

Μεταβλητότητα αρτηριακής πίεσης: Τεχνικές μέτρησης, σχέση με βλάβη οργάνων-στόχων, προγνωστική αξία και επίδραση αντιυπερτασικής θεραπείας*

Ν. Μπουμπουχαιροπούλου
Α. Ντινέρη
Α. Κόλλιας
Α. Αχείμαστος
Γ.Σ. Στεργίου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια διάφορες κλινικές μελέτες έχουν αναδείξει τον σημαντικό ρόλο που θα μπορούσε να έχει η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η μεταβλητότητα της ΑΠ εκτιμώμενη μέσω μίας πληθώρας δεικτών, έχει συσχετιστεί με τη βλάβη οργάνων-στόχων, ενώ έχει διαπιστωθεί και η συμβολή της στην πρόγνωση καρδιαγγειακών επεισοδίων και θνησιμότητας (καρδιαγγειακής και μη) ανεξάρτητα των μέσων επιπέδων της ΑΠ. Ταυτόχρονα, η επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής και ιδιαίτερα των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς πιθανότατα υποδηλώνει πως μείωσή της μέσω φαρμακευτικής αγωγής θα μπορούσε να προσφέρει επιπλέον καρδιαγγειακή προστασία. Ωστόσο, διάφορα θεμελιώδη ερωτήματα δεν έχουν ακόμα επαρκώς απαντηθεί και τα διαθέσιμα δεδομένα για την προγνωστική αξία της μεταβλητότητας, τη συσχέτισή της με τη βλάβη-οργάνων στόχων αλλά ακόμα και την επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι αντικρουόμενα εμποδίζοντας την εισαγωγή της εφαρμογής της στην κλινική πράξη. Περισσότερη έρευνα χρειάζεται για την ανάδειξη της βέλτιστης μεθόδου αξιολόγησης της μεταβλητότητας και την τεκμηρίωση της αξίας της στην αντιμετώπιση της υπέρτασης στην κλινική πράξη, επιπλέον της μέσης τιμής της ΑΠ.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί σημαντικό τροποποιήσιμο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, η αποτελεσματική θεραπεία του οποίου έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τόσο τα καρδιαγγειακά επεισόδια όσο και τη θνησιμότητα¹. Δεδομένου ότι περίπου το 25-30% του ενήλικου πληθυσμού παρουσιάζει υπέρταση, ποσοστό το οποίο αυξάνεται συνεχώς, η βέλτιστη κατανόηση των παραμέτρων που σχετίζονται με τους μηχανισμούς δράσης της και την αποτελεσματική αντιμετώπισή της είναι αναγκαία².

Η κλινική αξία των μέσων τιμών της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) στη διαχείριση των ασθενών με υπέρταση και κατ' επέκταση στην

Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7,
Γ' Παθολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο Σωτηρία, Αθήνα

* Το πρωτόκολλο έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

αντιμετώπισή της με σκοπό την πρόληψη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας έχει διαχρονικά τεκμηριωθεί. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί όμως μέσω των οποίων η αυξημένη ΑΠ οδηγεί σε βλάβη οργάνων στόχων αλλά και σε δυσμενή καρδιαγγειακή έκβαση φαίνεται να μην εξαντλούνται μόνο από τη μελέτη των μέσων επιπέδων αρτηριακής πίεσης αλλά να χρειάζεται μια πιο σύνθετη αξιολόγηση που να αφορά το πλήρες προφίλ της. Πιο συγκεκριμένα, η μεταβλητότητα της ΑΠ, οριζόμενη ως το φυσιολογικό φαινόμενο των διακυμάνσεων (αυξομειώσεων) που παρουσιάζει στο χρόνο, ενδεχομένως να προσδίδει επιπρόσθετη προγνωστική αξία, πέραν από εκείνη των μέσων επιπέδων ΑΠ. Πράγματι, τα τελευταία χρόνια μεγάλος αριθμός μελετών έχει συσχετίσει την αυξημένη μεταβλητότητα της ΑΠ με δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων στόχων ανεξάρτητα από τα μέσα επίπεδα της ΑΠ, χωρίς όμως τα ευρήματα αυτά να είναι σταθερά. Ωστόσο, η μεταβλητότητα χαρακτηρίζεται από διάφορες παραμέτρους οι οποίες αξιολογούνται και σχετίζονται με τα παραπάνω με διαφορετικό τρόπο και σε διαφορετικό βαθμό, ως αποτέλεσμα διαφορετικών φυσιολογικών μηχανισμών και παραγόντων που τις επηρεάζουν, καθιστώντας την ποσοτικοποίησή της ιδιαίτερα δύσκολη³.

Ερωτήματα λοιπόν έχουν προκύψει για την πιθανή προγνωστική αξία της μεταβλητότητας, την ενδεχόμενη σχέση της με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και επιπλέον την επίδραση της αντιυπερτασικής θεραπείας στα επίπεδα μεταβλητότητας, καθιστώντας την πιθανό εργαλείο βελτίωσης της αξιολόγησης και αντιμετώπισης των υπερτασικών ασθενών στην κλινική πράξη πέραν της μέσης τιμής της ΑΠ.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Η μεταβλητότητα μπορεί να διακριθεί σε τέσσερις βασικές κατηγορίες τις οποίες αποτελούν η εξαιρετικά βραχυπρόθεσμη, η βραχυπρόθεσμη, η μεσοπρόθεσμη και η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα, και οι οποίες καθορίζονται από το βάθος χρόνου και την τεχνική αξιολόγησης της ΑΠ από την οποία προκύπτουν.

A) Παλμό-προς-παλμό μεταβλητότητα

Αφορά στις αυξομειώσεις ΑΠ που παρατη-

ρούνται από παλμό σε παλμό (μεταξύ καρδιακών κύκλων, “beat-to-beat”). Η αξιολόγησή της απαιτεί συνεχή καταγραφή κι επιτεύχθηκε αρχικά με επεμβατική (ενδαρτηριακή) παρακολούθηση της ΑΠ, ενώ σήμερα είναι δυνατό να μετρηθεί και με μη επεμβατικό τρόπο. Η περιορισμένη χρήση οφείλεται κυρίως στις τεχνικές δυσκολίες στην καταγραφή της⁴.

B) Βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα

Εκφράζει τη μεταβλητότητα που παρατηρείται από μέτρηση σε μέτρηση (“reading-to-reading”) σε διάστημα ενός 24ώρου καθώς και τη διαφορά που παρατηρείται ανάμεσα στις τιμές ημέρας και νύχτας. Αξιολογείται αναίμακτα μέσω συσκευών 24ωρης καταγραφής ΑΠ, οι οποίες επιτρέπουν διαλείποντα προσδιορισμό ΑΠ ανά χρονικά διαστήματα 15-30 λεπτών σε περιπατητικές συνθήκες για διάστημα 24 ωρών. Η παλμό-προς-παλμό και η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα πιθανότατα ακολουθούν τον ίδιο μηχανισμό, αντανακλώντας την επίδραση του κεντρικού και αυτόνομου νευρικού συστήματος, την ελαστικότητα των αρτηριών, την επίδραση χυμικών και ρεολογικών παραγόντων, αλλά και τις μηχανικές δυνάμεις που προκαλούνται από τον πνευμονικό αερισμό⁵. Επιπλέον, συναισθηματικοί παράγοντες ή συμπεριφορικές αλλαγές όπως η άσκηση, η στάση του σώματος και ο ύπνος μπορούν να επηρεάσουν τη μεταβλητότητα κατά τη διάρκεια του 24ώρου. Πιο συγκεκριμένα, στο γενικό πληθυσμό η μέση τιμή της ΑΠ μειώνεται κατά 10-20% κατά τη διάρκεια του ύπνου σε σύγκριση με την αντίστοιχη μέση τιμή κατά τη διάρκεια της ημέρας, ένα φαινόμενο γνωστό ως “dipping”. Ωστόσο, σε ορισμένα άτομα γνωστά ως “nondippers” η αντίστοιχη πτώση είναι μικρότερη του 10% ενώ αντιθέτως σε άλλες περιπτώσεις παρατηρείται μία αύξηση άνω του 20% της ημερήσιας μέσης τιμής της ΑΠ, φαινόμενα τα οποία εξαρτώνται από τη δραστηριότητα του ατόμου κατά τη διάρκεια της ημέρας αλλά και τους κύκλους του ύπνου-εγρήγορης⁵.

Γ) Μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα

Οι συμπεριφορικές αλλαγές όμως δεν επηρεάζουν μόνο τη βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα αλλά και τη μεσοπρόθεσμη, η οποία ορίζεται ως η μεταβλητότητα που παρατηρείται από ημέρα σε ημέρα (“day-to-day”) και η οποία καταγράφεται μέσω μετρήσεων στο σπίτι⁵. Διάφορες μελέτες έχουν

δείξει πως παράγοντες όπως η ηλικία, το γυναικείο φύλο, η αυξημένη μέση τιμή της ΑΠ, το κάπνισμα, αλλά και διάφορες ασθένειες όπως ο διαβήτης και οι καρδιαγγειακές νόσοι, οδηγούν σε αυξημένη μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα⁶. Ωστόσο, θα πρέπει στο σημείο αυτό να αναφερθεί πως οι μελέτες αυτές είναι λιγοστές και συνήθως εξετάζουν διαφορετικούς παράγοντες με αποτέλεσμα τα συμπεράσματα μέχρι στιγμής να είναι ελλιπή και συχνά αμφισβητούμενα.

Δ) Μακροχρόνια μεταβλητότητα

Λίγα είναι γνωστά για τους παράγοντες που επηρεάζουν τη μακροχρόνια μεταβλητότητα που παρατηρείται από επίσκεψη σε επίσκεψη (“visit-to-visit”) στο ιατρείο. Τα τελευταία χρόνια από μελέτες έχει προκύψει ότι κατά πάσα πιθανότητα εμπλέκονται διαφορετικοί μηχανισμοί από αυτούς της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας, ενώ μία εκδοχή είναι πως ενδεχομένως να παίζει κάποιο ρόλο και η αρτηριακή σκληρία. Η μακροπρόθεσμη

μεταβλητότητα όπως και η μεσοπρόθεσμη, μπορεί να αποτελούν εκβάσεις και ατελούς ρύθμισης της ΑΠ, αντανακλώντας την ελλιπή συμμόρφωση του ασθενούς στην αντιυπερτασική θεραπεία, ή ακόμα και μη αξιόπιστες μετρήσεις στο ιατρείο. Τέλος, η μεταβλητότητα από επίσκεψη σε επίσκεψη έχει επιπλέον συσχετιστεί και με εποχιακές μεταβολές, με χαμηλότερες τιμές ΑΠ κατά τη διάρκεια των καλοκαιρινών μηνών σε σχέση με το χειμώνα⁵.

ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ

Πολλοί διαφορετικοί μαθηματικοί τύποι έχουν χρησιμοποιηθεί για την ποσοτικοποίηση της μεταβλητότητας μέσω των οποίων θα γινόταν εφικτή η ανάδειξη της πιθανής προγνωστικής της αξίας (Πίν. 1). Ορισμένοι δείκτες χρησιμοποιούνται αρκετά συχνά και είναι κοινί και για τις τρεις τεχνικές ενώ άλλοι είναι πιο ειδικί (Πίν. 2)^{4,5,6}.

Ο πιο γνωστός δείκτης μεταβλητότητας είναι η τυπική απόκλιση (SD) παρουσιάζοντας όμως ως βασικό μειονέκτημα ότι μεταβάλλεται αναλογικά

Πίνακας 1. Ορισμοί δεικτών μεταβλητότητας. (Προσαρμογή από: Stergiou et al. Assessment of drug effects on blood pressure variability: which method and which index? J Hypertens 2014; 32: 1197-200).

Δείκτης Μεταβλητότητας	Συντομογραφία	Ορισμός
Πολύ χαμηλής, χαμηλής, υψηλής και κανονικοποιημένης χαμηλής συχνότητας μεταβλητότητα (very low, low, high, normalized low frequency variability)	VLF; LF; HFBPV και λόγος LH/HF	Συνιστώσες πεδίου συχνοτήτων της μεταβλητότητας
Τυπική απόκλιση (standard deviation)	SD	Τετραγωνική ρίζα διασποράς
24ωρη σταθμισμένη SD (24-hour weighted SD)	24-h SDW	Μέσος όρος ημερήσιας και νυκτερινής SD, σταθμισμένες για αντίστοιχη περίοδο
Συντελεστής μεταβλητότητας (coefficient of variation)	CV	(SD/μέση τιμή ΑΠ)*100. Έκταση μεταβλητότητας σε σχέση με μέση τιμή ΑΠ
Δείκτης ταχύτητας μεταβολής στο χρόνο (time rate index)	TRI	Πρώτη παράγωγος ΑΠ στο χρόνο
Μέση πραγματική μεταβλητότητα (average real variability)	ARV	Μέσος όρος απόλυτων διαφορών διαδοχικών μετρήσεων ΑΠ
Μεταβλητότητα ανεξάρτητη μέσης τιμής ΑΠ (variability independent of the mean)	VIM	SD/μέση τιμή ΑΠ ^X (X: λαμβάνεται από μία καμπύλη προσαρμογής μέσω ενός διαγράμματος της SD έναντι της μέσης τιμής της ΑΠ χρησιμοποιώντας το μοντέλο SD=a* μέση τιμή ΑΠ ^X)
Διαφορά μέγιστης-ελάχιστης τιμής ΑΠ (maximum-minimum difference)	MMD	Διαφορά μεταξύ μέγιστης και ελάχιστης τιμής ΑΠ
Υπολειμματική μεταβλητότητα (residual variability)	RSD	Κλάσμα συνολικής 24ωρης μεταβλητότητας που δεν εξηγείται από κυκλικές συνιστώσες (ανάλυση Fourier)

Πίνακας 2. Δείκτες μεταβλητότητας ανά τεχνική μέτρησης της αρτηριακής πίεσης. (Προσαρμογή από: Stergiou et al. Assessment of drug effects on blood pressure variability: which method and which index? J Hypertens 2014; 32: 1197-200.)

Τεχνική μέτρησης ΑΠ	Δείκτες μεταβλητότητας
Συνεχής καταγραφή ΑΠ (Παλμό-προς-παλμό μεταβλητότητα)	SD VLF; LF; HF και κανονικοποιημένη LF μεταβλητότητα
24ωρη καταγραφή ΑΠ (Βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα, από μέτρηση σε μέτρηση)	SD ή CV (24ωρη, πρωινή, νυκτερινή) 24h weighted SD Διαφορά ημέρας/νύχτας RSD ARV TRI
Μετρήσεις στο σπίτι (Μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα, από ημέρα σε ημέρα)	SD ημερήσιας μέσης ΑΠ SD ημερήσιας διαφοράς πρωινής-απογευματινής ΑΠ SD πρώτης-δεύτερης μέτρησης SD όλων των μετρήσεων SD ή CV πρωινής-απογευματινής ΑΠ ARV, VIM, ή MMD πρωινής-απογευματινής ΑΠ
Μετρήσεις στο ιατρείο (Μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα, από επίσκεψη σε επίσκεψη)	SD ή CV ARV VIM RSD Μεταβλητότητα εντός της ίδιας επίσκεψης

ΑΠ: Αρτηριακή πίεση, SD: τυπική απόκλιση, CV: συντελεστής μεταβλητότητας, ARV: μέση πραγματική μεταβλητότητα, RSD: υπολειπόμενη μεταβλητότητα, TRI: δείκτης ταχύτητας μεταβολής στο χρόνο, VLF: πολύ χαμηλής συχνότητας, LF: χαμηλής συχνότητας, HF: υψηλής συχνότητας, VIM: μεταβλητότητα ανεξάρτητη μέσης τιμής ΑΠ, MMD: διαφορά μέγιστης-ελάχιστης τιμής ΑΠ

με τη μέση τιμή της ΑΠ και συνεπώς δεν προσδίδει περαιτέρω προβλεπτική αξία στη μεταβλητότητα, κάτι που αποδείχθηκε στις αρχικές μελέτες καθώς η μεταβλητότητα παρουσιάζονταν αυξημένη σε υπεραστικούς ασθενείς ενώ η μεταβολή της ακολουθούσε εκείνη της μέσης τιμής της ΑΠ. Ως απόρροια αυτού έκαναν την εμφάνισή τους νεότεροι δείκτες, βασισμένοι στην SD οι οποίοι βοήθησαν στην εξάλειψη της επίδρασης της μέσης τιμής της ΑΠ ώστε να μπορέσει να αναδειχθεί η πιθανή ανεξάρτητη προβλεπτική αξία της μεταβλητότητας.

Ένας τέτοιος δείκτης είναι ο συντελεστής μεταβλητότητας (“coefficient of variation”, CV) ο οποίος διορθώνει τη μεταβλητότητα ως προς τα μέσα επίπεδα ΑΠ. Άλλοι δείκτες που μπορούν να θεωρηθούν εξέλιξη της SD είναι η 24ωρη σταθμισμένη SD (“24-hour weighted SD”, 24-h SD_w) η οποία

είναι απαλλαγμένη από τη μεταβλητότητα που οφείλεται στον κωκάρδιο ρυθμό μεταβολής της ΑΠ (νυκτερινή πτώση)⁴. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί η μέση πραγματική μεταβλητότητα (“average real variability”, ARV), η οποία φαίνεται να συμβάλλει σε ακόμη λεπτομερέστερη αξιολόγηση της μεταβλητότητας καθώς λαμβάνει υπόψη και τη σειρά των μετρήσεων και είναι λιγότερο ευαίσθητη στη χαμηλή συχνότητα δειγματοληψίας τιμών ΑΠ κατά την 24ωρη καταγραφή⁴.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΒΛΑΒΗ ΟΡΓΑΝΩΝ-ΣΤΟΧΩΝ

Πολλά ερευνητικά δεδομένα έχουν συνδέσει τη μεταβλητότητα με τη βλάβη οργάνων-στόχων ανεξάρτητα από τη μέση τιμή της ΑΠ, φαινόμενο το οποίο πιθανότατα αποδίδεται στην καταπόνηση των αγγείων που προκαλείται από τις έντονες διακυμάνσεις της ΑΠ εντός του αυλού τους. Εντούτοις, τα δεδομένα αυτά προερχόμενα από μελέτες οι οποίες διαφέρουν ως προς τη μεθοδολογία, τον υπό μελέτη πληθυσμό, τους υπό μελέτη δείκτες μεταβλητότητας και βλάβης οργάνων-στόχων, οδηγούν σε αποτελέσματα μη απόλυτα συγκρίσιμα και συχνά αντιφατικά (Πίν. 3).

Πίνακας 3. Σημαντικότερες συσχετίσεις μεταβλητότητας και βλάβης οργάνων στόχων.

	Καρδιακή βλάβη	Αγγειακή βλάβη	Νεφρική βλάβη
Παλμό-προς-παλμό μεταβλητότητα	?	✓	?
Βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα	✓	✓	?
Μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα	✓	✓	✓
Μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα	?	?	✓

✓: Σημαντικές ενδείξεις υπέρ ύπαρξης στατιστικά σημαντικής συσχέτισης εμφανιζόμενη σε τουλάχιστον μία από τις προαναφερθείσες μελέτες

?: Αρνητικά ή αντικρουόμενα αποτελέσματα για στατιστικά σημαντική και ανεξάρτητη συσχέτιση

A) Παλμό-προς-παλμό μεταβλητότητα

Όπως προαναφέρθηκε η αξιολόγηση της μεταβλητότητας από παλμό σε παλμό δε συναντάται συχνά ακόμα και σε ερευνητικό επίπεδο, καταλήγοντας σε σπανιότητα των αντίστοιχων δεδομένων. Ωστόσο, δύο μελέτες που έλαβαν χώρα πρόσφατα παρουσίασαν θετικά αποτελέσματα. Η

πρώτη έδειξε πως σε υπερτασικούς ασθενείς οι οποίοι δεν ελάμβαναν θεραπεία, ο δείκτης TRI σχετιζόταν με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας (“carotid intima-media thickness”, cIMT) ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες, και επιπλέον παρουσίαζε μεγαλύτερη προγνωστική αξία ως προς τη βλάβη οργάνων-στόχων συγκρινόμενος με δείκτες ειδικούς της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας⁷. Αντιστοίχως, η δεύτερη μελέτη έδειξε πως υπάρχει ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ των δεικτών VIM, MMD και ARV της από παλμό σε παλμό μεταβλητότητας με το δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας (“left ventricular mass index”, LVMI), καθώς και του δείκτη MMD με το λόγο αλβουμίνης/κρεατινίνης, χωρίς ωστόσο οι σχέσεις αυτές να ξεπερνούν εκείνη της μέσης τιμής της ΑΠ⁸.

B) Βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα

Αναφερόμενες στους δείκτες της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας, αρκετές μελέτες τους έχουν συνδέσει τόσο με καρδιακές όσο και με νεφρικές βλάβες. Σε γενικό πληθυσμό, ο δείκτης RSD σχετίστηκε με τον LVMI ανεξάρτητα της μέσης τιμής της ΑΠ, ενώ ο ίδιος δείκτης μαζί με την ARV αποδείχθηκαν πιο αποτελεσματικοί στην πρόβλεψη της βλάβης οργάνων στόχων, συγκρινόμενοι με άλλους δείκτες της 24ωρης καταγραφής⁹. Ακόμα όμως και ο παλαιότερος και ο πιο κλασικός δείκτης SD της ημερήσιας συστολικής ΑΠ παρείχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη βλάβη οργάνων στόχων, όπως αυτή αξιολογήθηκε από τον υπερηχογραφικό LVMI, το cIMT και τη μικρολευκωματινουρία σε μια μελέτη 180 ατόμων που είχαν παραπεμφθεί λόγω υποψίας αυξημένης ΑΠ¹⁰. Αντιθέτως, τα αποτελέσματα που προκύπτουν σχετικά με τη συσχέτιση βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας και υπερτροφίας αριστερής κοιλίας (LVH) παραμένουν αντικρουόμενα. Σε μελέτη στην οποία συμμετείχαν χρόνιοι νεφροπαθείς με υπέρταση, η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα συσχετίστηκε θετικά με την LVH ενώ αντιθέτως δεν προέκυψε καμία επίδραση πάνω στη νεφρική βλάβη¹¹. Σε μια άλλη μελέτη όμως στην οποία συμμετείχαν 2,047 άτομα μέσης ηλικίας δε διαπιστώθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ των δεικτών SD, SD_w , CV, ARV και της LVH ή ακόμα και της μικρολευκωματινουρίας η οποία είχε συμπεριληφθεί στην ανάλυση¹². Σχετικά με το cIMT, προκύπτει ομοφωνία σε ό,τι αφορά τη συσχέτισή του με τη βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα ενώ σύμφωνα με τα δεδομένα ο δείκτης

ARV πρωινών τιμών συστολικής ΑΠ παρείχε την καλύτερη συσχέτιση^{13,14}. Οι ερευνητές μελέτης η οποία διεξάχθηκε με υπερτασικούς ασθενείς χωρίς φαρμακευτική αγωγή αναφέρουν πως ενδεχομένως ο δείκτης TRI θα μπορούσε να αντικατοπτρίζει τον ενδεχόμενο βλαπτικό ρόλο της μεταβλητότητας στη νεφρική λειτουργία¹⁵. Τέλος, κατά την ανάλυση της σχέσης του δείκτη MMD συστολικών τιμών ΑΠ με την ταχύτητα σφυγμικού κύματος (“pulse wave velocity”, PWV) μέσω του οποίου εκτιμάται η αρτηριακή σκληρία, αναδείχθηκε κάποια συσχέτιση όχι όμως ανεξάρτητη της μέσης τιμής της συστολικής ΑΠ⁸.

Γ) Μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα

Σε αντίθεση με τις μελέτες της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας, εκείνες που ερευνούν τη σχέση μεταξύ μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας και ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων καταλήγουν σε περισσότερο ομοιογενή αποτελέσματα, από τα οποία όμως λόγω της χρήσης διαφορετικών δεικτών αλλά και της διεξαγωγής των μελετών σε ιδιαίτερους πληθυσμούς, δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή και τελικά συμπεράσματα. Η μεταβλητότητα από ημέρα σε ημέρα φάνηκε να σχετίζεται με τον LVMI, την PWV, το cIMT αλλά και τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (“estimated glomerular filtration rate”, eGFR). Σε υπερτασικούς ασθενείς στους οποίους δε χορηγούνταν θεραπεία η μέγιστη συστολική τιμή της ΑΠ φάνηκε να σχετίζεται σημαντικά με τον LVMI και το cIMT ανεξάρτητα από τη μέση τιμή της ΑΠ¹⁶. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η σχέση μεταξύ πρωινής συστολικής μεταβλητότητας σε ένα στιγμιότυπο (“on one occasion”) και PWV ήταν σημαντική και ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες, καθώς και του δείκτη CV με τη μικρολευκωματινουρία, όπως προέκυψε από άλλη μελέτη^{17,18}. Σε μια τρίτη μελέτη στην οποία επίσης συμμετείχαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μικρολευκωματινουρία, και οι οποίοι είχαν διαχωριστεί σε δύο ομάδες ανάλογα με τον eGFR, η SD της μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας φάνηκε να σχετίζεται ανεξάρτητα με το χαμηλό eGFR¹⁹. Επιπροσθέτως, σε μελέτες στις οποίες συμμετείχαν νεφροπαθείς, η μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα είτε δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την πρόοδο της νόσου, είτε η προκύπτουσα συσχέτιση δεν ήταν ανεξάρτητη άλλων παραγόντων και ιδιαίτερα της μέσης τιμής της ΑΠ^{3,20}.

Δ) Μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα

Αν και ολοένα και περισσότερες μελέτες αξιολογούν τη βραχυπρόθεσμη και μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα και τη σχέση τους με τη βλάβη οργάνων στόχων, η διεθνής βιβλιογραφία εμφανίζει κενά σε ό,τι αφορά τον ενδεχόμενο ρόλο που διαδραματίζει η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στη δυσκολία που ενέχει ο σχεδιασμός κατάλληλης κλινικής μελέτης και στη συλλογή τέτοιων δεδομένων. Επιπλέον, οι μετρήσεις στο ιατρείο αδυνατούν να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την πίεση που ένα άτομο εμφανίζει κατά τη διάρκεια των καθημερινών του δραστηριοτήτων όπως η 24ωρη καταγραφή ή οι μετρήσεις στο σπίτι, ενώ επιπλέον επηρεάζονται έντονα από τα φαινόμενα της υπέρτασης λευκής μπλουζας ή αντιστρόφως της συγκαλυμμένης υπέρτασης, γεγονότα που μειώνουν την αξιοπιστία τους. Παρ' όλα αυτά έχουν υπάρξει σχετικές μελέτες οι οποίες κατάφεραν να συσχετίσουν την μεταξύ των επισκέψεων μεταβλητότητα με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε μη διαβητικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, όπως επίσης και με την ανάπτυξη και πρόοδο της μικρολευκωματινουρίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2^{21,22}.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ

Ο βαθμός της μεταβλητότητας σχετίζεται σε γενικές γραμμές με τη μέση τιμή της ΑΠ με άμεσο τρόπο. Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει πως η μεταβλητότητα παίζει κάποιο ρόλο στην πρόγνωση καρδιαγγειακών επεισοδίων, θανατηφόρων και μη, καθώς και στην ανεξαρτήτου αιτίας θνησιμότητα, χωρίς όμως να μπορεί πλήρως να προσδιοριστεί εάν ο ρόλος αυτός είναι ανεξάρτητος της μέσης τιμής της ΑΠ.

Α) Βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα

Η πλειονότητα των δεδομένων σχετιζόμενων με την προγνωστική αξία της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας παρατηρούμενης μέσα σ' ένα 24ωρο, καταδεικνύει μεν τη μεταβλητότητα ως παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, όχι όμως πέραν της μέσης τιμής της ΑΠ. Ωστόσο, προοπτικές μελέτες έχουν δείξει πως μία αρχική αύξηση της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας μπορεί να προβλέψει ανεξάρτητα την υποκλινική βλάβη οργάνων, πιθανές καρδιακές και αγγειακές αλλοιώσεις, καρδιαγγειακά συμβάματα αλλά και την καρδιαγ-

γειακή θνησιμότητα, υπογραμμίζοντας κατά αυτό τον τρόπο την εξάρτηση των δυσμενών καρδιαγγειακών επιπτώσεων της υπέρτασης τόσο από τη μεταβλητότητα όσο και από τη μέση τιμή της ΑΠ⁵.

Σε μία μεγάλη μετά-ανάλυση προοπτικών μελετών σε γενικό πληθυσμό που περιελάμβανε περίπου 11 έτη παρακολούθησης (βάση δεδομένων I-DACO) η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα όπως αυτή αξιολογήθηκε με την 24ωρη καταγραφή δε φάνηκε να συνεισφέρει σημαντικά στη διαστρωμάτωση του κινδύνου για θανατηφόρα ή μη καρδιαγγειακά συμβάματα πέρα από τα μέσα επίπεδα 24ωρης ΑΠ¹⁷. Πιο συγκεκριμένα, ο δείκτης ARV μπορεί να παρείχε την καλύτερη εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ωστόσο η επιπρόσθετη συνεισφορά του πέρα από τα μέσα επίπεδα 24ωρης ΑΠ αυτή ήταν λιγότερη από 1%²³. Αντίθετα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν σε μια άλλη μεγάλη μελέτη 7,112 υπερτασικών ατόμων που δεν ελάμβαναν αντιυπερτασική θεραπεία σύμφωνα με την οποία η νυχτερινή μεταβλητότητα ΑΠ παρέχει αξιόλογη πρόσθετη πληροφορία στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου²⁵.

Β) Μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα

Από την ίδια μελέτη κατά την ανάλυση των μετρήσεων που είχαν διεξαχθεί στο σπίτι, η μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα φάνηκε να παρέχει παρ' όλα αυτά προγνωστικές πληροφορίες ανεξάρτητες της μέσης τιμής της ΑΠ³, παρατήρηση που ενισχύθηκε από τη μελέτη Ohasama καθώς και τη μελέτη Finn-Home, σύμφωνα με τις οποίες υψηλή μεταβλητότητα από ημέρα σε ημέρα αλλά και υψηλή πρωινή μεταβλητότητα, σχετιζόνταν με υψηλό ποσοστό θανατηφόρων καρδιαγγειακών και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ανεξάρτητα από τη μέση τιμή της ΑΠ ή άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου⁶. Ωστόσο κανένας από τους δείκτες ARV, VIM και MMD, προερχόμενοι από μετρήσεις συστολικής ΑΠ στο σπίτι, δεν κατάφερε να αποδείξει προγνωστική αξία επιπλέον εκείνης της μέσης τιμής της ΑΠ⁴.

Γ) Μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα

Αν και για τη σχέση της μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας με τη βλάβη οργάνων στόχων ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν στη βιβλιογραφία, η προγνωστική της αξία έχει μελετηθεί αρκετά παρέχοντας κάποιες ενδείξεις χωρίς όμως αυτές να είναι επαρκείς. Μελέτες εδώ και παραπάνω από μια δε-

καετία έχουν παράσχει ενδείξεις ότι η μεταξύ επισκέψεων μεταβλητότητα ΑΠ αποτελεί πιθανό παράγοντα κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιαγγειακά συμβάματα και θνητότητα πάσης αιτίας σε υπερτασικούς ασθενείς, σε γενικό πληθυσμό αλλά και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο^{18,30}.

Σε μία πιο πρόσφατη προοπτική μελέτη η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα συστολικής και διαστολικής ΑΠ φάνηκε να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε υπερτασικούς ασθενείς ανεξάρτητα από τη μέση τιμή της ΑΠ^{3,31}. Παρομοίως, σε μελέτη που διεξήχθη με ασθενείς που έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη ή εγκατεστημένη καρδιαγγειακή ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο, τα αποτελέσματα έδειξαν πως η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα παρέχει προγνωστικές πληροφορίες συγκρίσιμες με εκείνες κλασικών δεικτών αθηροσκλήρωσης³². Δύο πιο πρόσφατες μετα-ανάλυσεις επίσης παρέχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά την ανεξάρτητη προγνωστική αξία της μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας. Η πρώτη, δημοσιευμένη το 2014, αποτελεί μία μελέτη συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης 37 επιμέρους μελετών, από τις οποίες προκύπτει πως η σχέση μεταξύ μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας, καρδιαγγειακών παθήσεων και θνησιμότητας κάθε αιτίας είναι μέτρια³³. Η δεύτερη μετα-ανάλυση, δημοσιευμένη το 2015, συμπεριέλαβε 13 προοπτικές μελέτες και ένα σύνολο περίπου 77,000 συμμετεχόντων, καταλήγοντας σε αντίθεση με την προαναφερθείσα έρευνα, πως η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα της συστολικής ΑΠ αποτελεί παράγοντα πρόβλεψης καρδιαγγειακής αλλά και κάθε αιτίας θνησιμότητας όπως και εγκεφαλικών επεισοδίων ανεξάρτητα από την ηλικία και τη μέση τιμή της συστολικής ΑΠ²⁸. Το ερώτημα λοιπόν παραμένει σχετικά με τον αν η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου κυρίως σε ομάδες απόμων υψηλού κινδύνου³⁷.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Τα τελευταία χρόνια το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στην επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στη μεταβλητότητα και κατ' επέκταση στην πιθανή αποτελεσματικότητά της ως προς την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων. Διάφορες προοπτικές μελέτες έχουν δείξει πως τα

αντιυπερτασικά φάρμακα ανάλογα με την κατηγορία στην οποία ανήκουν διαφέρουν ως προς τη δράση τους στη μεταβλητότητα³⁶.

Για την αξιολόγηση της συγκεκριμένης δράσης των αντιυπερτασικών φαρμάκων, χρησιμοποιούνται ειδικοί δείκτες κυρίως στην 24ωρη καταγραφή καθώς αυτή αντανακλά σε μεγαλύτερο βαθμό τις αλλαγές που οφείλονται στη θεραπεία συγκριτικά με τη μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα^{4,5}. Συνεπώς, κατά κύριο λόγο χρησιμοποιούνται τρεις ειδικά διαμορφωμένοι δείκτες ο καθένας από τους οποίους παρουσιάζει κάποιες ιδιαιτερότητες: ο λόγος trough-to-peak (“trough-to-peak ratio”, TPR), δηλαδή ο λόγος των μειώσεων ΑΠ στα χρονικά σημεία της ελάχιστης και της μέγιστης δράσης της αντιυπερτασικής θεραπείας, ο δείκτης ομαλότητας (“smoothness index”, SI) ο οποίος αποτελεί το μέσο όρο των ωριαίων μειώσεων της ΑΠ κατά τη διάρκεια ενός 24ωρου, που οφείλονται στη λήψη ενός φαρμάκου προς την τυπική τους απόκλιση και ο δείκτης μεταβλητότητας κατά τη θεραπεία (“treatment-on-variability index”, TOVI), ο οποίος ορίζεται ως ο μέσος όρος των ωριαίων μειώσεων της ΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ωρου προς τη σταθμισμένη SD.

Ο TPR αρχικά χρησιμοποιήθηκε για της αξιολόγηση της διάρκειας της δράσης της αντιυπερτασικής θεραπείας. Αντιπροσωπεύει τη μείωση της ΑΠ, όπως καταγράφεται στην 24ωρη καταγραφή, ανάμεσα σε δύο σύντομα χρονικά διαστήματα, χαρακτηρίζεται όμως από μικρή επαναληψιμότητα. Ο SI χρησιμοποιείται περισσότερο καθώς βασίζεται στις μετρήσεις όλου του 24ωρου και συνεπώς εκτιμά και το μέγεθος της μείωσης της ΑΠ οφειλόμενης στη θεραπεία αλλά και την κατανομή της μέσα στο χρόνο. Επιπροσθέτως, σε σύγκριση με τον TPR παρουσιάζει βελτιωμένη επαναληψιμότητα, ενώ από μελέτες έχει δείχθει πως μπορεί να σχετίζεται ανεξάρτητα με την επαγόμενη από τη θεραπεία υποχώρηση της μυοκαρδιακής βλάβης αλλά και με την πορεία εξέλιξης της πάχυνσης του τοιχώματος των καρωτίδων, πέραν από εκείνη που οφείλεται στη μεταβολή της μέσης τιμής της ΑΠ^{4,5}. Τέλος, ο TOVI είναι ένας καινούριος δείκτης ο οποίος επιτρέπει την αξιολόγηση της επίδρασης της θεραπείας τόσο στο μέσο όρο της ΑΠ όσο και στη μεταβλητότητα της ΑΠ που παρατηρείται εντός 24ώρου, απαλλαγμένη όμως από το κομμάτι εκείνο που οφείλεται στη νυχτερινή πτώση της ΑΠ. Οι δύο τελευταίοι δείκτες φαίνεται να βελτιώνονται σε υπερτασικά άτομα με την αντιυπερτασική αγω-

γή σε σχέση με placebo θεραπεία, με τους φαρμακευτικούς συνδυασμούς να υπερέχουν των μονοθεραπειών. Τέλος, όπως είναι λογικό, υψηλές τιμές SI και TOVI έχουν συσχετιστεί με ισχυρότερο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα και μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Παρ' όλα αυτά, το κατά πόσο οι μεταβολές αυτές μπορούν να μεταφράζονται σε ευνοϊκότερη κλινική έκβαση μένει να αποδειχτεί σε μελλοντική έρευνα⁴.

Η πλειονότητα των μελετών λοιπόν γύρω από την επίδραση της αντιυπερτασικής θεραπείας στη μεταβλητότητα παρέχει ενδειξεις πως, ανεξάρτητα με το ποιος δείκτης τελικά χρησιμοποιείται, οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (CCBs) είναι περισσότερο αποτελεσματικοί σε σύγκριση με άλλες φαρμακευτικές θεραπείες³⁶. Όντως σε μελέτες όπως η ASCOT και η MRC-elderly, οι CCBs όχι μόνο μείωσαν τα επίπεδα μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας αλλά σχετίστηκαν και με χαμηλότερη εμφάνιση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων συγκριτικά με τους β-αποκλειστές³⁷, χορηγούμενοι σε μονοθεραπεία ή συνδυασμό⁴. Αντιστοίχως, ο συνδυασμός CCBs με αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης μείωσε τη μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα σε σύγκριση με αντίστοιχο συνδυασμό με διουρητικά, όπως προέκυψε από τη μελέτη J-CORE³⁸. Με συνοδά αποτελέσματα, μία μετα-ανάλυση η οποία συμπεριλάμβανε 389 κλινικές μελέτες, έδειξε πως η μεταβλητότητα μειώνεται με τη χρήση CCBs και διουρητικών, αλλά αυξάνεται με τη χρήση β-αναστολέων, αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (ARBs). Οι διαφορετικές αυτές επιδράσεις μάλιστα θεωρήθηκε ότι συνέβαλαν σε διαφορές που παρατηρήθηκαν στον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ανεξάρτητα από τις αλλαγές στα μέσα επίπεδα ΑΠ³⁹. Τα δεδομένα αυτά είναι σε συμφωνία και με δύο πρόσφατες μελέτες οι οποίες έδειξαν πως ο συνδυασμός ARBs με CCBs είναι αποτελεσματικότερος του συνδυασμού ARBs με διουρητικά στη μείωση της μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας⁴⁰ και υπερεπεί των αντίστοιχων μονοθεραπειών στη βελτίωση της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας ΑΠ όπως εκτιμήθηκε με κριτήριο τον SI⁴¹.

Δύο ακόμη μελέτες κατέληξαν στο ότι η μεταβλητότητα είναι μεγαλύτερη κατά τη λήψη β-αποκλειστών. Επιπλέον οι α-αποκλειστές συσχετίστηκαν με χαμηλότερη μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα, ενώ θεραπεία με ARBs μόνο, συσχετίστηκε με υ-

ψηλότερη συστολική μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία για λιγότερο από ένα έτος. Συνεπώς μικρή διάρκεια θεραπείας και αυξημένος αριθμός αντιυπερτασικών σκευασμάτων συνδέθηκαν με υψηλότερη μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα⁶.

Ωστόσο, και ως προς την επίδραση της αντιυπερτασικής θεραπείας στη μεταβλητότητα υπάρχουν μελέτες οι οποίες παρουσιάζουν αντίθετα αποτελέσματα. Εντούτοις, σε αντίθεση με τα προαναφερθέντα, η μελέτη ELSA έδειξε πως δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά στην από επίσκεψη σε επίσκεψη μεταβλητότητα με τη χορήγηση CCBs ή β-αποκλειστών⁴², ενώ μία προσφάτως δημοσιευμένη έρευνα καταλήγει πως η χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων μειώνει την πιθανότητα εκδήλωσης καρδιαγγειακών επεισοδίων μειώνοντας τα επίπεδα της συστολικής ΑΠ και όχι της μεταβλητότητας⁴³.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μεταβλητότητα της ΑΠ φαίνεται πως συσχετίζεται με ασυμπτωματική βλάβη οργάνων-στόχων, ενώ έχουν προκύψει πλέον στοιχεία και για την προγνωστική της αξία, πέραν και ανεξάρτητα από τα μέσα επίπεδα της ΑΠ. Ωστόσο, οι διάφορες τεχνικές μέτρησης της ΑΠ και η πληθώρα δεικτών μεταβλητότητας που έχουν μελετηθεί, παρέχουν διαφορετικές πληροφορίες σχετικά με τη συμπεριφορά της, ενώ πολλά είναι τα ερωτήματα που παραμένουν αναπάντητα δημιουργώντας ασάφεια σχετικά με το αν είναι χρήσιμο να ενταχθεί στην κλινική πράξη.

Λόγω της ετερογένειας σε επίπεδο μεθοδολογίας των μελετών, αλλά και της αντιφατικότητας των αποτελεσμάτων τους, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επιτρέπουν σήμερα ασφαλή συμπεράσματα. Τα περισσότερα ευρήματα προέρχονται από δευτερογενείς αναλύσεις δεδομένων και όχι από μελέτες εξ' αρχής σχεδιασμένες για τη μελέτη της μεταβλητότητας. Επιπλέον, καμία μελέτη δεν έχει αξιολογήσει ταυτόχρονα και συγκριτικά τη συσχέτιση όλων των δεικτών μεταβλητότητας με τις τρεις τεχνικές εκτίμησης της ΑΠ τόσο μεταξύ τους όσο και με δείκτες βλάβης οργάνων-στόχων, ενώ χρειάζεται επιπλέον επιβεβαίωση και της ανεξάρτητης προγνωστικής της αξίας η οποία παραμένει αμφιλεγόμενη. Είναι λοιπόν αναγκαίο να αναδειχθεί ο βέλτιστος δείκτης μέτρησης της μεταβλητότητας ο οποίος πρέπει να είναι εύκολα μετρήσιμος, να έχει προγνωστική αξία ανεξάρτητη

της μέσης τιμής της ΑΠ, να έχει καλή επαναληψιμότητα και τεκμηριωμένο όριο παρέμβασης, να μεταβάλλεται με τη φαρμακευτική θεραπεία, αλλά και κυρίως αυτή η μεταβολή να συνδέεται με ανεξάρτητη συμβολή στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Το ερευνητικό ενδιαφέρον πρέπει να επικεντρωθεί στη διεξαγωγή κλινικών μελετών οι οποίες θα διερευνήσουν τη μεταβλητότητα ως προς τη συσχέτισή της με τη βλάβη οργάνων-στόχων, την προγνωστική της αξία, την επίδραση της αντιυπερτασικής θεραπείας στους διάφορους δείκτες καθώς και αν οι μεταβολές αυτές συσχετίζονται με τη βελτίωση της διαστομάτωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου και της πρόγνωσης, ανεξάρτητα από τη μέση τιμή της ΑΠ. Η τεκμηρίωση των παραπάνω αναμένεται να συμβάλλει στην αποτελεσματικότερη διαχείριση των ασθενών με υπέρταση και πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.

SUMMARY

Boubouchairopoulou N, Ntineri A, Kollias A, Achimastos A, Stergiou GS. Blood pressure variability: Measurement methods, relationship with target-organ damage, prognostic value and effect of antihypertensive drug treatment. *Arterial Hypertension* 2015; 24: 9-18.

Several recent clinical studies have highlighted the potential role of blood pressure variability (BPV) as a predictor of cardiovascular risk independently of the average blood pressure. BPV estimated by a plethora of indices, has been associated with preclinical organ damage, while its contribution to the prediction of cardiovascular events and mortality (all-cause and cardiovascular), independent of the average BP, has also been reported. At the same time, the effect of antihypertensive treatment, and especially that of calcium channel blockers, is of particular interest, since it probably suggests that reducing BPV through antihypertensive drugs might provide additional cardiovascular protection. However, the current evidence on the predictive value of BPV, its correlation with target organ damage, the BPV thresholds for intervention, as well as on the effect of antihypertensive therapy are contradictory, thus preventing the implementation of BPV assessment in clinical practice. There is an emerging need for further research to provide evidence on the optimal method and index of BPV, which beyond the average

blood pressure will improve the management of hypertensive patients.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
2. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Burden and Control of Hypertension in 2010: Analysis of Population-Based Studies from 89 Countries (Abstract). *Circulation* 2015; 131: A32.
3. Stergiou GS, Parati G. How to best assess blood pressure? The ongoing debate on the clinical value of blood pressure average and variability. *Hypertension* 2011; 57: 1041-2.
4. Stergiou GS, Kollias A, Ntineri A. Assessment of drug effects on blood pressure variability: which method and which index? *J Hypertens* 2014; 32: 1197-200.
5. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 143-55.
6. Stergiou GS, Ntineri A, Kollias A, Ohkubo T, Imai Y, Parati G. Blood pressure variability assessed by home measurements: a systematic review. *Hypertens Res* 2014; 37: 565-72.
7. Manios E, Michas F, Stamateopoulos K, et al. Short-term beat-to-beat but not ambulatory blood pressure variability is correlated to carotid intima-media thickness. *Blood Press Monit* 2014; 19: 288-93.
8. Wei FF, Li Y, Zhang L, et al. Beat-to-beat, reading-to-reading, and day-to-day blood pressure variability in relation to organ damage in untreated Chinese. *Hypertension* 2014; 63: 790-6.
9. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53: 96-104.
10. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension* 2007; 50: 325-32.
11. Ryu J, Cha RH, Kim DK, et al. The clinical association of the blood pressure variability with the target organ damage in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 957-64.
12. Madden JM, O'Flynn AM, Dolan E, Fitzgerald AP, Kearney PM. Short-term blood pressure variability over 24h and target organ damage in middle-aged men and women. *J Hum Hypertens* 2015 (In press).
13. 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; 45: 505-12.
14. Xiong H, Wu D, Tian X, et al. The relationship between the 24h blood pressure variability and carotid intima-media thickness: a compared study. *Comput Math Methods Med* 2014; 2014: 303159.
15. Manios E, Tsagalidis G, Tsvigoulis G, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J Hypertens* 2009; 27: 2244-8.

16. *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: 1265-70.
17. *Hansen TW, Thijs L, Li Y, et al.* International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 h in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension* 2010; 55: 1049-57.
18. *Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett DK, Oparil S.* The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from III NHANES, 1988 to 1994. *Hypertension* 2011; 57: 160-6.
19. *Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM.* Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-Home Study. *Hypertension* 2012; 59: 212-8.
20. *Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G.* Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-h average blood pressure. *Hypertension* 1983; 5: 264-9.
21. *Yokota K, Fukuda M, Matsui Y, Hoshide S, Shimada K, Kario K.* Impact of visit-to-visit variability of blood pressure on deterioration of renal function in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2013; 36: 151-7.
22. *Okada H, Fukui M, Tanaka M, et al.* Visit-to-visit variability in systolic blood pressure is a novel risk factor for the progression of coronary artery calcification. *Hypertens Res* 2013; 36: 996-9.
23. *Boggia J, Asayama K, Li Y, Hansen TW, Mena L, Schutte R.* Cardiovascular risk stratification and blood pressure variability on ambulatory and home blood pressure measurement. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16: 470.
24. *Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, et al.* The International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDACO): protocol and research perspectives. *Blood Press Monit* 2007; 12: 255-62.
25. *Palatini P, Reboli G, Beilin LJ, et al.* Added predictive value of night-time blood pressure variability for cardiovascular events and mortality: the Ambulatory Blood Pressure-International Study. *Hypertension* 2014; 64: 487-93.
26. *Hata Y, Kimura Y, Muratani H, et al.* Office blood pressure variability as a predictor of brain infarction in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res* 2000; 23: 553-60.
27. *Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al.* Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895-905.
28. *Hata Y, Muratani H, Kimura Y, et al.* Office blood pressure variability as a predictor of acute myocardial infarction in elderly patients receiving antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 141-6.
29. *Mallamaci F, Minutolo R, Leonardis D, et al.* Long-term visit-to-visit office blood pressure variability increases the risk of adverse cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 84: 381-9.
30. *McMullan CJ, Bakris GL, Phillips RA, Forman JP.* Association of BP variability with mortality among African Americans with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 731-8.
31. *Yu JM, Kong QY, Schoenhagen P, et al.* The prognostic value of long-term visit-to-visit blood pressure variability on stroke in real-world practice: a dynamic cohort study in a large representative sample of Chinese hypertensive population. *Int J Cardiol* 2014; 177: 995-1000.
32. *Lau KK, Wong YK, Chan YH, et al.* Visit-to-visit blood pressure variability as a prognostic marker in patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases—relationships and comparisons with vascular markers of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2014; 235: 230-5.
33. *Diaz KM, Tanner RM, Falzon L, et al.* Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular disease and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2014; 64: 965-82.
34. *Tai C, Sun Y, Dai N, et al.* Prognostic significance of visit-to-visit systolic blood pressure variability: a meta-analysis of 77,299 patients. *J Clin Hypertens* 2015; 17: 107-15.
35. *Blacher J, Safar ME, Ly C, et al.* Blood pressure variability: cardiovascular risk integrator or independent risk factor? *J Hum Hypertens* 2015; 29: 122-6.
36. *Hocht C, Del Mauro JS, Bertera FM, Taira CA.* Drugs affecting blood pressure variability: an update. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 744-55.
37. *Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al.* Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9: 469-80.
38. *Matsui Y, O'Rourke MF, Hoshide S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K.* Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure: the Japan Combined Treatment With Olmesartan and a Calcium Channel Blocker Versus Olmesartan and Diuretics Randomized Efficacy Study. *Hypertension* 2012; 59: 1132-8.
39. *Webb AJ, Fischer 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: 906-15.
40. *Sato N, Saijo Y, Sasagawa Y, et al.* Visit-to-visit variability and seasonal variation in blood pressure: Combination of Antihypertensive Therapy in the Elderly, Multi-center Investigation (CAMUI) Trial sub-analysis. *Clin Exp Hypertens* 2015; 9: 1-9.
41. *Parati G, Schumacher H.* Blood pressure variability over 24h: prognostic implications and treatment perspectives. An assessment using the smoothness index with telmisartan-amlodipine monotherapy and combination. *Hypertens Res* 2014; 37: 187-93.
42. *Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A.* Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effects of antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2012; 30: 1241-51.
43. *Hara A, Thijs L, Asayama K, Jacobs L, Wang JG, Staessen JA.* Randomised double-blind comparison of placebo and active drugs for effects on risks associated with blood pressure variability in the Systolic Hypertension in Europe trial. *PLoS One* 2014; 9: e103169.