




Κεντρικές αρτηριακές πιέσεις: παθοφυσιολογία, μέθοδοι αξιολόγησης, κλινική χρησιμότητα και μελλοντικές προοπτικές

A.A. Αργύρης¹
Δ.Α. Βραχάτης²
Ε. Νασοθύμιου¹
Θ.Γ. Παπαϊωάννου²
Α.Δ. Πρωτογέρου¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή πίεση (ΑΠ), όπως αυτή μετράται στο επίπεδο της βραχιόνιας αρτηρίας με χρήση περιχειρίδας, αποτελεί έναν καθιερωμένο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου. Είναι γνωστό όμως ότι η ΑΠ μεταβάλλεται κατά μήκος του αρτηριακού δικτύου, έτσι ώστε η ΑΠ στο επίπεδο της αορτής (κεντρική ΑΠ) είναι χαμηλότερη από την αντίστοιχη βραχιόνια. Αυτό το φαινόμενο οφείλεται κατά κύριο λόγο στην ύπαρξη ανακλώμενων κυμάτων πίεσης, και παρουσιάζει υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων αλλά και στο ίδιο άτομο. Η κεντρική πίεση από παθοφυσιολογικής άποψης σχετίζεται πιο στενά με τη λειτουργία και αιμάτωση οργάνων-στόχων όπως η καρδιά, οι νεφροί και ο εγκέφαλος. Πλέον είναι διαθέσιμες νεότερες τεχνικές μη επεμβατικής αξιολόγησης της κεντρικής πίεσης, τόσο στο ιατρείο όσο και εκτός ιατρείου με τη μορφή περιπατητικής καταγραφής. Επιπλέον, τα αντι-υπερτασικά φάρμακα φαίνεται πως επιδρούν με διαφορετικό τρόπο στην κεντρική και τη βραχιόνια πίεση. Υπάρχουν δε αυξανόμενες ενδείξεις ότι η κεντρική πίεση σχετίζεται καλύτερα με βλάβες οργάνων-στόχων αλλά και ότι αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη για μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια. Η παρούσα ανασκόπηση αποσκοπεί στην παρουσίαση της (παθο)φυσιολογίας και των τεχνικών εκτίμησης της κεντρικής πίεσης καθώς και των υπάρχοντων δεδομένων σχετικά με τη χρησιμότητα και πιθανή υπεροχή της έναντι της βραχιόνιας πίεσης.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Κεντρικές πιέσεις, αορτικές πιέσεις, ανακλώμενα κύματα πίεσης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους, τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα παγκοσμίως¹. Υπολογίζεται ότι το 27-38% του ελληνικού πληθυσμού έχει αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), ενώ στους ηλικιωμένους το ποσοστό πλησιάζει το 50-70%²⁻⁴. Οι υπάρχουσες στρατηγικές μείωσης της ΑΠ, οι οποίες βασίζονται σε μετρήσεις της βραχιόνιας ΑΠ στο ιατρείο καθώς και

εκτός ιατρείου, έχουν επιτύχει σημαντικά αποτελέσματα στη μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας¹. Παρά την αντιυπερτασική θεραπεία, ένας σημαντικός υπολειπόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος παραμένει⁵, κάτι που υποδεικνύει την ανάγκη ανάδειξης αποτελεσματικότερων στρατηγικών αντιμετώπισης της ΑΥ. Μελέτες σε πληθυσμούς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν δείξει ότι η επιθετική μείωση της βραχιόνιας ΑΠ δεν οδήγησε σε βελτίωση της επιβίωσης⁶, ή μπορεί ακόμα και να προκάλεσε δυσμενείς επιπτώσεις λόγω του

¹ Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης και Έρευνας, Τμήμα Παθοφυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
² Μονάδα Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, Α' Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

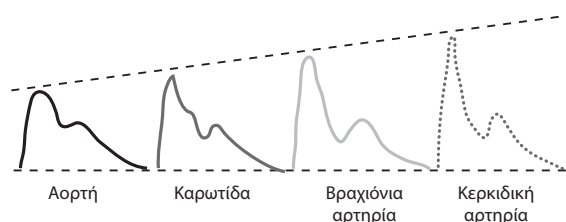
✉ **Αλληλογραφία:** Αθανάσιος Δ. Πρωτογέρου, Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης και Έρευνας, Τμήμα Παθοφυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Μικράς Ασίας 75, Κτίριο 16, 3ος όροφος, 11527 Αθήνα • Τηλ.: 210-7462533
E-mail: aprotog@med.uoa.gr

φαινομένου της καμπύλης J^{1,7}. Η πρόσφατη μελέτη SPRINT, από την άλλη, υποδεικνύει πως η επιθετικότερη αντιμετώπιση της ΑΥ οδήγησε σε βελτίωση της πρόγνωσης και μείωση της συνολικής και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (χωρίς όμως σακχαρώδη διαβήτη)⁸. Συνεπώς, απαιτείται περαιτέρω εξατομίκευση των στρατηγικών μείωσης της ΑΠ, ιδίως σε ειδικούς πληθυσμούς, όπως είναι οι διαβητικοί και τα άτομα (νέοι ή ηλικιωμένοι) με μεμονωμένη συστολική υπέρταση^{1,7,9}. Ύψιστης σημασίας για την επίτευξη αυτού του στόχου είναι η δημιουργία εργαλείων μεγαλύτερης ακρίβειας για την αξιολόγηση του σχετιζόμενου με την ΑΠ καρδιαγγειακού κινδύνου.

ΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ (ΠΑΘΟ)ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η χρήση της βραχιόνιας ΑΠ παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος στην αξιολόγηση και παρακολούθηση της ΑΥ, κυρίως λόγω της ευκολίας μέτρησής της καθώς και της μεγάλης ποικιλίας και διαθεσιμότητας συσκευών για κλινική χρήση. Παρ' όλα αυτά είναι γνωστό εδώ και περισσότερο από μισό αιώνα ότι η βραχιόνια ΑΠ δεν αντανακλά με ακρίβεια την κεντρική ΑΠ¹⁰, δηλαδή την πίεση στο επίπεδο της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων (ιδανικά στο επίπεδο της αορτικής ρίζας). Συγκεκριμένα, η βραχιόνια συστολική ΑΠ εμφανίζει υψηλότερες τιμές από την αντίστοιχη αορτική, ενώ διαστολική και η μέση ΑΠ παραμένουν ουσιαστικά αμετάβλητες σε όλο το μήκος του αρτηριακού δικτύου. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται ενίσχυση της ΑΠ (blood pressure amplification) μεταξύ των κεντρικών και περιφερικών αρτηριών, και συμβατικά ορίζεται ως ο λόγος της περιφερικής προς την κεντρική ΑΠ¹¹. Η ενίσχυση αυτή είναι ένα αδιαμφισβήτητο φυσιολογικό φαινόμενο, το οποίο περιγράφηκε αρχικά σε επεμβατικές μελέτες, και απορρέει από το γεγονός ότι η ΑΠ είναι ένα περιοδικά ταλαντευόμενο κύμα (σφυγμικό κύμα), το οποίο ταξιδεύει από την καρδιά και τις μεγάλες-ελαστικές αρτηρίες προς τις στενότερες, περιφερικές, μυϊκού τύπου αρτηρίες, αλλά και αντανακλάται προς τα πίσω σε πολλαπλά σημεία του αρτηριακού δικτύου, Σχήμα 1¹².

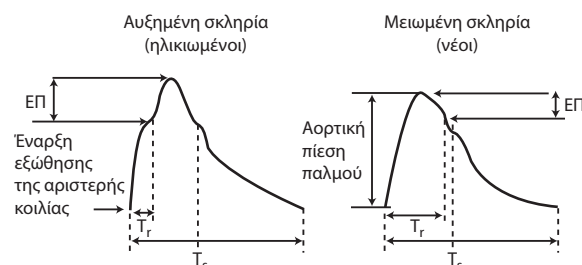
Οι ανακλάσεις του περιφερικά κινούμενου σφυγμικού κύματος συμβαίνουν λόγω αλλαγών ή μεταβολών στις αγγειακές ιδιότητες (π.χ. αρτηριακή σκληρία, αγγειοκινητικός τόνος) ή στην αρχιτεκτονική των αγγείων (π.χ. διακλαδώσεις, ασβεστοώσεις)¹³. Έχουν προταθεί ποικίλα πρότυπα κεντρικών κυματομορφών πίεσης, εξαρτώμενα κυρίως από τον συγχρονισμό της σύζευξης του περι-



Σχήμα 1. Ενίσχυση της κυματομορφής πίεσης από το επίπεδο της αορτής προς την κερκιδική αρτηρία.

φερικά εξωθούμενου και του ανακλώμενου κύματος – νωρίς κατά τη διάρκεια της συστολικής φάσης ή πιο αργά κατά τη διάρκεια της διαστολικής¹⁴. Συγκεκριμένα, σε νεαρά και υγιή άτομα με ελαστικές αρτηρίες το ανακλώμενο κύμα φτάνει στην αορτή κατά τη διαστολική φάση, ενισχύοντας έτσι τη στεφανιαία αιμάτωση. Αντίθετα σε ηλικιωμένα άτομα με σκληρά αγγεία το ανακλώμενο κύμα προσεγγίζει ταχύτερα την καρδιά, συνέχεται με το εξωθούμενο κύμα κατά τη συστολική φάση ενισχύοντάς το και αυξάνοντας την κεντρική συστολική ΑΠ, μειώνοντας ταυτόχρονα την ενίσχυση της ΑΠ, Σχήμα 2.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο βαθμός της ενίσχυσης της ΑΠ – τόσο μεταξύ ατόμων όσο και στο ίδιο άτομο – δεν είναι σταθερός και εξαρτάται από πληθώρα παραγόντων, όπως η ηλικία, το φύλο, το ύψος, η καρδιακή συχνότητα καθώς και η λήψη αγγειοδραστικών ουσιών¹¹, επομένως η κεντρική ΑΠ δεν μπορεί να προβλεφθεί με ακρίβεια βάσει της αντίστοιχης βραχιόνιας, αλλά πρέπει κάθε φορά να υπολογισθεί.



Σχήμα 2. Τυπικές κυματομορφές πίεσης σε άτομα με υψηλή και χαμηλή αρτηριακή σκληρία. Tr: χρόνος άφιξης του ανακλώμενου κύματος στην αορτή, Ts: τέλος συστολικής φάσης, ΕΠ: ο βαθμός ενίσχυσης της αορτικής συστολικής πίεσης λόγω επιστροφής του ανακλώμενου κύματος.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Οι κεντρικές πιέσεις μπορούν να μετρηθούν απευθείας με επεμβατικό τρόπο μέσω χρήσης καθετήρων πληρούμενων με υγρό (fluid filled catheters) ή μέσω μορφομετατροπένων πίεσης υψηλής ευκρίνειας (high fidelity catheter micro-tip pressure transducers), οι οποίοι αποτελούν και την “gold standard” τεχνική από πλευράς πιστότητας. Μπορούν όμως να πραγματοποιηθούν μόνο στο αιμοδυναμικό εργαστήριο, είναι εξ ορισμού επεμβατικές τεχνικές, με υψηλό κόστος, εξαρτώμενες σε μεγάλο βαθμό από τον χειριστή, ενώ πάντα υπάρχει ο κίνδυνος πιθανών επιπλοκών. Επομένως δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μεγάλης κλίμακας επιδημιολογικές μελέτες ούτε και στην καθημερινή κλινική πράξη.

Στον αντίποδα, οι διαθέσιμες μη επεμβατικές τεχνικές εκτίμησης των κεντρικών πιέσεων επιτρέπουν την ευρύτερη εφαρμογή τους στην έρευνα και στην κλινική πράξη, ενώ μπορούν να πραγματοποιηθούν τόσο σε στατικές συνθήκες στο ιατρείο όσο και εκτός ιατρείου με τη μορφή της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων απαιτούνται 3 βήματα: 1) η καταγραφή μιας περιφερικής κυματομορφής πίεσης, 2) η βαθμονόμηση αυτής της κυματομορφής με την περιφερική ΑΠ, 3) ο μετασχηματισμός της περιφερικής κυματομορφής σε κεντρική κυματομορφή πίεσης¹⁵.

Τονομετρία

Η τονομετρία (applanation tonometry) αποτελεί την ευρύτερα χρησιμοποιούμενη τεχνική αξιολόγησης της κεντρικής ΑΠ. Η εφαρμογή της μεθόδου διεξάγεται σε επιφανειακές αρτηρίες (π.χ. κερκιδική ή καρωτίδα) με χρήση του τονόμετρου^{16,17}, ενός οργάνου (συνήθως σε μορφή στυλό) το οποίο φέρει αισθητήρες υψηλής ευκρίνειας στο άκρο του για την καταγραφή του σφυγμικού κύματος, μετατρέποντας τις μηχανικές δυνάμεις σε ηλεκτρικό σήμα. Το συνηθέστερο σημείο πρόσβασης αποτελεί η κερκιδική αρτηρία, καθώς είναι εύκολα προσβάσιμη και συμπίεσιμη, αφού υπέρκειται οστέινων δομών. Συγκριτικά, η τονομετρία της καρωτίδας παρουσιάζει ορισμένα μειονεκτήματα καθώς απαιτεί μεγαλύτερη δεξιότητα εκ μέρους του χειριστή, εφόσον η αρτηρία βρίσκεται βαθύτερα, είναι σχετικά κινητή και δυσκολότερο να συμπίεστεί, ενώ η παραγωγή επαναλήψιμων καταγραφών είναι δυσχερέστερη. Επιπλέον, η κίνηση παρακεί-

μενων δομών δημιουργεί artifacts κατά την αναπνοή, και η πιθανή πίεση των καρωτιδικών κόλπων μπορεί να διεγείρει τους τασεοϋποδοχείς, ενώ ο κίνδυνος αποκόλλησης καρωτιδικών πλακών δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς, παρότι αποτελεί ένα μάλλον θεωρητικό ενδεχόμενο.

Αφού, λοιπόν, καταγραφεί η περιφερική κυματομορφή πίεσης, ακολούθως αυτή βαθμονομείται με χρήση της βραχιόνιας ΑΠ –μπορεί να χρησιμοποιηθεί η συστολική και διαστολική ΑΠ είτε η μέση και διαστολική ΑΠ. Στην πρώτη περίπτωση η βαθμονόμηση μπορεί να εφαρμοστεί μόνο για την τονομετρία της κερκιδικής αρτηρίας, έχοντας πάντα στο μυαλό μας τα όποια σφάλματα εισάγονται λόγω του φαινομένου ενίσχυσης της ΑΠ μεταξύ βραχιόνιας και κερκιδικής αρτηρίας^{18,19}. Στη δεύτερη περίπτωση η βαθμονόμηση μπορεί να εφαρμοστεί τόσο στην τονομετρία της κερκιδικής όσο και της καρωτίδας²⁰, λαμβάνοντας υπόψη ότι η μέση και η διαστολική ΑΠ παραμένουν πρακτικά αμετάβλητες σε όλο το μήκος του αρτηριακού δικτύου. Λόγω ανατομικής γειννίας της καρωτίδας με την αορτή, οι καρωτιδικές κυματομορφές πίεσης θεωρείται ότι αντανakλούν τις αντίστοιχες αορτικές κυματομορφές· θα πρέπει εδώ όμως να τονιστεί η έλλειψη επαρκών δεδομένων σύγκρισης καρωτιδικών και αορτικών πιέσεων²¹.

Ακολούθως, για την περίπτωση της κερκιδικής τονομετρίας απαιτείται η εφαρμογή γενικευμένων συναρτήσεων μετασχηματισμού (generalized transfer functions), οι οποίες αποτελούν μαθηματικά μοντέλα/αλγόριθμους που έχουν αναπτυχθεί για τη μετατροπή των περιφερικών κυματομορφών στις αντίστοιχες αορτικές κυματομορφές πίεσης^{15,22-25}. Το πλέον γνωστό και ευρύτερα χρησιμοποιούμενο σύστημα που ακολουθεί τις προαναφερθείσες τεχνολογίες και αποτελεί την gold standard τεχνική μη επεμβατικής αξιολόγησης κεντρικών πιέσεων αποτελεί το Sphygmocor (Atcor, Sydney, Australia). Η προαναφερθείσα συσκευή έχει δοκιμαστεί σε επεμβατικές μελέτες με χρήση ενδαρτηριακών μετρήσεων^{22-24,26,27}, παραμένει ακόμα όμως υπό διερεύνηση η ακρίβεια των μετρήσεων, όταν στη βαθμονόμηση των κυματομορφών χρησιμοποιούνται μη επεμβατικές μετρήσεις περιφερικής ΑΠ²⁸⁻³⁰.

Πρόσφατα έχουν αναπτυχθεί αυτοματοποιημένες συσκευές με προσαρμοσμένο τονόμετρο σε συσκευή που περιβάλλει τον καρπό, η οποία είναι απαλλαγμένη από την ανάγκη ύπαρξης εκπαιδευμένου χειριστή για την καταγραφή της περιφερικής κυματομορφής πίεσης³¹⁻³⁴. Με χρήση παρόμοιας

τεχνολογίας έχουν αναπτυχθεί συσκευές με δυνατότητα 24ωρης, περιπατητικής καταγραφής της κεντρικής ΑΠ^{35,36}.

Ταλαντωσιμετρική μέθοδος

Τα τελευταία χρόνια εφαρμόζεται μια νέα τεχνική εκτίμησης της κεντρικής ΑΠ βασισμένη στην κλασική ταλαντωσιμετρική καταγραφή της ΑΠ στη βραχιόνια αρτηρία με χρήση περιχειρίδας. Μετά τη συμβατική μέτρηση της βραχιόνιας ΑΠ, γίνεται καταγραφή της βραχιόνιας κυματομορφής πίεσης. Ακολούθως, με εφαρμογή ειδικών αλγόριθμων μετασηματίζεται η περιφερική σε κεντρική κυματομορφή πίεσης, η οποία στη συνέχεια βαθμονομείται με χρήση της περιφερικής ΑΠ (συστολική και διαστολική ΑΠ ή μέση και διαστολική ΑΠ) και έτσι προκύπτει η κεντρική ΑΠ. Αυτή τη στιγμή κυκλοφορούν στο εμπόριο αρκετές συσκευές που ενσωματώνουν την ανωτέρω τεχνολογία, για χρήση τόσο σε επίπεδο ιατρείου όσο και για 24ωρη, περιπατητική καταγραφή³⁷⁻⁴⁶.

Η μεθοδολογία αυτή δεν απαιτεί την ύπαρξη εκπαιδευμένου χειριστή, καθώς οι κλινικοί ιατροί είναι ήδη εξοικειωμένοι με την ταλαντωσιμετρική μέθοδο, μπορεί να πραγματοποιηθεί εύκολα και γρήγορα, παρέχοντας ταυτόχρονα τόσο τη βραχιόνια όσο και την κεντρική ΑΠ του ασθενούς, ενώ καθίσταται ευχερέστερη η εφαρμογή της σε επιδημιολογικές μελέτες στον γενικό πληθυσμό⁴⁷. Είναι πολύ σημαντικό να τονισθεί ότι οι προαναφερθείσες συσκευές ενσωματώνουν η καθεμιά διαφορετικό αλγόριθμο μετατροπής της περιφερικής σε κεντρική κυματομορφή πίεσης, ενώ και η καταγραφή αυτής μέσω της περιχειρίδας πραγματοποιείται σε διαφορετικό επίπεδο βραχιόνιας ΑΠ (στο επίπεδο της διαστολικής πίεσης, σε υπερσυστολικό είτε σε υποδιαστολικό επίπεδο). Παρότι η πλειοψηφία αυτών διαθέτει μελέτες πιστοποίησης με την gold standard συσκευή Sphygmocor^{37,38,40,41,43, 46,48,49} καθώς και λίγες μελέτες σύγκρισης με επεμβατικές -ενδοαρτηρικές^{43-45,50,51} μετρήσεις, όσο και -λιγότερες- μελέτες επαναληψιμότητας^{42,52}, δεν θα πρέπει να θεωρούνται ως συγκρίσιμες τεχνικές εκτίμησης της κεντρικής ΑΠ. Ένα άλλο ζήτημα που προκύπτει είναι η ιδανική μέθοδος βαθμονόμησης της κυματομορφής πίεσης καθώς και η ανάγκη εφαρμογής ενός επίσημου πρωτοκόλλου πιστοποίησης των συσκευών μη επεμβατικής αξιολόγησης της κεντρικής ΑΠ στο ιατρείο όσο και σε 24ωρη καταγραφή^{15,53-58}.

Λοιπές τεχνικές

Η υπερηχογραφική καταγραφή της μεταβολής της αρτηριακής διαμέτρου (echo-tracking) έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση των κυματομορφών της ΑΠ, κυρίως στο επίπεδο της κοινής καρωτίδας⁵⁹. Η τεχνική αυτή εφαρμόζεται για την καταγραφή της εσωτερικής διαμέτρου μίας αρτηρίας με τη χρήση ειδικής συσκευής υψηλής ευκρίνειας, συνοδευόμενης από σύστημα Doppler, ο ηχοβολέας του οποίου τοποθετείται κάθετα στον επιμήκη άξονα της αρτηρίας. Ακολούθως καταγράφονται και αναλύονται τα προσλαμβανόμενα κύματα από το πρόσθιο και οπίσθιο τοίχωμα της υπό εξέταση αρτηρίας. Κύριοι περιορισμοί της μεθόδου αποτελούν η ανάγκη ύπαρξης εκπαιδευμένου χειριστή, καθώς και η παραδοχή ότι η μεταβολή της ενδοαρτηριακής ΑΠ είναι ανάλογη της αρτηριακής διάτασης⁶⁰.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΑΠ

Ενώ είναι σαφής η συσχέτιση της κεντρικής ΑΠ με βλάβες οργάνων-στόχων, καθώς και με τα καρδιαγγειακά επεισόδια, μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχαν τιμές αναφοράς ή φυσιολογικές τιμές. Τέτοιες τιμές θα μπορούσαν να παρέχουν περαιτέρω δεδομένα για την πληρέστερη αξιολόγηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου ενός ασθενούς, πέραν της κλασικής βραχιόνιας ΑΠ ή της ταχύτητας σφυγμικού κύματος. Επιπλέον θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν σε κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των αντιυπερτασικών φαρμάκων και την επίδρασή τους στις κεντρικές ΑΠ.

Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τιμές αναφοράς για τις κεντρικές ΑΠ μέσα από έναν πληθυσμό 45.436 υγιών ατόμων, χωρίς γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, και σταθμισμένων ανά ηλικία, φύλο και βραχιόνια ΑΠ⁶¹. Όλες οι μετρήσεις έγιναν με χρήση ποικίλων πιστοποιημένων συσκευών μη επεμβατικής καταγραφής της κεντρικής ΑΠ και περιελάμβαναν πληθυσμούς με ευρεία γεωγραφική κατανομή. Παράλληλα, είναι διαθέσιμες τιμές αναφοράς με τη μορφή εκατοστημορίων για την κεντρική ΑΠ σε παιδιά και εφήβους, με χρήση ταλαντωσιμετρικής συσκευής⁶².

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΑΠ

Ηλικία και φύλο

Η «φυσιολογική αγγειακή γήρανση» αποτελεί έναν βασικό ρυθμιστικό παράγοντα σκλήρυνσης των με-

γάλων αρτηριών και αύξησης των ανακλώμενων κυμάτων πίεσης, χωρίς όμως αυτό το φαινόμενο να ακολουθεί ένα καθαρά γραμμικό πρότυπο, εμφανίζοντας ένα πλατό στην ηλικία των 50-60 ετών^{63,64}. Από την άλλη, η κεντρική ΑΠ φαίνεται ότι αυξάνεται γραμμικά με την ηλικία και μάλιστα με διαφορετικό τρόπο συγκριτικά με την περιφερική ΑΠ, συντελώντας έτσι σε μείωση της ενίσχυσης της ΑΠ με την πάροδο του χρόνου^{11,63,65}. Μία ιδιαίτερη οντότητα αποτελεί η μεμονωμένη συστολική υπέρταση σε νεαρά άτομα⁶⁶⁻⁶⁸. Πρόκειται για κατά τα άλλα υγιείς εφήβους ή νεαρούς ενήλικες με φυσιολογική κεντρική ΑΠ, παρά την αυξημένη βραχιόνια ΑΠ. Σε αυτούς, η ενίσχυση της ΑΠ είναι υψηλότερη, με χαμηλότερες τιμές ανακλώμενων κυμάτων πίεσης συγκριτικά με νορμοτασικά άτομα ίδιας ηλικίας⁶⁹. Παραμένει ερώτημα το κατά πόσον αυτά τα άτομα θα πρέπει να λάβουν αντιυπερτασική θεραπεία (πέρα από τροποποιήσεις του τρόπου ζωής), σίγουρα όμως θα πρέπει να θεωρούνται ως ένας ενδιάμεσος φαινότυπος καρδιαγγειακού κινδύνου και να τίθενται σε πιο στενή παρακολούθηση⁹.

Το φύλο αποτελεί έναν σημαντικό μη τροποποιήσιμο παράγοντα που επηρεάζει την κεντρική ΑΠ. Είναι γνωστό ότι οι γυναίκες εμφανίζουν χαμηλότερες τιμές ενίσχυσης της ΑΠ συγκριτικά με τους άνδρες^{19,63,65,70}. Αυτό μπορεί μερικώς τουλάχιστον να αποδοθεί στην καθυστερημένη άφιξη του ανακλώμενου κύματος στη φάση της διαστολής στους άνδρες, ενώ και άλλοι παράγοντες –σχετιζόμενοι με το φύλο– διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο⁷¹, όπως το ύψος που θεωρείται σημαντικός παράγοντας ο οποίος καθορίζει τον συγχρονισμό και το εύρος των ανακλώμενων κυμάτων⁷² και σχετίζεται θετικά με την ενίσχυση της ΑΠ¹¹.

Κάπνισμα και αγγειοδραστικές ουσίες

Η χρήση καπνού αυξάνει την κεντρική ΑΠ –τόσο οξείως όσο και σε χρόνια βάση– οδηγώντας παράλληλα σε πτώση της ενίσχυσης της ΑΠ και αύξηση των ανακλώμενων κυμάτων πίεσης⁷³. Αντίστοιχα αποτελέσματα έχει η κατανάλωση σκευασμάτων καφέ και τσαγιού, ιδίως σε οξεία χρήση^{74,75}. Αντίθετα, η κατανάλωση σοκολάτας φαίνεται πως σχετίζεται με ευνοϊκές επιδράσεις στην κεντρική ΑΠ και τα ανακλώμενα κύματα⁷⁶. Η επίδραση της κατανάλωσης αλκοόλ στα ανακλώμενα κύματα πίεσης φαίνεται πως ακολουθεί πρότυπο καμπύλης U, υποδεικνύοντας ευεργετικές επιδράσεις σε μέτρια ποσότητα⁷⁷.

Αντιυπερτασικά φάρμακα

Μέχρι πρόσφατα ήταν κοινώς αποδεκτό ότι μεγαλύτερη σημασία στην αντιμετώπιση της ΑΥ έχει η μείωση της ΑΠ αυτής καθαυτήν, παρά η επιλογή συγκεκριμένου αντιυπερτασικού φαρμάκου. Παρ' όλα αυτά, μελέτες που δημοσιεύθηκαν τα τελευταία χρόνια υποδεικνύουν τη διαφορετική επίδρασή τους στις κεντρικές πιέσεις^{78,79} καθώς και στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων^{80,81}. Η επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην κεντρική ΑΠ, πέρα από τη βραχιόνια ΑΠ, σχετίζεται με την ικανότητά τους να τροποποιούν τις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών, κυρίως την αρτηριακή σκληρία (που εκτιμάται/ποσοτικοποιείται μέσω της ταχύτητας σφυγμικού κύματος – PWV) και τα ανακλώμενα κύματα (που εκτιμώνται μέσω του δείκτη επαύξεσης – AI)⁸².

Έχει φανεί πως τα νιτροώδη έχουν ισχυρή επίδραση στη μείωση των ανακλώμενων κυμάτων πίεσης και μάλιστα σε δόσεις που έχουν ελάχιστη δράση στον φλεβικό τόνο⁸³, μειώνοντας την κεντρική ΑΠ με ελάχιστη μόνο μείωση της βραχιόνιας ΑΠ⁸⁴. Οι β-αναστολείς αποτελούν μία άλλη, ιδιαίτερα μελετημένη κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων, με σαφείς ενδείξεις δυσμενούς επίδρασης στην κεντρική ΑΠ (κυρίως η ατενολόλη)⁷⁸. Αυτό αποδίδεται, κυρίως, στη βραδυκαρδία που προκαλούν, η οποία οδηγεί σε ενίσχυση της κεντρικής συστολικής ΑΠ, λόγω της επιστροφής των ανακλώμενων κυμάτων νωρίς κατά τη συστολική φάση του καρδιακού κύκλου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι νεότεροι β-αναστολείς με αγγειοδιασταλτική δράση έχουν λιγότερο δυσμενείς επιδράσεις στην ενίσχυση της ΑΠ⁸⁵⁻⁸⁸, αυτό όμως ενδεχομένως οφείλεται στην ηπιότερη βραδυκαρδιακή τους δράση, και μένει να αποδειχθεί σε μελλοντικές μελέτες⁸⁹. Οι μελέτες με διουρητικά ως μονοθεραπεία συγκλίνουν στο γεγονός ότι έχουν ουδέτερη επίδραση στην κεντρική ΑΠ, δηλαδή δεν έχουν κάποια ευεργετική επίδραση πέραν της μείωσης της περιφερικής ΑΠ⁹⁰⁻⁹³, με εξαίρεση μία μελέτη με χρήση ινδαπαμίδης, η οποία ανέδειξε αύξηση της ενίσχυσης της ΑΠ⁹⁴. Ανάμεσα στις νεότερες κατηγορίες φαρμάκων, οι αναστολείς του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) έχουν μελετηθεί περισσότερο από όλους όσον αφορά τις επιδράσεις τους στην κεντρική ΑΠ⁷⁹. Υπάρχουν, δε, πειστικά δεδομένα για το ότι οι προαναφερθέντες παράγοντες αυξάνουν την ενίσχυση της ΑΠ κυρίως μειώνοντας τα ανακλώμενα κύματα⁷⁸. Αν και λιγότερο καλά μελετημένοι ως προς τις δρά-

σεις τους στην αορτική ΑΠ, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II φαίνεται πως ασκούν παρόμοια επίδραση στην ενίσχυση της ΑΠ^{79,95}, μειώνοντας τόσο τα ανακλώμενα κύματα πίεσης όσο και την αορτική σκληρία. Τα πιο σημαντικά δεδομένα όσον αφορά τους διυδροπυριδινικούς αναστολείς διαύλων ασβεστίου αναδεικνύουν τη σημαντικότερη επίδρασή τους στην αορτική ΑΠ συγκριτικά με τη βραχιόνια, μειώνοντας την αορτική σκληρία και τα ανακλώμενα κύματα πίεσης, όσο και τα καρδιαγγειακά επεισόδια^{91,96-99}.

Χαρακτηριστική είναι η μελέτη CAFE, η οποία ανέδειξε τη διαφορετική επίδραση των ποικίλων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων στην αορτική συγκριτικά με τη βραχιόνια ΑΠ⁷⁸. Συγκεκριμένα, η αμιλοδιπίνη με ή χωρίς την προσθήκη περινδοπρίλης υπερέιχε της ατενολόλης με ή χωρίς προσθήκη θειαζιδικού διουρητικού ως προς την πτώση της αορτικής ΑΠ, παρά την παρόμοια επίδρασή τους στη βραχιόνια ΑΠ. Αυτή η ευεργετική επίδραση στην ενίσχυση της ΑΠ αποδόθηκε στη σημαντική μείωση των ανακλώμενων κυμάτων πίεσης καθώς και στη μεταβολή του συγχρονισμού του ανακλώμενου κύματος. Σε άλλες μελέτες, αύξηση της επιβίωσης με τη χρήση της ραμιπρίλης (μελέτη HOPE)¹⁰⁰ ή της λοσαρτάνης (μελέτη LIFE)¹⁰¹ επήλθε με μικρή μόνο μείωση της βραχιόνιας ΑΠ σε σχέση με τη θεραπεία σύγκρισης. Οι προαναφερθείσες ουσιαστικές διαφορές των ποικίλων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων στην ενίσχυση της ΑΠ οφείλονται στην ετερογενή επίδρασή τους στις ιδιότητες των αρτηριακών τοιχωμάτων και στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, ενώ είναι σαφές ότι τα νεότερα φάρμακα (αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης 2, αναστολείς διαύλων ασβεστίου) καθώς και τα νιτρώδη ασκούν περισσότερο ευεργετικές επιδράσεις στην κεντρική ΑΠ συγκριτικά με τα παλαιότερα (διουρητικά και β-αναστολείς).

24ΩΡΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ/ΚΙΡΚΑΔΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ ΤΗΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΑΠ

Είναι γνωστό ότι η βραχιόνια ΑΠ εμφανίζει σημαντική 24ωρη διακύμανση, οδηγώντας σε αυτό που ονομάζουμε κικράδιο ρυθμό, ενώ η αυξημένη μεταβλητότητά της έχει συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης βλάβης οργάνου-στόχου¹⁰²⁻¹⁰⁴. Μέχρι πρόσφατα η αξιολόγηση της 24ωρης κατανομής της κεντρικής ΑΠ ήταν δυσχερής σε τεχνικό επίπεδο^{105,106}. Με την ανάπτυξη αυτοματοποιημένων συσκευών 24ωρης καταγραφής της κεντρικής

ΑΠ με χρήση τονομετρίας κερκιδικής αρτηρίας^{107,108} όσο και ταλαντωσιμετρίας στη βραχιόνια αρτηρία¹⁰⁹ κατέστη εφικτή η μελέτη της κικράδιας κατανομής της καθώς και των παραγόντων που την επηρεάζουν. Διαπιστώθηκε ότι η κεντρική ΑΠ, όπως και η ενίσχυση της ΑΠ, εμφανίζει σημαντική ημερήσια διακύμανση, παρουσιάζοντας χαμηλότερες τιμές κατά τη διάρκεια της νύκτας, ενώ η μεταβολή των καρδιακών σφύξεων αποτελεί τον κυριότερο καθοριστικό παράγοντα. Επιπλέον, η νυκτερινή πτώση της κεντρικής ΑΠ είναι σημαντικά μικρότερη σε σχέση με την αντίστοιχη μεταβολή της βραχιόνιας ΑΠ –οδηγώντας σε μικρότερη ενίσχυση της ΑΠ– υποδεικνύοντας την ύπαρξη ενός διαφορετικού προτύπου κικράδιας κατανομής της ΑΠ μεταξύ αορτής και περιφέρειας¹⁰⁷⁻¹⁰⁹.

ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΑΠ

Η καρδιά, οι νεφροί καθώς και τα μεγάλα αγγεία που τροφοδοτούν τον εγκέφαλο βρίσκονται ανατομικά πλησιέστερα και υπόκεινται εντονότερα στις επιδράσεις της κεντρικής παρά της βραχιόνιας ΑΠ. Συνεπώς, είναι εύλογο να υποθέσει κανείς ότι η πρώτη σχετίζεται πιο στενά με τις βλάβες οργάνου-στόχου και ότι έχει αυξημένη προγνωστική αξία ως προς την καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

Συσχέτιση κεντρικής ΑΠ με βλάβη οργάνου-στόχου

Η πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα (ΠΕΜΧ) των καρωτίδων καθώς και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (ΥΑΚ) της καρδιάς αποτελούν ευρέως αποδεκτούς καθοριστικούς παράγοντες (surrogate markers) καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε διατημηματικές (cross-sectional) μελέτες έχει φανεί ότι η κεντρική ΑΠ (με χρήση τονομετρίας σε στατικές συνθήκες) σχετίζεται πιο στενά τόσο με την ΠΕΜΧ¹¹⁰⁻¹¹³ όσο και με την ΥΑΚ^{112,114-116} συγκριτικά με τη βραχιόνια ΑΠ. Προοπτικές (longitudinal) μελέτες παρέχουν περαιτέρω δεδομένα για την αξία της κεντρικής ΑΠ. Συγκεκριμένα, στη μελέτη REASON¹¹⁷ η υποστροφή της ΥΑΚ σχετίστηκε με τη μεταβολή της κεντρικής και όχι της βραχιόνιας ΑΠ, ενώ παρόμοια αποτελέσματα είχε και μία υπομελέτη της ASCOT¹¹⁸. Επιπρόσθετα, σε άλλη μελέτη, η υποστροφή της ΠΕΜΧ φάνηκε πως σχετίζεται πιο στενά με την πτώση της κεντρικής ΑΠ μετά από χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής¹¹⁹.

Έναν σχετικά πρόσφατο βιοδείκτη, ο οποίος αξιολογεί την αορτική σκληρία και θεωρείται καθο-

ριστικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου¹²⁰, αποτελεί η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity – PWV). Οι διαθέσιμες μελέτες αναδεικνύουν ισχυρή συσχέτιση του ανωτέρω βιοδείκτη με την κεντρική ΑΠ^{113,121-123}. Αντίθετα, η τελευταία δεν έχει φανεί ότι σχετίζεται καλύτερα με την παρουσία αλβουμινουρίας συγκριτικά με τη βραχιόνια ΑΠ^{121,124,125}. Όλα τα ανωτέρω έχουν επιβεβαιωθεί και από μία πρόσφατη μετα-ανάλυση¹²⁶.

Η εισαγωγή των νεότερων συσκευών μη επεμβατικής 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της κεντρικής ΑΠ άνοιξε νέους ορίζοντες στην αξιολόγηση της βλάβης οργάνου-στόχου, επιδιώκοντας να συνδυάσουν τα οφέλη καταγραφής της κεντρικής ΑΠ σε 24ωρη όμως βάση. Από τις διαθέσιμες μελέτες φαίνεται ότι η 24ωρη κεντρική ΑΠ (με χρήση ταλαντωσιμετρικής συσκευής) σχετίζεται καλύτερα από την 24ωρη βραχιόνια όσο και την κεντρική ΑΠ ιατρείου με την ΥΑΚ¹²⁷ αλλά και τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας¹²⁸.

Προγνωστική αξία της κεντρικής ΑΠ

Η συσχέτιση της κεντρικής ΑΠ με την παρουσία καρδιαγγειακής νόσου και καρδιαγγειακών καταληκτικών σημείων, καθώς και η πρόγνωση μελλοντικών επεισοδίων έχουν διερευνηθεί σε μία πλειάδα μελετών. Σε άτομα χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, η κεντρική ΑΠ υπερέιχε της βραχιόνιας ως προς την πρόγνωση μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων στη μελέτη Strong Heart¹¹⁰. Σε μία άλλη μελέτη που περιελάμβανε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, μόνο η κεντρική ΑΠ καθώς και η μείωση της ενίσχυσης της ΑΠ ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για τη συνολική (και καρδιαγγειακή) θνησιμότητα¹²⁹. Αντιθέτως, τόσο η μελέτη Framingham Heart¹³⁰ όσο και η ANBP2¹³¹ δεν κατάφεραν να αναδείξουν υπεροχή της κεντρικής ΑΠ έναντι της βραχιόνιας στην πρόγνωση μελλοντικών επεισοδίων. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση όμως βοήθησε σημαντικά στην αποσαφήνιση του ρόλου της κεντρικής ΑΠ¹³². Συγκεκριμένα, επιβεβαίωσε την ανεξάρτητη προγνωστική αξία της κεντρικής ΑΠ ως προς τη συνολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα, χωρίς όμως να καταφέρει να αναδείξει υπεροχή έναντι της βραχιόνιας ΑΠ (με οριακό επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p: 0,057$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η κεντρική ΑΠ είναι μια παράμετρος που μπορεί εύκολα και αξιόπιστα να αξιολογηθεί με μη επεμβατικές μεθόδους, τόσο στο ιατρείο όσο και σε 24ωρη περιπατητική καταγραφή, με μια πλειάδα μεθόδων και τεχνικών. Εντούτοις βελτίωση στον τομέα της βιοϊατρικής τεχνολογίας είναι ακόμα επιθυμητή. Τα υπάρχοντα δεδομένα υποδεικνύουν την υπεροχή της κεντρικής ΑΠ στην καλύτερη αναγνώριση και συσχέτιση με βλάβες οργάνου-στόχου, ενώ ανοιχτό παραμένει το θέμα της προγνωστικής αξίας της καθώς και η αναγνώριση πληθυσμών που θα μπορούσαν να ωφεληθούν περισσότερο από την αξιολόγησή της.

Με την πάροδο του χρόνου και την αύξηση των δεδομένων σχετικά με την υπεροχή της κεντρικής ΑΠ, θα πληθαίνουν και οι νεότερες συσκευές μη επεμβατικής αξιολόγησης της. Ένας πολύ σημαντικός παράγοντας που ενοχλεί αποτελεί τόσο η ορθή πιστοποίηση και τεκμηρίωση της αξιοπιστίας αυτών των συσκευών, όσο και η συνεννόηση μεταξύ ειδικών για την καταλληλότερη μέθοδο βαθμονόμησής τους. Επιπλέον, το κόστος τους, το οποίο υπερβαίνει σημαντικά αυτό ενός απλού πιεσόμετρου, παραμένει ένας σημαντικός αποτρεπτικός παράγοντας για την ευρύτερη χρήση τους. Με την εισαγωγή συσκευών 24ωρης αξιολόγησης της κεντρικής ΑΠ ανοίγεται ένα ευρύ πεδίο χρησιμοποίησής τους τόσο σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, όσο και στην αξιολόγηση της επίδρασης των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην ημερήσια κατανομή της κεντρικής ΑΠ, ενώ θα μπορούσε να αποτελέσει στόχο των στρατηγικών μείωσης του σχετιζόμενου με την ΑΠ καρδιαγγειακού κινδύνου.

Είναι γνωστό ότι η διαστρωμάτωση των ατόμων βάσει των επιπέδων της βραχιόνιας ΑΠ ιατρείου οδηγεί σε σημαντική επικάλυψη των επιπέδων της κεντρικής ΑΠ ιατρείου. Χαρακτηριστικά το 70% ατόμων με βραχιόνια ΑΠ στα υψηλότερα φυσιολογικά όρια έχει παρόμοια επίπεδα αορτικής ΑΠ ιατρείου με υπερτασικά άτομα σταδίου 1⁷⁰. Αντίστοιχο φαινόμενο, με εκτεταμένου βαθμού επικάλυψη, διαπιστώθηκε στα πλαίσια της εκτίμησης της 24ωρης κεντρικής ΑΠ¹²⁷ και επισημαίνει την παρουσία σημαντικού βαθμού λανθασμένης κατηγοριοποίησης του καρδιαγγειακού κινδύνου με τη χρήση μόνο της βραχιόνιας μέτρησης της ΑΠ.

Στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης¹, η μέτρηση της

κεντρικής ΑΠ θεωρείται χρήσιμη σε νέους με μεμονωμένη συστολική υπέρταση, στους οποίους –λόγω υψηλής ενίσχυσης της ΑΠ– η κεντρική ΑΠ μπορεί να είναι φυσιολογική¹³³. Λόγω έλλειψης επαρκών δεδομένων όμως, δεν ήταν δυνατόν να γενικευθεί μία τέτοια σύσταση στον υπόλοιπο πληθυσμό. Είναι, λοιπόν, απαραίτητο να υπάρξει επέκταση των υπάρχόντων μελετών υπεροχής της κεντρικής ΑΠ, τόσο σε ευρύτερο φάσμα πληθυσμού όσο και νοσολογικών οντοτήτων καθώς και στην αποσαφήνιση του μελλοντικού κλινικού οφέλους που θα προκύψει από την τροποποίηση της κεντρικής ΑΠ.

SUMMARY

Argyris AA, Vrachatis DA, Nasothimiou E, Papaioannou ThG, Protogerou AD

Central arterial pressures: pathophysiology, assessment methods, clinical utility and future perspectives

Arterial Hypertension 2017; 26: 103-115.

Arterial blood pressure (BP), as assessed at the level of the brachial artery using a cuff, is an established predictor of future cardiovascular risk. It is well known that BP is not stable throughout the arterial bed; BP at the level of the aorta (central BP) is lower than the corresponding brachial. This phenomenon is mainly attributed to the presence of reflected pressure waves and features high inter- and intra-individual variability. From a pathophysiological point of view, central BP is more closely related to the function of target organs, such as the heart, the kidneys and the brain. New techniques for the non-invasive assessment of central BP are available, in the office setting as well as in ambulatory conditions. Moreover, antihypertensive drugs exhibit a differential impact on central and brachial BP. There is growing evidence that central BP is more closely related to target organ damage and better predicts future cardiovascular events. The aim of the present review is to present the (patho)physiology and techniques for the assessment of central BP, as well as the available data regarding the usefulness and possible superiority over brachial BP.

Key-words: central blood pressure, aortic blood pressure, reflected pressure waves.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the

management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013 Jul; 31(7): 1281-357.

2. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohoou C, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C, et al. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens* 2003 Aug; 21(8): 1483-9.
3. Psaltopoulou T, Orfanos P, Naska A, Lenas D, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26,913 adults in the Greek EPIC study. *Int J Epidemiol* 2004 Dec; 33(6): 1345-52.
4. Stergiou GS, Thomopoulou GC, Skeva, II, Mountokalakis TD. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in Greece: the Didima study. *Am J Hypertens* 1999 Oct; 12(10 Pt 1): 959-65.
5. Blacher J, Evans A, Arveiler D, Amouyel P, Ferrieres J, Bingham A, et al. Residual cardiovascular risk in treated hypertension and hyperlipidaemia: the PRIME Study. *J Hum Hypertens* 2010 Jan; 24(1): 19-26.
6. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010 Apr 29; 362(17): 1575-85.
7. Protogerou AD, Safar ME, Iaria P, Safar H, Le Dudal K, Filipovsky J, et al. Diastolic blood pressure and mortality in the elderly with cardiovascular disease. *Hypertension* 2007 Jul; 50(1): 172-80.
8. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015 Nov 26; 373(22): 2103-16.
9. Protogerou AD, Blacher J, Safar ME. Isolated systolic hypertension: 'to treat or not to treat' and the role of central haemodynamics. *J Hypertens* 2013 Apr; 31(4): 655-8.
10. 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 Nov; 3(6): 623-32.
11. 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 Aug; 54(2): 375-83.
12. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. V ed. London: Edward Arnold. 2005.
13. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003 Jun 10; 107(22): 2864-9.
14. Murgu JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation* 1980 Jul; 62(1): 105-16.
15. 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. *Curr Pharm Des* 2009; 15(3): 245-53.
16. Kemmotsu O, Ueda M, Otsuka H, Yamamura T, Winter DC, Eckerle JS. Arterial tonometry for noninvasive, continuous blood pressure monitoring during anesthesia. *Anesthesiology* 1991 Aug; 75(2): 333-40.
 17. Sato T, Nishinaga M, Kawamoto A, Ozawa T, Takatsuji H. Accuracy of a continuous blood pressure monitor based on arterial tonometry. *Hypertension* 1993 Jun; 21(6 Pt 1): 866-74.
 18. Verbeke F, Segers P, Heireman S, Vanholder R, Verdonck P, Van Bortel LM. Noninvasive assessment of local pulse pressure: importance of brachial-to-radial pressure amplification. *Hypertension* 2005 Jul; 46(1): 244-8.
 19. Segers P, Mahieu D, Kips J, Rietzschel E, De Buyzere M, De Bacquer D, et al. Amplification of the pressure pulse in the upper limb in healthy, middle-aged men and women. *Hypertension* 2009 Aug; 54(2): 414-20.
 20. Kelly R, Fitchett D. Noninvasive determination of aortic input impedance and external left ventricular power output: a validation and repeatability study of a new technique. *J Am Coll Cardiol* 1992 Oct; 20(4): 952-63.
 21. Chen CH, Ting CT, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, Pak P, et al. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996 Feb; 27(2): 168-75.
 22. Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, Kelly RP. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur Heart J* 1993 Feb; 14(2): 160-7.
 23. Chen CH, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997 Apr 01; 95(7): 1827-36.
 24. Fetis B, Nevo E, Chen CH, Kass DA. Parametric model derivation of transfer function for noninvasive estimation of aortic pressure by radial tonometry. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999 Jun; 46(6): 698-706.
 25. 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. *Int J Cardiol* 2006 Jun 7; 110(1): 46-52.
 26. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001 Oct; 38(4): 932-7.
 27. Sharman JE, Lim R, Qasem AM, Coombes JS, Burgess MI, Franco J, et al. Validation of a generalized transfer function to noninvasively derive central blood pressure during exercise. *Hypertension* 2006 Jun; 47(6): 1203-8.
 28. Cloud GC, Rajkumar C, Kooner J, Cooke J, Bulpitt CJ. Estimation of central aortic pressure by SphygmoCor requires intra-arterial peripheral pressures. *Clin Sci (Lond)* 2003 Aug; 105(2): 219-25.
 29. Hope SA, Meredith IT, Cameron JD. Arterial transfer functions and the reconstruction of central aortic waveforms: myths, controversies and misconceptions. *J Hypertens* 2008 Jan; 26(1): 4-7.
 30. Smulyan H, Siddiqui DS, Carlson RJ, London GM, Safar ME. Clinical utility of aortic pulses and pressures calculated from applanated radial-artery pulses. *Hypertension* 2003 Aug; 42(2): 150-5.
 31. Melenovsky V, Borlaug BA, Fetis B, Kessler K, Shively L, Kass DA. Estimation of central pressure augmentation using automated radial artery tonometry. *J Hypertens* 2007 Jul; 25(7): 1403-9.
 32. Takazawa K, Kobayashi H, Shindo N, Tanaka N, Yamashina A. Relationship between radial and central arterial pulse wave and evaluation of central aortic pressure using the radial arterial pulse wave. *Hypertens Res* 2007 Mar; 30(3): 219-28.
 33. Munir S, Guilcher A, Kamalesh T, Clapp B, Redwood S, Marber M, et al. Peripheral augmentation index defines the relationship between central and peripheral pulse pressure. *Hypertension* 2008 Jan; 51(1): 112-8.
 34. Richardson CJ, Maki-Petaja KM, McDonnell BJ, Hickson SS, Wilkinson IB, McEniery CM. Comparison of estimates of central systolic blood pressure and peripheral augmentation index obtained from the Omron HEM-9000AI and SphygmoCor systems. *Artery Res* 2009; 3(1): 24-31.
 35. Ng KG, Ting CM, Yeo JH, Sim KW, Peh WL, Chua NH, et al. Progress on the development of the MediWatch ambulatory blood pressure monitor and related devices. *Blood Press Monit* 2004 Jun; 9(3): 149-65.
 36. Nair D, Tan SY, Gan HW, Lim SF, Tan J, Zhu M, et al. The use of ambulatory tonometric radial arterial wave capture to measure ambulatory blood pressure: the validation of a novel wrist-bound device in adults. *J Hum Hypertens* 2008 Mar; 22(3): 220-2.
 37. Agnoletti D, Millasseau S, Topouchian J, Safar ME, Blacher J. Comparison of central blood pressure devices on the basis of a modified protocol of the European Society of Hypertension: application to the Centron cBP301. *Blood Press Monit* 2014 Apr; 19(2): 103-8.
 38. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, van der Giet M, Baulmann J, Ammer M, et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens* 2010 Aug; 24(8): 498-504.
 39. Horvath IG, Nemeth A, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, et al. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens* 2010 Oct; 28(10): 2068-75.
 40. Kotovskaya YV, Kobalava ZD, Orlov AV. Validation of the integration of technology that measures additional "vascular" indices into an ambulatory blood pressure monitoring system. *Med Devices (Auckl)* 2014; 7: 91-7.
 41. Butlin M, Qasem A, Avolio AP. Estimation of central aortic pressure waveform features derived from the brachial cuff volume displacement waveform. *Conf*

- Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012; 2012: 2591-4.
42. Protogerou AD, Argyris A, Nasothimiou E, Vrachatis D, Papaioannou TG, Tzamouranis D, et al. Feasibility and reproducibility of noninvasive 24-h ambulatory aortic blood pressure monitoring with a brachial cuff-based oscillometric device. *Am J Hypertens* 2012 Aug; 25(8): 876-82.
 43. Pucci G, Cheriyan J, Hubsch A, Hickson SS, Gajendragadkar PR, Watson T, et al. Evaluation of the Vicorder, a novel cuff-based device for the noninvasive estimation of central blood pressure. *J Hypertens* 2013 Jan; 31(1): 77-85.
 44. Lowe A, Harrison W, El-Aklouk E, Ruygrok P, Al-Jumaily AM. Non-invasive model-based estimation of aortic pulse pressure using suprasystolic brachial pressure waveforms. *J Biomech* 2009 Sep 18; 42(13): 2111-5.
 45. Shoji T, Nakagomi A, Okada S, Ohno Y, Kobayashi Y. Invasive validation of a novel brachial cuff-based oscillometric device (SphygmoCor XCEL) for measuring central blood pressure. *J Hypertens* 2017 Jan; 35(1): 69-75.
 46. Kips JG, Schutte AE, Vermeersch SJ, Huisman HW, Van Rooyen JM, Glyn MC, et al. Comparison of central pressure estimates obtained from SphygmoCor, Omron HEM-9000AI and carotid applanation tonometry. *J Hypertens* 2011 Jun; 29(6): 1115-20.
 47. Nunan D, Wassertheurer S, Lasserson D, Hametner B, Fleming S, Ward A, et al. Assessment of central haemodynamics from a brachial cuff in a community setting. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012; 12: 48.
 48. Gunjaca G, Jeroncic A, Budimir D, Mudnic I, Kolcic I, Polasek O, et al. A complex pattern of agreement between oscillometric and tonometric measurement of arterial stiffness in a population-based sample. *J Hypertens* 2012 Jul; 30(7): 1444-52.
 49. Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, Tolle M, Zidek W, van der Giet M. Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit.* 2012 Jun; 17(3): 128-31.
 50. Costello BT, Schultz MG, Black JA, Sharman JE. Evaluation of a brachial cuff and suprasystolic waveform algorithm method to noninvasively derive central blood pressure. *Am J Hypertens* 2015 Apr; 28(4): 480-6.
 51. 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 Nov; 58(5): 825-32.
 52. Papaioannou TG, Argyris A, Protogerou AD, Vrachatis D, Nasothimiou EG, Sfrikakis PP, et al. Non-invasive 24 hour ambulatory monitoring of aortic wave reflection and arterial stiffness by a novel oscillometric device: the first feasibility and reproducibility study. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 25; 169(1): 57-61.
 53. Papaioannou TG, Karageorgopoulou TD, Sergentanis TN, Protogerou AD, Psaltopoulou T, Sharman JE, et al. Accuracy of commercial devices and methods for noninvasive estimation of aortic systolic blood pressure a systematic review and meta-analysis of invasive validation studies. *J Hypertens* 2016 Jul; 34(7): 1237-48.
 54. Papaioannou TG, Protogerou A, Stefanadis C. Comparison between Mobil-O-Graph and the SphygmoCor device for central systolic blood pressure estimation: consensus is required for 'validation protocols'. *Blood Press Monit* 2012 Dec; 17(6): 259-60; author reply 60-1.
 55. Omboni S, Posokhov IN, Kotovskaya YV, Protogerou AD, Blacher J. Twenty-Four-Hour Ambulatory Pulse Wave Analysis in Hypertension Management: Current Evidence and Perspectives. *Curr Hypertens Rep* 2016 Oct; 18(10): 72.
 56. Rezai MR, Goudot G, Winters C, Finn JD, Wu FC, Cruickshank JK. Calibration mode influences central blood pressure differences between SphygmoCor and two newer devices, the Arteriograph and Omron HEM-9000. *Hypertens Res* 2011 Sep; 34(9): 1046-51.
 57. Sharman JE, Avolio AP, Baulmann J, Benetos A, Blacher J, Blizzard CL, et al. Validation of non-invasive central blood pressure devices: ARTERY Society task force consensus statement on protocol standardization. *Eur Heart J* 2017 Jan 30.
 58. Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, Achimastos A, Andreadis E, Asmar R, et al. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions - Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens* 2016 Sep; 34(9): 1665-77.
 59. Van Bortel LM, Balkstein EJ, van der Heijden-Spek JJ, Vanmolkot FH, Staessen JA, Kragten JA, et al. Non-invasive assessment of local arterial pulse pressure: comparison of applanation tonometry and echo-tracking. *J Hypertens* 2001 Jun; 19(6): 1037-44.
 60. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Dec; 25(12): 3815-23.
 61. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J* 2014 Nov 21; 35(44): 3122-33.
 62. Elmenhorst J, Hulpke-Wette M, Barta C, Dalla Pozza R, Springer S, Oberhoffer R. Percentiles for central blood pressure and pulse wave velocity in children and adolescents recorded with an oscillometric device. *Atherosclerosis* 2015 Jan; 38(1): 9-16.
 63. 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 Nov 1; 46(9): 1753-60.
 64. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004 Jun; 43(6): 1239-45.

65. Namasivayam M, McDonnell BJ, McEniery CM, O'Rourke MF. Does wave reflection dominate age-related change in aortic blood pressure across the human life span? *Hypertension* 2009 Jun; 53(6): 979-85.
66. O'Rourke MF, Vlachopoulos C, Graham RM. Spurious systolic hypertension in youth. *Vasc Med.* 2000; 5(3): 141-5.
67. Mahmud A, Feely J. Spurious systolic hypertension of youth: fit young men with elastic arteries. *Am J Hypertens* 2003 Mar; 16(3): 229-32.
68. Hulsen HT, Nijdam ME, Bos WJ, Uiterwaal CS, Oren A, Grobbee DE, et al. Spurious systolic hypertension in young adults; prevalence of high brachial systolic blood pressure and low central pressure and its determinants. *J Hypertens* 2006 Jun; 24(6): 1027-32.
69. McEniery CM, Yasmin, Wallace S, Maki-Petaja K, McDonnell B, Sharman JE, et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension* 2005 Jul; 46(1): 221-6.
70. McEniery CM, Yasmin, McDonnell B, Munnery M, Wallace SM, Rowe CV, et al. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension* 2008 Jun; 51(6): 1476-82.
71. Gatzka CD, Kingwell BA, Cameron JD, Berry KL, Liang YL, Dewar EM, et al. Gender differences in the timing of arterial wave reflection beyond differences in body height. *J Hypertens* 2001 Dec; 19(12): 2197-203.
72. Smulyan H, Marchais SJ, Pannier B, Guerin AP, Safar ME, London GM. Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Apr; 31(5): 1103-9.
73. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003 Jan; 41(1): 183-7.
74. Vlachopoulos C, Hirata K, O'Rourke MF. Effect of caffeine on aortic elastic properties and wave reflection. *J Hypertens* 2003 Mar; 21(3): 563-70.
75. Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Dima I, Aznaouridis K, Andreadou I, Stefanadis C. Acute effect of black and green tea on aortic stiffness and wave reflections. *J Am Coll Nutr* 2006 Jun; 25(3): 216-23.
76. Vlachopoulos CV, Alexopoulos NA, Aznaouridis KA, Ioakeimidis NC, Dima IA, Dagle A, et al. Relation of habitual cocoa consumption to aortic stiffness and wave reflections, and to central hemodynamics in healthy individuals. *Am J Cardiol.* 2007 May 15; 99(10): 1473-5.
77. van Trijp MJ, Bos WJ, van der Schouw YT, Muller M, Grobbee DE, Bots ML. Alcohol and arterial wave reflections in middle aged and elderly men. *Eur J Clin Invest* 2005 Oct; 35(10): 615-21.
78. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006 Mar 7; 113(9): 1213-25.
79. Protogerou AD, Stergiou GS, Vlachopoulos C, Blacher J, Achimastos A. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: Evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification. *Curr Pharm Des* 2009; 15(3): 272-89.
80. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005 Oct 29-Nov 4; 366(9496): 1545-53.
81. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002 Mar 23; 359(9311): 995-1003.
82. Protogerou AD, Papaioannou TG, Lekakis JP, Blacher J, Safar ME. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part I: (Patho)-physiology, rationale and perspective on pulse pressure amplification. *Curr Pharm Des* 2009; 15(3): 267-71.
83. Pauca AL, Kon ND, O'Rourke MF. Benefit of glyceryl trinitrate on arterial stiffness is directly due to effects on peripheral arteries. *Heart* 2005 Nov; 91(11): 1428-32.
84. 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. *Eur Heart J* 1990 Feb; 11(2): 138-44.
85. Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am J Hypertens* 2008 Jun; 21(6): 663-7.
86. Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011 Jun; 57(6): 1122-8.
87. Eguchi K, Hoshida S, Kario K. Effects of Celiprolol and Bisoprolol on Blood Pressure, Vascular Stiffness, and Baroreflex Sensitivity. *Am J Hypertens* 2015 Jul; 28(7): 858-67.
88. Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008 Feb; 26(2): 351-6.
89. Pucci G, Ranalli MG, Battista F, Schillaci G. Effects of beta-Blockers With and Without Vasodilating Properties on Central Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials in Hypertension. *Hypertension* 2016 Feb; 67(2): 316-24.
90. Deary AJ, Schumann AL, Murfet H, Haydock S, Foo RS, Brown MJ. Influence of drugs and gender on the arterial pulse wave and natriuretic peptide secretion in untreated patients with essential hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2002 Nov; 103(5): 493-9.
91. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004 Feb; 17(2): 118-23.
92. Dart AM, Cameron JD, Gatzka CD, Willson K, Liang

- YL, Berry KL, et al. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressures in older hypertensive subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial. *Hypertension* 2007 Jun; 49(6): 1242-7.
93. Jiang XJ, O'Rourke MF, Zhang YQ, He XY, Liu LS. Superior effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor over a diuretic for reducing aortic systolic pressure. *J Hypertens* 2007 May; 25(5): 1095-9.
94. Agnoletti D, Zhang Y, Borghi C, Blacher J, Safar ME. Effects of antihypertensive drugs on central blood pressure in humans: a preliminary observation. *Am J Hypertens* 2013 Aug; 26(8): 1045-52.
95. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010 Jun; 55(6): 1314-22.
96. Bakris G, Briasoulis A, Dahlof B, Jamerson K, Weber MA, Kelly RY, et al. Comparison of benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide in high-risk patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2013 Jul 15; 112(2): 255-9.
97. London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, Cuche JL. 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 Dec; 90(6): 2786-96.
98. Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, et al. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2009 Oct; 54(4): 716-23.
99. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008 Dec 04; 359(23): 2417-28.
100. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000 Jan 20; 342(3): 145-53.
101. Devereux RB, Dahlof B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004 Sep 14; 110(11): 1456-62.
102. Stolarz-Skrzypek K, Thijs L, Richart T, Li Y, Hansen TW, Boggia J, et al. Blood pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertens Res* 2010 Aug; 33(8): 757-66.
103. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987 Feb; 5(1): 93-8.
104. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation* 2000 Sep 26; 102(13): 1536-41.
105. Papaioannou TG, Karatzis EN, Papamichael CM, Karatzi KN, Zakopoulos NA, Lekakis JP, et al. Circadian variation of arterial pressure wave reflections. *Am J Hypertens* 2006 Mar; 19(3): 259-63.
106. Protogerou AD, Papaioannou TG, Sfikakis PP, Blacher J, Karatzis E, Lekakis JP, et al. Differences in pulse pressure day variability between the brachial artery and the aorta in healthy subjects. *Artery Res* 2011; 6(1): 34-40.
107. Jankowski P, Bednarek A, Olszanecka A, Windak A, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D. Twenty-four-hour profile of central blood pressure and central-to-peripheral systolic pressure amplification. *Am J Hypertens* 2013 Jan; 26(1): 27-33.
108. Williams B, Lacy PS, Baschiera F, Brunel P, Dusing R. Novel description of the 24-hour circadian rhythms of brachial versus central aortic blood pressure and the impact of blood pressure treatment in a randomized controlled clinical trial: The Ambulatory Central Aortic Pressure (AmCAP) Study. *Hypertension* 2013 Jun; 61(6): 1168-76.
109. Boggia J, Luzardo L, Lujambio I, Sottolano M, Robaina S, Thijs L, et al. The Diurnal Profile of Central Hemodynamics in a General Uruguayan Population. *Am J Hypertens*. 2016 Jun; 29(6): 737-46.
110. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007 Jul; 50(1): 197-203.
111. Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, Girerd X, Laloux B, Laurent S. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation* 1999 Sep 28; 100(13): 1387-93.
112. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, Spurgeon HA, Ting CT, Lakatta EG, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens* 2009 Mar; 27(3): 461-7.
113. Jung CH, Jung SH, Kim KJ, Kim BY, Kim CH, Kang SK, et al. Differential associations of central and brachial blood pressure with carotid atherosclerosis and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *BMC Cardiovasc Disord* 2014 Feb 20; 14: 23.
114. Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, Lee ET, Howard BV, Devereux RB. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study. *J Hypertens* 2010 Feb; 28(2): 384-8.
115. Covic A, Goldsmith DJ, Panaghiu L, Covic M, Sedor J. Analysis of the effect of hemodialysis on peripheral and central arterial pressure waveforms. *Kidney Int* 2000 Jun; 57(6): 2634-43.
116. Sharman JE, Fang ZY, Haluska B, Stowasser M, Prins JB, Marwick TH. Left ventricular mass in patients with type 2 diabetes is independently associated with central

- but not peripheral pulse pressure. *Diabetes Care* 2005 Apr; 28(4): 937-9.
117. de Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004 Aug; 22(8): 1623-30.
118. Manisty CH, Zambanini A, Parker KH, Davies JE, Francis DP, Mayet J, et al. Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine- versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial substudy. *Hypertension*. 2009 Oct; 54(4): 724-30.
119. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, Hengstler J, Dartois N, Laloux B, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000 Jun 06; 101(22): 2601-6.
120. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010 Mar 30; 55(13): 1318-27.
121. Neisius U, Bilo G, Taurino C, McClure JD, Schneider MP, Kawecka-Jaszcz K, et al. Association of central and peripheral pulse pressure with intermediate cardiovascular phenotypes. *J Hypertens* 2012 Jan; 30(1): 67-74.
122. Woodman RJ, Kingwell BA, Beilin LJ, Hamilton SE, Dart AM, Watts GF. Assessment of central and peripheral arterial stiffness: studies indicating the need to use a combination of techniques. *Am J Hypertens* 2005 Feb; 18(2 Pt 1): 249-60.
123. Tarnoki AD, Tarnoki DL, Stazi MA, Medda E, Cotichini R, Nistico L, et al. Heritability of central blood pressure and arterial stiffness: a twin study. *J Hypertens* 2012 Aug; 30(8): 1564-71.
124. Oliveras A, Garcia-Ortiz L, Segura J, Banegas JR, Martell-Claros N, Vigil L, et al. Association between urinary albumin excretion and both central and peripheral blood pressure in subjects with insulin resistance. *J Hypertens* 2013 Jan; 31(1): 103-8.
125. Weir MR, Townsend RR, Fink JC, Teal V, Anderson C, Appel L, et al. Hemodynamic correlates of proteinuria in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct; 6(10): 2403-10.
126. Kollias A, Lagou S, Zeniodi ME, Boubouchairopoulou N, Stergiou GS. Association of Central Versus Brachial Blood Pressure With Target-Organ Damage: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension* 2016 Jan; 67(1): 183-90.
127. Protogerou AD, Argyris AA, Papaioannou TG, Kollias GE, Konstantonis GD, Nasothimiou E, et al. Left-ventricular hypertrophy is associated better with 24-h aortic pressure than 24-h brachial pressure in hypertensive patients: the SAFAR study. *J Hypertens* 2014 Sep; 32(9): 1805-14.
128. Zhang Y, Kollias G, Argyris AA, Papaioannou TG, Tountas C, Konstantonis GD, et al. Association of left ventricular diastolic dysfunction with 24-h aortic ambulatory blood pressure: the SAFAR study. *J Hum Hypertens* 2015 Jul; 29(7): 442-8.
129. 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 Mar 1; 39(3): 735-8.
130. Mitchell GF, Hwang SJ, Larson MG, Hamburg NM, Benjamin EJ, Vasan RS, et al. Transfer function-derived central pressure and cardiovascular disease events: the Framingham Heart Study. *J Hypertens* 2016 Aug; 34(8): 1528-34.
131. Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA, Willson K, Cameron JD, Liang YL, et al. Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives. *Hypertension* 2006 Apr; 47(4): 785-90.
132. 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. *Eur Heart J* 2010 Aug; 31(15): 1865-71.
133. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens* 2013 Apr; 31(4): 649-54.