

Η επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην αρτηριακή σκλήρυνση και την κεντρική αιμοδυναμική

Θ. Γκιουρτζής¹
Α. Δημακοπούλου¹
Κ. Αβρανάς¹
Κ. Ιμπριάλος¹
Π. Καδιλτζόγλου²
Κ. Πετίδης¹
Μ. Δούμας¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή σκλήρυνση και η κεντρική αιμοδυναμική αποτελούν ένα πεδίο με διαρκώς αυξανόμενο ερευνητικό ενδιαφέρον. Η χρήση των δεικτών αυτών ως προγνωστικών παραγόντων για καρδιαγγειακά νοσήματα προϋποθέτει ότι: α) αποτελούν έναν ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ολικής θνητότητας, β) η προγνωστική τους αξία εκτείνεται πέραν των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου και γ) η βελτίωσή τους συνοδεύεται από ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει τα διαθέσιμα στοιχεία για τη χρήση των δεικτών αυτών στα καρδιαγγειακά νοσήματα, παρουσιάζει τη δράση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην αρτηριακή σκλήρυνση και την κεντρική αιμοδυναμική και διατυπώνει ερωτηματικά που πρέπει να απαντηθούν πριν από την ευρεία χρήση των δεικτών αυτών στην καθημέρα πράξη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αορτική σκλήρυνση θεωρείται ο πιο σημαντικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός που ρυθμίζει την αύξηση του εύρους πίεσης και την μεμονωμένη συστολική υπέρταση που εμφανίζονται με την πρόοδο της ηλικίας. Η καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα διάδοσης σφυγμικού κύματος (PWV- Pulse Wave Velocity) είναι μια μη-επεμβατική μέθοδος μέτρησης της αορτικής σκλήρυνσης και θεωρείται σήμερα ο χρυσός κανόνας για την εκτίμηση της αρτηριακής ελαστικότητας. Η κεντρική αιμοδυναμική έχει προσελκύσει μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον την τελευταία δεκαετία, λόγω της αναγνώρισης ότι η περιφερική και η κεντρική αρτηριακή πίεση ενδέχεται να διαφέρουν και του ότι η κεντρική πίεση επιβάλλει το φορτίο στην καρδιά, εγκέφαλο και νεφρούς.

Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης/Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (2013) για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, ο προσδιορισμός της καρωτιδο-μηριαίας PWV θα πρέπει να μετράται στους υπερτασικούς ασθενείς για τον προσδιορισμό της αρτηριακής σκλήρυνσης, και αυτή η οδηγία είναι βασισμένη σε Πα-Β επίπεδο ενδείξεων.¹ Αντίθετα, ο ρόλος της κεντρικής αιμοδυναμικής δεν έχει ακριβώς καθοριστεί, αν και οι οδηγίες έχουν αναγνωρίσει τον πα-

¹ Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
² Γ' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

θοφυσιολογικό, φαρμακευτικό και θεραπευτικό της ρόλο. Εντούτοις παραμένει η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα πριν προταθεί η εκτίμηση αυτής της παραμέτρου στην καθημερινή κλινική πράξη.¹

Από κλινικής άποψης, είναι σημαντικό για τον ειδικευόμενο ιατρό να γνωρίζει εάν η αορτική σκληρία και η κεντρική αιμοδυναμική έχουν ισχυρή προγνωστική αξία για τα καρδιαγγειακά συμβάματα και την θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία, εάν η προγνωστική τους αξία εκτείνεται πέραν των παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, εάν οι διάφορες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων εμφανίζουν διαφορετική επίδραση πάνω τους, καθώς και αν υπάρχουν διαφοροποιήσεις μεταξύ φαρμάκων της ίδιας κατηγορίας. Η παρούσα ανασκόπηση στοχεύει να αξιολογήσει την υπάρχουσα βιβλιογραφία πάνω σ' αυτό το θέμα, και να παρέχει κλινικά σημαντικές πληροφορίες.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΣΚΛΗΡΙΑΣ

Η κυματομορφή της πίεσης είναι άθροιση του προωθούμενου κύματος, που προέρχεται από την εξώθηση της αριστεράς κοιλίας, με κατεύθυνση από την αορτή στην περιφέρεια, και του ανακλώμενου κύματος, που προέρχεται από την ανάκλαση περιφερικά, λόγω των αγγειακών αντιστάσεων.

Στις μικρές ηλικίες και σε υγιή άτομα, οι μεγάλοι διαμέτρου αρτηρίες όπως η αορτή, διατηρούν την ελαστικότητά τους και η κυματομορφή διαδίδεται με σχετικά χαμηλή ταχύτητα προς την περιφέρεια. Συνεπώς, το ανακλώμενο κύμα συναντά το προωθούμενο κύμα στη διαστολή. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη διαστολική κεντρική πίεση, άρα καλύτερη στεφανιαία άρδευση.

Η προχωρημένη ηλικία και ασθένειες (όπως η υπέρταση και άλλες καταστάσεις) σχετίζονται με αρτηριακή σκλήρυνση, η οποία εν συνεχεία προκαλεί επιτάχυνση του κύματος. Συνεπώς, το ανακλώμενο κύμα συναντά αυτό που προωθείται στην συστολή, που συνεπάγεται αυξημένη κεντρική συστολική πίεση.

Από τους παραπάνω μηχανισμούς προκύπτει ότι η μελέτη των κυματομορφών σε δύο διαφορετικά σημεία του αρτηριακού δέντρου (συνήθως στην καρωτίδα και τη μηριαία ή τη βραχιόνιο αρτηρία) επιτρέπει τη μη-επεμβατική εκτίμηση της PWV (που υπολογίζει την αρτηριακή σκληρία), του δεί-

κτη ενίσχυσης (δίνει πληροφορίες για το ανακλώμενο) κύμα και της κεντρικής πίεσης. Ο δείκτης ενίσχυσης είναι ο λόγος της πίεσης ενίσχυσης προς το εύρος πίεσης, με την πίεση ενίσχυσης να αντιπροσωπεύει την διαφορά μεταξύ της συστολικής πίεσης και μέγιστης κλίσης πίεσης.

Αρκετές συσκευές χρησιμοποιήθηκαν τα τελευταία χρόνια για την μη-επεμβατική (αναίμακτη) εκτίμηση αυτών των παραμέτρων, με Sphygmocor και Complior να είναι οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες. Βέβαια οι επεμβατικές μέθοδοι είναι το "gold standard" για την ακριβή μέτρηση της κεντρικής αιμοδυναμικής και της αρτηριακής σκληρίας. Παρ' όλα αυτά δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην καθημερινή κλινική πράξη, οπότε οι μη επεμβατικές έχουν επικρατήσει.

ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

Η κεντρική αρτηριακή πίεση είναι η πίεση στο εγγύς τμήμα της αορτής και θεωρείται σήμερα μεγαλύτερης σημασίας από την περιφερική αρτηριακή πίεση από φυσιολογικής άποψης διότι: α) η κεντρική αρτηριακή πίεση είναι αυτή, την οποία η καρδιά πρέπει να υπερνικήσει σε κάθε συστολή, για να διατηρήσει την αιματική ροή σε όλο τον οργανισμό, και έτσι, είναι ένας μείζων παράγοντας πρόκλησης υπερτροφίας αριστεράς κοιλίας στην υπέρταση, β) η κεντρική διαστολική πίεση είναι ο κύριος ρυθμιστής της στεφανιαίας άρδευσης, και γ) η κεντρική αρτηριακή πίεση μεταδίδεται στα στεφανιαία αγγεία, τον εγκέφαλο και τους νεφρούς, τα όργανα στόχους δηλαδή της υπέρτασης.

Η περιφερική και κεντρική αρτηριακή πίεση μπορεί να διαφέρουν σημαντικά λόγω της επαύξησης της πίεσης. Τυπικά, η διαστολική πίεση δεν αλλάζει σημαντικά κατά μήκος του αρτηριακού δέντρου από την αορτή στην περιφέρεια. Συνεπώς, σημαντικές διαφορές ανάμεσα στην περιφερική και την κεντρική αρτηριακή πίεση δεν είναι ασυνήθεις και μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένη θεραπευτική προσέγγιση, η οποία είναι τυπικά βασισμένη στη μέτρηση της περιφερικής αρτηριακής πίεσης.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΣΚΛΗΡΙΑΣ

Δεδομένα από πολλές προοπτικές μελέτες με μεγάλο χρόνο παρακολούθησης (follow-up) δείχνουν ότι η αυξημένη αρτηριακή σκληρία, όπως

μετράται με το PVW, αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας, καθώς και θνητότητας από οποιαδήποτε αιτία. Η ισχυρή προγνωστική αξία της αρτηριακής σκληρίας παρατηρήθηκε σε ποικίλους πληθυσμούς, σε υγιείς και ασθενείς: στο γενικό πληθυσμό,²⁻⁶ σε ηλικιωμένους,⁷⁻⁹ σε άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο που συνεπώς δεν χρησιμοποιούν φάρμακα για το καρδιαγγειακό τους σύστημα,¹⁰ σε ασθενείς με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης,¹¹ σε διαβητικούς ασθενείς,¹² σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση,¹³⁻¹⁶ και σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο.¹⁷⁻²⁰

Έχει φανεί πρόσφατα ότι η αορτική σκληρία είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνητότητας από κάθε αιτία ακόμα και στα αρχικά στάδια της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, πέρα από την τελικού σταδίου.²¹ Έχει επίσης φανεί ότι η αορτική σκληρία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας λειτουργικότητας μετά από ένα ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, υποδεικνύοντας ότι όχι μόνο η έκβαση, αλλά και η ποιότητα ζωής συνδέεται με αυτήν.²² Αντίθετα, ο δείκτης ενίσχυσης δεν είχε ανεξάρτητη προγνωστική αξία στην τελική λειτουργική έκβαση των ασθενών.

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση ανασκόπησε την ικανότητα της αρτηριακής σκληρίας να προβλέπει τα καρδιαγγειακά συμβάματα και την θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία.²³ Οι συγγραφείς εντόπισαν 17 προοπτικές μελέτες με σχεδόν 16.000 ασθενείς και ένα μέσο όρο follow-up 7.7 έτη (2.5-19.6 έτη). Βρέθηκε ότι η PWV σχετιζόταν γραμμικά με όλα τα αποτελέσματα, και κάθε αύξησή της κατά 1 m/sec σχετιζόταν με αύξηση κατά 15% στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, καθώς και τη θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία. Ο σχετικός κίνδυνος των ασθενών με την υψηλότερη σε σχέση με τους ασθενείς με την χαμηλότερη PWV ήταν 2.26 (95% CI: 1.89-2.70) για όλα τα καρδιαγγειακά συμβάματα, 2.02 (95% CI: 1.68-2.42) για καρδιαγγειακή θνητότητα, και 1.90 (95% CI: 1.61-2.24) για συνολική θνητότητα.

Η προγνωστική αξία της PWV ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με υψηλότερο βασικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως σε τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και υπέρταση. Ο σχετικός κίνδυνος για τα συνολικά καρδιαγγειακά συμβάματα ήταν: 2.81 σε τελικού σταδίου XNN έναντι 2.46

στους υπερτασικούς ασθενείς και 1.68 στο γενικό πληθυσμό.²³ Μια μεγάλη γαλλική μελέτη σε υπερτασικούς προτείνει ότι η προγνωστική αξία της αρτηριακής σκληρίας ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με χαμηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο απ' ότι σε αυτούς με υψηλότερο.²⁴ Τέλος, μια πρόσφατη ανάλυση αποκάλυψε ότι η ταχύτητα του σφυγμικού αορτικού κύματος σχετίζεται καλύτερα με την πρόγνωση σε νεότερους ασθενείς με τελικού σταδίου XNN, ενώ είναι ανεξάρτητη της ηλικίας σε υπερτασικούς ασθενείς και στον γενικό πληθυσμό.²³

Ένα σημαντικό θέμα είναι εάν η αρτηριακή σκληρία έχει την δυνατότητα να προβλέψει τα καρδιαγγειακά συμβάματα πέρα από τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, καθιερώνοντας τη σημασία της στην καθημερινή κλινική πράξη ανα-διαστρωματώνοντας τον κίνδυνο. Τα διαθέσιμα δεδομένα αναδεικνύουν τη σημαντική προσθετική αξία της αρτηριακής σκληρίας στην πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου, πέρα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, περιλαμβάνοντας το ευρέως γνωστό Framingham score και το ευρωπαϊκό SCORE.²⁵⁻²⁸ Η χρήση της αρτηριακής σκληρίας οδηγεί σε αλλαγή της διαστρωμάτωσης του μεσοπρόθεσμου κινδύνου σε ασθενείς, οδηγώντας σε αύξηση ή μείωσή του σε πολλές περιπτώσεις.^{25,28,29} Σε μια μεγάλη μελέτη ασθενών με μετρίου και σοβαρού βαθμού XNN, φάνηκε ότι η αορτική σκληρία βελτιώνει την προγνωστική ακρίβεια πέραν των κλασικών παραγόντων κινδύνου, με έναν δείκτη ανα-διαστρωμάτωσης στο 29%.²¹

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΕΝΙΣΧΥΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗΣ

Πολλές προοπτικές μελέτες αποτίμησαν την επιρροή της κεντρικής αιμοδυναμικής στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, όπως επίσης και την θνητότητα από κάθε αιτία. Σχετικές μελέτες διεξήχθησαν σε διάφορους πληθυσμούς, σε υγιείς και ασθενείς: σε ηλικιωμένους,³¹ σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση,³² σε ασθενείς με XNN,³³⁻³⁵ και ασθενείς με στεφανιαία νόσο.³⁶⁻⁴⁰

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση εξέτασε την προγνωστική αξία της κεντρικής πίεσης για καρδιαγγειακά συμβάματα και θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία.⁴¹ Σε αυτήν τη μετα-ανάλυση, συμπεριλήφθησαν 11 προοπτικές μελέτες με πάνω από 5.500 ασθενείς, με μέσο όρο παρακολούθησης 45

μήνες (3-94 μήνες). Ο προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος των ολικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν 1.088 (95% CI: 1.040-1.139) για 10 mmHg αύξηση της κεντρικής συστολικής πίεσης, 1.137 (95% CI: 1.063- 1.215) για 10 mmHg αύξηση του κεντρικού εύρους πίεσης και 1.318 (95% CI: 1.093-1.588) για 10% αύξηση του δείκτη ενίσχυσης. Επίσης, βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στον δείκτη ενίσχυσης και στη θνητότητα από κάθε αιτία: για κάθε 10% αύξηση του δείκτη ενίσχυσης, ο προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος της συνολικής θνητότητας ήταν 1.384 (95% CI: 1.192-1.606). Όμως, όταν το κεντρικό εύρος πίεσης συγκρίθηκε με το περιφερικό, ο σχετικός κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβαμάτα ήταν οριακός, όχι σημαντικά υψηλότερος.

Η πίεση κύματος βρέθηκε σε υψηλότερα επίπεδα στους ασθενείς που ελάμβαναν ατενολόλη σε σχέση με αυτούς που ελάμβαναν αμιλοδιπίνη στην μελέτη CAFE (Conduit Artery Functional Endpoint), και αναδείχθηκε ως προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ανεξάρτητος από τους άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ η κεντρική αρτηριακή πίεση και ο δείκτης ενίσχυσης απέτυχαν να προβλέψουν τα καρδιαγγειακά συμβαμάτα.⁴²

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΗΣ ΣΚΛΗΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗΣ

Ενώ μεγάλος αριθμός ενδείξεων υπάρχει αναφορικά με την προγνωστική αξία της αρτηριακής σκληρίας, υπάρχει έλλειψη δεδομένων αναφορικά με την προγνωστική αξία της μείωσης της σκληρίας. Μια μελέτη που ειδικά ασχολήθηκε με το θέμα αυτό, αποκάλυψε ότι οι ασθενείς με μειωμένη αρτηριακή σκληρία είχαν χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας απ' ό,τι αυτοί, στους οποίους δεν επετεύχθη μείωση.⁴³ Πρέπει να σημειωθεί ωστόσο, πως η συγκεκριμένη μελέτη έγινε σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ και γενίκευση των ευρημάτων σε υπερτασικούς ασθενείς απαιτεί επιβεβαίωση από περαιτέρω μελέτες.

Όσον αφορά την επίδραση της μείωσης της κεντρικής πίεσης του αίματος στην καρδιαγγειακή έκβαση, έμμεσα δεδομένα υποδεικνύουν τα ευεργετικά αποτελέσματά της. Στην μελέτη ASCOT (Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), ο

συνδυασμός των νέων αντιυπερτασικών (α-MEA και ανταγωνιστές ασβεστίου) βρέθηκε να υπερέχει έναντι του συνδυασμού των παλιών φαρμάκων (β-αποκλειστές και διουρητικά) όσον αφορά στη καρδιαγγειακή έκβαση, παρ' ό,τι η επίδραση αμφοτέρων στη μείωση της περιφερικής αρτηριακής πίεσης ήταν ισοδύναμη.⁴⁴ Η μελέτη CAFE, μια υπομελέτη της ASCOT, έδειξε ότι ο συνδυασμός νεότερων αντιυπερτασικών είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερη πτώση της κεντρικής αρτηριακής πίεσης από το συνδυασμό παλαιότερων φαρμάκων. Η διαφορά στην κεντρική συστολική πίεση ήταν 4.3 mmHg και η διαφορά στο κεντρικό εύρος πίεσης ήταν 3.0 mmHg.⁴⁵ Όμως, πρέπει να διευκρινιστεί εάν η διαφορά αυτή ήταν η αιτία των καλύτερων αποτελεσμάτων των νέων φαρμάκων ή εάν ευθύνονται άλλοι μηχανισμοί.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ

Βάσει πολλών ενδείξεων, δεν υπάρχει αμφιβολία πως η αντιυπερτασική θεραπεία σχετίζεται με σημαντική ελάττωση στην αρτηριακή σκληρία. Η σύγκριση της ενεργούς θεραπείας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (placebo) δείχνει ότι η PWV μειώνεται σημαντικά με την ενεργό θεραπεία, ενώ παραμένει αμετάβλητη με το placebo.⁴⁶⁻⁵⁵ Η αναμενόμενη πτώση στην PWV είναι 1.0 με 1.5 m/sec κατά τη μακροχρόνια θεραπεία (> 3 μήνες), ενώ μία μικρότερη πτώση της τάξης του 0.5-0.7 m/sec παρατηρείται αμέσως μετά τη χορήγηση της αγωγής.⁵³⁻⁵⁵ Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι τα δεδομένα προέρχονται από μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών, διαφορετικούς πληθυσμούς, και το σημαντικότερο, από μικρή χρονική διάρκεια παρακολούθησης (συνήθως μέχρι 6 μήνες).

Η αντιυπερτασική θεραπεία πρέπει να είναι δια βίου και οι θεράποντες ιατροί οφείλουν να γνωρίζουν εάν τα ευεργετικά αποτελέσματα παραμένουν στη διάρκεια των ετών και εάν μειώνουν την αυξητική τάση της PWV με την ηλικία. Όμως, είναι απίθανο να γίνει διαθέσιμη τέτοια πληροφορία, καθώς είναι ανήθικο να χρησιμοποιείται εικονικό φάρμακο για μεγάλα χρονικά διαστήματα σε υπερτασικούς ασθενείς, όταν είναι αναμφίβολα και δεδομένα τα αποτελέσματα της αντιυπερτασικής θεραπείας. Υπάρχουν μόνο δυο πληθυσμοί ασθενών, που απουσιάζουν οι ισχυρές ενδείξεις για

τα οφέλη της αντιυπερτασικής θεραπείας: οι υπερήλικες (> 80 ετών) με υπέρταση σταδίου I, και νέοι με ήπια υπέρταση και χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Θα είχε επομένως ενδιαφέρον να σχεδιαστούν μακροπρόθεσμες μελέτες που να αποτιμούν την επίδραση της αντιυπερτασικής θεραπείας στην αρτηριακή σκληρία και στην καρδιαγγειακή έκβαση σε αυτούς τους πληθυσμούς.

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Ταχύτητα Διάδοσης Σφυγμικού Κύματος

Παρά την ευρύτατη πεποίθηση πως τα νέα αντιυπερτασικά φάρμακα (Αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης, αναστολείς Μετατρεπτικού Ενζύμου αγγειοτενσίνης (α-MEA) και ανταγωνιστές α-σβεστίου) υπερέχουν των παλαιότερων (διουρητικά, β-αναστολείς) στην ελλάτωση της αρτηριακής σκληρίας, διαθέσιμα δεδομένα από μικρές, τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες δείχνουν πως δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές.⁵⁶⁻⁶⁷ Οι διαθέσιμες μελέτες έχουν τον περιορισμό ότι έχουν μικρό αριθμό συμμετεχόντων, και σχετικά μικρό χρόνο παρακολούθησης (λιγότερο από έτος).

Εφόσον δεν υπάρχει ηθικό πρόβλημα στην σύγκριση αντιυπερτασικών φαρμάκων μακροπρόθεσμα, μπορεί να διεξαχθούν σχετικές πολυκεντρικές μελέτες που να αποτιμούν την επίδραση διαφορετικών κατηγοριών φαρμάκων στην αρτηριακή σκληρία που να συμπεριλαμβάνουν μεγάλο αριθμό ασθενών και μάλιστα για μεγάλο χρονικό διάστημα (> 3-4 χρόνια). Πρέπει να σημειωθεί πως οι φαρμακευτικές εταιρίες είναι μάλλον απρόθυμες να στηρίξουν τέτοιες μελέτες. Συνεπώς, σε μεγάλους οργανισμούς, όπως το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (NIH) και η Ευρωπαϊκή Επιτροπή, σε επιστημονικές εταιρίες όπως η Ευρωπαϊκή και η Αμερικανική Εταιρία Υπέρτασης ή ακόμα και σε ανεξάρτητες ομάδες ειδικών να σχεδιάσουν, να οργανώσουν και να διεξάγουν τέτοιες μελέτες. Εκτός από τις προφανείς οικονομικές δυσκολίες στη χρηματοδότηση τέτοιας έρευνας, ένας ακόμα παράγοντας θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν: μόνο στο ένα τρίτο των ασθενών θα επιτευχθεί αποτελεσματικός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης με μονοθεραπεία, που θα δώσει ξεκάθαρα συμπεράσματα, ενώ η πλειονότητα απαιτεί συνδυασμό φαρμάκων, γεγονός που μειώνει τη σαφήνεια των αποτελεσμάτων.

Δείκτης ενίσχυσης

Ο δείκτης ενίσχυσης είναι ένας δείκτης του ανακλώμενου κύματος και συνεπώς του πρόσθετου φορτίου για την αριστερά κοιλία. Τα περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα μειώνουν το δείκτη ενίσχυσης και συνεπώς δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις διαφορετικές κατηγορίες,^{46,48,59,64,68-70} με την εξαίρεση των β-αποκλειστών. Οι β-αποκλειστές, όχι μόνο απέτυχαν να μειώσουν το δείκτη ενίσχυσης, αλλά αντίθετα οδήγησαν σε αυξημένες τιμές αυτού.^{64,65,69} Αυτό ίσως αποδίδεται στην επίδρασή τους στην καρδιακή συχνότητα. Είναι γνωστό, ότι η πειραματικά επαγόμενη ταχυκαρδία, μέσω κολπικής βηματοδότησης, σχετίζεται με μείωση στον δείκτη ανάκλασης: για κάθε 10 παλμούς/λεπτό αύξηση της καρδιακής συχνότητας, παρατηρείται πτώση 5% του δείκτη.⁷¹ Οπότε αναμένεται αύξησή του με τη χορήγηση β-αποκλειστών, οι οποίοι έχουν βραδυκαρδιακή δράση. Στην μελέτη CAFE παρατηρήθηκε ισχυρή και αντιστρεπτή συσχέτιση μεταξύ της καρδιακής συχνότητας και του δείκτη ενίσχυσης, και αυτό υποδεικνύει ότι η ανάκλαση κύματος αυξάνεται με την πτώση της καρδιακής συχνότητας.⁷² Βρέθηκε ότι η καρδιακή συχνότητα είναι ένας καθοριστικός παράγοντας του κεντρικού και περιφερικού εύρους πίεσης, και ότι η προσαρμογή στην καρδιακή συχνότητα μειώνει σημαντικά τη διαφορά στην κεντρική αρτηριακή πίεση ανάμεσα στις ομάδες που λάμβαναν ατενολόλη σε σχέση με την αμιλοδιπίνη στη μελέτη CAFE.

Παρ' όλα αυτά, η βραδυκαρδία από μόνη της δεν μπορεί να εξηγήσει το φαινόμενο με τους β-αποκλειστές, οπότε άλλοι μηχανισμοί προτείνονται, όπως είναι: α) οι β-αποκλειστές απέτυχαν να μειώσουν το λόγο διάμετρος αυλού/πάχος τοιχώματος στις αρτηρίες αντίστασης, που είναι οι κύρια πηγή ανάκλασης κύματος, και β) παρατηρείται καθυστέρηση στην κορυφή του προωθούμενου κύματος λόγω της επιμήκυνσης του χρόνου εξώθησης της αριστεράς κοιλίας. Συνεπώς, το ανακλώμενο κύμα αντιμετωπίζει υψηλότερες τιμές από το προωθούμενο κύμα, γεγονός που αυξάνει το δείκτη ενίσχυσης.

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση ανέφερε ότι οι α-MEA είναι υπέρτεροι από τις υπόλοιπες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων στη μείωση του δείκτη ενίσχυσης.⁷³ Αυτό όμως αποδίδεται μόνο στην υπεροχή τους έναντι των β-αποκλειστών, καθώς, όταν οι συγκρίσεις έγιναν χωριστά, δεν α-

ναφέρθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις υπόλοιπες κατηγορίες φαρμάκων, με την εξαίρεση πάντα των β-αποκλειστών.

Μελέτες που συγκρίνουν τους β-αποκλειστές με τους αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης δείχνουν την υπεροχή των δευτέρων έναντι των πρώτων στην κεντρική αιμοδυναμική και την ανάκλαση κύματος. Σε μια μελέτη 21 υπερτασικών ασθενών που δεν ελάμβαναν αγωγή, η ατενολόλη συγκρίθηκε για 6 εβδομάδες με την επροσαρτάνη. Βρέθηκε πως η ατενολόλη είχε μικρότερη επίδραση στην κεντρική συστολική πίεση σε σχέση με την επροσαρτάνη και αύξησε το δείκτη ενίσχυσης.⁷⁴ Σε μια μεγαλύτερη, μακροπρόθεσμη και τυχαιοποιημένη μελέτη 156 υπερτασικών ασθενών, η ιριπεσαρτάνη συγκρίθηκε με την ατενολόλη για 18 μήνες. Η θεραπεία με ατενολόλη σχετίστηκε με αύξηση στο δείκτη ανάκλασης και μείωση στην ενίσχυση του εύρους πίεσης, ενώ η ιριπεσαρτάνη έδειξε ευεργετικά αποτελέσματα στην ανάκλαση κύματος.⁷⁵

Η μειονεκτικότητα των β-αποκλειστών συγκρινόμενη με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών στο δείκτη ενίσχυσης και την κεντρική αιμοδυναμική φαίνεται να παραμένει και στη θεραπεία με συνδυασμό φαρμάκων. Μια μεγάλη, πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη (EXPLOR) με 494 υπερτασικούς ασθενείς συνέκρινε το συνδυασμό της αμιλοδιπίνης είτε με ατενολόλη είτε με βαλσαρτάνη για 24 εβδομάδες.⁷⁶ Και οι δύο συνδυασμοί ελάττωσαν την περιφερική αρτηριακή πίεση και την PWV στον ίδιο βαθμό. Όμως, η κεντρική αρτηριακή πίεση, ο δείκτης ενίσχυσης και ο προσαρμοσμένος στην καρδιακή συχνότητα δείκτης ενίσχυσης ήταν σημαντικά μειωμένοι με το συνδυασμό της βαλσαρτάνης σε σχέση με την ατενολόλη.

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΤΗΣ ΙΔΙΑΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑΣ

Δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι υπάρχουν διαφορές ανάμεσα σε φάρμακα της ίδιας κατηγορίας σχετικά με την επίδρασή τους στην PWV και το δείκτη ενίσχυσης. Η μόνη διαφορά είναι για άλλη μια φορά οι β-αποκλειστές. Φάνηκε ότι δεν αυξάνουν όλοι τον δείκτη ενίσχυσης.

Μια αναδρομική μελέτη 242 υπερτασικών ασθενών ανέδειξε ότι η ατενολόλη σχετίστηκε με υψηλότερη συστολική πίεση και ανάκλαση κύματος σε σχέση με τους αγγειοδιασταλτικούς β-αποκλει-

στές (νεπιβολόλη και καρβεδιλόλη) ή τους αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης, με ίδια αρτηριακή πίεση και αορτική σκληρία.⁷⁷

Σε μια μελέτη 43 παχύσαρκων υπερτασικών Αφροαμερικανών βρέθηκε ότι η θεραπεία με νεπιβολόλη για 8 εβδομάδες οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της αρτηριακής ευενδοτότητας, όπως μετράται από το δείκτη ενίσχυσης και το χρόνο για την ανάκλαση κύματος.⁷⁸

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη 40 υπερτασικών που δεν ελάμβαναν θεραπεία, η νεπιβολόλη συγκρίθηκε με την ατενολόλη για 4 εβδομάδες.⁷⁹ Και τα δύο φάρμακα μείωσαν την PWV στον ίδιο βαθμό. Παρ' όλα αυτά, μόνο η νεπιβολόλη μείωσε το δείκτη ενίσχυσης και αύξησε την ενίσχυση του εύρους πίεσης, γεγονός που δείχνει ευεργετικό ρόλο στις μικρές μυϊκές αρτηρίες, πιθανά λόγω της αυξημένης βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου.

Μια άλλη τυχαιοποιημένη, με εικονικό φάρμακο ελεγχόμενη, διασταυρούμενη μελέτη 16 πρωτοθεραπευόμενων ασθενών με μεμονωμένη συστολική υπέρταση συνέκρινε τη νεπιβολόλη με την ατενολόλη για 5 εβδομάδες.⁸⁰ Βρέθηκε ότι και τα δύο φάρμακα μείωσαν την περιφερική πίεση και την αορτική σκληρία στον ίδιο βαθμό. Όμως, η νεπιβολόλη υπερέιχε της ατενολόλης στη μείωση του αορτικού εύρους πίεσης και την αύξηση του δείκτη ενίσχυσης.

Η διλεβαλόλη (ισομερές της νεπιβολόλης) συγκρίθηκε με την ατενολόλη για 12 εβδομάδες σε μια διπλή τυφλή, διασταυρούμενη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 12 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση.⁸¹ Και τα δύο φάρμακα ήταν στον ίδιο βαθμό δραστικά στη μείωση της περιφερικής αρτηριακής πίεσης και της PWV. Όμως, ο δείκτης ενίσχυσης ήταν σημαντικά ελαττωμένος με την διλεβαλόλη.

Σε μια προοπτική, τυχαιοποιημένη ανοιχτή μελέτη 41 ασθενών, η καρβεδιλόλη συγκρίθηκε με την ατενολόλη για 4 εβδομάδες.⁸² Και τα δύο φάρμακα μείωσαν την περιφερική και την κεντρική συστολική πίεση στον ίδιο βαθμό. Όμως, ο δείκτης ενίσχυσης ήταν αυξημένος με την ατενολόλη και λίγο μειωμένος με την καρβεδιλόλη.

Από τις παραπάνω μελέτες, μπορεί να διατυπωθεί η υπόθεση ότι οι παραδοσιακοί β-αποκλειστές (όπως η ατενολόλη) δεν επιδρούν ευεργετικά στο δείκτη ενίσχυσης, σε αντίθεση με τους αγγειο-

διασταλτικούς β-αποκλειστές (π.χ. νεπιβολόλη, λαβηταλόλη, καρβεδιλόλη) που τον μειώνουν, όπως και οι υπόλοιπες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται από μια πρόσφατη μελέτη που συνέκρινε δυο παραδοσιακούς β-αποκλειστές όπως είναι η ατενολόλη και η βισοπρολόλη. Σε μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη με 209 υπερτασικούς συγκρίθηκαν η ατενολόλη και η βισοπρολόλη (ένας δεύτερης γενιάς β-αποκλειστής με μεγάλη β-1 εκλεκτικότητα) για 12 εβδομάδες.⁸³ Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο φάρμακα όσον αφορά την επίδραση στην κεντρική και περιφερική αρτηριακή πίεση, την PWV και το δείκτη ενίσχυσης.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Ολοένα περισσότερα δεδομένα γίνονται γνωστά σχετικά με την ικανότητα των αντιυπερτασικών φαρμάκων να μειώνουν την αρτηριακή σκληρία ακόμα και σε πολύ ηλικιωμένους, μετά από πολλά χρόνια υπέρτασης. Όμως, μια κριτική θεώρηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας εγείρει σημαντικά ερωτηματικά που θα πρέπει να απαντηθούν μελλοντικά, συμπεριλαμβανομένου των παρακάτω:

- Η ελάττωση της PWV εμφανίζεται σε όλους τους υπερτασικούς ή υπάρχουν καλοί και κακοί "απαντητές";
- Υπάρχουν προγνωστικοί παράγοντες της απάντησης;
- Επηρεάζουν η ηλικία, ο βαθμός και η διάρκεια της υπέρτασης, η βασική αρτηριακή πίεση και η PWV την "απάντηση" της σκληρίας στη θεραπεία;
- Ποιά επίδραση ασκούν η συννοσηρότητα και η συγχορηγούμενη φαρμακευτική θεραπεία;
- Ποιός είναι ο ορισμός και η κλινική σημασία της "απάντησης" της σκληρίας;
- Υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην "απάντηση" της σκληρίας και την αναστροφή της βλάβης άλλων οργάνων στόχων;
- Αποτελεί η μείωση της αρτηριακής πίεσης προαπαιτούμενο για τη μείωση της PWV;
- Η PWV μειώνεται αποκλειστικά λόγω της πτώσης της πίεσης του αίματος ή υπάρχουν και άλλοι παράγοντες πέραν αυτού;
- Υπάρχει διαφορά μεταξύ των αντιυπερτασικών στην "απόκριση της σκληρίας";
- Υπάρχουν διαφορές ανάμεσα σε φάρμακα της ίδιας κατηγορίας;
- Υπερέχει η εντατική θεραπεία έναντι της κλασικής;
- Είναι οι τυπικές δόσεις των αντιυπερτασικών φαρμάκων επαρκείς για τη μέγιστη πτώση της αρτηριακής σκληρίας; Ποιά είναι η επίδραση των χαμηλών δόσεων ή των υπερμεγίστων;
- Ποιά είναι η επίδραση διαφορετικών συνδυασμών αντιυπερτασικών φαρμάκων στη μείωση της σκληρίας;
- Είναι τα ευεργετικά πλεονεκτήματα ομοίως κατανομημένα στο αγγειακό δίκτυο ή υπάρχουν διαφορές;

Παρέχοντας απάντηση σε μερικά από τα ανωτέρω ερωτήματα ίσως βελτιωθεί σημαντικά η αντιμετώπιση της υπέρτασης και του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η αρτηριακή σκληρία και η κεντρική αιμοδυναμική αποτελούν ένα φλέγον θέμα και η έρευνα είναι εντατική. Τεχνολογικά επιτεύγματα θα βοηθήσουν σημαντικά στην κατανόηση του θέματος, που είναι μείζονος σημασίας από φυσιολογικής, παθοφυσιολογικής, φαρμακολογικής και θεραπευτικής άποψης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το ενδιαφέρον για την αρτηριακή σκληρία και την κεντρική αιμοδυναμική στην παθοφυσιολογία και την αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς υπέρτασης αυξάνεται σταθερά. Πολλά δεδομένα δείχνουν ότι η αορτική σκληρία είναι ένας ισχυρός και ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ολικής θνητότητας σε υπερτασικούς ασθενείς και άλλους, με την προγνωστική της αξία να εκτείνεται πέραν των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου. Ο ρόλος της κεντρικής αιμοδυναμικής και του δείκτη ενίσχυσης (δείκτης των ανακλώμενων κυμάτων) απαιτούν περαιτέρω έρευνα πριν εφαρμοστούν στην καθημερινή πράξη. Δεν υπάρχει αμφιβολία πως η αντιυπερτασική θεραπεία μειώνει σημαντικά την αρτηριακή σκληρία και την κεντρική αιμοδυναμική. Όμως, οι συμβατικοί β-αποκλειστές φαίνονται λιγότερο ευεργετικοί σ' αυτές τις παραμέτρους απ' ότι οι υπόλοιπες κατηγορίες, ενώ οι νεότεροι αγγειοδιασταλτικοί β-αποκλειστές μάλλον δεν εμφανίζουν αυτό το μειονέκτημα.

SUMMARY

Gkiourtzis T, Dimakopoulou A, Avranas K, Imprialos K, Kadiltzoglou P, Petidis K, Doumas M. The effect of antihypertensive drugs on arterial stiffness and central hemodynamics. *Arterial Hypertension* 2013; 22: 193-203.

Arterial stiffness and central hemodynamics are an alluring subject among the hypertensive community today. The predictive value of aortic stiffness extends beyond traditional risk factors, being a strong and independent predictor of cardiovascular events and all-cause mortality in hypertensive patients. The role of central hemodynamics and augmentation index (a marker of reflected waves), remains less established and requires further investigation. Antihypertensive therapy results in significant reduction of pulse wave velocity and central hemodynamics, according to accumulating evidence, contrary to beta-blockers, who seem to be the only exception with significant within-class differences. With the exception of the newer vasodilating beta-blockers, the conventional beta-blockers, although equally effective in reducing pulse wave velocity, seem to be less beneficial on central hemodynamics and augmentation index than the other antihypertensive drug categories. In conclusion, aortic stiffness is the next "cutting point" in the management of essential hypertension, while central hemodynamics and augmentation index need further evaluation.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.* 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357.
2. *Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, et al.* Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circ J* 2005; 69: 259-264.
3. *Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al.* Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664-670.
4. *Anderson SG, Sanders TA, Cruickshank JK.* Plasma fatty acid composition as a predictor of arterial stiffness and mortality. *Hypertension* 2009; 53: 839-845.
5. *Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al.* Arterial stiffness and cardiovascular events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121: 505-511.
6. *Wang KL, Cheng HM, Sung SH, et al.* Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities: a community-based study. *Hypertension* 2010; 55: 799-805.
7. *Meaume S, Benetos A, Henry OF, et al.* Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects 70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 2046-2050.
8. *Mattace-Raso FU, Vander Cammen TJ, Hofman A, et al.* Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657-663.
9. *Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, et al.* Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005; 111: 3384-3390.
10. *Dermellis J, Panaretou M.* Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension* 2005; 45: 426-431.
11. *Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al.* Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106: 2085-2090.
12. *Mansour AS, Yannoutsos A, Majahalme N, et al.* Aortic stiffness and cardiovascular risk in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2013; 31: 1584-1592.
13. *Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-1241.
14. *Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10-15.
15. *Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203-1206.
16. *Terai M, Ohishi M, Ito N, et al.* Comparison of arterial functional evaluations as a predictor of cardiovascular events in hypertensive patients: the Non-Invasive Atherosclerotic Evaluation in Hypertension (NOAH) Study. *Hypertens Res* 2008; 31: 1135-1145.
17. *Shoji T, Emoto M, Shinohara K, et al.* Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 21217-2124.
18. *Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al.* Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-2439.
19. *Zoungas S, Cameron JD, Kerr PG, et al.* Association of carotid intima-medial thickness and indices of arterial stiffness with cardiovascular disease outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 622-630.
20. *Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM.* Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005; 45: 592-596.
21. *Karras A, Haymann JP, Bozec E, et al.* Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Hypertension* 2012; 60: 1451-1457.

22. Gasecki D, Rojek A, Kwarciany M, et al. Aortic stiffness predicts functional outcome in patients after ischemic stroke. *Stroke* 2012; 43: 543-544.
23. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318-1327.
24. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10-15.
25. Seherstedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010; 31: 883-891.
26. Seherstedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham, and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens* 2012; 30: 1928-1936.
27. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10-15.
28. Mattace-Raso FU, Vander Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657-663.
29. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121: 505-511.
30. Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, et al. Central but not branchial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2432-2439.
31. Roman MJ, Devereux RB, Kijer JR, et al. Central blood pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does branchial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50: 197-203.
32. Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA, et al. Branchial blood pressure but not carotid arterial wave forms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives. *Hypertension* 2006; 47: 785-790.
33. London GM, Blacher J, Pannier B, et al. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001; 38: 434-438.
34. Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 735-738.
35. Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P, et al. Arterial wave reflections and mortality in hemodialysis patients – only relevant in elderly, cardiovascular compromised? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2859-2866.
36. Lu TM, Hsu NW, Chen YH, et al. Pulsatility of ascending aorta and restenosis after coronary angioplasty in patients >60 years of age with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001; 88: 964-968.
37. Ueda H, Hayashi T, Tsumura K, et al. The timing of the reflected wave in the ascending aortic pressure predicts restenosis after coronary stent placement. *Hypertens Res* 2004; 27: 535-540.
38. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension* 2005; 45: 980-985.
39. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 2657-2663.
40. Jankowski P, Kawecka-Jaczc K, Czarnecka D, et al. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension* 2008; 51: 848-855.
41. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central hemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31: 1865-1871.
42. Davies JE, Malaweera A, Lacy PS, et al. Wave pressure is higher in atenolol treated individuals and independently predicts cardiovascular events in the CAFÉ substudy of ASCOT. *J Am Coll Cardiol* 2011; S173.
43. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987-992.
44. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multi-centre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
45. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-1225.
46. Yu WC, Lin YP, Lin IF, et al. Effect of ramipril on left ventricular mass in normotensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 478-484.
47. Ahimastos AA, Aggarwal A, D'Orsa KM, et al. Effect of perindopril on large artery stiffness and aortic root diameter in patients with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1539-1547.
48. Rahman S, Ismail AA, Ismail SB, et al. Effect of rosiglitazone/ramipril on preclinical vasculopathy in newly diagnosed, untreated diabetes and IGT patients: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 73-741.
49. Mitchell GF, Dunlap ME, Warnica W, et al. Long-term trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensin-

- converting enzyme inhibition hemodynamic study. *Hypertension* 2007; 49: 1271-1277.
50. *Ahimastos AA, Dart AM, Lawler A, et al.* Reduced arterial stiffness may contribute to angiotensin-converting enzyme inhibitor induced improvements in walking time in peripheral arterial disease patients. *J Hypertens* 2008; 26: 1037-1042.
 51. *Benetos A, Gautier S, Lafleche A, et al.* Blockade of angiotensin II type 1 receptors: effect on carotid and radial artery structure and function in hypertensive humans. *J Vasc Res* 2000; 37: 8-15.
 52. *Benetos A, Cambien F, Gautier S, et al.* Influence of the angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism on the effects of perindopril and nitrendipine on arterial stiffness in hypertensive individuals. *Hypertension* 1996; 28: 1081-1084.
 53. *Pannier BM, Lafleche AB, Girerd XJ, et al.* Arterial stiffness and wave reflections following acute calcium blockade in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 168-176.
 54. *Topouchian J, Brisac AM, Pannier B, et al.* Assessment of the acute arterial effects of converting enzyme inhibition in essential hypertension: a double-blind, comparative and crossover study. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 181-187.
 55. *Asmar RG, Benetos A, Darne BM, et al.* Converting enzyme inhibition; dissociation between antihypertensive and arterial effects. *J Hum Hypertens* 1992; 6: 381-385.
 56. *Benetos A, Lafleche A, Asmar R, et al.* Arterial stiffness, hydrochlorothiazide and converting enzyme inhibition in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 77-82.
 57. *Asmar RG, Benetos A, Chaouche-Teyara K, et al.* Comparison of effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and pulse wave velocity in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 72: 794-798.
 58. *Lafleche A, Gautier S, Topouchian J, et al.* Differential responses of the heart and vasculature to chronic blood pressure reduction in essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 96-105.
 59. *Mahmud A, Feely J.* Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonist is comparable with and additive to ACE inhibition. *Am J Hypertens* 2002; 15: 321-325.
 60. *Rajzer M, Klocek M, Kawecka-Jaszcz K.* Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 439-444.
 61. *Rehman A, Ismail SB, Naing L, et al.* Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonism and converting enzyme inhibition. A comparative study among Malay hypertensive subjects with a known genetic profile. *Am J Hypertens* 2007; 20: 184-189.
 62. *Ali K, Rajkumar C, Fantin F, et al.* Irbesartan improves arterial compliance more than lisinopril. *Vasc Health Risc Manage* 2009; 5: 587-592.
 63. *London GM, Pannier B, Guerin AP, et al.* Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE-inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786-2796.
 64. *Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, et al.* Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 409-413.
 65. *Pannier BM, Guerin AP, Marchais SJ, et al.* Different aortic reflection wave responses following long-term angiotensin-converting enzyme inhibition and beta-blocker in essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 1074-1077.
 66. *Breithaupt-Grogler K, Leschinger M, Belz GG, et al.* Influence of antihypertensive therapy with cilazapril and hydrochlorothiazide on the stiffness of the aorta. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10: 49-57.
 67. *Kostka-Jeziorny K, Uruski P, Tykarski A.* Effect of allopurinol on blood pressure and aortic compliance in hypertensive patients. *Blood Press* 2011; 20: 104-110.
 68. *Ahimastos AA, Natoli AK, Lawler A, et al.* Ramipril reduces large-artery stiffness in peripheral arterial disease and promotes elastogenic remodeling in cell culture. *Hypertension* 2005; 45: 1194-1199.
 69. *Deary AJ, Schumann AL, Murfet H, et al.* Influence of drugs and gender on the arterial pulse wave and natriuretic peptide secretion in untreated patients with essential hypertension. *Clin Sci* 2002; 103: 493-499.
 70. *Dart AM, Reid CM, McGrath B.* Effects of ACE inhibitor therapy on derived central arterial waveforms in hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 804-810.
 71. *Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, et al.* Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2002; 15: 24-30.
 72. *Williams B, Lacy PS.* Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFÉ (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFÉ-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 705-713.
 73. *Shahin Y, Khan JA, Chetter I.* Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012; 221: 18-33.
 74. *Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, et al.* Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006; 19: 214-219.
 75. *Schneider MP, Delles C, Kingbeil AU, et al.* Effect of angiotensin receptor blockade on central hemodynamics in essential hypertension: results of a randomized trial. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008; 9: 49-56.
 76. *Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, et al.* Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010; 55: 1314-1322.

77. Polonia J, Barbosa L, Silva JA, Bertoquini S. Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with b-blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blockers. *Blood Press Monit* 2010; 15: 235-239.
78. Merchant N, Searles CD, Pandian A, et al. Nebivolol in high-risk, obese African-Americans with Stage 1 hypertension: effects on blood pressure, vascular compliance, and endothelial function. *J Clin Hypertens* 2009; 11: 720-725.
79. Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am J Hypertens* 2008; 21: 663-667.
80. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008; 26: 351-356.
81. Kelly R, daley J, Avolio A, O'Rourke M. Arterial dilation and reduced wave reflection. Benefit of dilevalol in hypertension. *Hypertension* 1989; 14: 14-21.
82. Shah NK, Smith SM, Nichols WW, et al. Carvedilol reduces aortic wave reflection and improves left ventricular/vascular coupling: a comparison with atenolol (CENTRAL study). *J Clin Hypertens* 2011; 13: 917-924.
83. Park S, Rhee MY, Lee SY, et al. A prospective, randomized, open-label, active-controlled, clinical trial to assess central hemodynamic effects of bisoprolol and atenolol in hypertensive patients. *J Hypertens* 2013; 31: 813-819.