EVALUAREA PRIN MĂSURĂTORI ARTERIOGRAFICE A EFECTELOR TRATAMENTULUI CU IECA+D COMPARATIV CU BRA+D ASUPRA PARAMETRILOR DETERMINAŢI AI FUNCŢIEI ARTERIALE (SBPAO, PWVAO, AIXAO) LA VÂRSTNICI

MARIANA ADĂMUŢIU[1], LUCIAN MARINA[2], IOAN MANIŢIU[3]

[1]Spitalul Judeţean de Urgenţă Alba Iulia, [2]Universitatea „1 Decembrie 1918" Alba Iulia, [3]Universitatea „Lucian Blaga" din Sibiu

Cuvinte cheie: *PWV, Aix, rigidizare aortică, IECA, BRA, hipertensiune vârstnic*

Rezumat: *Date de cercetare clinică au evidenţiat că hipertensiunea arterială sistolică izolată (HTAS) întâlnită mai frecvent la pacientul vârstnic, este caracterizată de un proces de rigidizare a vaselor mari, datorită degradării ţesutului elastic din tunica medie, înlocuit de fibre de colagen.(1,2) Din punct de vedere hemodinamic, rigidizarea aortei duce la creşterea vitezei undei de puls (PWV) şi la creşterea indicelui de augmentare (AIx) la nivel central.(3,4) Rigiditatea vasculară (stiffness-ul) apare înaintea aterosclerozei, iar apariţia acesteia poate fi privită ca un factor de risc a aterosclerozei, independent de factorii de risc clasici. Examinarea stiffness-ului arterial a fost inclusă în Ghidurile ESH/ESC 2007 de management a hipertensiunii arteriale.(5) S-a demonstrat că medicamentele cu efect asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, cu alte cuvinte IECA şi BRA, alcătuiesc cea mai eficientă clasă de medicamente în ceea ce priveşte scăderea stiffness-ului arterial, mai mult, în unele cazuri acest efect este mult mai marcant decât efectul de scădere a tensiunii arteriale.(6)*

Keywords: *PWV, Aix, aortic stiffness, IECA, BRA, hypertension, elderly*

Abstract: *Clinic research has shown that isolated systolic arterial hypertension (HTAS) more frequently encountered in the elderly, is characterised by a process of stiffening of the big vessels due to the deterioration of the elastic tissue from the medium tunic replaced by collagen fibres.(1,2) From a hemodynamic point of view, the stiffening of the aorta leads to a growing of the pulse wave velocity (PWV) and of the augmentation index (AIx) at the central level.(3,4) The vascular rigidity (the stiffness) appears before atherosclerosis irrespective of the classical risk factors. The examination of the arterial stiffness has been included in the ESH/ESC 2007 Guides regarding the management of the arterial hypertension.(5) It has been demonstrated that the medicines with an effect on the rennin-angiotensin-aldosterone system, in other words IECA and BRA, are in fact the most efficient medicine class in the case of lowering the arterial stiffness. More than that, in some cases this effect is more outstanding than the effect of lowering the arterial tension.(6)*

Evaluarea funcţiei arteriale prin metode neinvazive utilizează în prezent măsurarea parametrilor funcţiei arteriale cu ajutorul arteriografului TensioMed; viteza de propagare a undei de puls în aortă (PWVAo), indicele de augumentare aortică (AixAo) şi presiunea sistolică centrală (SBPAo).

Rigiditatea aortică are valoare predictivă independentă de mortalitatea de orice cauză şi de mortalitatea cardiovasculară, de evenimente coronariene fatale şi non-fatale şi de accident vascular cerebral fatal în HTA esenţială (7-9), în diabet zaharat (10), la pacienţii cu boală renală cronică terminală (11,12), la pacienţii vârstnici (13,14) şi în populaţia generală. (15-17)

În timp ce AixAo urmăreşte disfuncţia endotelială şi creşterea rezistenţei periferice (TPR) pe care o produce (indică ateroscleroza în faze foarte timpurii), PWVAo care este în relaţie cu rigiditatea sau elasticitatea peretelui aortic, indică o fază mai avansată a aterosclerozei. Prin măsurarea parametrilor de stiffness primim informaţii prognostice despre evenimentele tardive cardiovasculare, respectiv despre ateroscleroza coronariană.

Arteriograful TensioMed măsoară parametrii stiffness-ului arterial, fiind astfel un instrument optim pentru examinările screening efectuate în scop diagnostic, cât şi pentru examinările de evaluare a eficienţei terapeutice.

Presiunea sistolică centrală (SBPAo) este presiunea arterială măsurată lângă inimă, în rădăcina aortei. Ea nu are aceeaşi valoare cu presiunea măsurată în periferie (artera brahială), din cauza influenţei rigidităţii arteriale şi a reflexiei undelor. Presiunea centrală ridicată, chiar şi la pacienţii cu presiune brahială normală e asociată cu risc crescut de atac vascular cerebral, infarct miocardic şi boală renală cronică, căci aceasta este presiunea care se transpune fără atenuare pe circulaţia cerebrală, creşte postsarcina (afterload) determinând hipertrofia ventriculară stângă.(18) Studiul CAFÉ, o parte a studiului ASCOT atrage atenţia asupra corelaţiei semnificative între SBPAo dependentă de indicele de augumentare şi evenimentele cardiovasculare.(19,20) Presiunea centrală măsurată neinvaziv are o valoare predictivă mai bună decât tensiunea arterială măsurată pe artera brahială.(21)

Determinarea velocităţii undei pulsatile este acceptată ca fiind cea mai simplă şi noninvazivă metodă de determinare a rigidităţii arteriale. Cu cât peretele arterial este mai rigid, cu atât unda de puls are o viteză mai mare. Pierderea elasticităţii aortei, dezvoltarea unui stiffness aortic ridicat (semnalată de creşterea

[1]Autor corespondent: Adămuţiu Mariana, Str. Arnsberg, Nr. 3, Bl. B1, Ap. 6, Cod 510030, Alba Iulia, România, E-mail: mariana_adamutiu@yahoo.com, Tel:+40258 821694
Articol intrat în redacţie în 05.02.2014 şi acceptat spre publicare în 14.04.2014
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Iunie 2014;2(2):83-86

PWVAo) este un predictor important al mortalităţii cardiovasculare la nivelul populaţiei generale.

Limita dintre valoarea normală/crescută a PWVAo este determinată prin metode statistice (curba ROC): aceasta este dată de punctul de intersecţie unde atât sensibilitatea, cât şi specificitatea au valorile cele mai bune. Prin această metodă valoarea limită este de 9,62m/s la ambele sexe, mai exact valorile superioare acesteia reprezintă valori crescute ale PWVAo.

Velocitatea crescută a undei pulsului este adăugată pe lista factorilor care influenţează prognosticul ca un indice precoce al rigidităţii arterelor mari. (22,23)

Faza incipientă a aterosclerozei înseamnă disfuncţie endotelială, cu reducerea producţiei de monoxid de nitrogen (NO), cu creşterea tonusului vascular şi implicit vasoconstricţie periferică.(24) Cu cât valoarea Aix este mai mare, cu atât rezistenţa vasculară periferică (TPR) este mai mare. Indicele de augumentaţie este oglinda şi măsura capacităţii reale de dilatare a arteriolelor, oferind informaţii cu privire la funcţia sau disfuncţia acestora, putând fi modificat prin medicaţie. Indicele de augumentaţie se corelează semnificativ cu evenimentele cardiovasculare.(19)

Am evaluat modificarea parametrilor funcţiei arteriale SBPAo, PWVAo, AixAo la un lot de 257 de pacienţi vârstnici, împărţiţi aleator în funcţie de tratamentul folosit, pe o perioadă de 12 luni. Lotul I a fost constituit din 137 de pacienţi hipertensivi trataţi cu combinaţia fixă IECA+D (inhibitor de enzimă de conversie şi diuretic); lotul II a fost constituit din 95 de pacienţi hipertensivi trataţi cu combinaţia fixă BRA+D (blocant de receptori de angiotensină şi diuretic), iar lotul martor a cuprins 25 de pacienţi normotensivi. Vârsta pacienţilor a fost cuprinsă între 55 şi 97 de ani, cu o medie de 77 de ani. În lotul I au fost incluşi un număr de 84 de femei (61,31%) şi un număr de 53 de bărbaţi (38,69%); lotul II a fost alcătuit dintr-un număr de 53 de femei (55,79%) şi un număr de 42 de bărbaţi (44,21%), iar lotul martor a fost alcătuit din 18 femei (72%) şi 7 bărbaţi (28%).

S-a apreciat stadiul hipertensiunii arteriale conform Societăţii Europene de Hipertensiune, astfel:

Stadiul I - uşor - Tas/Tad:140/90 mmHg - 159/99 mmHg

Stadiul II - moderat - Tas/Tad:160/100 mmHg - 179/109 mmHg

Stadiul III - sever -Tas/Tad peste 180/110 mmHg

HTA sistolică izolată - Tas>140 mmHg şi Tad<90 mmHg (25)

În urma analizării valorilor tensionale, am constatat că la debutul studiului, în lotul I, 28 de subiecţi se încadrau în gradul I de HTA (20,4%), 20 în gradul II (14,6%), 3 în gradul III (2,2%) şi 86 de subiecţi au avut HTAS (62,8).

În lotul II, 21 de subiecţi se încadrau în gradul I HTA (22,1%), 8 în gradul II (8,4%), 3 în gradul III (3,2%) şi 63 de subiecţi au avut HTAS (66,3%) .

Am realizat măsurarea SBPAo, PWVAo, AixAo cu arteriograful TensioMed la cele două loturi de pacienţi, precum şi la lotul martor la debutul studiului şi la 12 luni. Între cele două loturi nu au fost diferenţe statistice semnificative din punct de vedere al vârstei şi al distribuţiei pe sexe.

Testarea statistică a diferenţelor între loturile cercetării a continuat pe valorile iniţiale ale SPBAo, PWVAo, AixAo. Testarea s-a realizat cu ajutorul testului T pentru eşantioane independente. Se pot observa rezultatele rulării acestui test cu ajutorul programului SPSS 21.

Tabelul nr. 1. Valorile medii, deviaţiile standard şi erorile standard iniţiale pe cele două loturi ale SBPAo, PWVAo şi AixAo

Group Statistics

	Loturi	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
presiunea sistolica centrala_initial	Lotul ACEI.D	137	145.289	22.7598	1.9445
	Lotul BRA.D	95	143.736	17.3676	1.7819
indice de augumenttatie aortica_initial	Lotul ACEI.D	137	38.899	10.8297	.9252
	Lotul BRA.D	95	38.275	9.2477	.9488
viteza de circulatie a undei de puls_initial	Lotul ACEI.D	137	10.791	1.3789	.1178
	Lotul BRA.D	95	10.619	1.4950	.1534

Tabelul nr. 2. Testul de independenţă statistică T pe cele două loturi pentru valorile iniţiale ale SBPAo, PWVAo şi AixAo

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									99% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
presiunea sistolica centrala_initial	Equal variances assumed	1.293	.257	.561	230	.575	1.5533	2.7672	-5.6342	8.7407
	Equal variances not assumed			.589	227.851	.556	1.5533	2.6375	-5.2977	8.4043
indice de augumenttatie aortica_initial	Equal variances assumed	1.180	.278	.457	230	.648	.6238	1.3635	-2.9178	4.1654
	Equal variances not assumed			.471	220.171	.638	.6238	1.3253	-2.8197	4.0673
viteza de circulatie a undei de puls_initial	Equal variances assumed	.736	.392	.904	230	.367	.1723	.1906	-.3227	.6673
	Equal variances not assumed			.891	191.547	.374	.1723	.1934	-.3309	.6755

Cum testarea s-a făcut pe nivelul de încredere de 99%, putem spune pe baza rezultatelor de mai sus că trebuie acceptată ipoteza de nul şi anume că între cele două loturi nu sunt diferenţe din punct de vedere al celor trei parametri studiaţi. Privind ultimele coloane care conţin intervalul de încredere pentru diferenţele mediilor, observăm că toate aceste intervale conţin valoarea 0, deci este posibil ca diferenţa mediilor să fie zero şi mediile să fie egale.

În concluzie, se poate accepta ipoteza de nul şi anume că între cele două loturi la debutul studiului valorile SBPAo, PWVAo şi AixAo nu difereau semnificativ.

Reţinem astfel că tratamentul a fost aplicat pe loturi similare din punct de vedere al compoziţiei celor trei valori studiate.

Tabelul nr. 3. Testul de independenţă statistică T pe cele două loturi pentru valorile finale ale SBPAo, PWVAo şi AixAo (rulat pe SPSS 21)

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of presiunea sistolica centrala_final is the same across categories of Loturi.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.513	Retain the null hypothesis.
2	The distribution of indice de augumenttatie aortica_final is the same across categories of Loturi.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.680	Retain the null hypothesis.
3	The distribution of viteza de circulatie a undei de puls_final is the same across categories of Loturi.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.675	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Testul T ne permite să reţinem ipoteza de nul pentru toţi parametrii luaţi în calcul.

Pentru a vedea dacă cele două tratamente au avut efectele scontate, am utilizat tabelul de contingenţă, în sensul că am urmărit pe cele două loturi valorile iniţiale şi cele finale pe

cei trei parametri. Am utilizat în acest scop tot programul SPSS 21 cu opţiunea cross tabs (asociere). Am construit un indicator de impact pentru a evalua impactul global al medicaţiei asupra celor două loturi.

$$Ix = (1-r) \times 100$$

Unde: x - parametrul ale cărui valori sunt îmbunătăţite între momentul iniţial şi final

r - coeficientul de corelaţie Pearson

Menţionăm că în prealabil, valorile parametrilor atât pentru momentul iniţial, cât şi pentru cel final au fost transformate în aşa fel încât pentru fiecare parametru avem valorile: mică, normal şi mare.

Pentru lotul I am calculat impactul pe cei trei parametri:

- asupra SBPAo este I_{SBPAo}=(1-r)x100=(1-0,623)x100=36,7%
- asupra PWVAo este I_{PWVAo}=(1-r)x100=(1-0,412)x100=58,8%
- asupra AixAO este I_{AixAo}=(1-r)x100=(1-0,473)x100=52,7%

Pentru lotul I am calculat valorile normalizate cu cele de pe lotul martor, astfel că indicatorul de impact arată astfel:

$$I'_x = [(1-r_x)/r_{x\ lot\ martor}] \times 100$$

Atunci valorile pentru lotul I normalizate sunt:

- asupra *SBPAo* este $I'_{SBPAo}=[(1-r_x)/r_{xlotmartor}]x100$=(0, 367/0,745)x100=49,26%
- asupra PWVAo este $I'_{PWVAo}=[(1-r_x)/r_{xlotmartor}]x100$=(0, 588/0,588)x100=100%
- asupra AixAo este I este $I'_{AixAo}=[(1-r_x)/r_{xlotmartor}]x100$=(1-0,473)x100=70,1%

Putem spune astfel comparativ că s-au îmbunătăţit (o mare parte din valorile mari au devenit normale) valorile pe toţi cei trei parametri, dar cel mai mult s-au îmbunătăţit valorile vitezei de circulaţie a undei de puls, apoi cele ale indicelui de augumentaţie aortică şi apoi cele ale presiunii sistolice centrale.

Pentru lotul II am calculat impactul pe cei trei parametri:

- asupra SBPAo este I_{SBPAo}=(1-r)x100=(1-0,689)x100= 31,1%
- asupra PWVAo este I_{PWVAo}=(1-r)x100=(1-0,409)x100= 59,1%
- asupra AixAo este I este I_{AixAo}=(1-r)x100=(1-0,447)x100= 55,3%

Şi pentru lotul II am calculat valorile normalizate cu cele de pe lotul martor, astfel indicatorul de impact arătând astfel:

$$I'_x = [(1-r_x)/r_{x\ lot\ martor}] \times 100$$

Atunci valorile pentru lotul II normalizate sunt:

- asupra *SBPAo* este $I'_{SBPAo}=[(1-r_x)/r_{x\ lot\ martor}]$ x100 = 41,7%
- asupra PWVAo este $I'_{PWVAo}=[(1-r_x)/r_{xlotmartor}]x100$ = 100%
- asupra AixAo este I este $I'_{AixAo} = [(1-r_x)/r_{x\ lot\ martor}]x100$ = (1-0,473)x100 = 73,61%

Comparând procentul de normalizare a valorilor parametrilor SBPAo la cele două loturi, putem susţine că influenţa celor două grupe terapeutice este similară, neexistând diferenţe semnificative statistic (conform testului de semnificaţie statistică T).

Impactul diferit asupra celor trei parametri pe ambele loturi este însă semnificativ, viteza de circulaţie a undei de puls şi indicele de augumentaţie aortică fiind mai degrabă îmbunătăţite decât presiunea sistolică centrală. Asistăm astfel la îmbunătăţirea capacităţii reale de dilatare a arteriolelor şi la reducerea rigidităţii aortei, ca prim efect al medicaţiei antihipertensive (este cunoscut efectul de reducere a rezistenţei vasculare periferice a medicamentelor cu efect de blocare a sistemului renină-angiotensină).

În final am dorit să vedem care sunt diferenţele pe cei trei parametri între loturile cercetării şi lotul martor. Am folosit în acest scop testele de semnficaţie pentru eşantioane independente (T) şi programul statistic SPSS 21.

Tabelul nr. 4. Testul de independenţă statistică T între loturile cercetării şi lotul martor pentru valorile finale ale SBPAo, PWVAo şi AixAo (rulat pe SPSS 21)

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of presiunea sistolica centrala_initial is the same across categories of lot_cercet.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.000	Reject the null hypothesis.
2	The distribution of presiunea sistolica centrala_final is the same across categories of lot_cercet.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.000	Reject the null hypothesis.
3	The distribution of indice de augumenttatie aortica_initial is the same across categories of lot_cercet.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.000	Reject the null hypothesis.
4	The distribution of indice de augumenttatie aortica_final is the same across categories of lot_cercet.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.279	Retain the null hypothesis.
5	The distribution of viteza de circulatie a undei de puls_initial is the same across categories of lot_cercet.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.003	Reject the null hypothesis.
6	The distribution of viteza de circulatie a undei de puls_final is the same across categories of lot_cercet.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.154	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Ceea ce putem deduce din tabelul 4 este că ipoteza de nul este acceptată pentru valorile iniţiale ale ***SBPAo, PWVAo şi AixAo*** (ceea ce confirmă încă o dată corectitudinea alegerii celor 3 loturi, lotul martor fiind constituit din pacienţi normotensivi şi deci cu valori ale SBPAo, PWVAo şi AixAo semnificativ diferite de cele ale celor cu HTA) şi că în două situaţii, pentru valorile finale ale PWVAo şi AixAo, distribuţia de valori este similară între lotul de pacienţi vârstnici normotensivi şi cei cu HTA.

Observăm că la finalul studiului, valorile PWVAo şi AixAo se apropie cel mai mult de cele ale lotului martor, dovadă că un tratament bine condus influenţează pozitiv rigiditatea aortică şi rezistenţa vasculară periferică.

Menţionăm că la finalul studiului în lotul I 44,5% din pacienţi se încadrau în gradul I HTA, 0,7% în gradul II, 0,7% în gradul III şi 54% prezentau hipertensiune arterială sistolică izolată; în lotul II 45,3% din pacienţi se încadrau în gradul I de HTA, 1,1% în gradul II şi 53,7% prezentau hipertensiune arterială sistolică izolată.

Ca o concluzie, efecte pozitive ale tratamentului cu cele două grupe terapeutice au fost observate pe toţi parametrii funcţiei arteriale luaţi în studiu, mai evidente fiind efectele de ameliorare a rigidităţii arteriale faţă de cele care influenţează valorile presiunii sistolice centrale.

Notă:

Cercetări realizate în cadrul Proiectului POSDRU/88/1.5/S/60370 cofinanţat din Fondul Social European prin Programul Operaţional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013.

REFERINȚE

1. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL et al. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham study 1981;245:1225-1229.
2. Franklin SS, Izzo JL. Aging, Hypertension and Arterial Stiffness. Hypertension Primer, 3rd Edition. American Heart Association; Lippincott Williams &Wilkins; 2003. p. 170-175.
3. Safar ME, Bernard IL, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. Circulation 2003;107:2864-2869.
4. Bleasdale RA, Parker KH, Jones CHJ. Chasing the wave. Unfashionable but important new concepts in arterial wave travel A J P –Heart 2003;284:1879-1885.
5. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007;25:1105-1187.
6. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. On behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart Journal 2006;27:2588-2605.
7. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness in an independent predictor of all- cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension 2001;37:1236-1241.
8. 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.
9. Boutouyrie P, Tropeano AL, 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.
10. 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.
11. Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation 1999;99:2434-2439.
12. 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;12:2117-2124.
13. Meaume S, Benetos A, Henry OF. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects>70 ears of age. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;2046-2050.
14. Sutton-Tyrell K, Najjar SS, Boudreau RM, et al. Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. Circulation 2005;111:3384-3390.
15. Mattace-Raso FU, Van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: Rotterdam study. Circulation 2006;113:657-663.
16. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, et al. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: finding from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. Circ J 2005;69:259-264.
17. Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C et al. Prognostic value of aortic wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. Circulation 2006;113:664-670.
18. O'Rourke MF. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification. In Safar MF(editors), Arterial stiffness in hypertension. Handbook of Hypertension. Elsevier 2006;23:3-19.
19. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. Differential impact of blood pressure –lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee. Circulation 2006;113:1213-1225.
20. Dhakam Z, Mc Eniery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan :diferential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. Am J Hypertens 2006;19:214-219.
21. Roman MJ, Devereux RB, Kizer RJ, Lee ET, Galloway JM, Ali T, Umans JG, Howard BV. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: The Strong Heart Study. Journal of Hypertension 2007;50:197-203.
22. Willum–Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. Circulation 2006;113:664-670.
23. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all–cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension 2001;37:1236-1241.
24. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. JACC 1999;34(3):631-638.
25. European Society of Hypertension / European Society of Cardiology Guidelines Committee: 2003 European Society Hypertension / European Society guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011-1053.