

# Η επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στο φαινόμενο της «ενίσχυσης της πίεσης παλμού»\*

## Μέρος 1<sup>ο</sup>: Φυσιολογία – Παθοφυσιολογία – Νιτρώδη

**Δ. Βραχάτης<sup>1</sup>**  
**Δ. Μώρης<sup>1</sup>**  
**Χ. Βλαχόπουλος<sup>1</sup>**  
**Θ. Παπαϊωάννου<sup>1</sup>**  
**Α. Πρωτογέρου<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Α' Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

<sup>2</sup> Εργαστήριο Καρδιαγγειακής Έρευνας και Κέντρο Υπέρτασης, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Λαϊκό», Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή πίεση παρουσιάζει σημαντικού βαθμού μεταβλητότητα τόσο στο χρόνο αλλά και στον αρτηριακό «χώρο». Οι κλινικές επιπτώσεις της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης στο χρόνο έχουν αποτελέσει αντικείμενο κλινικής έρευνας εδώ και τουλάχιστον τρεις δεκαετίες. Αντιθέτως, η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης στον αρτηριακό χώρο δεν έχει έως τώρα μελετηθεί. Η πρόοδος της βιοϊατρικής τεχνολογίας βελτιώνει συνεχώς τη δυνατότητα μελέτης αυτού του φαινομένου. Η παρούσα σειρά άρθρων ανασκόπησης, αφού πρώτα παρουσιάσει: α) τις βασικές αρχές φυσιολογίας και αιμοδυναμικής, β) τον τρόπο υπολογισμού και γ) την κλινική σημασία αυτού του φαινομένου, σκοπό έχει να παρουσιάσει αναλυτικά τα μέχρι τώρα δεδομένα σχετικά με τους μηχανισμούς και την ποιοτική/ποσοτική επίδραση των διαφορετικών κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων στην ενίσχυση της πίεσης παλμού. Ο νέος αυτός αιμοδυναμικός βιοδείκτης προτείνεται εδώ ως ο πρώτος που περιγράφει το φαινόμενο της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης στο αρτηριακό δίκτυο. Τα έως τώρα δεδομένα που παρουσιάζονται στην παρούσα σειρά άρθρων ανασκόπησης, αναδεικνύουν σαφείς και κλινικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων τόσο ως προς τον τρόπο δράσης αλλά και το ποιοτικό/ποσοτικό αποτέλεσμα. Ο σχεδιασμός κλινικών μελετών που θα διερευνήσουν τις ενδεχόμενες κλινικές συνέπειες αυτών των διαφορών είναι απαραίτητος.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ) και ο υψηλός καρδιαγγειακός (ΚΑ) κίνδυνος συνδέονται με μία δια βίου σχέση η οποία θεωρείται ότι είναι συνεχής, αλλά όχι γραμμική, μέχρι περίπου το όριο της συστολικής/διαστολικής πίεσης: 110/70 mmHg στη βραχιόνια αρτηρία<sup>1-3</sup>. Είναι επίσης σήμερα αποδεκτό ότι η βέλτιστη στρατηγική αντιμετώπισης του «υπερτασικού ασθενούς» πρέπει να εδράζεται στη σωστή αξιολόγηση του συνολικού ΚΑ κινδύνου και να προσαρμόζεται ανάλογα<sup>1</sup>. Θεμελιώδη προβλήματα που ακόμα δεν έχουν απαντηθεί είναι η ποσοτικοποίηση της σχέσης ΑΠ-ΚΑ κινδύνου

\* Το πρωτόκολλο χρηματοδοτήθηκε από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

καθώς και η αλληλεπίδραση της πίεσης με τους άλλους τροποποιήσιμους και μη παράγοντες ΚΑ κίνδυνου. Υπό αυτό το πρίσμα ο ορισμός της «αρτηριακής υπέρτασης» (ΑΥ) με βάση τα τωρινά κλινικά όρια είναι παρωχημένος, ενώ η απόφαση για την έναρξη αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής ενέχει σε σημαντικό βαθμό το στοιχείο της σχετικότητας.

Υπάρχουν σημαντικά μεθοδολογικά προβλήματα που καθιστούν την επίλυση των παραπάνω ζητημάτων εξαιρετικά δυσχερή. Το βασικότερο ίσως πρόβλημα είναι η «φυσιολογική» ή «ενδογενής» μεταβλητότητα - variability - της αρτηριακής πίεσης. Μέχρι σήμερα έχει αναδειχθεί και μελετηθεί σε σχετικά μικρό βαθμό η μεταβλητότητά της στο χρόνο<sup>4</sup>. Είναι αποδεκτό ότι το φαινόμενο αυτό δυσχεραίνει τη διάγνωση της «υπέρτασης» καθώς επίσης ότι μεταβάλλει και τον ΚΑ κίνδυνο<sup>5</sup>. Αντίθετα, μέχρι πρόσφατα είχε πλήρως «αγνοηθεί» από τις κλινικές μελέτες το φαινόμενο της μεταβολής της πίεσης κατά μήκος του αρτηριακού δικτύου ανεξάρτητα από το χρόνο (δηλαδή την ίδια χρονική στιγμή). Πολύ πρόσφατα αναδείχθηκε η κλινική σημασία του φαινομένου αυτού όπως εκφράζεται από ένα νέο βιοδείκτη, την ενίσχυση της πίεσης παλμού (ΠΠ)<sup>6-8</sup>. Επίσης πρόσφατα αναδείξαμε την έντονη αλληλεπίδραση των δύο φαινομένων (μεταβολή της πίεσης στο χρόνο και αρτηριακό χώρο) η οποία έχει δυνητικά μεγάλη σημασία για τη σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών όσο και για το σωστό σχεδιασμό διαγνωστικών και θεραπευτικών στρατηγικών αντιμετώπισης του ΚΑ κινδύνου που σχετίζεται με την αυξημένη ΑΠ<sup>9</sup>. Η βελτίωση των διαθέσιμων τεχνικών αναίμακτης εκτίμησης της αρτηριακής πίεσης και ειδικότερα η δυνατότητα 24ωρης καταγραφής αυτής<sup>10,11</sup>, αναμένεται να δώσει σύντομα πολλά νέα δεδομένα.

Στο πρώτο μέρος αυτής της σειράς άρθρων ανασκόπησης θα παρουσιάσουμε τη (παθο)-φυσιολογία, τον τρόπο υπολογισμού και την κλινική σημασία του φαινομένου ενίσχυσης της πίεσης παλμού καθώς και τα δεδομένα που υπάρχουν σε σχέση με την επίδραση των νιτροδών σε αυτή.

## ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΝΙΣΧΥΣΗΣ ΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΠΑΛΜΟΥ

Στα μέσα της δεκαετίας του 50', επεμβατικές μελέτες που διενεργήθηκαν στα εργαστήρια του EarlWood στην MayoClinic<sup>12-14</sup>, (σε υγιείς εθελοντές), επιβεβαίωσαν ότι η καμπύλη της κυματομορφής της πίεσης αλλάζει δραματικά από τις κεντρικές

στις περιφερικές αρτηρίες. Παρόμοια ευρήματα έχουν παρατηρηθεί μεταξύ της υποκλειδίου αρτηρίας και της βραχιονίου/κερκιδικής αρτηρίας, θέσεις στις οποίες καταγράφεται παραδοσιακά η ΑΠ στις κλινικές μελέτες στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.

Οι μελέτες αυτές παρουσίασαν δύο κύριες ποιοτικές διαφορές όσον αφορά το μετασχηματισμό (transformation) της κυματομορφής της πίεσης. Πρώτον, σημαντικές διαφορές στα χαρακτηριστικά της πρῶμης και της ὀψιμης συστολικής κορυφής καθώς και στο ρυθμό απόσβεσης της διαστολικής πίεσης παρατηρούνται μεταξύ του επιπέδου των κεντρικών αρτηριών (αορτή) και του επιπέδου της βραχιονίου/κερκιδικής αρτηρίας. Δεύτερον, μια ξεκάθαρη ενίσχυση της ΠΠ από την αορτή/υποκλείδιο προς τη βραχιόνια/κερκιδική αρτηρία. Από αυτές τις πρῶμες μελέτες το φαινόμενο της ενίσχυσης της ΠΠ αποδόθηκε στην παρουσία πολλαπλών ανακλώμενων κυμάτων πίεσης, τα οποία δημιουργούνται κατά κανόνα στην περιφερική κυκλοφορία<sup>14</sup>.

Η προοδευτική αύξηση της συστολικής ΑΠ και της ΠΠ κατά τη μετάδοση του κύματος από την αορτή προς την περιφέρεια είναι αδιαμφισβήτητο φαινόμενο και αποτέλεσμα των νόμων της βιοφυσικής που διέπουν τη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος. Ωστόσο, η μέση ΑΠ και η διαστολική ΑΠ δεν μειώνονται παρά μόνο ελάχιστα (1-2 mmHg)<sup>15</sup>. Η ποσοτικοποίηση του φαινομένου της ενίσχυσης της ΠΠ αποτελεί αντικείμενο έρευνας<sup>6,16</sup>. Σχετικά με το φυσιολογικό εύρος της ενίσχυσης ΠΠ μεταξύ της αορτής και της βραχιόνιας αρτηρίας υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία, και εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από τον τρόπο εκτίμησης της ΑΠ<sup>6</sup>. Η διακύμανση μπορεί να είναι πολύ σημαντική (απόλυτη διαφορά περιφερικής μείον κεντρικής ΠΠ από 0 έως και άνω των 30 mmHg ή λόγος περιφερικής προς κεντρική ΠΠ από 1,0 έως 1,8)<sup>6</sup>.

Σήμερα, είναι αποδεκτό ότι τα ανακλώμενα κύματα πίεσης καθώς και η ύπαρξη ανομοιογένειας στην ελαστικότητα και τη διάμετρο των αρτηριών είναι οι κύριες αιτίες δημιουργίας της ενίσχυσης της ΠΠ<sup>6</sup>. Ανακλώμενα κύματα πίεσης δημιουργούνται κατά μυριάδες στα σημεία του αρτηριακού δικτύου όπου υπάρχει σημαντική αλλαγή των ιδιοτήτων του αρτηριακού τοιχώματος (διάμετρος, ελαστικότητα). Με αυτό το σκεπτικό, οι αρτηριακές ιδιότητες της μικρο- και μακρο- κυκλοφορίας, λ.χ. (α) η τμηματική αρτηριακή σκληρία και (β) οι συντελεστές ανάκλασης (reflection coefficient) των αρτηριακών σημείων<sup>6</sup>, είναι οι βασικοί παράγοντες που συμβάλλουν στο σχηματισμό της ενίσχυσης της ΠΠ.

Οι δύο άλλοι σημαντικοί παράγοντες που διαμορφώνουν την ενίσχυση της ΠΠ ανάμεσα σε 2 αρτηριακά σημεία είναι η «απόσταση» και η καρδιακή συχνότητα<sup>16</sup>. Ο ρόλος της απόστασης μπορεί να γίνει αντιληπτός είτε: (α) ως η «απόσταση» της αρτηρίας στην οποία καταγράφηκε η ΑΠ από το «κύριο» (εικονικό) σημείο γένεσης των ανακλάσεων, είτε (β) ως η απόσταση ανάμεσα σε 2 αρτηριακά σημεία (π.χ. βραχιόνια αρτηρία και αορτή). Σε συνέρχεια με τις μεταβολές στην καρδιακή συχνότητα (κυρίως τη διάρκεια της συστολικής φάσης), η «απόσταση» καθορίζει το «συγχρονισμό» του εξωθούμενου από την καρδιά και του ανακλώμενου (προς την καρδιά) κύματος. Η πρώτη, κατά τη συστολική φάση, «άθροιση – συγχρονισμός» των δύο κυμάτων προκαλεί επαύξηση του φορτίου συστολικής ΑΠ παρά της διαστολικής. Αντίθετα, η όψιμη «άθροιση – συγχρονισμός» οδηγεί στο αντίθετο αποτέλεσμα.

Οι περισσότεροι συγγραφείς εκφράζουν την ενίσχυση της ΠΠ ως το λόγο της περιφερικής (βραχιόνιας) προς την κεντρική (αορτική) ΠΠ<sup>6</sup>. Έχει ωστόσο δειχθεί ότι ακόμα και αυτή η σχετική έκφραση της ενίσχυσης της ΠΠ εξαρτάται από το επίπεδο της μέσης ΑΠ ή την ταξινόμηση της υπέρτασης σύμφωνα με την περιφερική ΑΠ<sup>6,16,17</sup>. Από την άλλη μεριά, η έκφραση της ενίσχυσης της ΠΠ σε mmHg (περιφερική μείον κεντρική ΠΠ) είναι κλινικά πιο συναφής και εύκολο να ερμηνευτεί. Οι δυο εκφράσεις της ενίσχυσης της ΠΠ δεν είναι απολύτως συμβατές. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα προκύπτει από τη μελέτη των Dhakam και συν.<sup>18</sup>, στην οποία η σχετική ενίσχυση της ΠΠ αυξήθηκε μετά από αγωγή με επροσαρτάνη (λόγος: 1.38 έναντι 1.41,  $p < 0.005$ ), ενώ η απόλυτη ενίσχυση της ΠΠ μειώθηκε (15 έναντι 13 mmHg).

## ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΑΠ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΝΙΣΧΥΣΗΣ ΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΠΑΛΜΟΥ

Αρκετοί παράγοντες, όπως η ηλικία<sup>19</sup>, οι κλασικοί παράγοντες ΚΑ κινδύνου<sup>19</sup>, η φλεγμονή και τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα<sup>20-22</sup>, διάφορες μη φαρμακευτικές αγγειοδραστικές ουσίες<sup>23</sup> και τα αντιυπερτασικά φάρμακα<sup>24-27</sup>, επηρεάζουν τις αρτηριακές ιδιότητες της μικρο- και μακρο-κυκλοφορίας και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, με αποτέλεσμα να επάγουν τόσο χρόνιες όσο και οξείες αλλαγές στην ενίσχυση της ΑΠ. Συνεπώς, η αναγκαιότητα εκτίμησης της κεντρικής ΑΠ εγείρεται πρωτίστως από το βασικό γεγονός ότι η διαφορά της ΠΠ μεταξύ δύο αρτηριακών σημείων (π.χ. βραχιόνιος αρτηρία και

αορτή) μεταβάλλεται διαρκώς<sup>9,19</sup>.

Η καταγραφή της κεντρικής ΑΠ μπορεί να επιτευχθεί είτε επεμβατικά, είτε μη επεμβατικά. Οι περιορισμοί των επεμβατικών καταγραφών είναι προφανείς. Την τελευταία 20-ετία έγινε ευρέως δυνατή η μη επεμβατική εκτίμηση της κεντρικής ΑΠ με αξιόπιστες συσκευές που είναι διαθέσιμες και στο εμπόριο. Παρά την ύπαρξη δεδομένων περιορισμών όσον αφορά στις διαθέσιμες τεχνικές, σήμερα είναι ευρέως αποδεκτό ότι μπορεί να παράσχουν συμπληρωματικά δεδομένα για την περιφερική ΑΠ όσον αφορά την αντιμετώπιση της ΑΥ και του ΚΑ κινδύνου<sup>28-30</sup>. Η διαθέσιμη τεχνολογία βασίζεται κυρίως στην καταγραφή της περιφερικής (π.χ. στην κεραιδική αρτηρία) κυματομορφής της πίεσης με τη μέθοδο της τονομετρίας, τη βαθμονόμησή της με τη βραχιόνια πίεση, και τη μαθηματική μετατροπή της σε κεντρική (αορτική) κυματομορφή της πίεσης. Το βασικό μειονέκτημα της παρούσας μεθοδολογίας προέρχεται από το σφάλμα κατά την εκτίμηση της βραχιόνιας πίεσης το οποίο και μεταφέρεται στην κεντρική πίεση<sup>10,31,32</sup>. Η τεχνική αυτή παρέχει ταυτοχρόνως τη δυνατότητα διερεύνησης του παθοφυσιολογικού ρόλου της καμπύλης της κυματομορφής πίεσης στο σύνολο της, πέραν της μέγιστης συστολικής και τελοδιαστολικής ΑΠ. Τέτοια δεδομένα πιθανώς να αποδειχθούν συμπληρωματικά για την αξιολόγηση του ΚΑ κινδύνου, ιδίως όταν εκτιμώνται στο επίπεδο των κεντρικών αρτηριών<sup>28-30</sup>.

Πρόσφατα έγινε εφικτή η αναίμακτη εκτίμηση της αορτικής πίεσης με τη χρήση της «κλασικής» αυτόματης ταλαντωσιμετρικής συσκευής η οποία καταγράφει την κυματομορφή της πίεσης μέσω της περιχειρίδας στη βραχιόνια αρτηρία<sup>9,11</sup>. Η συσκευή αυτή μπορεί δυνητικά να χρησιμοποιηθεί και για τη μέτρηση της αορτικής πίεσης στο σπίτι ή για 24ωρη καταγραφή. Εάν η συσκευή αυτή αποδειχθεί αξιόπιστη αναμένεται να βοηθήσει στην κλινική έρευνα του φαινομένου της ενίσχυσης της ΠΠ.

## ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΝΙΣΧΥΣΗ ΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΠΑΛΜΟΥ

Τα διαθέσιμα αντιυπερτασικά φάρμακα στοχεύουν στη μείωση της ΑΠ κυρίως μέσω 2 διακριτών μηχανισμών: (α) τη μείωση των ολικών περιφερικών αντιστάσεων μέσω αγγειοδιαστολής στο επίπεδο κυρίως των αρτηριολίων και (β) τη μείωση της καρδιακής παροχής μέσω της ελάττωσης του όγκου παλμού ή της καρδιακής συχνότητας, ή αμφοτέρων. Η μείω-

ση του όγκου παλμού μπορεί να επιτευχθεί είτε με μείωση του προφορτίου, ή μέσω άμεσης αρνητικής ινότροπης δράσης στην αριστερή κοιλία.

Από την άλλη μεριά, η πρόσθετη επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στα κεντρικά αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά της αρτηριακής πίεσης σχετίζεται με την ικανότητά της να τροποποιεί, τις σχετιζόμενες με την ελαστικότητα, αρτηριακές ιδιότητες<sup>33</sup>, δηλαδή (α) τη σκληρία των μεγάλων ελαστικών και των μικρότερων μυϊκών αρτηριών, που εκτιμώνται στην κλινική πράξη μέσω της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος – pulse wave velocity, PWV–, και (β) τα ανακλώμενα κύματα πίεσης, όπως εκτιμώνται μέσω του δείκτη επαύξησης – Augmentation Index, AIx –. Αν και τα διαθέσιμα αντιυπερτασικά φάρμακα δεν έχουν σχεδιαστεί με στόχευση στις συγκεκριμένες αρτηριακές ιδιότητες (ελαστικότητα/σκληρία και συντελεστής ανάκλασης – reflection coefficient), υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι μπορούν να τις επηρεάσουν άμεσα ή έμμεσα, ανεξάρτητα<sup>33,34</sup> ή σε συνέργεια<sup>24-27</sup> αυτές τις δύο αλληλοσχετιζόμενες, αλλά διακριτές αρτηριακές ιδιότητες.

Όσον αφορά στη μείωση του AIx της κεντρικής (αορτικής) συστολικής ΑΠ εξαιτίας των ανακλώμενων κυμάτων, θα μπορούσε θεωρητικά να επιτευχθεί μέσω δύο μηχανισμών: (α) τη μείωση της έντασης του κύματος (μείωση του συντελεστή ανάκλασης) ή (β) τον επανα-συγχρονισμό του ανακλώμενου κύματος εντός της συστολικής φάσης. Ο τελευταίος μηχανισμός μπορεί να είναι αποτέλεσμα: α) της καθυστερημένης άφιξης του κύματος στην αορτή, β) του μειωμένου PWV, γ) της άπω μεταφοράς της «εικονικής πηγής» του ανακλώμενου κύματος ή δ) βράχυνσης του χρόνου εξώθησης της αριστερής κοιλίας (λόγω αύξησης της καρδιακής συχνότητας).

Η περαιτέρω ανάλυση της επίδρασης των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην αρτηριακή σκληρία ξεπερνά τους σκοπούς της παρούσας ανασκόπησης. Σχετικές εκτενείς ανασκοπήσεις έχουν ήδη δημοσιευθεί<sup>24-27</sup>. Προς το παρόν, δεν υπάρχει κάποιο φάρμακο το οποίο να έχει πρωτογενώς σχεδιαστεί με σκοπό την μείωση της αρτηριακής σκληρίας. Όλες οι κατηγορίες των αντιυπερτασικών φαρμάκων μπορούν δυνητικά να μειώσουν την αρτηριακή σκληρία παθητικά και έτσι να μειώσουν την PWV, μέσω μείωσης της μέσης αρτηριακής πίεσης. Με αυτό το σκεπτικό, όλα τα φάρμακα μπορούν δυνητικά να ασκήσουν επιπλέον επιθυμητή δράση στην κεντρική ΑΠ πέραν της περιφερικής. Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις κατηγορίες των αντιυπερτασικών φαρμάκων όσον αφορά την άμεση επίδραση στο αρ-

τηριακό τοίχωμα<sup>24-27</sup>. Αυτές οι δράσεις στο αρτηριακό τοίχωμα οφείλονται πιθανότατα σε ειδικές για κάθε φάρμακο επιδράσεις στην ενδοθηλιακή λειτουργία, τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και την αγγειογένεση, τον λόγο ελαστίνης / κολλαγόνου, τη σύνθεση του εξωκυττάρου στρώματος, το οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή και τη λειτουργία των τασεο-υποδοχέων.

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΝΙΣΧΥΣΗΣ ΤΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΠΑΛΜΟΥ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Υπό την παθοφυσιολογική οπτική, η μείωση της ενίσχυσης της ΙΠΠ σχετίζεται με μη επιθυμητές αιμοδυναμικές επιπτώσεις για τις κεντρικές αρτηρίες και την καρδιά. Για μια δεδομένη περιφερική ΙΠΠ, ένα άτομο με χαμηλότερη ενίσχυση της ΙΠΠ σε σχέση με άλλο με υψηλότερη υπόκειται σε (α) υψηλότερο μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας, (β) μειωμένη αιμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών κατά τη διαστολική φάση (συστολική/διαστολική περιοχή κάτω από την κυματομορφή πίεσης) και (γ) εντονότερο κυκλικό στρες στη νεφρική και εγκεφαλική κυκλοφορία<sup>35-38</sup>. Μέχρι στιγμής, λίγες μόνο μελέτες έχουν ερευνήσει την κλινική σημασία της ενίσχυσης της ΙΠΠ και της κεντρικής ΙΠΠ, πέραν της περιφερικής, ΙΠΠ.

Τα προοπτικά δεδομένα που αφορούν την ΙΠΠ και τον ΚΑ κίνδυνο είναι περιορισμένα. Τα μόνα διαθέσιμα προοπτικά δεδομένα που αφορούν στο ρόλο της ΕΠ προέρχονται από μία μελέτη σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο (N=180)<sup>39</sup> και έδειξαν ότι η μείωση (εξάλειψη) της ενίσχυσης της ΙΠΠ μετά από μέση διάρκεια παρακολούθησης 54 μηνών, ήταν ισχυρός και ανεξάρτητος προγνωστικός παράγων ΚΑ θνησιμότητας και θνησιμότητας από όλες τις αιτίες. Στη μελέτη αυτή η εκτίμηση του λόγου βραχιονίου/καρωτιδικής ΙΠΠ πραγματοποιήθηκε μη επεμβατικά.

Σε μία άλλη συγχρονική μελέτη παρατήρησης, η οποία συνέκρινε υπερτασικούς ασθενείς με ή χωρίς μεταβολικό σύνδρομο (N=613)<sup>40</sup>, δείχθηκε ότι η ενίσχυση της ΙΠΠ συσχετίστηκε εκλεκτικά με τον εκτιμώμενο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου, αλλά όχι με τον εκτιμώμενο κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Στη μελέτη αυτή η απόλυτη διαφορά βραχιονίου μείον καρωτιδικής ΙΠΠ εκτιμήθηκε μη-επεμβατικά σε mmHg. Σε μια μικρή (N=46) προοπτική μελέτη χωρίς πληθυσμό ελέγχου, οι Hashimoto και συν.<sup>41,42</sup> έδειξαν ότι σε ασθενείς με αρρυθμική ιδιοπαθή υπέρταση, η υποστοροφή του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας, ένα χρόνο μετά



τη θεραπεία, παρουσίασε ανεξάρτητη συσχέτιση με την αύξηση της ενίσχυσης της ΠΠ. Αντίθετα, η μείωση της βραχιονίου ΠΠ δεν συσχετίστηκε με το δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας.

Πολύ πρόσφατα οι Benetos και συν.<sup>7</sup> έδειξαν για πρώτη φορά ότι η ενίσχυση της ΠΠ είναι ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης της θνησιμότητας στο γενικό πληθυσμό (n=125.000 περίπου άτομα).

## ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Αρκετά συχνά, στις μελέτες των κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων δεν γίνεται άμεση στατιστική σύγκριση της μεταβολής της ενίσχυσης της ΠΠ προ- και μετά-θεραπείας ή εικονικού φαρμάκου. Στον αντίποδα, η άμεση σύγκριση μεταξύ περιφερικής και κεντρικής ΑΠ μετά τη φαρμακευτική αγωγή, συχνά υποεκτιμά τη διαφορετική επίδραση των φαρμάκων στην περιφερική και κεντρική ΑΠ. Τέλος ο τρόπος υπολογισμού της ενίσχυσης της ΠΠ αποτελεί έναν ακόμα συγχυτικό παράγοντα καθότι δεν είναι σαφές κατά πόσον η απόλυτη (περιφερική μείον κεντρική διαφορική πίεση, σε mmHg) και η σχετική (περιφερική προς κεντρική διαφορική πίεση) έκφραση της ενίσχυσης της ΑΠ αντικατοπτρίζουν ισοτίμια τον καρδιαγγειακό κίνδυνο καθώς και τη επίδραση των φαρμάκων.

Η ετερογένεια, όσον αφορά στη μεθοδολογία των διαφόρων μελετών, συνιστά έναν ακόμη σημαντικό περιορισμό για την παρούσα ανασκόπηση. Οι μεθοδολογικές διαφορές αφορούν κυρίως: (α) το σχεδιασμό της μελέτης (π.χ. έλεγχος με εικονικό φάρμακο), (β) την τεχνική καταγραφής της περιφερικής ΑΠ, (γ) τη μέθοδο εκτίμησης της κεντρικής ΑΠ, (δ) την αντιστοιχία των δόσεων για τα υπό σύγκριση φάρμακα, (ε) τη διάρκεια της θεραπείας, και τέλος (στ) το κύριο καταληκτικό σημείο κάθε μελέτης.

Επίσης υπάρχουν μερικοί σημαντικοί περιορισμοί σε σχέση με τη «μετάφραση» των διαθέσιμων δεδομένων στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Πρώτον, ενώ για την εις βάθος μελέτη της επίδρασης των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην δομή και στη λειτουργία του αρτηριακού τοιχώματος (και κατ' επέκταση στις κεντρικές πιέσεις) απαιτούνται μακροχρόνιες μελέτες, οι περισσότερες διαθέσιμες μελέτες ήταν μικρής ή μέσης διάρκειας. Τέλος, οι αιμοδυναμικές επιδράσεις των αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι συχνά διαφασικές. Υπό το πρίσμα αυτό, για την επίτευξη έγκυρων αποτελεσμάτων σχετικά με τη δυνατότητα των αντιυπερτασικών φαρμάκων

να μειώνουν, πέρα από τη περιφερική και την κεντρική ΑΠ, απαιτούνται μακροχρόνιες φαρμακολογικές μελέτες.

Για τους όλους τους παραπάνω λόγους, στις περισσότερες περιπτώσεις, δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για όλες τις κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων. Ωστόσο, ορισμένα χρήσιμα συμπεράσματα μπορούν να προκύψουν κυρίως από αποτελέσματα που επαναλαμβάνονται συνεχώς σε όλες σχεδόν τις μελέτες.

## ΝΙΤΡΩΔΗ

Παρότι τα νιτρώδη δεν κατατάσσονται στα αντιυπερτασικά φάρμακα, τα πρώτα εντυπωσιακά δεδομένα ως προς τη διαφορετική επίδραση των φαρμάκων στην κεντρική και περιφερική ΑΠ, καταγράφηκαν σε επεμβατικές μελέτες εκτίμησης της οξείας δράσης των νιτρωδών (Πίνακας).

Κατά τη δεκαετία του 1980, οι ομάδες των Takazawa και Yaginuma<sup>43,44</sup> μελέτησαν την επίδραση που έχουν τα νιτρώδη στην κεντρική ΑΠ. Ωστόσο, δεν κατέγραψαν την παράλληλη δράση τους στην περιφερική ΑΠ. Το 1990 οι Kelly και συν.<sup>45</sup> καθώς και οι Simkus και συν.<sup>46</sup> με δύο επεμβατικές μελέτες, κατέγραψαν για πρώτη φορά μεγαλύτερη μείωση της αορτικής έναντι της περιφερικής ΑΠ (στη βραχιόνια<sup>45</sup> και στην κερκιδική<sup>46</sup> αρτηρία) 5 λεπτά μετά από χαμηλή δόση νιτρωδών. Καμία από τις δύο μελέτες δεν εντόπισε μείωση της διαστολικής ΑΠ. Αντιθέτως, σε αμφότερες τις μελέτες η συστολική ΑΠ μειώθηκε σε μεγαλύτερο βαθμό στην αορτή σε σχέση με την περιφερική αρτηρία (-11.8/-22.1 mmHg<sup>45</sup> και -9/-13 mmHg<sup>46</sup>, αντίστοιχα). Συνεπώς, η ενίσχυση της συστολικής ΑΠ (από την αορτή προς την περιφέρεια) αυξήθηκε και στις δύο μελέτες, λίγα μόλις λεπτά μετά από τη χορήγηση νιτρωδών. Σημειώνεται ότι στους περισσότερους ασθενείς καταγράφηκε μεταβολή όσον αφορά στο χρονικό σημείο άφιξης του ανακλώμενου κύματος πίεσης στην κυματομορφή της αορτικής πίεσης, ενώ ο AIX της κεντρικής ΣΑΠ μειώθηκε σημαντικά.

Τα νιτρώδη είχαν, αρχικά, ταξινομηθεί ως φλεβοδιασταλτικά φάρμακα καθώς σε χαμηλές δόσεις δε μεταβάλλουν τη συνολική περιφερική αρτηριακή αντίσταση. Η μείωση της συστολικής ΑΠ στη βραχιόνια αρτηρία είχε αρχικά αποδοθεί στη μείωση της καρδιακής παροχής λόγω της αυξημένης φλεβικής στάσης<sup>47</sup>. Εντούτοις, άλλες μελέτες έδειξαν ότι η διπλάσια δόση νιτρωδών από αυτή που είχαν χορηγήσει οι Kelly και συν.<sup>43</sup> οδήγησε σε σημαντική μείωση της

**Πίνακας 1.** Μελέτες για την επίδραση των νιτροωδών (μονοθεραπεία) στην κεντρική αρτηριακή πίεση (ΚΑΠ), πέραν της περιφερικής αρτηριακής πίεσης (ΠΑΠ).

Συγγραφέας	Φάρμακο	Τύπος Μελέτης	Διάρκεια*	Μέτρηση της ΚΑΠ	Ηλικία (έτη)	Αριθμός ασθενών	Νόσος/ Παράγοντας Κινδύνου	Απόδειξη μείωσης της ΚΑΠ πέραν της ΠΑΠ
Simkus GJ και συν, Am J Cardiol 1990 <sup>46</sup>	Νιτροπρωσικό (iv. 0.5 µg/kg/min)	Ελεγχόμενη με καταγραφές στα 20 λεπτά μετά την έγχυση	ΟΔ (5 λεπτά)	Επεμβατική (αορτή)	49 (23-67)	10	Καρδιακή Ανεπάρκεια	ΘΕΤΙΚΗ Μεταβολή στην ενίσχυση της ΣΑΠ +4 mmHg §
Kelly RP και συν, Eur Heart J 1990 <sup>43</sup>	NTG (0.3 mg υπογλωσσίως)	Μη ελεγχόμενη	ΟΔ (5-8 λεπτά)	Επεμβατική (αορτή)	53.7 (36-70)	14 (13 Άρρενες)	Πιθανή Στεφανιαία Νόσος	ΘΕΤΙΚΗ Μεταβολή στην ενίσχυση της ΣΑΠ +10.3 mmHg §
Soderstrom S. και συν, CardiovascAnesth 1999 <sup>54</sup>	NTG (iv. 1 mg/ml)	Μη ελεγχόμενη	ΟΔ	Επεμβατική (αορτή)	(55-82)	18 (14 Άρρενες)	Ιδιοπαθής ΑΥ - Στεφανιαία Νόσος	ΘΕΤΙΚΗ Μεταβολή στην ενίσχυση της ΣΑΠ +9 mmHg §
Stokes GS και συν, Hypertension 2003 <sup>53</sup>	ISMN (po. 60 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης)	Τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, διασταυρούμενη, εικονικό φάρμακο/ ενεργός έλεγχος	ΟΔ (0 to 8 ώρες)	Μη Επεμβατική**	69.8 (59-82)	11 (5 Άρρενες)	Ιδιοπαθής ΑΥ - υψηλού κινδύνου	ΘΕΤΙΚΗ Μεταβολή στην ενίσχυση της ΣΑΠ +6 mmHg έναντι του εικονικού φαρμάκου §
Kaufman R. και συν, J Am Soc Hypert 2010 <sup>55</sup>	ISMN (po. 60 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης)	Τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη, εικονικό φάρμακο/ ενεργός έλεγχος	εντός 10 ώρου	Μη Επεμβατική**	(46-67)	9 (45% Άρρενες)	Προϋπέρταση/ Υπέρταση Σταδίου I	ΘΕΤΙΚΗ Μεταβολή στην ενίσχυση της ΣΑΠ +6.4 mmHg. Μεταβολή στην ενίσχυση της ΣΑΠ +5.9 mmHg έναντι του εικονικού φαρμάκου §
Liu B. και συν, Academic Journal of Xi'an Jiaotong University 2009 <sup>57</sup>	NTG (iv. 30 µg/min)	Μη ελεγχόμενη	ΟΔ (10 λεπτά)	Μη Επεμβατική**	(27-51)	10 (10 Άρρενες)	Νορμοτασικός Πληθυσμός	ΘΕΤΙΚΗ Μεταβολή στην ενίσχυση της ΣΑΠ +3.9 mmHg §

ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση, NTG: νιτρογλυκερίνη, ISMN: μονονιτρικός ισοσορβίτης, ΟΔ: Οξεία Δράση, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση

\* της περιόδου παρατήρησης μετά τη χορήγηση του φαρμάκου

\*\* Sphygmocor apparatus (τονομετρία χειρικής αρτηρίας και εφαρμογή συναρτήσεων μετασχηματισμού για την εκτίμηση της αορτικής αρτηριακής πίεσης)

§ Εκ των υστέρων υπολογισμός της μεταβολής της ενίσχυσης ΣΑΠ – το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας δεν εκτιμήθηκε

αορτικής συστολικής ΑΠ με μικρή μόνο συνοδό μείωση του όγκου παλμού και χωρίς μείωση των περιφερικών αντιστάσεων<sup>45</sup>. Είναι αξιοσημείωτο ότι σημαντική μείωση της βραχιονίου ΑΠ έχει επίσης καταγραφεί, χωρίς να υπάρχει ταυτόχρονη μείωση της περιφερικής αντίστασης ή της καρδιακής παροχής<sup>48</sup>. Είναι επομένως φανερό ότι ούτε η φλεβική διαστολή αλλά ούτε και οι μεταβολές στην καρδιακή παροχή και τις περιφερικές αντιστάσεις μπορούν να ερμηνεύσουν τη σημαντική μείωση της συστολικής ΑΠ στο επίπεδο της αορτής ή της βραχιονίας αρτηρίας.

Τα νιτροώδη έχουν σημαντική αλλά και ποικίλη

επίδραση στο αρτηριακό αγγειακό δίκτυο. Παρουσιάζουν ελάχιστη αγγειοδιασταλτική δράση στις μεγάλες ελαστικές αρτηρίες καθώς και στα μικρότερα αρτηριόλια<sup>49,50</sup>. Αντιθέτως, έχουν σημαντική αγγειοδιασταλτική δράση στις περιφερικές μυϊκού τύπου αρτηρίες, λόγω της μυοχαλαρωτικής τους δράσης στα άφθονα λεία μυϊκά κύτταρα του μέσου χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος<sup>48</sup>.

Όπως αρχικά είχαν προτείνει οι Yaginuma, Fitchett και Latson<sup>43,51,52</sup>, η πρόσθετη επίδραση των νιτροωδών στην αορτική συστολική ΑΠ αποδίδεται στη διαστολή των μικρών μυϊκών αγωγών αρτηριών

που έχει ως αποτέλεσμα: (i) τη μείωση του εύρους (amplitude) των ανακλώμενων κυμάτων πίεσης (μείωση του συντελεστή ανάκλασης), (ii) μείωση του τοπικού PWV και επομένως (iii) απομάκρυνση του εικονικού σημείου ανάκλασης των κυμάτων πίεσης από την αορτή προς την περιφέρεια. Αν και αυτή η μείωση των ανακλωμένων κυμάτων πίεσης μειώνει την περιφερική συστολική ΑΠ, η επίδρασή της στην κεντρική συστολική ΑΠ είναι προεξάρχουσα εξαιτίας του σχετικού «συγχρονισμού» μεταξύ του έμπροσθεν μεταδιδόμενου και του ανακλώμενου κύματος πίεσης.

Πρόσφατα, οι Stokes και συν.<sup>53</sup> με μία μικρή (n=11) μη επεμβατική μελέτη μελέτησαν την άμεση επίδραση (κάθε 60 λεπτά για 8 ώρες) του μονονιτρικού ισοσορβίτη (από του στόματος 60 mg με σκεύασμα βραδείας αποδέσμευσης) στη βραχιόνιο και στην αορτική ΑΠ. Αν και δε συνέκριναν απευθείας τη μεταβολή μεταξύ κεντρικής και περιφερικής ΑΠ, ούτε της ενίσχυσης της ΑΠ, η μέγιστη μείωση της αορτικής ΑΠ ήταν -34 mmHg (vs εικονικό φάρμακο, p<0.001). Η μέγιστη μείωση της περιφερικής ΑΠ ήταν -28mmHg (vs εικονικό φάρμακο, p<0.05). Επιπλέον, ο AIX μειώθηκε σε σημαντικό βαθμό, ενώ η ελάχιστη επιτάχυνση του καρδιακού ρυθμού, η οποία παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση μονονιτρικού ισοσορβίτη, δεν μπορούσε να ερμηνεύσει το μέγεθος αυτής της μείωσης. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε μία άλλη ομάδα ασθενών (n=6), οι οποίοι βρισκόνταν ήδη υπό χρόνια αγωγή με αναστολείς ρενίνης-αγγειοτασίνης, υποδεικνύοντας ότι η επίδραση των νιτρωδών στα ανακλώμενα κύματα πίεσης και στην κεντρική ΑΠ καθορίζεται από διαφορετικό μηχανισμό από αυτόν του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης.

Όλες οι παραπάνω μελέτες έδειξαν ξεκάθαρα αύξηση στην ενίσχυση της ΠΠ (από 4 έως 10 mmHg) μετά τη χορήγηση νιτρωδών. Αν και τα στοιχεία αυτά επιβεβαιώθηκαν τόσο σε επεμβατικές<sup>45,46,54</sup> όσο και μη επεμβατικές<sup>53,55</sup> μεθόδους, υπάρχει σημαντικό μεγάλο κενό δεδομένων από μακροχρόνιες μη-επεμβατικές μελέτες. Τα δεδομένα που συνοψίστηκαν παραπάνω, συνηγορούν υπέρ της άμεσης ευεργετικής επίδρασης των νιτρωδών στις κεντρικές πιέσεις και υποδεικνύουν ότι αυτό επιτυγχάνεται από τη μείωση των ανακλώμενων κυμάτων πίεσης. Διάφορες συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση των νιτρωδών στα ανακλώμενα κύματα πίεσης υποστηρίζουν επίσης αυτή τη δράση των νιτρωδών<sup>25-28</sup>. Αντιθέτως η επίδρασή τους στην αρτηριακή σκληρία και ειδικά όσον

αφορά στις μεγάλες αρτηρίες, φαίνεται να είναι περιορισμένη<sup>24-27</sup>. Σε μία πολύ ενδιαφέρουσα μελέτη των Stewart και συν.<sup>56</sup> δείχθηκε ότι η παρατηρούμενη άμεση μεταβολή στην ταχύτητα του σφυγμικού κύματος μετά από αποκλεισμό του μηχανισμού του μονοξειδίου του αζώτου μπορεί αν ερμηνευθεί από τη μετρούμενη μεταβολή στη μέση ΑΠ αντί της τοπικής δράσης του μονοξειδίου του αζώτου στο τοίχωμα της αορτής. Είναι βεβαίως γνωστό, ότι η καρωτιδομηριαία ταχύτητα του σφυγμικού κύματος αντικατοπτρίζει τη διατασιμότητα τόσο του αορτικού τόξου (ελαστικού τύπου αρτηρία) όσο και της λαγονίου αρτηρίας (μικτού-ελαστικού και μυϊκού-τύπου αρτηρία). Έτσι, δεν αναμένεται τα νιτρωδή να επιδρούν περισσότερο στις ελαστικές ιδιότητες της λαγονίου σε σχέση με της αορτής.

Τέλος, οι Liu B. και συν.<sup>57</sup> σε μία πρόσφατη μελέτη συνέκριναν τη χορήγηση νιτρογλυκερίνης έναντι της εφαρμογής αρνητικής πίεσης στο κάτω τμήμα του σώματος. Η μελέτη αυτή επιβεβαιώνει ότι η ευεργετική δράση των νιτρωδών στην ενίσχυση της ΠΠ και τις κεντρικές πιέσεις οφείλεται κυρίως στη μείωση των ανακλώμενων κυμάτων. Μάλιστα, οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι σε αυτό είναι πιθανή η συμβολή της μείωσης του προφόρτιου μέσω της ενεργοποίησης τασεοϋποδοχέων και αύξησης της συμπαθητικής δραστηριότητας, ωστόσο η δράση αυτή δεν μπορεί να αιτιολογήσει τα ευρήματα, παρά μόνο ως επικουρικός μηχανισμός.

## SUMMARY

*Vrachatis D, Moris D, Vlachopoulos Ch, Papaioannou Th, Protogerou A. The effect of antihypertensive drugs in pulse pressure amplification. Part 1: Physiology - Pathophysiology - Nitrates. Arterial Hypertension 2012; 21: 11-20.*

Arterial pressure is characterized by time- and site- dependent variability. The clinical significance of time-dependent blood pressure variability has comprehensively been studied in the last thirty years. Still, there are few data on the implications of arterial site-dependent blood pressure variability. Advances in biomedical technology set new challenges for researchers of this phenomenon. In this series of articles, after reviewing i) basic physiologic and haemodynamics principles, ii) means of measurement and iii) clinical significance, we aim to thoroughly present the currently available data with regards to the mechanisms and the qualitative/quantitative effect of the different classes of antihypertensive drugs in pulse

pressure amplification. This new haemodynamic biomarker is suggested, here, as the first to describe the arterial site-dependent blood pressure variability phenomenon. The available research findings, which are presented in this review series, support that there are clear and clinically significant differences between classes of antihypertensive drugs regarding both mechanisms and qualitative/quantitative outcomes. Further studies in the potential clinical implications of these differences are required.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
2. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
4. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 938-48.
5. Papadogiannis DE, Protogerou AD. Blood pressure variability: a confounder and a cardiovascular risk factor. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2011; 34: 162-3.
6. Avolio AP, Van Bortel LM, Boutouyrie P, Cockcroft JR, McEniery CM, Protogerou AD, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertension* 2009; 54: 375-83.
7. Benetos A, Thomas F, Joly L, Blacher J, Pannier B, Labat C, et al. Pulse pressure amplification a mechanical biomarker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1032-7.
8. Papaioannou TG, Protogerou AD, Stefanadis C. What to anticipate from pulse pressure amplification. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1038-40.
9. Protogerou AD, Papaioannou TG, Sfikakis PP, Blacher J, Karatzis E, Lekakis J, et al. Differences in pulse pressure day variability between the brachial artery and the aorta in healthy subjects. *Artery Res* 2012: 34-40.
10. Protogerou AD, Smulyan H, Safar ME. Closer to noninvasive out-of-office aortic blood pressure assessment: a time to think and act. *Hypertension* 2011; 58: 765-7.
11. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC, et al. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension* 2011; 58: 825-32.
12. Nichols W, O'Rourke M. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 5th ed. London: Edward Arnold 2005; 165-363.
13. Kroeker EJ, Wood EH. Comparison of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during rest, exercise and tilted position in man. *Circ Res* 1955; 3: 623-32.
14. Remington JW, Wood EH. Formation of peripheral pulse contour in man. *J Appl Physiol* 1956; 9: 433-42.
15. Pauca AL, Wallenhaupt SL, Kon ND, Tucker WY. Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? *Chest* 1992; 102: 1193-8.
16. Avolio A, Van Bortel LM, Boutouyrie P, J.R. C, McEniery CM, Protogerou AD, et al. Response to Central Pressure and Pulse Wave Amplification in the Upper Limb. *Hypertension* 2010; 55: e3.
17. Vergnaud AC, Protogerou AD, Blacher J, Safar ME. From 'optimal' to 'borderline' blood pressure in subjects under chronic antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2008; 26: 138-44.
18. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006; 19: 214-9.
19. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1753-60.
20. Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, Vasiliadou C, Ioakeimidis N, Aggeli C, et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation* 2005; 112: 2193-200.
21. Maki-Petaja KM, Hall FC, Booth AD, Wallace SM, Yasmin, Bearcroft PW, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation*. 2006; 114: 1185-92.
22. Protogerou AD, Lekakis J, Ikonomidis I, Stamatelopoulou K, Aznaouridis K, Karatzis EN, et al. Pressure wave reflections, central blood pressure, and aortic stiffness in patients with Adamantiades-Behcet's disease: a cross-sectional case-control study underlining the role of chronic corticosteroid treatment. *Am J Hypertens* 2006; 19: 660-6; discussion 7-8.
23. Papaioannou TG, Karatzi K, Karatzis E, Papamichael C, Lekakis JP. Acute effects of caffeine on arterial stiffness, wave reflections, and central aortic pressures. *Am J Hypertens* 2005; 18: 129-36.
24. Asmar R. Effects of pharmacological intervention on arterial stiffness using pulse wave velocity measurement. *Journal of the American Society of Hypertension: JASH* 2007; 1: 104-12.
25. Blacher J, Protogerou AD, Safar ME. Large artery stiffness and antihypertensive agents. *Current pharmaceutical design*. 2005; 11:3 317-26.



26. *Mahmud A.* Reducing arterial stiffness and wave reflection - Quest of the holly grail? *Artery Research* 2007; 1: 13-9.
27. *Vlachopoulos C, Stefanadis C.* The pharmacodynamics of arterial stiffness. In: Laurent S, Cockcroft J, editors. Central aortic blood pressure: Elsevier 2008; 75-81.
28. *Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C.* Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal* 2010; 31: 1865-71.
29. *Protogerou AD, Papaioannou TG, Blacher J, Papamichael CM, Lekakis JP, Safar ME.* Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? *J Hypertens* 2007; 25: 265-72.
30. *Agabiti-Rosei E, Mancina G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H, et al.* Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension* 2007; 50: 54-60.
31. *Papaioannou TG, Protogerou AD, Stamatelopoulos KS, Vavuranakis M, Stefanadis C.* Non-invasive methods and techniques for central blood pressure estimation: procedures, validation, reproducibility and limitations. *Current pharmaceutical design* 2009; 15: 245-53.
32. *Papaioannou TG, Lekakis JP, Karatzis EN, Papamichael CM, Stamatelopoulos KS, Protogerou AD, et al.* Transmission of calibration errors (input) by generalized transfer functions to the aortic pressures (output) at different hemodynamic states. *International journal of cardiology* 2006; 110: 46-52.
33. *Safar ME, London GM.* Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. The Clinical Committee of Arterial Structure and Function. Working Group on Vascular Structure and Function of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 1527-35.
34. *Kelly RP, Millasseau SC, Ritter JM, Chowienczyk PJ.* Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse-wave velocity in healthy men. *Hypertension* 2001; 37: 1429-33.
35. *O'Rourke MF, Hashimoto J.* Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1-13.
36. *Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H.* Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864-9.
37. *Schillaci G, Pirro M, Mannarino MR, Pucci G, Savarese G, Franklin SS, et al.* Relation between renal function within the normal range and central and peripheral arterial stiffness in hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 616-21.
38. *Watanabe H, Ohtsuka S, Kakihana M, Sugishita Y.* Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1497-506.
39. *Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, et al.* Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 735-8.
40. *Protogerou AD, Blacher J, Mavrikakis M, Lekakis J, Safar ME.* Increased pulse pressure amplification in treated hypertensive subjects with metabolic syndrome. *Am J Hypertens* 2007; 20: 127-33.
41. *Hashimoto J, Imai Y, O'Rourke MF.* Indices of pulse wave analysis are better predictors of left ventricular mass reduction than cuff pressure. *Am J Hypertens* 2007; 20: 378-84.
42. *Hashimoto J, Imai Y, O'Rourke MF.* Monitoring of antihypertensive therapy for reduction in left ventricular mass. *Am J Hypertens* 2007; 20: 1229-33.
43. *Kelly RP, Gibbs HH, O'Rourke MF, Daley JE, Mang K, Morgan JJ, et al.* Nitroglycerin has more favourable effects on left ventricular afterload than apparent from measurement of pressure in a peripheral artery. *European heart journal.* 1990; 11: 138-44.
44. *Yaginuma T, Avolio A, O'Rourke M, Nichols W, Morgan JJ, Roy P, et al.* Effect of glyceryl trinitrate on peripheral arteries alters left ventricular hydraulic load in man. *Cardiovasc Res* 1986; 20: 153-60.
45. *Takazawa K.* A clinical study of the second component of left ventricular systolic pressure. *J Tokyo Medical College* 1987; 45: 256-70.
46. *Simkus GJ, Fitchett DH.* Radial arterial pressure measurements may be a poor guide to the beneficial effects of nitroprusside on left ventricular systolic pressure in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 66: 323-6.
47. *Mason DT.* Afterload reduction and cardiac performance. Physiologic basis of systemic vasodilators as a new approach in treatment of congestive heart failure. *Am J Med* 1978; 65: 106-25.
48. *Simon AC, Levenson JA, Levy BY, Bouthier JE, Peronneau PP, Safar ME.* Effect of nitroglycerin on peripheral large arteries in hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14: 241-6.
49. *Feldman RL, Pepine CJ, Conti CR.* Magnitude of dilatation of large and small coronary arteries of nitroglycerin. *Circulation* 1981; 64: 324-33.
50. *McGregor M.* The nitrates and myocardial ischemia. *Circulation* 1982; 66: 689-92.
51. *Fitchett DH, Simkus GJ, Beaudry JP, Marpole DG.* Reflected pressure waves in the ascending aorta: effect of glyceryl trinitrate. *Cardiovasc Res* 1988; 22: 494-500.
52. *Latson TW, Hunter WC, Katoh N, Sagawa K.* Effect of nitroglycerin on aortic impedance, diameter, and pulse-wave velocity. *Circ Res* 1988; 62: 884-90.
53. *Stokes GS, Barin ES, Gilfillan KL.* Effects of isosorbide mononitrate and AII inhibition on pulse wave reflection in hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 297-301.
54. *Soderstrom S, Sellgren J, Ponten J.* Aortic and radial pulse contour: different effects of nitroglycerin and prostacyclin. *Anesthesia and analgesia.* 1999; 89: 566-72.
55. *Kaufman R, Nunes I, Bolognese JA, Miller DL, Salotti D, McCarthy JM, et al.* Single-dose effects of isosorbide mononitrate alone or in combination with losartan on central blood pressure. *Journal of the American Society of Hypertension: JASH* 2010; 4: 311-8.

56. *Stewart AD, Millasseau SC, Kearney MT, Ritter JM, Chowienczyk PJ.* Effects of inhibition of basal nitric oxide synthesis on carotid-femoral pulse wave velocity and augmentation index in humans. *Hypertension* 2003; 42: 915-8.
57. *Liu B, Niu X, Jiang B, Saddon M, McNeil K, Chowienczyk P.* Nitroglycerin reduces augmentation index and central blood pressure independent of effects on cardiac preload. *Academic Journal of Xi'an Jiaotong University* 2009; 21: 114-9.