la filtrazione glomerulare, e la eliminazione è epatica^{103,122}. È il farmaco ideale per controllare l'ipertensione indotta da feocromocitoma⁶⁴.

Calcio-antagonisti: con questo termine si indicano tutti i farmaci che inibiscono i processi calcio dipendenti. In pratica il termine è attualmente ristretto a molecole che agiscono principalmente riducendo l'afflusso di calcio attraverso la membrana cellulare, bloccando i canali lenti del calcio.

La nifedipina è il capostipite di un gruppo di calcio antagonisti (derivati diidropiridinici) caratterizzati da una azione primaria a livello vasale. Essa determina una vasodilatazione associata ad attivazione simpatica riflessa che maschera l'effetto inotropo negativo; ne consegue un miglioramento della funzione ventricolare sinistra¹⁰⁷. Tale effetto è particolarmente evidente nel paziente iperteso

in cui si nota una notevole riduzione del post carico. La breve emivita di questo farmaco nel cane lo rende però poco utilizzabile¹⁰⁸.

Le molecole che agiscono sul sistema cardiovascolare maggiormente utilizzate in medicina veterinaria sono il verapamil ed il diltiazem che appartengono rispettivamente alle categorie delle fenilalchilamine e delle benzotiazepine. Il verapamil è dotato di una lieve attività beta-bloccante, a differenza dei derivati diidropiridinici, e similmente al diltiazem non è dotato di selettività, cosicché l'attività inibente il tono della muscolatura liscia vascolare si associa in egual misura all'attività inotropica a dromotropia negativa^{106,109,110}.

Molto interesse ha suscitato l'introduzione di un nuovo farmaco della classe dei diidropiridinici, l'amlodipina besilato nella terapia ipertensiva dell'uomo e dei nostri animali^{102,111,112}. Gli effetti antipertensivi di questo farmaco sono stati recentemente studiati in un gruppo di gatti con ipertensione di origine renale¹¹². In tale gruppo di soggetti la somministrazione di amlodipina al dosaggio 0,625 mg/die ha consentito di abbassare i valori della pressione da 221 ± 24 mmHg a 152 ± 14 mmHg.

Risultati simili sono stati riportati in un altro studio condotto su gatti con ipertensione conseguente ad insufficienza renale ed ipertiroidismo¹¹¹. Attualmente non esistono studi simili condotti nel cane. Segnalazioni sporadiche comunque sembrerebbero indicare l'efficacia dell'amlodipina nel controllo dell'ipertensione anche in questa specie¹⁰².

Vasodilatatori: sotto questa denominazione sono compresi i gruppi di farmaci che agiscono selettivamente sul distretto arterioso (vasodilatatori arteriosi), sul distretto venoso (vasodilatatori venosi) o che presentano azione combinata arteriosa e venosa (vasodilatatori misti).

L'idralazina, vasodilatatore arteriolare diretto, con azione sul distretto venoso praticamente trascurabile, possiede un buon effetto inotropo positivo diretto. Essa determina un'importante riduzione delle resistenze vascolari sistemiche e un incremento riflesso dell'attività adrenergica con aumento della frequenza e della portata cardiaca, inoltre stimola il SRAA con aumento della volemia. Nell'iperteso l'effetto vasodilatatore iniziale può essere antagonizzato, nella terapia cronica, dall'incremento della volemia e della portata; per questo motivo viene usata in associazione con diuretici e beta-bloccanti^{102,123}. Tuttavia questo farmaco non è più in commercio in Italia.

Tra i vasodilatatori misti il nitroprussiato ha un'azione diretta; nell'iperteso provoca un'ipotensione rapida e ben controllabile con minimo rialzo della frequenza cardiaca. La sua breve emivita lo rende disponibile solo per uso endovenoso in infusione continua nella terapia intensiva di crisi ipertensive o scompenso cardiaco acuto. Poiché questo farmaco è dotato di forte attività ipotensiva il suo impiego deve essere associato ad un attento monitoraggio della Pa¹²⁴.

Gli ACE-inibitori (captopril, benazepril, enalapril, fosinopril, lisinopril) agiscono inibendo l'enzima convertente responsabile della trasformazione dell'angiotensina I in angiotensina II e dell'inattivazione delle bradichinine vasodilatatrici. Essi inoltre aumentano il rilascio renale di prostaglandine e svolgono un'azione antiadrenergica per

azione sia centrale che periferica^{27,28,113}. A livello centrale gli ACE diminuiscono l'attività del centro vasomotore mentre a livello periferico bloccano l'inibizione esercitata dall'angiotensina II sul re-uptake della norepinefrina a livello di terminazione periferica, potenziano i riflessi barocettivi e provocano vasodilatazione diretta. Gli inibitori dell'ACE riducono la vasocostrizione mediata dall'angiotensina determinando vasodilatazione arteriosa, venosa, polmonare, renale con conseguente aumento della perfusione coronarica e periferica¹²⁵. Gli ACE inibitori diminuiscono la sintesi di aldosterone e ADH, con conseguente riduzione della volemia e blando effetto diuretico²⁸. Negli ipertesi riducono la pressione arteriosa per azione polifattoriale sulle resistenze periferiche e sulla volemia¹²⁶. Anche per l'utilizzo degli ACE-inibitori, come per tutti i farmaci ad azione ipotensiva, deve essere effettuato un adeguato monitoraggio della funzione renale sebbene pazienti con patologie renali possano beneficiare dall'uso di queste sostanze anche in assenza di ipertensione rilevabile clinicamente, poiché probabilmente l'omeostasi della pressione intraglomerulare è più importante dell'ipertensione sistemica nell'evoluzione delle malattie renali¹²⁷. Infatti principi attivi come l'idralazina e i diuretici tiazidici non normalizzano la pressione dei capillari glomerulari e in numerosi modelli di ipertensione sperimentale negli animali non sono risultati efficaci a proteggere dalla glomerulosclerosi¹¹⁴.

Parole chiave

Ipertensione, cane, gatto, regolazione pressione.

Key words

Hypertension, dog, cat, Pressure Physiology.

Bibliografia

1. Kittleson M.D., Olivier N.B., "Measurement of Systemic Arterial Blood Pressure", *Vet Clin. N. Amer.*, 13: 321-336, 1983.
2. Hamlin R.L., Kittleson M.D., Rice D., Knowlen G., Seyffert R. "Noninvasive measurement of systemic arterial pressure in dogs by automatic sphygmomanometry", *Am.J.Vet Res.*, 43: 1271- 1273, 1982.
3. Weiser M.G., Spangler W.L., Gribble D.H., "Blood Pressure Measurement in the dog", *JAVMA*, 171:364-368, 1977.
4. Michell A.R. "Hypertension in companion animals", *Vet Ann.*, 33:11-23, 1993.
5. Coulter D.B., Keith J.C., "Blood pressure obtained by indirect measurement in conscious dogs", *JAVMA*, 184, 1375-1378, 1984.
6. Vincent I.C., Michell A.R. Leahy R. "Non invasive measurement of arterial blood pressure in dogs: a potential indicator for the identification of stress" *Res.Vet. Sci.*, 54:196-202, 1993.
7. Littman M.P. "Spontaneous systemic hypertension in 24 cats", *J. Vet. Intern. Med.*, 8: 79-86, 1994.
8. Bodey A.R., Michell A.R. "Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs" *J. Small Anim. Pract.* 37: 116-117, 1996.
9. Spangler W.L., Gribble D.H., Weiser M.G., "Canine hypertension: a review", *JAVMA*, 170: 995-998, 1977.
10. Belew A.M., Barlett T., Brown S.A., "Evaluation of the White-coat effect in cats" *J.Vet.Intern.Med.*, 13:134-142, 1999.

11. Kallet A.J., Cowgill L.D., Kass P.H., "Comparison of blood pressure measurements obtained in dogs by use of indirect oscillometry in a veterinary clinic versus at home" *JAVMA*, 210: 651-654, 1997.
12. Bodey A.R., Young L.E., Bartram D.H., et al. "A comparison between direct and indirect (oscillometric) measurement" *Res Vet Sci* 57: 265-269, 1994.
13. Caney S.M.A., Sparkes A.H., King M.C.A., Gruffydd-Jones T.J. "Inter- and intraindividual variability in direct doppler systolic blood pressure measurements in cats" *Congress Synopses, WSAVA-BSAVA-FECAVA, World Congress 3-6 April 1997 Birmingham*, 233.
14. Binns S.H., Sisson D.D., Buoscio D.A., et al. "Doppler Ultrasonographic, Oscillometric, Sphygmomanometric and Photoplethysmographic techniques for noninvasive blood pressure measurement in Anesthetized cats", *J.Vet Int.Med.*, 9: 405-414, 1995.
15. Sisson D., O'Keefe D., Binns S. "Blood pressure measurement in cats: comparison of three noninvasive techniques with direct measurements" *Proc.11th Ann. Vet. Med. Forum, ACVIM Washington, May 1993*, 516-517.
16. Grandy J.L., Dunlop C.I., Hodgson D.S., Curtis C.R., Chapman P.L. "Evaluation of the doppler ultrasonic method of measuring systolic arterial blood pressure in cats", *Am. J.Vet.Res.* 53: 1166-1169, 1992.
17. Habermann C.E., Morgan J., Brown S.A. "Measurement of blood pressure in cats and dogs", *ACVIM Proc.14th San Antonio Texas 1996*, 688.
18. Crowe D.T.J., Spreng D.E. "Doppler Assessment of blood flow and pressure in surgical and critical care patients", In "Kirk's Current Veterinary Therapy XII" Bonagura J.D. ed., 113-117, 1995, W.B. Saunders, Philadelphia.
19. Edwards N.J. "Non Invasive blood pressure measurement in the clinical setting" *Proc. 8th Annu. Vet. Med. Forum, ACVIM Washington, D.C., 1990*, 273-276.
20. Swales J.D. "La circolazione nell'ipertensione", In "Manuale dell'ipertensione" Swales J.D. ed. 13-21, 1996, McGraw-Hill, Milano.
21. Berne R.M., Levy M.N. "The Arterial System" in Berne and Levy "Cardiovascular Physiology" 135-151, 1992, Ed. Mosby Year Book, St. Louis.
22. Stromberg M.V. "The autonomic nervous system" In Miller's Anatomy of the dogs, Evans H.E., Christensen G.C. eds., 1030-1058, Saunders, Philadelphia, 1979.
23. Aguggini G. "Cuore e circolo", In Aguggini G., Beghelli V., Clement M.G. et al., *Fisiologia degli animali domestici con elementi di Etologia*, 357-438, 1998, UTET, Torino.
24. Chiesa F. "La circolazione del sangue", In Martini E. *Fisiologia degli animali domestici*, 973-1117, 1981, Libreria Universitaria L. Tinarelli, Bologna.
25. Rindi G. "Controllo nervoso cardiaco", In Rindi G. e Manni E. *Fisiologia umana*, 865-882, 1990, UTET, Torino.
26. Bussadori C., Santilli R.A. "Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) e loro utilizzo nel cane e nel gatto" *Veterinaria*, 10: 109-117, 1996.
27. Studdy P.R., Lapworth R., Birt R. "Angiotensin-converting enzyme and its clinical significance - a review" *J.Clin.Phacol.* 36: 938-947, 1983.
28. Davis J.O., Freeman R.H. "Mechanisms regarding renin release" *Physiol rev.* 56: 1-56, 1976.
29. Skeggs L.T., Lentz K.E., Gould A.B. Hochstratler H., Kahn J.R. "Biochemistry and Kinetics of the renin-angiotensin system" *Fed. Proc.* 26: 42-47, 1967.
- 29bis. Rabkin R., Dahl D.C. "Hormones and the kidney", In Schrier R.V. *Gottschalk C.W. Diseases of the kidney*; 283-331, 1993 Little Brown & Co. Inc., Boston.
30. E.C., Nelson R.W. "The Adrenal Gland", *Feldman and Nelson Canine and Feline endocrinology and reproduction*, 186-337, 1996, W.B. Saunders, Philadelphia.
- 30bis. Kaplan N.M. "Systemic hypertension: mechanism and diagnosis" in *Braunwald Heart Disease 4th ed.*, 817-851, 1992, W.B. Saunders, Philadelphia.
31. Garcia R. "Atrial Natriuretic Factor in experimental and human hypertension" *New in Physiological Sciences.*, 8:161-164, 1993.
32. Hales S. "Statistical Essay (Vol II) Haemostatics Experiments VII and VIII. Royal Society, London" 31-47,1733
33. Hansen B. "Blood Pressure Measurement" In "Kirk's Current Veterinary Therapy XII" Bonagura J.D. ed., 110-112, 1995, W.B. Saunders, Philadelphia.
34. Edwards N.J. "Monitoraggio della pressione sanguigna con metodi non invasivi e trattamento dell'ipertensione" *Veterinaria* 6 (suppl.), 7-9, 1992.
35. Guyton A.C. e Hall J.E "Distensibilità vascolare e funzioni dei sistemi arterioso e venoso" In Guyton A.C. e Hall J.E. *Fisiologia medica*, 175-185, 1999, EdiSES, Napoli.
36. Podell M. "Use of Blood pressure monitors" In "Kirk's Current Veterinary Therapy XI" Bonagura J.D. and Kirk R.W eds. 834-837, 1992, W.B. Saunders, Philadelphia.
37. Bodey A.R., Sansom J. "Epidemiological study of blood pressure in domestic cats" *J.of Small Anim. Pract.* 39: 567-573, 1998.
38. Lesser M., Fox P.R., Bond B.R. "Assesment of hypertension in 40 cats with left ventricular hypertrophy by Doppler" *J. Small Anim. Pract.* 33: 55-58, 1992.
39. Schermerhorn T. "L'ipertensione sistemica nel gatto" *Veterinaria*, 3: 69-75, 1996.
40. Mc Leish I. "Doppler ultrasonic arterial pressure measurement in the cat", *Vet.Rec.* 100: 290-291, 1977.
41. Snyder P.S., Henik R.A. "Feline systemic hypertension" *ACVIM Proc. 12th San Francisco 1994*, 126-127.
42. Grandy J.L., Dunlop C.L., Hodgson D.S. "Evaluation of the Doppler ultrasonic method of measuring systolic arterial blood pressure in cats" *Am.J.Vet.Res.*, 53:1166-1169, 1992.
43. Valtonen M.H., Eriksson M.L. "The effect of cuff width on accuracy of indirect measurement of blood pressure in dogs" *Res. Vet. Sci.*, II: 358-362, 1970.
44. Kaplan N.M. "Systemic Hypertension Mechanisms and diagnosis", In "Braunwald heart disease 3th ed." Braunwald E. ed. 819-861, 1988, W.B. Saunders Philadelphia.
45. Littman M.P., Drobotz K.J. "Hypertensive and Hypotensive disorders" In *Textbook of veterinary internal medicine 4ed*, Ettinger S.J. and Feldman E.C. eds. 93-100, 1995, W.B. Saunders, Philadelphia.
46. Bovee K.C., Littman M.P., Crabtree B.J., Aguirre G. "Essential Hypertension in a Dog" *JAVMA*, 195:1, 81-86, 1989.
47. Turner J.L., Brogdon J.D., Lees G.E., Greco D.S. "Idiopathic hypertension in a cat with secondary hypertensive retinopathy associated", *JAAHA* 26: 647-651, 1990.
48. Michell A.R., Bodey A.R. "Canine hypertension" *ACVIM Proc. 12th San Francisco 1994*, 502-505.
49. Bovee K.C. "Genetic hypertension in dogs: a new animal model", In *The Advancement of Veterinary Science (Vol 4): Grow Points and Comparative Medicine*, Michell A.R. Ed. CAB International Wallingford Oxon, 1993.
50. Ganong W.F. "Meccanismi cardiovascolari regolatori", In *Ganong W.F. Fisiologia medica*, 471-481, 1970, Piccin Editore, Padova.
51. Guyton A.C. "Acute Hypertension in dogs with cerebral Ischemia" *Amer.J.Physiol.* 154: 45-48, 1948.
52. Jensen J., Herik R.A., Brownfield M., et al. "Plasma renin activity and angiotensin I and aldosterone concentrations in cats with hypertension associated with chronic renal disease" *JAVMA*, 58: 535-540, 1997.
53. Preston R.A., Singer I., Epstein M. "Renal Parenchymal Hypertension", *Arch Intern Med.*, 156: 602-611, 1996.
54. Kallet A.J., Cowgill L.D. "Hypertensive states in the dog", *Proc. ACVIM 1982*:79.
55. Dimisky D.S., Hawkins E.C. "Canine systemic hypertension" *Comp. Cont. Ed. Small Animal*, 10: 1152-1159, 1988.
56. Kaplan N.M. "Endocrine hypertension" *Wilson J.D., Foster D.W. "William's Textbook of Endocrinology Ed. Saunders 1985 Philadelphia*, 966-988.
57. Ortega T.M., Feldman E.C., Nelson R.W., et al. "Systemic arterial blood pressure and urine protein creatinine ratio in dogs with hyperadrenocorticism" *JAVMA*, 209:1724-1729, 1996.
58. Saruta T., Suzuki H., Handa M., "Multiple factors contributing to the pathogenesis of hypertension in Cushing' syndrome" *J.Clin. Endocrinol.Metab.* 62: 275-279, 1986.
59. Robbins S.L., Cotran R.S. "La corteccia surrenale" in *Le basi patologiche delle malattie*" Robbins S.L., Cotran R.S. eds, 1411-1425, 1984, Piccin, Padova.
60. Meuten D.J., Greenfield C.L., Anson L.W. "Idiopathic hyperaldoste-

- ronism in a dog" JAVMA 187: 841-844, 1985.
61. Barthez P.Y., Marks S.L., Woo J., et al. "Pheochromocytoma in Dogs: 61 Cases (1984-1995)", J. Vet. Int. Med., 11: 272-278, 1997.
 62. Schaer Michael "Pheochromocytoma in a dog: a case report" JAAHA 16: 583-587, 1980.
 63. Kobayashi D.L., Peterson M.E., Graves T.K., et al. "Hypertension in Cats with Chronic Renal Failure or Hyperthyroidism" J. Vet. Int. Med. 4: 58-62, 1990.
 64. Ross L.A. "Endocrine hypertension" In "Kirk's Current Veterinary Therapy XI" Bonagura J.D. and Kirk R.W eds. 309-312, 1992, W.B. Saunders, Philadelphia.
 65. Lane I.F., Roberts S.M., Lappin M.R. "Ocular manifestation of vascular disease: hypertension, hyperviscosity and hyperlipemia" JAAHA 29: 28-36, 1993.
 66. The Working group on Hypertension in diabetes "Statement of hypertension in diabetes mellitus final report". Arch. Intern. Med. 147: 830-842, 1987.
 67. Reaven G., Hoffman B. "Hypertension as a disease of carbohydrate and lipoprotein metabolism" Am. J. Med. 87 (suppl. 6A): 2S-5S, 1989.
 68. Eigenmann J.E., Venker van Haagen A.J. "Progestagen-induced and spontaneous canine acromegaly due to reversible growth hormone overproduction: clinical, picture and pathogenesis", JAAHA, 17: 813-822, 1981.
 69. Peterson M.E., Taylor R.S., Greco D.L. "Acromegaly in 14 cats" J.Vet. Intern. Med., 4: 192, 1990.
 70. Hall J.E., Zappe D.H., Alonso-Galicia M., et al. "Mechanisms of Obesity-induced Hypertension", News Physiol Sci., 11: 255-261, 1996.
 71. Rocchini A.P., Moorehead C.P., DeRemer S., et al. "Pathogenesis of wheigh-related changes in blood pressure dogs" Hypertension 13: 922-928, 1989.
 72. Martinez F.J., Rizza R.A., Romeo J.C. "High-Fructose feeding elicits insulin resistance hyperinsulinism and hypertension" Hypertension, 23: 456-463, 1994.
 73. Pascoe P.J., Ilkiw J.E., Stiles J., Smith E.M. "Arterial hypertension associated with topical ocular use of phenylephrine in dogs" JAVMA, 205: 1562-1564, 1994.
 74. Swales J.D. "Conseguenze dell'ipertensione" In "Manuale dell'ipertensione" 62-72, 1996 Ed. McGraw-Hill, Milano.
 75. Hollenberg N.K., Borucki L.J., Adam D.F. "The renal vasculature in early essential hypertension: evidence for a pathogenic role". Medicine 57: 167-178, 1978.
 76. Kittleson M.D. "Left ventricular function and failure-part I", Comp. Cont. Ed. Small Anim. 16: 287-308, 1994.
 77. Bodey A.R., Rampling M.W. "Comparison of haemorrhological parameters and blood pressure in various breeds of dog" J. Small Anim. Pract. 40, 3-6, 1999.
 78. Michell A.R., Bodey A.R., Gleadhill A. "The Dog: A Model of Resistance Hypertension" J. Of Hypert. 14 (suppl.): S36, 1996.
 79. Bonagura J.D., Lemhkuhl L.B., "Fluid and diuretic therapy in heart failure" In Fluid Therapy in Small Animal Practice. Ed. S.P. Di Bartola. 529-553, 1992, W.B. Saunders Philadelphia.
 80. Grauer G.F., Di Bartola S.P. "Glomerular disease" In Textbook of Veterinary Internal Medicine 2nd ed." Ed. S.J. Ettinger and Feldman. 1770-1885, 1995, W.B. Saunders Philadelphia.
 81. Littman M.P., Robertson J.L., Bovée K.C. "Spontaneous Systemic Hypertension in Dogs: Five cases (1981-1983)", JAVMA, 193: 486-494, 1988.
 82. Morgan R.V. "Systemic Hypertension in four cats: ocular and medical finding" JAAHA, 22, 615-621, 1986.
 83. Detweiler D.K., Trautvetter E. "Hypertension in dogs, incidence and clinical significance" Kleintierpraxis 25: 227-234, 1980.
 84. Paulsen M.D., Allen T., Jaenke R.S., Severin G.A., Hammond T. "Arterial hypertension in two canine siblings: ocular and systemic manifestation" JAAHA, 25: 287-295, 1989.
 85. Henik R.A. "Diagnosi e trattamento dell'ipertensione sistemica nel gatto", Veterinaria, 3: 61-71, 1998.
 86. Cotard J.P. "L'hypertension artérielle chez le chien et le chat" Recueil de médecine vétérinaire 168: 779-787, 1992.
 87. Gwin R.M., Gelatt K.N., Terrall T.G. "Hypertensive retinopathy associated with hypothyroidism, hypercholesterolemia, and renal failure in dog" JAAHA, 14: 200-209, 1978.
 88. Blanchard G.L. Eyster G.E., Carring C.B. "Primary essential hypertension in a Siberian Husky" Fed.Proc. 38: 1350, 1979.
 89. Bartges J.W., Willis A.M., Polzin D.J. "Hypertension and renal disease", Vet.Clin.of North America: Small Anim. Pract. 26: 1331-1341, 1996.
 90. Struijker-Boudier H.A.J., Smits J.F.M., De Mey Jo G.R. "Pharmacology of cardiac and vascular remodeling" Annu.Rev Pharmacol Toxicol. 35:509-539, 1995.
 91. Phillips R.A., Coplan N.L., Krakoff L.R., Yager K., Ross R.S., Gorlin R.Goldman M.E. "Doppler Echocardiographic Analis of Left Ventricular filling in treated hypertensive patients" J. Am. Coll. Cardiol., 9: 317-322, 1987.
 92. Aurigemma G.P., Silver K.H., Priest M.A., Gaasch W.H. "Geometric Changes Allow Normal Ejection Fraction despite depressed Myocardial shortening in Hypertensive left Ventricular Hypertrophy" J. Am. Coll. Cardiol., 26:195-202, 1995.
 93. Gottdiener J.S., Livengood S.V., Meyer P.S., Chase G.A. "Should Echocardiography be performed to assess effects of Antihypertensive therapy? Test-retest reability of echocardiography for measurement of left ventricular mass and function" J. Am. Coll. Cardiol., 25:424-430, 1995.
 94. Santilli R.A., Bussadori C., Bigliardi E., Borgarelli M. "Systemic Hypertension in cats: a Doppler echocardiographic study", Proc. 7th Annual Congress E.S.V.I.M. Lyon - 1997, 29-39, 1997.
 95. Kanatsuka H., Lamping K.G., Eastham C.L. et al. "Coronary microvascular resistance in hypertensive cat" Circ. Res. 68: 726-731, 1991.
 96. Gaasch W.H., Levine H.J., Quinones M.A., Alexander J.K. "Left ventricular compliance: Mechanism and clinical implication" Am.J.Cardiol, 38:645-653, 1976.
 97. Meloni L., Ruscazio M., Lai L. "Different patterns of left ventricular filling in arterial hypertension" Eur Heart J., 11:302-310, 1990.
 98. Cowgill L.D., Kallet A.J. "Systemic hypertension", In "Kirk's Current Veterinary Therapy IX" Kirk R.W ed. 360-364, 1986, W.B. Saunders, Philadelphia.
 99. O'Shaughnessy I.M., Myers T.J., Stepniakowski K., Nazzaro P., Kelly T.M., Hoffmann R.G., Egan B.M., Kissebah A.H. "Glucose Metabolism in Abdominally Obese Hypertensive and Normotensive Subjects" Hypertension 26:186-192, 1995.
 100. International Small Animal Cardiac Health Council "Recommandations for the diagnosis of heart disease and the treatment of heart failure in small animals", 1994.
 101. Kaplan N.M. "Systemic Hypertension Therapy" In "Braunwald heart disease 3th ed." Braunwald E. 862-883, 1988, W.B. Saunders Philadelphia.
 102. Kienle R.D., Kittelson M.D. "Pulmonary Arterial and Systemic Hypertension" In Small Animal Cardiovascular Medicine, Kittelson M.D. and Kienle R.D., eds. 433-448, 1998, Mosby, St. Louis.
 103. Cowgill L.D. "Significato clinico diagnosi e terapia dell'ipertensione arteriosa nel cane e gatto" Biblioteca Veterinaria Hill's, 12.
 104. Fox P.P. "Current uses and hazards of diuretic therapy", In "Kirk's Current Vet.Therapy XI" Kirk R.W. and Bonagura J.D., 668-675, 1992, W.B. Saunders Philadelphia.
 105. Brilla C.G., Matsubara L.S., Weder K.T. "Antifibrotic effects of spiro-lactone in preventing myocardial fibrosis in Hypertension", Am. J. of Card.71: 12a-16a, 1993.
 106. Snyder P.S. "Canine hypertensive disease" Comp.Cont.Educ.Vet. Small Anim. 13:1785-89, 1991.
 107. Cooke K.L., Snyder P.S. "Calcium Channel Blokera in Veterinary Medicine" J.Vet. Intern. Med.12:123-131, 1998.
 108. Dukes J. "Hypertension a review of mechanisms manifestations and management" J.Small Anim. Pract. 33:119-129, 1992.
 109. Pion P.D. "Current uses and hazards of calcium channels blocking agents", In "Kirk's Current Vet.Therapy XI" Kirk R.W. and Bonagura J.D. W.B. 684-688, W.B. Saunders Philadelphia, 1992.
 110. Kaplan N.M. "Calcium entry blockers in the treatment of hypertension: current status and future prospects" JAMA 262: 817-823, 1989.
 111. Henik R.A., Snyder P.S., Volk L.M. "Treatment of systemic hypertension in cats with Amlodipine Besylate" JAAHA, 33: 226-234, 1997.
 112. Snyder P.S. "Amlodipine: A randomized, Blinded Clinical Trial in 9 Cats with Systemic Hypertension" J.Vet Int Med. 12: 157-162, 1998.

113. Uehara M., Kishikawa H., Isami S., Kisanuki K., Ohkubo Y., Miyamura N., Miyata T., Yano T., Shichiri M. "Effect on insulin sensitivity of ace-inibitors with or without a sulphhydryl group : bradykinin may improve insulin resistance in dogs and humans" *Diabetologia* 37: 300-307, 1994.
114. Ross L.A., Labato M.A. "Use of drugs to control hypertension in renal failure" In "Kirk's Current Veterinary Therapy X" Kirk R.W. ed. 1201-1204, 1990 W.B. Saunders Philadelphia.
115. Morgan H.E., Gordon E.E., Kira Y. et al. "Biochemical mechanisms of cardiac hypertrophy" *Annu. Rev. Physiol.* 49: 533-552, 1987.
116. Houghton J.L., Frank M.J., Carr A.A. et al. "Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary arterial disease" *J. Am. Coll. Cardiol.* 15: 43-54, 1990.
117. Berne R.M., Levy M.N. "Special circulation" in Berne and Levy "Cardiovascular Physiology" 232-263, 1992, Ed. Mosby Year Book, St. Louis.
118. Vaden S.L., Grauer C.F. "Medical management of canine glomerulonephritis" in "Kirk's current veterinary therapy XI" Kirk R.W. and Bonagura J.D., 861-864, 1992, W.B. Saunders, Philadelphia.
119. Graves J.W., Bloomfield R.L., Buckalew V.M. Jr. "Plasma volume in resistant hypertension: guide to pathophysiology and therapy" *Am. J. Med. Sci.* 298: 361-375, 1989.
120. Goa K.L., Benfield P., Sorking E.M. "Labetalol a reappraisal of its pharmacology, pharmacokinetic and therapeutic use in hypertension and ischaemic heart disease" *Drug* 37: 583-591, 1989.
121. Olsen S.L., Gilbert E.M., Renlund D.G. et al. "Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double blind randomized study" *J. Am. Coll. Cardiol.* 25: 1225-1234, 1995.
122. Grimm R.H. Jr. "Alfa 1 antagonist in the treatment of hypertension" *Hypertension* 13 (suppl.1): 131-135, 1989.
123. Kittleson M., Hamlin R. "Hydralazine pharmacodynamics in the dog" *Am. J. Vet. Res.* 44: 1501-1506, 1983.
124. DeLellis L.A., Kittleson M.D. "Current uses and hazards of vasodilator therapy in heart failure". In "Kirk's current veterinary therapy XI" Kirk R.W. and Bonagura J.D. eds, 1992, 700-708, W.B. Saunders, Philadelphia.
125. Gavras H., Gavras I., Textor S. et al. "Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on blood pressure plasma renin activity and plasma aldosterone in essential hypertension" *J.Clin. Endocrin. Metab.* 46: 220-228, 1977.
126. Quilley J., Duchin K.L., Hudes E.M. et al. "The antihypertensive effect of captopril in essential hypertension: a relationship to prostaglandins and the kallikrein-kinine system" *J.Hypert.* 5: 121-128, 1987.
127. Tolins J., Raji L. "Antihypertensive therapy in the progression of chronic renal disease: are there renoprotective drugs?" *Semin. Nephrol.* 11: 538-548, 1991.