

Sztywność naczyń tętniczych jako czynnik ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu

Arterial stiffness as a risk factor for ischemic stroke

Summary

Stroke is one of the most common complications of hypertension. There is a continuous relationship (in log-linear fashion) between level of blood pressure and the risk of the first and subsequent strokes. Lowering blood pressure is not a sole aim in hypertension treatment in stroke patients, moreover relative efficacy of used drugs groups in stroke prevention is different. There are discrepancies between level of systolic blood pressure measured on brachial artery and central (aortic) blood pressure. Cerebral vessels are especially sensitive to blood pressure fluctuations generated in ascending aorta. Arterial wall stiffness and early return of the reflected pulse wave increase the amplitude of central blood pressure causing increase in pulse pressure. Measurement of central pulse pressure may provide additional information in decision making and monitoring hypotensive therapy in post-stroke patients, especially that it can be done with simple non-invasive technique.

key words: arterial stiffness, hypertension, applanation tonometry, ischemic stroke

Arterial Hypertension 2010, vol. 14, no 6, pages 474–479.

twą i zespołu otępiennego; wiąże się z dużą śmiertelnością. Oszacowano, że skumulowane ryzyko ponownego udaru w ciągu pierwszych 5 lat wynosi 30–40% (10–12% w pierwszym roku), przy czym ponad 3% dotyczy 30 dni bezpośrednio po incydencie. Wykazano liniową korelację między wysokością ciśnienia tętniczego a ryzykiem pierwszego i kolejnego incydentu udarowego. W świetle ostatnich badań centralne ciśnienie tętna i jego pochodne — jako parametry istotne w przewidywaniu naczyniowych incydentów mózgowych — mają szansę dołączyć do standardu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego.

Kontrola ciśnienia tętniczego a prewencja pierwotna udaru mózgu

Nadrzędnym celem prewencji pierwotnej udaru mózgu jest skuteczne wykrywanie, leczenie i dalsze monitorowanie chorób prowadzących do zwiększonej zapadalności na udar mózgu. Jedną z tych chorób jest nadciśnienie tętnicze. Wysokość ciśnienia tętniczego jest silniejszym wskaźnikiem predykcyjnym incydentu mózgowego niż choroby wieńcowe. Mimo że zasadniczym wskazaniem do interwencji farmakologicznej w nadciśnieniu tętniczym jest globalne ryzyko sercowo-naczyniowe, to istotnym wskaźnikiem jest też sama wysokość ciśnienia tętniczego. U osób bez współistniejących chorób sercowo-naczyniowych należy dążyć do obniżenia ciśnienia tętniczego poniżej wartości 140/90 mm Hg. Wciąż jednak połowa osób z nadciśnieniem tętniczym nie jest świadoma swojej choroby, połowa chorych z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym nie poddaje się regularnemu leczeniu, zaś połowa chorych leczonych nie osiąga celów terapeutycznych [1]. Redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego o około 10 mm Hg, a rozkurczo-

Wstęp

Udar mózgu jest jednym z najczęstszych powikłań nadciśnienia tętniczego. Stanowi, obok choroby Alzheimera, główną przyczynę trwałego inwalidz-

Adres do korespondencji: dr n. med. Agnieszka Rojek
Zakład Nadciśnienia Tętniczego GUMed
ul. Dębinki 7 c, 80–952 Gdańsk
e-mail: arojek@gumed.edu.pl

 Copyright © 2010 Via Medica, ISSN 1428–5851

wego o 5 mm Hg pozwala zmniejszyć liczbę udarów o blisko 38%. Zatem obniżając ciśnienie u chorych z nadciśnieniem 2 stopnia o 20/10 mm Hg, można zredukować ryzyko udaru o blisko 50% [2].

Kontrola ciśnienia tętniczego a prewencja wtórna udaru mózgu

Udar niedokrwienny mózgu jest chorobą dynamiczną, naruszającą w swym przebiegu homeostazę całego organizmu, w tym regulację układu sercowo-naczyniowego. Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego występują u większości (70–82%) chorych we wczesnej fazie udaru niedokrwiennego mózgu, niezależnie od wcześniejszej obecności nadciśnienia tętniczego utrwalonego. Kwestią sporną pozostaje optymalny moment wdrożenia oraz rodzaj stosowanej farmakoterapii przeciwnadciśnieniowej. Wątpliwości budzi zwłaszcza dalsze postępowanie wobec chorych z prawidłowym lub nieznacznie tylko podwyższonym ciśnieniem tętniczym, czyli pacjentów, których mimo obecnie wysokiego globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego do niedawna nie kwalifikowano do terapii hipotensyjnej. Napotykanne trudności wynikają ze złożonych mechanizmów regulujących ciśnienie tętnicze. Niebezpieczeństwo zbyt gwałtownej reakcji hipotensyjnej jest największe w ciągu pierwszych godzin udaru niedokrwiennego mózgu. Samo pojęcie „ostrej fazy udaru” nie definiuje ścisłych granic czasowych. Określa go stan zanikania strefy względnego niedokrwienia (strefy zagrożonej zawałem — *tissue at risk*) i dokonywania się zawału mózgu. Szybkość zachodzących zmian jest uwarunkowana wydolnością (potencjalną i funkcjonalną) metabolizmu tkanki i perfuzji. Wiele innych czynników wpływa na powstawanie zawału mózgu. Istnieje duża indywidualizacja prognozy niedokrwienia mózgu. Przedział czasowy jest więc zmienny osobniczo. Przeważnie obejmuje 6–24 godzin, rzadziej dotyczy kilku dni. Zbyt intensywna terapia przeciwnadciśnieniowa zagraża właściwej perfuzji mózgu, a w konsekwencji może doprowadzić do kolejnych udarów, w tym niemych klinicznie. Obecnie, pełne leczenie hipotensyjne rozpoczyna się, gdy stan kliniczny chorego ustabilizuje się, zwykle około piątej doby po dokonaniu incydencie.

U chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się uzyskanie właściwej kontroli ciśnienia tętniczego w ciągu pierwszego miesiąca od rozpoczęcia terapii (VALUE [*The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation*]) [3]. Charakter ciągłej zależności między wysokością ciśnienia tętniczego a ryzykiem sercowo-naczyniowym, w tym ryzykiem udaru mózgu powoduje, że wszelkie dotych-

czasowe klasyfikacje nadciśnienia tętniczego są arbitralne. Leczenie przeciwnadciśnieniowe przynosi niekwestionowane korzyści u chorych z przebyłym udarem niedokrwiennym mózgu (PATS [*The Post-stroke Antihypertensive Treatment Study*]), PROGRESS [*Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*]), MOSES [*Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention*]), zaś spodziewany korzystny efekt powinien być proporcjonalny do stopnia obniżenia ciśnienia [3–6]. Jednak dowody na temat korzyści płynących z obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego poniżej 130 mm Hg są niewystarczające (PROFESS, *Prevention Regimen For Effectively Avoiding Second Strokes*) [3]. Uwzględniając dodatkowo zjawisko krzywej J, w najnowszym dokumencie *European Society of Hypertension* w 2009 roku uważa się przedział 130–139/80–85 mm Hg za preferowane docelowe wartości ciśnienia u chorych po udarze [3].

Patofizjologia zmian ciśnienia centralnego

Kontrola ciśnienia tętniczego przy zastosowaniu tradycyjnej metody pomiaru nie odzwierciedla w sposób dostateczny rzeczywistych wartości ciśnienia panującego w aorcie wstępującej. Temu ostatniemu parametrowi przypisuje się zasadniczy wpływ na globalne ryzyko sercowo-naczyniowe, w tym częstość udarów mózgu zakończonych zgonem u osób z nadciśnieniem tętniczym [7, 8]. Dotychczas pomiar centralnego ciśnienia tętna był związany z koniecznością cewnikowania układu tętniczego. Szybkie tempo rozwoju nowych technik diagnostycznych umożliwiło wykorzystanie tonometrii aplanacyjnej, jako nieinwazyjnej, stosunkowo prostej i powtarzalnej metody szacowania ośrodkowych parametrów hemodynamicznych (tab. I) [9].

Tabela I. Parametry sztywności aorty. Tonometria aplanacyjna

Table I. Arterial stiffness parameters. Aplanation tonometry

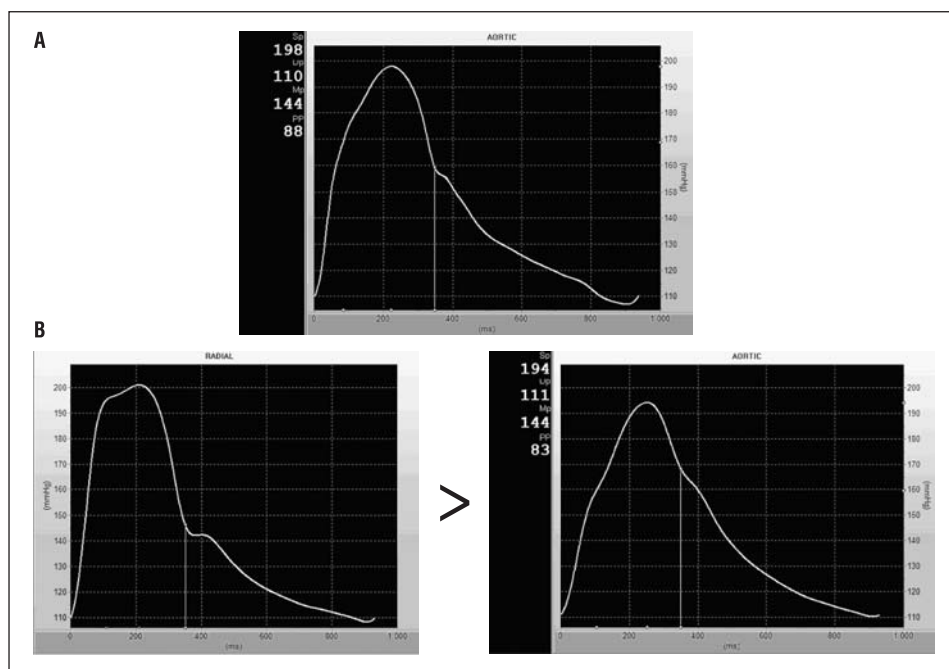
Parametry opisujące sztywność aorty
Analiza propagacji fali tętna na odcinku szyjno-udowym: <ul style="list-style-type: none"> • prędkość fali tętna w aorcie
Analiza kształtu fali tętna: <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie wzmocnienia • ciśnienie tętna • skurczowe ciśnienie tętnicze • współczynnik wzmocnienia • wzmocnienie ciśnienia tętna

Sztywność tętnic i zjawisko odbicia fali tętna uważane są za główne determinanty centralnego skurczowego ciśnienia tętniczego (cSBP, *central systolic blood pressure*) i ciśnienia tętna (cPP, *central pulse pressure*). Pomiaru dokonuje się na podstawie analizy zmiany kształtu rozchodzącej i odbitej fali tętna, zarejestrowanej na wysokości tętnicy szyjnej wspólnej bądź tętnicy promieniowej przy użyciu funkcji przejścia (*transfer function*) z jednoczesnym tradycyjnym pomiarem ciśnienia tętniczego (ryc. 1). Fizjologicznie, aorta jest elastycznym naczyniem o dużych właściwościach kompensacyjnych, dlatego w zdrowej populacji różnica obwodowego ciśnienia tętna i cPP może wynosić od kilku do kilkunastu milimetrów słupa rtęci (wzmocnienie ciśnienia tętna — *pulse pressure amplification* [PPA]) [10]. Aorta i duże tętnice pełnią bowiem rolę bufora wahań ciśnienia między sercem a mikrokrążeniem (funkcja przewodząca i amortyzująca). Należy podkreślić, że morfologicznie poszczególne elementy drzewa tętniczego charakteryzuje duża różnorodność. Kształt fali tętna jest uwarunkowany nie tylko właściwościami samej aorty, ale także rzeczywistym obciążeniem lewej komory mięśnia sercowego (jej kurczliwością i chronotropią), stopniem wazokonstrykcji układu

naczyń oporowych, kalcyfikacją ścian oraz lokalizacją rozwidleń łożyska naczyniowego.

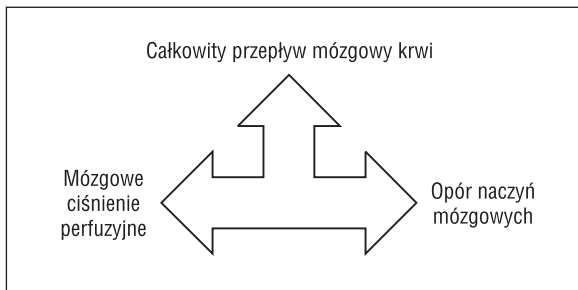
U osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego prędkość propagacji fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*) jest na tyle wolna, że fala odbita dociera do aorty wstępującej w okresie rozkurczu lewej komory mięśnia sercowego, tym samym zwiększając ciśnienie rozkurczowe i warunkując prawidłowe ciśnienie perfuzji narządów. Mimo zmian systemowych ciśnienia tętniczego, autoregulacja krążenia mózgowego warunkuje stały przepływ mózgowy krwi (ok. 750 ml/min) (ryc. 2). Zauważalna redukcja przepływu mózgowego następuje dopiero przy obniżeniu średniego ciśnienia tętniczego poniżej progu 60 mm Hg.

W grupie chorych ze zwiększoną sztywnością naczyń PWV wzrasta, fala odbita ulega przyspieszeniu i, nakładając się na szczyt fali napływu (systolicznej), wzmacnia cSBP, natomiast ciśnienie rozkurczowe ulega obniżeniu. Zjawisko to doskonale odzwierciedlają wartości cPP i jego pochodna — współczynnik wzmocnienia ciśnienia (*Alx, augmentation index*). Na tej podstawie przypuszcza się, że cSBP reaguje szybciej na remodeling głównych naczyń tętniczych niż ciśnienie tętnicze obwodowe.



Rycina 1. Zapis fali tętna w aorcie wstępującej u pacjenta po udarze niedokrwiennym mózgu (tonometr aplanacyjny — Sphigmocor, AtCor Medical); **A** analiza fali tętna w aorcie wstępującej — tętnica szyjna wspólna; **B** analiza fali tętna — tętnica promieniowa, symulacja fali ciśnienia centralnego (funkcja przejścia)

Figure 1. Pulse wave analysis in aorta ascendens in patient with ischemic stroke (aplanation tonometry — Sphigmocor, AtCor Medical); **A** central pulse wave analysis — common carotid artery; **B** central pulse wave analysis — radial artery, central wave analysis (transfer function)



Rycina 2. Autoregulacja całkowitego przepływu mózgowego krwi
Figure 2. Cerebral blood flow autoregulation

Rola sztywności tętnic oraz ciśnienia centralnego w udarze mózgu

Naczynia mózgowe są szczególnie wrażliwe na fluktuacje ciśnienia tętniczego generowane w aortie i jej głównych odgałęzieniach. Zwiększona sztywność i obniżona podatność ścian aorty w okresie skurczu lewej komory, a także wczesny powrót fali odbitej zwiększający SBP w aortie wstępującej przyczyniają się do wzrostu PP. Ciągła ekspozycja na wysokie PP i związana z nim duża zmienność przepływu predysponuje zarówno do pierwszego, jak i następnych incydentów mózgowo-naczyniowych [11]. Co więcej, u pacjentów z dużym cPP, farmakologiczne obniżenie DBP o kolejne 5 mm Hg wiąże się z podwyższonym ryzykiem udaru mózgu (SHEP, *Systolic Hypertension in the Elderly*) [12, 13]. Zmiany zachodzące w aortie przyczyniają się także do przebudowy na poziomie naczyń zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych — pogrubienia kompleksu *intima-media*, rozwoju stenozy i blaszek miażdżycowych. Centralne ciśnienie tętna jest niezależnym czynnikiem ryzyka owrzodzenia blaszek miażdżycowych, co przy udziale cyklicznych sił ścinających oraz podwyższonego napięcia w obrębie śródbłonna zwiększa prawdopodobieństwo pęknięcia blaszki i organizacji zmian zakrzepowo-zatorowych na jej powierzchni [12, 14–16]. Wydaje się, że sztywność aorty ma większą wartość prognostyczną dla udarów mózgu niż każdy z klasycznych czynników ryzyka osobno [17]. Konsekwencją zmian adaptacyjnych struktury naczyń mózgowych (pogrubienie, redukcja światła przepływu, upośledzenie rozkurczu) jest przesunięcie w prawo granic ciśnienia tętniczego dla autoregulacji mózgowej, co w następstwie sprzyja uszkodzeniom w obrębie istoty białej mózgu. Obecnie przyjętym standardem oceny właściwości elastycznych aorty i jej dużych odgałęzień jest pomiar szybko-udowej PWV. Wzrost PWV o 1 m/s u pacjenta z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jest parametrem niekorzystnym rokowniczo i zwiększa

śmiertelność o 39% [18–22]. Dotychczasowe doświadczenie w tym względzie jest oparte przede wszystkim na roli PWV, rzadziej ciśnienia centralnego w prewencji pierwotnej. Jak wykazano w badaniu *Conduit Artery Function Evaluation* (CAFE), również cSBP oraz cPP mogą być czynnikami predykcyjnymi dla incydentów sercowo-naczyniowych w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym. Analiza danych badania *Strong Heart Study* potwierdziła dużą wartość prognostyczną cPP u pacjentów w trakcie polifarmakoterapii, podczas gdy w tej samej grupie chorych obwodowe PP pozostało bez znaczenia dla dalszego ryzyka sercowo-naczyniowego [23].

Wybór terapii

Aktualne zalecenia dotyczące zarówno prewencji pierwotnej, jak i wtórnej udaru mózgu pozostawiają klinicystom dużą swobodę wyboru leku, pod warunkiem efektywnego obniżenia ciśnienia tętniczego. Wyniki dużych badań klinicznych oceniających leki hipotensyjne dowodzą jednak, że efekt hipotensyjny nie stanowi jedyne go celu terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów po incydencie mózgowo-naczyniowym, a względna skuteczność poszczególnych leków w prewencji wtórnej udaru mózgu jest różna [24, 25]. Ich wpływ na zachowanie się centralnej fali tętna jest również zróżnicowany. W badaniach porównawczych, mimo zadawalającej kontroli ciśnienia tętniczego obwodowego, wykazano różnice w wysokości ciśnienia tętniczego ośrodkowego. Pierwszym dużym badaniem klinicznym zaprojektowanym w celu oceny różnicy oddziaływania leków hipotensyjnych na ośrodkowe parametry hemodynamiczne było badanie CAFE. Podane leki (amlodipina ± perindopril *v.* atenolol ± diuretyk tiazydowy) miały istotnie różny wpływ na ciśnienie centralne, mimo analogicznego efektu hipotensyjnego ocenianego obwodowo. Korzystny wpływ antagonisty wapnia i inhibitora konwertazy angiotensyny tłumaczono właściwościami wazodylatacyjnymi na poziomie tętnic i tętniczek oporowych, co skutkowało opóźnieniem fali odbitej.

Przedmiotem coraz większej uwagi są badania mające na celu ustalenie optymalnej terapii hipotensyjnej w prewencji kolejnych zdarzeń mózgowo-naczyniowych [26]. W niedawno przeprowadzonych badaniach wykazano, że inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora AT₁ oraz antagoniści wapnia zmniejszają zarówno amplitudę pierwotnej fali tętna jak i jej odbicie. Te ostatnie szczególnie skutecznie redukują ryzyko udaru mózgu u osób z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Trudno jednak nie zauważyć różnic skuteczności le-

ków hipotensyjnych w prewencji pierwotnej i wtórnej udaru mózgu. W prewencji pierwotnej pozytywne działanie ramiprilu potwierdzono w badaniu *The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)* i w niedawno zakończonym badaniu *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)* [3]. Wyniki badań dotyczących prewencji wtórnej udaru mózgu (MOSES) sugerowały szczególną przydatność antagonistów receptora angiotensyny (hipoteza Fourniera), co nie zostało jednak potwierdzone w badaniu PROFESS. Stosunkowo najmniej skuteczną i najbardziej zróżnicowaną klasą leków hipotensyjnych w prewencji udarów mózgu są beta-adrenolityki [2, 3, 10, 17, 25, 26]. Pozostaje kwestią otwartą, jaki jest wpływ zwolnienia akcji serca na rokowanie chorych po incydencie mózgowo-naczyniowym. Uzyskana przez zastosowanie beta-adrenolityków wolniejsza akcja serca sprzyja niekorzystnemu zsumowaniu się fali odbitej i wychodzącej (skurczowej), tym samym zwiększając cSBP, w konsekwencji obciążenie narządów docelowych, w tym mózgu. Redukcja akcji serca o 10 uderzeń/minutę zwiększa AI o 4%, co stanowi potencjalne ryzyko kolejnych udarów niedokrwienych mózgu [10]. Należy podkreślić, że obecny stan wiedzy dotyczy głównie atenololu. Niewykluczone, że beta-adrenolityki III generacji o właściwościach naczyniorozszerzających mogą mieć korzystne działanie. Co ciekawe, zalecane w prewencji wtórnej z uwagi na wyniki dużych badań klinicznych leki moczopędne (PATS, PROGRESS) nie wykazują szczególnie korzystnego wpływu na ciśnienie centralne i zjawisko odbicia fali [26]. Przymuszczać należy różnice między poszczególnymi grupami leków hipotensyjnych w zakresie odwracania zmian strukturalnych w tętniczkach oporowych. Najbliższe lata pokażą, czy strategia leczenia, której celem będzie normalizacja sztywności tętnic i całkowitego oporu obwodowego, uzupełni standardową terapię hipotensyjną.

Podsumowanie

Z praktycznego punktu widzenia najprostszym do oznaczenia wskaźnikiem pośrednim sztywności tętnic jest PP na tętnicy ramiennej. Z punktu widzenia patofizjologii, ciśnienie centralne znacznie lepiej w porównaniu z obwodowym koreluje z obciążeniem lewej komory mięśnia sercowego, naczyń wieńcowych i mózgowych [27–29]. Podwyższone cPP wiąże się (niezależnie od obecności innych czynników ryzyka) ze wzrostem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych 15%, w tym udaru mózgu, podczas gdy obwodowe PP zwiększa to ryzyko o 10% [23, 27].

Wydaje się, że ciśnienie centralne jest lepszym punktem odniesienia w diagnostyce oraz stratyfikacji ryzyka u pacjentów w prewencji pierwotnej i wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych. Niewykluczone, że pomoże wyselekcjonować chorych z nieprawidłowo dużą sztywnością naczyń i zakwalifikować ich do grupy bardzo wysokiego ryzyka nawracających udarów mózgu. Aktualne doświadczenie w tym względzie dotyczy głównie prewencji pierwotnej [30–32], gdzie PWV jest wyznacznikiem subklinicznych zmian narządowych. Próba usystematyzowania wiedzy w zakresie wpływu leków obniżających ciśnienie tętnicze na podatność aorty jest utrudniona ze względu na różny dobór badanej populacji, czas okres obserwacji i brak porównywalnej grupy kontrolnej. Stąd istnieje konieczność dalszych badań dotyczących znaczenia sztywności naczyń, szczególnie w profilaktyce wtórnej incydentów mózgowo-naczyniowych. Pomiar ciśnienia ośrodkowego może się okazać przydatnym parametrem w doborze i monitorowaniu skuteczności terapii u pacjenta z przebytym udarem mózgu, zwłaszcza że jest on możliwy do osiągnięcia za pomocą prostych technik nieinwazyjnych.

Streszczenie

Udar niedokrwieny mózgu jest jednym z najczęstszych powikłań nadciśnienia tętniczego. Wykazano liniową korelację między wysokością ciśnienia tętniczego a ryzykiem pierwszego i kolejnego incydentu mózgowo-naczyniowego. Efekt hipotensyjny nie stanowi jedyne go celu terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów po incydencie mózgowo-naczyniowym, a względna skuteczność poszczególnych leków hipotensyjnych w prewencji udaru mózgu jest różna. Istnieją rozbieżności między pomiarem skurczowego ciśnienia tętniczego na poziomie tętnicy ramiennej a wartością ciśnienia centralnego w aorcie. Naczynia mózgowe są szczególnie wrażliwe na fluktuacje ciśnienia tętniczego generowanego w aorcie wstępującej. Sztywność ścian tętnic oraz wczesny powrót fali odbitej zwiększają amplitudę centralnego ciśnienia tętniczego, przyczyniając się do wzrostu ciśnienia tętna. Pomiar centralnego ciśnienia tętna może się okazać przydatnym parametrem w doborze i monitorowaniu terapii hipotensyjnej u pacjenta z przebytym udarem mózgu, zwłaszcza że można go wykonać za pomocą prostych technik nieinwazyjnych.

słowa kluczowe: sztywność naczyń, nadciśnienie tętnicze, tonometria aplanacyjna, udar niedokrwieny mózgu

Nadciśnienie Tętnicze 2010, tom 14, nr 6, strony 474–479.

Piśmiennictwo

- Chobanian A.V. Schattuck Lecture: the hypertension paradox — more uncontrolled disease despite improved therapy. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 878–887.
- Hedner T., Kjeldsen S., Narkiewicz K. Nadciśnienie tętnicze. *Via Medica*, Gdańsk 2009.
- Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27.
- PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Chin. Med. J.* 1995; 108: 710–717.
- PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood-pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic heart attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
- Arima H., Chalmers J., Woodward M. i wsp. PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J. Hypertens.* 2006; 24: 1201–1208.
- McEniery C.M., Yasmin, McDonnell B. i wsp. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension* 2008; 51: 1476–1482.
- Kubalski P., Manitus J. Sztywność tętnic, ciśnienie centralne, współczynnik wzmocnienia — kompendium nie tylko dla hipertensjologa. *Choroby Serca i Naczyń* 2008; 5 (2): 61–67.
- O'Rourke M.F., Adji A. Basis for use of central blood pressure measurement in office clinical practice. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2008; 2: 28–38.
- Avolio A.P., Van Bortel L.M., Boutouyrie P. i wsp. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension. *Experts Opinion and Review of the data.* *Hypertension* 2009; 54: 375–383.
- O'Rourke M.F., Safar M.E. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46: 200–204.
- McEniery C.M., Cockcroft J.R. Pathogenesis of cardiovascular events in response to high central blood pressure. Central aortic blood pressure. Laurent S., Cockcroft J. (red.). *Elsevier* 2008; 55–60.
- Shorr R.I., Somes G.W. Can diastolic blood pressure be excessively lowered in the treatment of isolated systolic hypertension? *J. Clin. Hypertens.* 2000; 2: 134–137.
- Dao H.H., Essalihi R., Bouvet C., Moreau P. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension. *Cardiovasc. Res.* 2005; 66: 307–317.
- Boutouyrie P., Bussy C., Lacolley P. i wsp. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation* 1999; 100: 1387–1393.
- Waddell T.K., Dart A.M., Medley T.L., Cameron J.D., Kingwell B.A. Carotid pressure is a better predictor of coronary artery disease severity than brachial pressure. *Hypertension* 2001; 38: 927–931.
- Laurent S. Nadciśnienie tętnicze i choroba dużych naczyń. *Choroby Serca i Naczyń* 2007; 4 (3): 133–116.
- Blacher J., Guerin A., Marchais S.J., Safar M., London G. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434–2439.
- Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. i wsp. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2002; 37: 1236.
- Laurent S., Katsahian S., Fassot C. i wsp. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34 (5): 1203–1206.
- Sutton-Tyrrell K., Najjar S.S., Boudreau R.M. i wsp. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005; 111 (25): 3384–3390.
- Mattace-Raso F., van der Cammen T., Hofman A. i wsp. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657–663.
- Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R. i wsp. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50: 197–203.
- Schrader J., Luders S., Kulschewski A. i wsp. MOSES study group. Morbidity and mortality after stroke. Eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218–1226.
- The CAFE Investigators, on behalf of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. 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.
- Kostka-Jeziorny K., Tykarski A. Odrębności terapii hipotensyjnej w prewencji pierwotnej i wtórnej udaru mózgu. *Med. Dypl.* 2010; 19 (2): 31–33.
- Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R. i wsp. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (18): 1730–1734.
- Filipovsky J. Predictive value of central blood pressure and arterial stiffness for cardiovascular events. Central aortic blood pressure. Laurent S., Cockcroft J. (red.). *Elsevier* 2008; 61–67.
- Pini R., Cavallini M.C., Palmieri V. i wsp. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARe Dicomano Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 2432–2439.
- Sechestedt T., Jeppesen J., Hensen T.W. i wsp. Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? *J. Hypertens.* 2009; 27: 1165–1171.
- Inoue M., Maeda R., Kawakami H. i wsp. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men. *Circ. J.* 2009; 73: 549–553.
- Wang K.L., Cheng H.M., Chuang S.Y. i wsp. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J. Hypertens.* 2009; 27: 461–467.