

Επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής στην ταχύτητα μεταβολής της αρτηριακής πίεσης και την ενδοθηλιακή λειτουργία σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα αρτηριακή υπέρταση ανάλογα με την ακοιλουθούμενη αγωγή – Πιλοτική μελέτη*

Ε. Κορομπόκη
Ε. Αλεξάκη
Ε. Μανιός
Κ. Σταματελόπουλος
Φ. Μίχας
Χ. Βέτπου
Ν. Ζακόπουλος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η παρούσα μελέτη σκοπό είχε να διερευνήσει την επίδραση διαφορετικών αντιυπερτασικών φαρμάκων στη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και την ενδοθηλιακή λειτουργία, σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ).

Μεθοδολογία: Στη μελέτη συμμετείχαν 139 διαδοχικοί ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΑΥ οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ένα εκ των παρακάτω κύριων αντιυπερτασικών φαρμάκων (αμλοδιπίνη, χλωρταλιδόνη, νεμπιβολόλη, λοζαρτάνη, κιναπρίλη). Οι ασθενείς πρό και 4 εβδομάδες μετά από την έναρξη της αγωγής υποβλήθηκαν σε έλεγχο με 24ωρη καταγραφή της ΑΠ από την οποία υπολογίστηκε η ταχύτητα μεταβολής της ΑΠ (TM), ως δείκτης μεταβλητότητας, καθώς και σε αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας (υπολογισμός της εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής της βραχιονίου αρτηρίας).

Αποτελέσματα: Όλες οι κατηγορίες αντιυπερτασικής αγωγής βελτίωσαν εξίσου την ΑΠ, όπως αυτή αξιολογήθηκε από τις τιμές της ΑΠ ιατρείου ($p < 0.001$) καθώς και τις τιμές ΑΠ 24ώρου ($p < 0.001$). Επιπλέον, στην ομάδα που έλαβε νεμπιβολόλη μειώθηκε σημαντικά η TM ΔΑΠ 24ώρου ($p = 0.05$) και η TM ΔΑΠ ημέρας ($p < 0.05$). Παράλληλα, στην ομάδα που έλαβε αμλοδιπίνη ελαττώθηκε η TM ΣΑΠ ημέρας ($p = 0.05$). Στις υπόλοιπες κατηγορίες φαρμάκων δεν ανευρέθησαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές ως προς την TM. Όσον αφορά τη σύγκριση μεταξύ των πέντε ομάδων δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την ελάττωση της TM.

Ως προς την αξιολόγηση του οργάνου-στόχου καμία ομάδα δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ενδοθηλιακή λειτουργία μετά τη χορήγηση του εκάστοτε φαρμάκου.

Συμπεράσματα: Η νεμπιβολόλη και η αμλοδιπίνη φαίνεται ότι αποτελούν αποτελεσματικά φάρμακα ως προς τη μείωση της TM η οποία αξιολογήθηκε ως δείκτης μεταβλητότητας της ΑΠ. Περαιτέρω μελέτες χρειάζονται προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η μηχανική και κλινική υπόσταση της μεταβλητότητας ΑΠ.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πρόσφατα δεδομένα από πειραματικές και κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η λεπτομερής αξιολόγηση και ποσοτικοποίηση της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), έχει ιδιαίτερη προγνωστική σημασία για τους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ). Συγκεκριμένα το μέγεθος της μεταβλητότητας ΑΠ φαίνεται ότι αντανακλά συγκεκριμένα πρότυπα της αυτόνομης καρδιαγγειακής ρύθμισης ανεξάρτητα από τα απόλυτα επίπεδα μέσης τιμής της ΑΠ και ότι συσχετίζεται με την παρουσία και βαρύτητα βλαβών σε όργανα στόχους και με καρδιαγγειακά συμβάματα^{1,2}.

Αρκετές μέθοδοι έχουν προταθεί προκειμένου να αξιολογηθεί η μεταβλητότητα ΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ώρου μία εκ των οποίων αποτελεί ο προσδιορισμός της ταχύτητας μεταβολής της ΑΠ («time rate of blood pressure variation»). Από τις μέχρι τώρα μελέτες η ταχύτητα μεταβολής της συστολικής ΑΠ έχει φανεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για τη μάζα της αριστεράς κοιλίας, την πάχυνση του μέσου χιτώνα των καρωτίδων, τη νεφρική λειτουργία και την αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων ανεξάρτητα από το ύψος της μέσης τιμής της συστολικής ΑΠ³⁻⁶.

Όσον αφορά τη σημασία αξιολόγησης της μεταβλητότητας (ΑΠ) στην κλινική πράξη τα σημαντικότερα δεδομένα προέρχονται από την αναδρομική ανάλυση της μελέτης ASCOT καθώς και από πρόσφατη μεταανάλυση 389 τυχαιοποιημένων μελετών και αφορούν στην επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στη μεταβλητότητα της ΑΠ και στη συμβολή τους στην καρδιαγγειακή προστασία^{7,8}. Οι παραπάνω μελέτες έδειξαν ότι η μεταβλητότητα της ΑΠ ήταν μικρότερη σε ασθενείς που ελάμβαναν ανταγωνιστές ασβεστίου ή διουρητικά σε σχέση με εκείνους που ελάμβαναν β-αναστολείς⁷, αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου⁸.

Οι συσχετίσεις αυτές υποδεικνύουν ότι τα οφέλη από τη θεραπεία της ΑΥ (υπό την έννοια της ελάττωσης του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, πρόληψη και υποχώρηση βλαβών σε όργανα-στόχους και ελάττωσης του ποσοστού των καρδιαγγειακών συμβαμάτων) θα μπορούσαν να είναι μεγαλύτερα στοχεύοντας όχι μόνο στη μείωση του ύψους πίεσεως αλλά και στη μείωση της μεταβλητότητας της ΑΠ. Εντούτοις, ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με τα επίπεδα της μέσης ΑΠ και

της αυξημένης μεταβλητότητας της ΑΠ που παρέχουν μεγαλύτερη προστασία όσον αφορά την εξέλιξη βλαβών σε όργανα στόχους και τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Επιπλέον, η επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στη μεταβλητότητα της ΑΠ δεν έχει μέχρι σήμερα μελετηθεί επαρκώς.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν:

1) να διερευνήσει την επίδραση πέντε κύριων αντιυπερτασικών φαρμάκων (διουρητικά-ανταγωνιστές ασβεστίου-αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης-αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης-β-αποκλειστές) στη μεταβλητότητα της ΑΠ και την ενδοθηλιακή λειτουργία σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΑΥ·

2) να συσχετίσει την πιθανή βελτίωση της μεταβλητότητας της ΑΠ μέσω της εφαρμογής αντιυπερτασικής αγωγής με τη βελτίωση σε δείκτες εκτίμησης της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΑΥ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πληθυσμός της μελέτης

Στη μελέτη εντάχθηκαν 139 διαδοχικοί ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΑΥ οι οποίοι προσήλθαν στο Ιατρείο Υπέρτασης της Θεραπευτικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών (Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα») για έλεγχο της ΑΠ. Όλοι οι συμμετέχοντες πληρούσαν τα κάτωθι κριτήρια για την είσοδό τους στη μελέτη: 1) ΑΠ κατά τη μέτρηση στο ιατρείο $\geq 140/90$ mmHg και $\geq 135/85$ mmHg κατά τη διάρκεια της περιπατητικής καταγραφής ΑΠ ημέρας· 2) δεν ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή· 3) δεν παρουσίαζαν επιπλεγμένη αρτηριακή υπέρταση (στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αγγειοπάθεια) ή οποιαδήποτε άλλη συστηματική νόσο ή υπέρταση κατά τη διάρκεια της κύησης· 4) δεν παρουσίαζαν κλινικές ενδείξεις ή κλινικά ευρήματα συμβατά με δευτεροπαθή αρτηριακή υπέρταση· 5) δεν είχαν αντένδειξη στη λήψη μιας εκ των 5 κατηγοριών αντιυπερτασικής αγωγής (διουρητικά-ανταγωνιστές ασβεστίου-αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης-αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης-β-αποκλειστές)· 6) είχαν τουλάχιστον τρεις έγκυρες μετρήσεις αρτηριακής πίεσης ανά ώρα κατά τη διάρκεια της 24ωρης καταγραφής ΑΠ (75% επιτυχείς μετρήσεις)· 7) είχαν ηλικία άνω των 18 και κάτω των 80 ετών.

Συγκατάθεση ελήφθη από όλους τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη όπως ορίζεται από την Επιστημονική Επιτροπή Βιοθικής και Έρευνας του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Σχεδιασμός της μελέτης

Πρόκειται για τυχαιοποιημένη προοπτική παρεμβατική μελέτη. Κατά τη μελέτη έγινε τυχαιοποιημένη χορήγηση μίας εκ των παρακάτω κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων:

1. διουρητικά (χλωρταλιδόνη): 25mg/ημέρα, πρωινή χορήγηση
2. ανταγωνιστές ασβεστίου (αμιλοδιπίνη): 5mg/ημέρα, πρωινή χορήγηση
3. αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης (λοζαρτάνη): 100mg/ημέρα, πρωινή χορήγηση
4. αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (κιναπρούλη): 20mg/ημέρα, πρωινή χορήγηση
5. β-αποκλειστές (νεπιβολόλη): 5mg/ημέρα, πρωινή χορήγηση.

Η διάρκεια παρέμβασης ορίστηκε ως το διάστημα των 4 εβδομάδων.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν στις ακόλουθες εξετάσεις προ της έναρξης και 4 εβδομάδες μετά τη χορήγηση της επιλεγμένης αντιυπερτασικής αγωγής:

- 1) μέτρηση της ΑΠ και της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ) στο Ιατρείο,
- 2) 24ωρη καταγραφή της ΑΠ,
- 3) εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας με τον υπολογισμό της εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής της βραχιονίου αρτηρίας («FMD: Flow Mediated Dilatation»).

Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο

Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο πραγματοποιήθηκαν με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες⁹ με τρεις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις από τον ίδιο ιατρό. Η μέση τιμή από τις τρεις μετρήσεις της συστολικής και διαστολικής πίεσης στον κάθε ασθενή αποτέλεσε τη συστολική (ΣΑΠ) και διαστολική (ΔΑΠ) πίεση ιατρείου αντίστοιχα. Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε μέτρηση της ΚΣ με μέτρηση των σφύξεων στην κερκιδική αρτηρία, η οποία αποτέλεσε την ΚΣ ιατρείου.

Περιπατητική 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε περιπατητική καταγραφή της ΑΠ για 24 ώρες (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) με συσκευή 24ωρης καταγραφής Spacelabs 90207 κατά τη διάρκεια μιας εργάσιμης ημέρας και ενθαρρύνθηκαν να ακολουθήσουν τις συνήθειες δραστηριοτήτων τους. Η συσκευή προγραμματίστηκε ώστε να λαμβάνει αυτόματα ανά 15 λεπτά μετρήσεις, με καταγραφή της αρτηριακής πίεσης τόσο κατά τη διάρκεια της ημέρας όσο και κατά τη διάρκεια της νύχτας. Ως ημέρα ορίστηκε το χρονικό διάστημα 6:00πμ έως 10:00μμ και ως νύχτα το διάστημα μεταξύ 10:00μμ έως 6:00πμ¹⁰. Για κάθε ασθενή υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές ΣΑΠ, ΔΑΠ και ΚΣ ημέρας, νύχτας και 24ώρου. Επιπλέον από τις μετρήσεις της περιπατητικής καταγραφής υπολογίστηκε η ταχύτητα μεταβολής για τη ΣΑΠ (ΔΜ ΣΑΠ) και ΔΑΠ (ΔΜ ΔΑΠ) ημέρας, νύχτας και 24ώρου, η οποία αξιολογήθηκε ως δείκτης μεταβλητότητας για τα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα. Η ταχύτητα μεταβολής της ΑΠ υπολογίστηκε από την πρώτη παράγωγο της μεταβολής της ΑΠ ως προς το χρόνο όπως έχει δείχθει αναλυτικά σε προηγούμενες μελέτες³⁻⁶. Για το σκοπό της μελέτης απαραίτητη προϋπόθεση ήταν η ύπαρξη τουλάχιστον τριών έγκυρων μετρήσεων ΑΠ ανά ώρα κατά τη διάρκεια του 24ώρου.

Μέτρηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας με τον υπολογισμό της εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής της βραχιονίου αρτηρίας (FMD: Flow Mediated Dilatation)

Η εκτίμηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας πραγματοποιήθηκε μέσω B-mode υψηλής ανάλυσης υπερηχογραφίας με τη χρήση ηχομετατροπέα τύπου linear array με συχνότητα 8-14 MHz (Vivid 7 pro GE, Healthcare, USA) με τη μέτρηση της εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής της βραχιονίου αρτηρίας (FMD). Η FMD υπολογίστηκε ως η μέγιστη επί τοις εκατό μεταβολή της διαμέτρου μετά την έκλυση αντιδραστικής υπεραϊμίας όπως περιγράφεται σε προηγούμενη μελέτη¹¹.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τη συγκέντρωση και ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το πακέτο στατιστικής ανάλυσης SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago IL). Ο έλεγ-

χος της κανονικότητας των κατανομών των συνεχών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε μέσω της μη παραμετρικής δοκιμασίας Kolmogorov-Smirnov. Για τη σύγκριση των βασικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ομάδων έγινε σύγκριση των συνεχών μεταβλητών με ανάλυση «ANOVA» και «post-hoc Bonferroni test», ενώ στη περίπτωση των κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 .

Η σύγκριση των συνεχών μεταβλητών κατά ομάδα αντιυπερτασικών (τελικά σημεία αξιολόγησης) έγινε με τη μέθοδο σύγκρισης ανά ζεύγη («paired t-test»). Η σύγκριση των μεταβολών των συνεχών μεταβλητών μεταξύ των ομάδων έγινε με τη μέθοδο ανάλυσης των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.

Το ποσοστό μεταβολής των συνεχών μεταβλητών (τελικών σημείων αξιολόγησης) συγκρίθηκε μεταξύ των 5 ομάδων ασθενών (5 κατηγορίες φαρμάκων) με ανάλυση ANOVA «post-hoc Bonferroni test». Η συσχέτιση των συνεχών μεταβλητών μεταξύ τους (ποσοστό μεταβολής των παραμέτρων) πραγματοποιήθηκε με την ανάλυση κατά «Pearson».

Ως στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε η τιμή $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 139 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΑΥ. Από το σύνολο επτά ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη λόγω του ότι δεν επανέλαβαν την αξιολόγηση 4 εβδομάδες

μετά τη έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής για προσωπικούς μη ιατρικούς λόγους (τέσσερις από την ομάδα που έλαβε λοζαρτάνη, ένας από την ομάδα της νεμιπιβολόλης και δύο από την ομάδα της κιναπρίλης). Μετά την τυχαιοποίηση, οι ασθενείς δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων έκαστης αντιυπερτασικής αγωγής στα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά τους (Πίν. 1).

Τιμές ΑΠ του Ιατρείου και της 24ώρου καταγραφής της ΑΠ

Οι τιμές ΣΑΠ και ΔΑΠ του Ιατρείου, καθώς και οι τιμές της 24ώρου καταγραφής ΑΠ (ΣΑΠ/ΔΑΠ 24ώρου, ΣΑΠ/ΔΑΠ ημέρας και ΣΑΠ/ΔΑΠ νύχτας) παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική βελτίωση πρό και μετά φαρμακευτικής παρέμβασης σε όλες τις ομάδες αντιυπερτασικών χωρίς διαφορές μεταξύ των ομάδων (Πίν. 2). Τάση βελτίωσης παρουσίασε η τιμή της ΔΑΠ νύχτας στην ομάδα που έλαβε λοζαρτάνη ($p=0,07$). Η ΚΣ ιατρείου μειώθηκε στατιστικώς σημαντικά στην ομάδα που έλαβε νεμιπιβολόλη ($p < 0,001$), χωρίς διαφορές στις υπόλοιπες ομάδες (Πίν. 2).

Ταχύτητα μεταβολής της ΑΠ κατά την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ

Από την αξιολόγηση των τιμών ταχύτητας μεταβολής της ΑΠ κατά την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ διαπιστώθηκε (Πίν. 3):

Η τιμή της ΤΜ ΣΑΠ 24ώρου μειώθηκε σε ό-

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη ανάλογα με τη κατηγορία αντιυπερτασικών.

	Ομάδα Α Αμλοδιπίνη (N=28)	Ομάδα Β Χλωρταλιδόνη (N=28)	Ομάδα Γ Λοζαρτάνη (N=23)	Ομάδα Δ Νεμιπιβολόλη (N=27)	Ομάδα Ε Κιναπρίλη (N=26)
Ηλικία, έτη	55±13	55±9	51±12	50±8	49±11
Φύλο (άνδρες)	50%	39%	57%	52%	58%
ΔΜΣ, kg/m ²	28±5	29±4	28±4	27±4	28±4
Κάπνισμα	43%	46%	60%	41%	58%
Δυσλιπιδαιμία	46%	61%	65%	56%	50%
ΜΚΔ, mm	10±1	10±2	10±1	10±1	10±1
Οπίσθιο τοίχωμα, mm	10±1	10±2	10±1	10±1	9±1
ΤΔΔΑΚ, mm	50±5	47±5	46±3	49±4	49±4

ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος, ΜΚΔ: Μεσοκοιλιακό διάφραγμα, ΤΔΔΑΚ: Τελοδιαστολική διάμετρος αριστεράς κοιλίας

Έγινε σύγκριση των κατηγορικών μεταβλητών με τη μέθοδο χ^2 και των συνεχών μεταβλητών με τη μέθοδο ANOVA μεταξύ των ομάδων και δεν ανευρέθη στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p > 0,05$)

Πίνακας 2. Επιδόσεις της αντιυπερτασικής αγωγής στις τιμές ΑΠ του Ιατρείου και της 24ώρης καταγραφής της ΑΠ.

	Ομάδα Α Αμλοδιπίνη (N=28)	p	Ομάδα Β Χλωρταλιδόνη (N=28)	p	Ομάδα Γ Λοξαργάνη (N=23)	p	Ομάδα Δ Νεμπεβολόλη (N=27)	p	Ομάδα Ε Κινιπαρίλη (N=26)	p			
<i>Μετρήσεις ΑΠ Ιατρείου</i>													
ΣΑΠ ιατρείου	155±20	<0,001	156±22	<0,001	145±15	133±14	0,001	151±17	137±15	0,001	156±15	137±17	<0,001
ΔΑΠ ιατρείου	81±9	<0,001	85±9	<0,001	82±12	0,006	97±8	84±9	<0,001	96±11	83±8	<0,001	
ΚΣ ιατρείου	75±11	0,6	80±10	0,8	78±9	77±10	0,3	89±12	72±12	<0,001	77±8	74±10	0,1
<i>Μετρήσεις ΑΠ κατά την 24ώρη καταγραφή της ΑΠ</i>													
ΣΑΠ24ώρου	139±9	<0,001	139±9	<0,001	136±7	126±10	<0,001	135±7	124±11	<0,001	137±9	127±10	<0,001
ΔΑΠ24ώρου	85±10	<0,001	86±8	<0,001	84±8	79±8	0,001	87±7	77±12	<0,001	86±8	80±6	0,001
ΣΑΠ ημέρας	145±9	<0,001	144±8	<0,001	141±7	131±10	<0,001	141±7	128±12	<0,001	143±10	132±9	<0,001
ΔΑΠ ημέρας	89±10	<0,001	91±9	<0,001	89±9	82±9	<0,001	93±7	82±8	<0,001	91±9	85±5	<0,001
ΣΑΠ νύχτας	127±10	<0,001	128±11	<0,001	124±12	117±13	0,006	122±10	112±12	<0,001	124±11	116±15	0,006
ΔΑΠ νύχτας	75±9	0,03	76±9	<0,001	73±8	70±9	0,07	77±11	69±8	<0,001	75±10	71±9	0,03

ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg), ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg), ΚΣ: Καρδιακή Συχνότητα (αρύξεις/λεπτό).

Η σύγκριση των συνεχών μεταβλητών κατά ομάδα αντιυπερτασικών έγινε με τη μέθοδο σύγκρισης ανά ζεύγη («paired t tests»). Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $p < 0,05$.

Η σύγκριση των μεταβολών των συνεχών μεταβλητών μεταξύ των ομάδων έγινε με τη μέθοδο ανάλυσης των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Από τη σύγκριση αυτή δεν προέκυψε στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p > 0,05$).

Πίνακας 3. Επιδόσεις της αντιυπερτασικής αγωγής στη ταχύτητα μεταβολής της ΑΠ κατά την 24ώρη καταγραφή της ΑΠ, στη αρτηριακή σκληρία και την ενδοθλιακή λειτουργία.

	Ομάδα Α Αμλοδιπίνη (N=28)	p	Ομάδα Β Χλωρταλιδόνη (N=28)	p	Ομάδα Γ Λοξαργάνη (N=23)	p	Ομάδα Δ Νεμπεβολόλη (N=27)	p	Ομάδα Ε Κινιπαρίλη (N=26)	p					
<i>Ταχύτητα μεταβολής της ΑΠ κατά την 24ώρη καταγραφή της ΑΠ</i>															
TM ΣΑΠ24ώρου	0,6±0,09	0,56±0,08	0,2	0,6±0,10	0,59±0,14	0,6	0,62±0,11	0,59±0,17	0,6	0,56±0,13	0,53±0,1	0,1	0,56±0,08	0,55±0,12	0,7
TM ΔΑΠ 24ώρου	0,48±0,07	0,44±0,08	0,08	0,47±0,06	0,47±0,08	0,9	0,52±0,09	0,48±0,08	0,08	0,47±0,09	0,43±0,05	0,05	0,48±0,07	0,47±0,09	0,7
TM ΣΑΠ ημέρας	0,65±0,13	0,59±0,10	0,05	0,64±0,13	0,59±0,13	0,1	0,64±0,13	0,60±0,22	0,7	0,59±0,19	0,52±0,13	0,07	0,58±0,09	0,56±0,1	0,4
TM ΔΑΠ ημέρας	0,500±0,13	0,46±0,10	0,2	0,51±0,09	0,48±0,13	0,3	0,53±0,12	0,50±0,09	0,3	0,49±0,11	0,42±0,09	<0,05	0,49±0,09	0,48±0,1	0,8
TM ΣΑΠ νύχτας	0,49±0,13	0,53±0,13	0,3	0,52±0,12	0,51±0,12	0,9	0,54±0,13	0,5±0,18	0,3	0,51±0,18	0,51±0,14	0,9	0,53±0,11	0,5±0,18	0,5
TM ΔΑΠ νύχτας	0,44±0,11	0,41±0,13	0,4	0,4±0,09	0,39±0,12	0,8	0,48±0,14	0,4±0,13	0,06	0,44±0,13	0,42±0,11	0,4	0,41±0,09	0,43±0,11	0,4
<i>Ενδοθλιακή λειτουργία</i>															
FMD, %	5,3±2,8	5,5±3,9	0,9	4,3±2,5	4,6±2,0	0,7	4,2±3,4	3,8±2,1	0,7	3,9±2,2	4,4±3,4	0,4	5,2±2,6	5,9±3,1	0,5

ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση, TM ΣΑΠ: Ταχύτητα Μεταβολής Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης (mmHg/min), ΔM ΔΑΠ: Ταχύτητα Μεταβολής Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης (mmHg/min), FMD: «Flow mediated dilatation»-Εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή.

Η σύγκριση των συνεχών μεταβλητών κατά ομάδα αντιυπερτασικών έγινε με τη μέθοδο σύγκρισης ανά ζεύγη («paired t tests»).

Η σύγκριση των μεταβολών των συνεχών μεταβλητών μεταξύ των ομάδων έγινε με τη μέθοδο ανάλυσης των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Από τη σύγκριση αυτή δεν προέκυψε στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p > 0,05$).

Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $p < 0,05$.

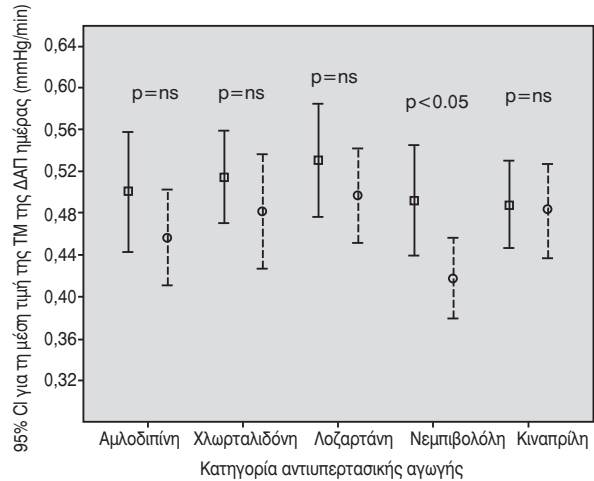
λες τις ομάδες αντιυπερτασικής αγωγής με τάση για στατιστικώς σημαντική διαφορά στην ομάδα που έλαβε νεπιβολόλη ($p=0,1$) καθώς και στην ομάδα της αμλοδιπίνης ($p=0,2$). Δεν υπήρχαν διαφορές των μεταβολών των τιμών της ΤΜ ΣΑΠ 24ώρου μεταξύ των ομάδων.

Η τιμή της ΤΜ ΔΑΠ 24ώρου μειώθηκε στατιστικώς σημαντικά στην ομάδα της νεπιβολόλης ($p=0,05$), με τάση στατιστικής σημαντικότητας στις ομάδες αμλοδιπίνης ($p=0,08$) και λοζαρτάνης ($p=0,08$). Δεν παρουσιάστηκαν διαφορές των μεταβολών των τιμών της ΤΜ ΔΑΠ 24ώρου μεταξύ των ομάδων.

Η τιμή της ΤΜ ΣΑΠ ημέρας παρουσίασε στατιστικώς σημαντική μείωση στην ομάδα της αμλοδιπίνης ($p=0,05$) και μείωση με τάση στατιστικής σημαντικότητας στην ομάδα της νεπιβολόλης ($p=0,07$), (Εικ. 1). Από τη σύγκριση των 5 ομάδων δεν ανευρέθη στατιστικώς σημαντική διαφορά στις μεταβολές των τιμών της ΤΜ ΣΑΠ ημέρας.

4) Η τιμή της ΤΜ ΔΑΠ ημέρας μειώθηκε στατιστικώς σημαντικά μόνο στην ομάδα της νεπιβολόλης ($p<0,05$), (Εικ. 2). Δεν παρουσιάστηκαν διαφορές των μεταβολών των τιμών της ΤΜ ΔΑΠ ημέρας μεταξύ των ομάδων.

5) Οι τιμές των ΤΜ ΣΑΠ και ΔΑΠ νύχτας δεν παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική μείωση σε όλες τις ομάδες αντιυπερτασικής αγωγής, εξαιρουμένης της ομάδας της λοζαρτάνης που παρουσίασε τάση στατιστικής σημαντικότητας



Εικόνα 2. Μέση τιμή ($\pm 95\%$ όρια αξιοπιστίας) της ταχύτητας μεταβολής της ΔΑΠ στις πέντε κατηγορίες φαρμάκων.

($p=0,06$). Μεταξύ των ομάδων δεν διαπιστώθηκαν διαφορές των μεταβολών των τιμών του ΤΜ ΣΑΠ και ΔΑΠ νύχτας.

Ενδοθηλιακή λειτουργία

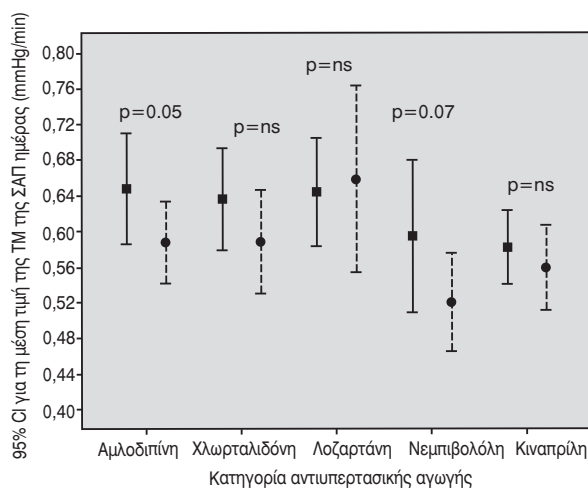
Η ενδοθηλιακή λειτουργία όπως αναλύθηκε από τη μέθοδο «FMD» (εξαρτώμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή) δεν παρουσίασε μεταβολές στατιστικώς σημαντικές στη κάθε ομάδα προ και μετά της φαρμακευτικής παρέμβασης και δεν υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων.

Συσχετίσεις

Από την ανάλυση των ποσοστιαίων μεταβολών των παραμέτρων που αξιολόγησαν τη μεταβλητότητα της ΑΠ καθώς και της ταχύτητας μεταβολής του σφυγμικού κύματος και του «FMD» δεν προέκυψαν στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης φάνηκε ότι όλες οι ομάδες των αντιυπερτασικών φαρμάκων ελαττώνουν την ΑΠ, όπως αυτή αξιολογήθηκε από τις τιμές της ΑΠ ιατρείου καθώς και από τις τιμές ΑΠ 24ώρου, μέρας και νύχτας, χωρίς διαφορές μεταξύ των ομάδων.



Εικόνα 1. Μέση τιμή ($\pm 95\%$ όρια αξιοπιστίας) της ταχύτητας μεταβολής της ΣΑΠ ημέρας στις πέντε κατηγορίες φαρμάκων.

Εξετάζοντας περαιτέρω κάθε κατηγορία αντιυπερτασικών ξεχωριστά, σχετικά με την επίδρασή τους στους δείκτες μεταβλητότητας (TM) της ΑΠ διαπιστώθηκε ότι η ομάδα που έλαβε νεμπιβολόλη βελτίωσε σημαντικά την TM ΔΑΠ 24ώρου και την TM ΔΑΠ ημέρας, ενώ παρουσίασε βελτίωση και στην TM ΣΑΠ ημέρας (τάση στατιστικής σημαντικότητας). Παράλληλα, η ομάδα που έλαβε αμιλοδιπίνη βελτίωσε την TM ΣΑΠ ημέρας, ενώ εμφάνισε τάση βελτίωσης και στην TM ΔΑΠ 24ώρου. Οι υπόλοιπες ομάδες δεν είχαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στη μεταβλητότητα της ΑΠ, εκτός από μια τάση βελτίωσης στην TM ΔΑΠ 24ώρου και στην TM ΔΑΠ νύχτας στην ομάδα που έλαβε λοζαρτάνη. Από τη μελέτη αυτή δεν προέκυψαν διαφορές μεταξύ των ομάδων αντιυπερτασικών φαρμάκων σχετικά με τις μεταβολές στη μεταβλητότητα πρό και μετά θεραπείας. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη μελέτη που αξιολογεί την επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής (πέντε κύριων φαρμάκων) στην ταχύτητα μεταβολής της ΑΠ σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΑΥ.

Από την τρέχουσα βιβλιογραφία έχει φανεί ότι το μέγεθος της μεταβλητότητας της ΑΠ φαίνεται να συσχετίζεται με την παρουσία και με τη βαρύτητα βλαβών σε όργανα-στόχους και με το ποσοστό καρδιαγγειακών συμβαμάτων ανεξάρτητα από τα απόλυτα επίπεδα μέσης τιμής ΑΠ^{2,3,12}. Δεδομένα από προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει θετική και ανεξάρτητη σχέση μεταξύ βλάβης οργάνων-στόχων και μεταβλητότητας της ΑΠ τόσο σε υπερτασικά άτομα όσο και στο γενικό πληθυσμό¹³. Η μελέτη PAMELA έδειξε σε ένα δείγμα 2012 ατόμων του γενικού πληθυσμού θετική συσχέτιση μεταξύ μεταβλητότητας της ΑΠ και 12ετούς καρδιαγγειακής θνητότητας ανεξάρτητα από τη μέση τιμή της ΑΠ¹⁴. Επιπλέον στη μελέτη OHASAMA διαπιστώθηκε ότι η μεταβλητότητα της ΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη της καρδιαγγειακής θνησιμότητας¹⁵.

Όσον αφορά τη συσχέτιση της μεταβλητότητας με τις βλάβες στα αγγεία οι Sanders και συν., έχουν δείξει ότι η μεταβλητότητα της ΣΑΠ ημέρας αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη της εξέλιξης πάχυνσης του IMT και επιπλέον ότι σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων μετά από διάστημα παρακολούθησης τριών τουλάχιστον ετών¹⁶. Δεδομένα από το δικό μας κέντρο

ενισχύουν αυτές τις συσχετίσεις έχοντας δείξει σε ένα δείγμα 234 υπερτασικών ασθενών ότι η TM ΣΑΠ ημέρας είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την πάχυνση του IMT της κοινής καρωτίδας³. Επιπλέον η TM της ΣΑΠ έχει φανεί σε προηγούμενες μελέτες ότι αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για τη μάζα της αριστεράς κοιλίας, τη νεφρική λειτουργία και την αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων ανεξάρτητα από το ύψος της μέσης τιμής της συστολικής ΑΠ⁴⁻⁶.

Ενδιαφέροντα δεδομένα έχουν προκύψει πρόσφατα και από αναδρομική ανάλυση της μελέτης ASCOT η οποία έδειξε ότι η μεταβλητότητα της ΑΠ ήταν μικρότερη για τους ασθενείς που ελάμβαναν το συνδυασμό αμιλοδιπίνης-περινδοπρίλης συγκριτικά με το συνδυασμό ατενολόλης-υδροχλωροθειαζίδης⁷. Επιπλέον από μία μετα-ανάλυση 389 μελετών διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν ανταγωνιστές ασβεστίου ή διουρητικά είχαν ελαττωμένη μεταβλητότητα της συστολικής ΑΠ σε σχέση με εκείνους που ελάμβαναν β-αναστολείς, αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου⁸.

Φαίνεται έτσι ότι οι β-αναστολείς β' γενιάς (όπως η ατενολόλη) δεν είναι ικανοί να μειώσουν και μάλλον αυξάνουν τη μεταβλητότητα της ΑΠ στους υπερτασικούς ασθενείς^{7,8}. Παρόλα αυτά τα δεδομένα δεν αποδεικνύουν την ακαταλληλότητα των νεότερων β-αναστολέων γ' γενιάς όπως είναι η νεμπιβολόλη, ειδικότερα λόγω των διαφορετικών φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων¹⁷. Σε ότι αφορά την επίδραση της νεμπιβολόλης στη μεταβλητότητα της ΑΠ λιγοστά είναι τα δεδομένα που αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Μία σημαντική πρόσφατη πειραματική μελέτη ερευνητών από την Αργεντινή έδειξε ότι η νεμπιβολόλη ελαττώνει σημαντικά τη μεταβλητότητα της ΑΠ στα πειραματόζωα με ΑΥ τόσο διαμέσου της μείωσης της αγγειακής συμπαθητικής δραστηριότητας όσο και μέσω της αύξησης της δράσης του μονοξειδίου του αζώτου που παράγεται από το ενδοθήλιο¹⁸.

Το ίδιο ερευνητικό κέντρο πρόσφατα μελέτησε και διαπίστωσε ότι η νεμπιβολόλη, η καρβεδιλόλη όσο και η βεραπαμίλη ελαττώνουν το ίδιο σημαντικά τη μεταβλητότητα της ΑΠ στα πειραματόζωα με ΑΥ σε αντίθεση με την ατενολόλη. Η μελέτη ερμηνεύει τη δράση της νεμπιβολόλης στη μεταβλητότητα

τα κυρίως μέσω της μείωσης της συμπαθητικής δραστηριότητας¹⁹. Οι πρώιμες αυτές ενδείξεις φαίνεται να υποστηρίζουν τα ενδιαφέροντα ευρήματα της πιλοτικής μας μελέτης, όπου φαίνεται ότι η νεμπιβολόλη βελτιώνει σημαντικά τη μεταβλητότητα της ΑΠ σε ασθενείς με ΑΥ, καθώς επίσης να υποδεικνύουν ένα πιθανό μηχανισμό δράσης που εξηγεί την επίδραση της νεμπιβολόλης στη μεταβλητότητα της ΑΠ στους ασθενείς αυτούς.

Από μία σημαντική πρόσφατη μελέτη (X-CELLENT), οι ερευνητές από τη Γαλλία διαπίστωσαν ότι η χορήγηση της αμλοδιπίνης ή της ινδαπαμίδης (σκεύασμα βραδείας αποδέσμευσης) είχε άμεση συσχέτιση με τη μείωση της μεταβλητότητας της ΑΠ, και ο μηχανισμός αυτής της μείωσης φαίνεται να σχετίζεται με τη μείωση της ΑΠ ή/και τη βελτίωση της ρύθμισης του αυτόνομου νευρικού συστήματος²⁰. Στη δικιά μας μελέτη φάνηκε επίσης ότι η αμλοδιπίνη ελαττώνει τη μεταβλητότητα της ΑΠ (TM ΣΑΠ ημέρας). Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται και από τα στοιχεία της μετα-ανάλυσης του Webb AJ και συν⁸ που έδειξε μεταξύ των άλλων τη θετική επίδραση της αμλοδιπίνης στη μεταβλητότητα της ΑΠ.

Το δευτερεύον εύρημα της μελέτης μας ήταν ότι η αντιυπερτασική αγωγή για το διάστημα των 4 εβδομάδων δεν φαίνεται να επηρεάζει την λειτουργικότητα του ενδοθηλίου (όπως αυτή αξιολογήθηκε μέσω του «FMD») σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΑΥ. Σε ότι αφορά την επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής στην ενδοθηλιακή λειτουργία από μία πρόσφατη ανασκόπηση διαπιστώνεται ότι υπάρχουν ακόμη αμφιλεγόμενα αποτελέσματα²¹. Ειδικότερα, από 38 κλινικές μελέτες (που αξιολογήθηκαν μεταξύ 2009 και 2011) μόνο οι 43 από τις 71 φαρμακευτικές παρεμβάσεις παρουσίασαν βελτίωση στην ενδοθηλιακή λειτουργία με υπεροχή των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II. Περισσότερα και πιο ακριβή δεδομένα χρειάζονται για την επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής στην ενδοθηλιακή λειτουργία σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΑΥ για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Όπως προέκυψε επίσης από τη παρούσα μελέτη δεν διαπιστώθηκαν στατιστικώς σημαντικά συσχετίσεις μεταξύ των μεταβολών των παραμέτρων που αξιολόγησαν τη μεταβλητότητα της ΑΠ

και την ενδοθηλιακή λειτουργία 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής. Τα στοιχεία αυτά πιθανότατα υποδηλώνουν ότι η δράση της αντιυπερτασικής αγωγής στη μεταβλητότητα της ΑΠ είναι ανεξάρτητη από τη δράση της στην ενδοθηλιακή λειτουργία και πιθανώς να σχετίζεται με άλλους μηχανισμούς όπως για παράδειγμα το αυτόνομο νευρικό σύστημα²², τη φλεγμονή, το οξειδωτικό «στρες», τις κυτταροκίνες.

Η μελέτη αυτή παρουσιάζει κάποιους περιορισμούς. Το μικρό δείγμα ασθενών αποτελεί το σημαντικότερο περιορισμό που εμποδίζει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων στο γενικό πληθυσμό των ασθενών με ΑΥ. Η σύγκριση των ομάδων της αντιυπερτασικής αγωγής μεταξύ τους στις παραμέτρους που αξιολόγησαν τη μεταβλητότητα της ΑΠ και την ενδοθηλιακή λειτουργία δεν μπορεί να επιτευχθεί με ασφάλεια λόγω του μικρού αριθμού συμμετοχόντων στη μελέτη. Εντούτοις, η μελέτη αυτή είναι μια πιλοτική μελέτη σχεδιασμένη για να διενεργηθούν μεγαλύτερες μελέτες, βασισμένη στα παρόντα δεδομένα.

Συμπερασματικά, η πιλοτική αυτή μελέτη δείχνει ότι όλες οι κατηγορίες αντιυπερτασικών (αμλοδιπίνη, γλωρταλιδόνη, λοζαρτάνη, νεμπιβολόλη, κιναπρίλη) βελτιώνουν εξίσου τις τιμές ΑΠ του Ιατρείου και της περιπατητικής 24ωρης καταγραφής ΑΠ. Επιπλέον, η αντιυπερτασική αγωγή μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ταχύτητα μεταβολής της ΑΠ, η οποία αποτελεί καλά τεκμηριωμένο δείκτη μεταβλητότητας της ΑΠ, όπως κυρίως φάνηκε από την δράση της νεμπιβολόλης και της αμλοδιπίνης, ενώ δεν επηρεάζει την ενδοθηλιακή λειτουργία.

SUMMARY

Koroboki E, Alexaki E, Manios E, Stamatelopoulos K, Michas F, Vettou C, Zakopoulos N. The impact of different antihypertensive medications on the blood pressure variability (BPV) and endothelial function in newly diagnosed hypertensive patients. A Pilot Study. Arterial Hypertension 2014; 23: 26-35.

Objective: The purpose of the present study was to investigate the impact of different antihypertensive medications on the blood pressure variability (BPV) and endothelial function in newly diagnosed hypertensive patients.

Methods: The study population consisted of 139

consecutive newly diagnosed essential hypertensives. Patients were randomized to receive one medication from the five main antihypertensive drug groups (amlodipine, chlortalidone, nebivolol, losartan, quinapril). All patients underwent 24-hour blood pressure monitoring (ABPM) prior and 4 weeks after drug administration. “Time rate of blood pressure variation” (TR) was used as BPV index. TR was calculated from data derived from ABPM. Endothelial function was evaluated in each subject prior and 4 weeks after treatment initiation by assessment of flow mediated dilatation (FMD).

Results: All antihypertensive drugs reduced office BP ($p < 0.001$) and 24-hour BP ($p < 0.001$), effectively. The patients who received nebivolol presented a significant reduction in TR 24-hour diastolic BP ($p = 0.05$) and TR day diastolic BP. The group which received amlodipine presented a significant reduction in TR day systolic BP ($p = 0.05$). No significant differences were observed in the groups receiving chlortalidone, losartan and quinapril concerning BP variability. Comparisons among the five medication groups revealed no significant differences.

No group presented differences regarding the endothelial function after treatment.

Conclusion: Nebivolol and amlodipine seem to be effective medications in BPV reduction. Further studies are needed in order to elucidate BPV underlying mechanisms.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities. *Hypertension* 2000; 36: 901-906.
2. Giles T. Circadian rhythm of blood pressure and the relation to cardiovascular events. *J Hypertens* 2006; 24 Suppl 2: S11-6.
3. Zakopoulos NA, Tsvigoulis G, Barlas G, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension*. 2005 Apr; 45(4): 505-12.
4. Zakopoulos N, Tsvigoulis G, Barlas G, et al. Impact of the time rate of blood pressure variation on the left ventricular mass. *J Hypertens* 2006; 24: 2071-78.
5. Manios E, Tsalis G, Tsvigoulis G, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J Hypertens* 2009; 27: 2244-2248.
6. Manios E, Stamateopoulos K, Tsvigoulis G, et al. Time rate of blood pressure variation: a new factor associated with coronary atherosclerosis. *J Hypertens* 2011; 29: 1109-1114.
7. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al, on behalf of the ASCOT BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of β blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9: 469-480.
8. Webb AJS, Fisher U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 906-915.
9. Mancia G, De Backer H, Dominiczak A, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
10. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003; 21: 824-848.
11. Georgiopoulos GA, Stamateopoulos KS, Lambrinouadaki I, et al. Prolactin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2009 Jul; 54(1): 98-105.
12. Parati G, Valentini M. Prognostic significance of blood pressure variability. *Hypertension* 2006; 47: 137-8.
13. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007; 49: 1265-1270.
14. Sega R, Corrao G, Bombelli M, et al. Blood pressure variability and end organ damage in a general population: results from the PAMELA study. *Hypertension* 2002; 39: 710-714.
15. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Osahama study. *Hypertension* 2000; 36: 901-6.
16. Sander D, Kukla C, Klingelhofner J, et al. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3-year follow up study. *Circulation* 2000; 102: 1536-41.
17. Cockcroft JR, Pedersen ME. β -Blockade: benefits beyond blood pressure reduction? *J Clin Hypertens* 2012; 14: 112-120.
18. Bertera FM, Del Mauro JS, Polizio AH, Chiappetta D, Taira CA, Höcht C. Effect of nebivolol on beat-to-beat and short-term blood pressure variability in spontaneously hypertensive rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2012 Aug; 385(8): 833-43.
19. Bertera FM, Del Mauro JS, Lovera V, et al. Acute effects of third generation β -blockers on short-term and beat-to-beat blood pressure variability in sinoaortic-denervated rats. *Hypertens Res*. 2013 Apr; 36(4): 349-55.

20. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension*. 2011 Aug; 58(2): 155-60.
21. Miyamoto M, Kotani K, Ishibashi S, Taniguchi N. The effect of antihypertensive drugs on endothelial function as assessed by flow-mediated vasodilation in hypertensive patients. *Int J Vasc Med*. 2012; 2012: 453264.
22. Zhang Y, Agnoletti D, Blacher J, Safar ME. Blood pressure variability in relation to autonomic nervous system dysregulation: the X-CELLENT study. *Hypertens Res* 2012 Apr; 35(4): 399-403.