

Νυχτερινή υπέρταση και κατάδυση αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς

Π. Ανυφαντή¹
Α. Χιονίδου²
Α. Μαθλιώρα²
Α. Λαζαρίδης²

Κ. Θεοχάρης²
Μ. Δούμας³
Ε. Γκαλιαγκούση²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρακολούθηση του κιρκάδιου ρυθμού της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου επιτρέπει τη διάγνωση της νυχτερινής υπέρτασης αλλά και τον διαχωρισμό των ασθενών σε dippers και non-dippers, ανάλογα με τον βαθμό κατάδυσης της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας σε σχέση με την ημέρα (10%-20% και <10%, αντίστοιχα). Η διάγνωση της νυχτερινής υπέρτασης και των φαινοτύπων dipping βασίζεται μέχρι σήμερα στην εφαρμογή της 24ωρης καταγραφής ΑΠ. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια γίνονται προσπάθειες εκτίμησης της νυχτερινής ΑΠ με κατ' οίκον μετρήσεις με τη χρήση ειδικών συσκευών και εφαρμογή ειδικών πρωτοκόλλων. Η παθογένεια της νυχτερινής υπέρτασης και της απώλειας της φυσιολογικής νυκθήμερινης διακύμανσης της ΑΠ είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει μηχανισμούς όπως η αυξημένη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η διαταραχή των τασεοϋποδοχέων και η νατρίουαισθησία σε έδαφος χρόνιων νοσημάτων και μεταβολικών διαταραχών. Η νυχτερινή υπέρταση αποτελεί έναν ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Αντίστοιχα, το φαινόμενο non-dipping έχει συσχετιστεί με δυσμενείς καρδιαγγειακές εκβάσεις, με τη χειρότερη καρδιαγγειακή πρόγνωση να παρουσιάζουν οι ανάστροφοι dippers (dipping < 0%). Δεδομένης της πολυπλοκότητας των παραγόντων που υπεισέρχονται σε αυτό, η παρουσία του non-dipping θα πρέπει να συνεκτιμάται με τα απόλυτα επίπεδα της 24ωρης, ημερήσιας και νυχτερινής ΑΠ και να συνοπολογίζονται τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ασθενών ώστε να ληφθούν οι κατάλληλες θεραπευτικές αποφάσεις με έμφαση στην αντιμετώπιση της κυρίαρχης υποκείμενης αιτίας.

🔑 **Λέξεις-κλειδιά:** νυχτερινή υπέρταση, κατάδυση αρτηριακής πίεσης, καρδιαγγειακός κίνδυνος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Φυσιολογικά, η κιρκάδια διακύμανση της συμπαθητικής δραστηριότητας παρουσιάζει ένα κατώτατο σημείο κατά τη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου και συνοδεύεται από αυξημένο τόνο του πνευμονογαστρικού και από αξιοσημείωτη μείωση στον καρδιακό ρυθμό, την καρδιακή παροχή και τις περιφερικές αντιστάσεις. Ακολουθώς, η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) μειώνεται κατά τη νυχτερινή περίοδο ανάπαυσης¹. Παρ' όλο που η κατάδυση της νυχτερινής

ΑΠ ακολουθεί κανονική κατανομή σε ένα πληθυσμιακό περιβάλλον, οι τιμές της νυχτερινής ΑΠ αναμένονται φυσιολογικά να μειωθούν κατά 10-20% σε σχέση με τις ημερήσιες τιμές. Άτομα με φυσιολογική κατάδυση της νυχτερινής ΑΠ χαρακτηρίζονται ως dippers, ενώ όταν η πτώση είναι μικρότερη του 10% το άτομο ονομάζεται non-dipper. Έχουν αναγνωριστεί επιπρόσθετα και δύο ακραίες κατηγορίες των dippers και non-dippers, δηλαδή οι extreme dippers και οι reverse dippers ή risers, αντί-

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Β' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο» ² Γ' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη ³ Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»

✉ **Αλληλογραφία:** Παναγιώτα Ανυφαντή • Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο» • Κωνσταντινουπόλεως 49 • ΤΚ: 56429, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: +30 2310 892244 • E-mail: address: panyfan@hotmail.com

στοιχα. Πιο συγκεκριμένα, όταν η πτώση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας είναι μεγαλύτερη του 20% σε σχέση με τον μέσο όρο της ημερήσιας πίεσης, το φαινόμενο ονομάζεται extreme dipping. Στις περιπτώσεις που δεν παρατηρείται νυχτερινή πτώση της ΑΠ αλλά αυτή είναι υψηλότερη σε σχέση με τον μέσο όρο της ημερήσιας, το φαινόμενο ονομάζεται ανάστροφο dipping².

Σύμφωνα με τις πρόσφατες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση, η αξιολόγηση των τιμών της νυχτερινής ΑΠ και του βαθμού νυχτερινής κατάδυσης αποτελεί ιδιαίτερη ένδειξη για τοποθέτηση 24ωρης περιπατητικής παρακολούθησης ΑΠ². Η προγνωστική αξία της αυξημένης νυχτερινής ΑΠ ως προς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο καταδεικνύεται από πληθώρα δεδομένων. Ωστόσο, οι κλινικές προεκτάσεις της νυχτερινής υπέρτασης και του φαινομένου non-dipping εξακολουθούν να αποτελούν αντικείμενο εντατικής διερεύνησης. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να παρουσιαστεί μία ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με την κλινική σημασία της νυχτερινής υπέρτασης και της απώλειας του φυσιολογικού φαινομένου dipping, με ιδιαίτερη αναφορά στη διάγνωση, προγνωστική αξία και θεραπευτική αντιμετώπιση. Για τον σκοπό αυτό έγινε αναζήτηση στη διεθνή βάση δεδομένων PubMed με τις ακόλουθες λέξεις-κλειδιά: dipping, nighttime/nocturnal blood pressure, hypertension, cardiovascular risk.

Παθογένεια αυξημένης νυχτερινής ΑΠ

Η παθογένεια της νυχτερινής υπέρτασης και της απώλειας της φυσιολογικής νυχθημερινής διακύμανσης της ΑΠ είναι πολυπαραγοντική. Προέχοντα ρόλο έχει η διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος με την αυξημένη διέγερση του συμπαθητικού και η διαταραχή της λειτουργίας των τασεο-υποδοχέων σε έδαφος διαφόρων νοσημάτων που συνδυάζουν αυτή την παθογένεια (παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, νόσος Parkinson). Εξέχουσα σημασία έχει επίσης η κατακράτηση ύδατος και όλες οι καταστάσεις που τη συνοδεύουν όπως η αυξημένη κατανάλωση νατρίου, η νατριοευαισθησία, η χρόνια νεφρική νόσος, η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η καρδιακή ανεπάρκεια. Συνχά η αυξημένη νυχτερινή ΑΠ συνοδεύεται από διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια του ύπνου, για παράδειγμα στο σύνδρομο υπνικής άπνοιας αλλά και σε ηπιότερες μορφές διατα-

ραχής της αναπνευστικής λειτουργίας κατά τη νυχτερινή κατάκλιση. Διάφορα άλλα ετερογενή αίτια μπορούν να συμβάλουν καθοριστικά στην εμφάνιση νυχτερινής υπέρτασης όπως η αϋπνία, οι ψυχιατρικές διαταραχές (ιδίως η κατάθλιψη), η νυκτουρία, η αυξημένη σωματική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της νύχτας (ιδιαίτερα η νυχτερινή εργασία) και οι λιγοστές ώρες ύπνου^{3,4}. Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι η μείωση της διάρκειας του ύπνου κατά 2 ώρες ή περισσότερο σε σχέση με την αναμενόμενη για την ηλικία συνεπάγεται αύξηση της νυχτερινής ΑΠ, χωρίς να παρατηρείται αξιολογική μεταβολή με την ελάττωση του ύπνου κατά λιγότερο από 2 ώρες⁵. Τέλος, τα τελευταία χρόνια φαίνεται ότι η απώλεια της φυσιολογικής πτώσης της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας αναπτύσσεται στο πλαίσιο της γενικευμένης αγγειακής βλάβης που μπορεί να εμφανίζει ένας υπερτασικός ασθενής με προεξάρχοντα μηχανισμό την αυξημένη αρτηριακή σκληρία³.

Επιπολασμός νυχτερινής υπέρτασης και φαινομένου non-dipping

Η απώλεια της φυσιολογικής νυχθημερινής διακύμανσης της ΑΠ είναι σύνθητες φαινόμενο στον γενικό πληθυσμό. Ήδη εδώ και δεκαετίες είναι γνωστό από τη μελέτη Ohasama ότι από τους 1.542 συμμετέχοντες από την κοινότητα ηλικίας >40 ετών, το 13% ήταν non-dippers και επιπλέον 3% ήταν ανάστροφοι dippers⁶. Ασιατικές χώρες έχουν υψηλότερο ποσοστό μεμονωμένης νυχτερινής υπέρτασης, ενώ οι χώρες της Ευρώπης έχουν χαμηλότερα ποσοστά⁷. Ωστόσο, ο επιπολασμός της νυχτερινής υπέρτασης και του φαινομένου non-dipping αυξάνεται σε ομάδες ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Ενδεικτικά, σε σειρά 252 υπερτασικών ασθενών με πλημμελή έλεγχο της ΑΠ, η νυχτερινή υπέρταση ήταν παρούσα στο 70,6% των ασθενών. Αντίστοιχα και από στοιχεία της δικής μας ερευνητικής ομάδας σε 80 νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, μόλις το 30% παρουσίαζε φυσιολογικό dipping σε σύγκριση με 56,3% στην ομάδα ελέγχου ($p < 0,001$). Οι υπόλοιποι 53,8% ταξινομήθηκαν ως non-dippers, το 13,8% ως ανάστροφοι dippers και μόλις το 3,4% ως extreme dippers, έναντι 32,5%, 2,5% και 8,8% στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα⁸. Το φαινόμενο non-dipping αφορά επίσης την πλειοψηφία των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (XNN). Σε μεγάλη σειρά 16.546

υπερτασικών ασθενών, ο επιπολασμός του φαινομένου αυξανόταν ανάλογα με το στάδιο ΧΝΝ, ξεκινώντας από 54,9% στους σταδίου 1 ασθενείς και αγγίζοντας το 73,5% σε αυτούς με τελικού σταδίου ΧΝΝ⁹. Τέλος, σε ομάδα 91 ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η πλειοψηφία των ασθενών (64,8%) ήταν “non-dippers” σε σύγκριση με μόλις 28,0% των ατόμων της ομάδας ελέγχου ($p < 0,001$). Ταυτόχρονα, υψηλή νυκτερινή συστολική ΑΠ (≥ 120 mmHg) παρατηρήθηκε στο 24,2% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σύγκριση με μόλις 6,0% στην ομάδα ελέγχου ($p = 0,007$)¹⁰.

Διάγνωση νυκτερινής υπέρτασης και φαινοτύπων dipping

Η διάγνωση της νυκτερινής υπέρτασης και των φαινοτύπων dipping βασίζεται μέχρι σήμερα στην εφαρμογή της 24ωρης καταγραφής ΑΠ. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στις πρακτικές λεπτομέρειες ώστε η καταγραφή να είναι άρτια. Πιο συγκεκριμένα, θα πρέπει η συσκευή να τοποθετείται σε μία τυπική ημέρα για τον εξεταζόμενο και να προγραμματίζεται μία καταγραφή κάθε 20-30 λεπτά. Τα νυκτερινά διαστήματα θα πρέπει να ορίζονται ανάλογα με τις πραγματικές ώρες νυκτερινής ανάπαυσης που αναφέρει ο εξεταζόμενος, ενώ η 24ωρη καταγραφή θα πρέπει να επαναλαμβάνεται εάν έχουν καταγραφεί λιγότερες από 20 μετρήσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας και λιγότερες από 7 μετρήσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνεται η περιορισμένη διαθεσιμότητα της μεθόδου, ιδιαίτερα στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, και η ενόχληση των ασθενών κατά την διάρκεια του ύπνου επηρεάζοντας έτσι σημαντικά και την επαναληψιμότητα της μεθόδου¹¹.

Τα τελευταία χρόνια γίνονται προσπάθειες εκτίμησης της νυκτερινής ΑΠ με κατ' οίκον μετρήσεις με τη χρήση ειδικών συσκευών και εφαρμογή ειδικών πρωτοκόλλων. Ήδη από το 2012 δεδομένα από την ερευνητική ομάδα του καθηγητή κ. Στεργίου έδειξαν ότι οι μετρήσεις στο σπίτι εμφανίζουν ικανοποιητική συμφωνία με την 24ωρη καταγραφή για τη διάγνωση της νυκτερινής υπέρτασης. Αντίστοιχη συμφωνία διαπιστώθηκε για την ανίχνευση του φαινομένου non-dipping σε ποσοστό 73% (ποσοστό παρόμοιο με αυτό της 24ωρης καταγραφής για την ανίχνευση non-dipping σε μια 2^η ή 3^η μέτρηση)¹². Σε πρόσφατη μεταανάλυση της ίδιας ομάδας, βρέ-

θηκε ισχυρή συσχέτιση των επιπέδων νυκτερινής συστολικής και διαστολικής ΑΠ που καταγράφηκαν με τη μέθοδο της 24ωρης καταγραφής, με τα αντίστοιχα επίπεδα που καταγράφηκαν με κατ' οίκον μετρήσεις. Διαπιστώθηκε επιπλέον πολύ καλή συσχέτιση των μετρήσεων νυκτερινής ΑΠ στο σπίτι με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, την αλβουμινουρία και το πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων¹³. Ωστόσο, όπως τονίζεται και στις τελευταίες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες υπέρτασης, η μόνη ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την καταγραφή της νυκτερινής αρτηριακής πίεσης παραμένει η 24ωρη καταγραφή².

Θα πρέπει να τονιστεί ότι η επαναληψιμότητα του φαινομένου dipping είναι περιορισμένη, καθώς η φύση των μετρήσεων μπορεί να επηρεαστεί από πληθώρα παραγόντων όπως η αντιυπερτασική αγωγή, η διάρκεια και οι συνθήκες ύπνου οι οποίες μπορεί να διαφοροποιούνται από καταγραφή σε καταγραφή. Από στοιχεία της μελέτης ELSA σε 1.772 ασθενείς που ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, μόλις περισσότεροι από το 50% των ασθενών είχαν τον ίδιο φαινότυπο dipping στην δεύτερη μέτρηση, ενώ για τις ακραίες καταστάσεις των extreme dippers και των ανάστροφων dippers τα ποσοστά αυτά ήταν ακόμη χαμηλότερα¹⁴. Αντίθετα, για τη διάγνωση της νυκτερινής υπέρτασης τα δεδομένα είναι πιο ενθαρρυντικά. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη, ασθενείς που διαγιγνώσκονται με νυκτερινή υπέρταση στην πρώτη 24ωρη καταγραφή, θα εμφανίσουν ξανά νυκτερινή υπέρταση σε ποσοστό 76,3% (σε δεύτερο έλεγχο), ενώ σε ασθενείς που δεν εμφανίστηκε νυκτερινή υπέρταση στην 1^η καταγραφή, δεν εμφανίζεται σε ποσοστό 90,3% ούτε στη δεύτερη καταγραφή. Σε περίπτωση αμφιβολίας είναι δόκιμη η επανάληψη της 24ωρης καταγραφής ή η επέκταση της καταγραφής με 48ωρη διάρκεια.

Προγνωστική αξία νυκτερινής υπέρτασης και φαινομένου non-dipping

Υπάρχει πληθώρα δεδομένων που τεκμηριώνουν τη συσχέτιση της νυκτερινής υπέρτασης με τη βλάβη σε όργανα-στόχους και με σκληρά καταληκτικά σημεία. Η νυκτερινή υπέρταση συσχετίζεται με την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, με τη συστηματική αθηροσκλήρωση όπως προκύπτει από τη μέτρηση του πάχους έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων, καθώς και με τα καρδιαγγειακά συμβάματα και την ολική θνησιμότητα¹⁵. Η νυκτερινή υπέρταση, αλλά

και η αύξηση των απόλυτων επιπέδων της νυχτερινής ΑΠ ακόμα και εντός φυσιολογικών ορίων, προβλέπει ισχυρά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα¹⁶. Μάλιστα, η νυχτερινή αρτηριακή πίεση έχει την ισχυρότερη συσχέτιση με τη μελλοντική καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε σύγκριση με την 24ωρη, την ημερήσια ΑΠ και την ΑΠ ιατρείου^{15,17}. Η ισχυρότερη προγνωστική αξία της νυχτερινής αρτηριακής πίεσης για τη συνολική θνησιμότητα και για τα μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα έχει επιβεβαιωθεί από μετααναλυτικά δεδομένα τόσο στον υπερτασικό (23.856 ασθενείς) όσο και στον γενικό πληθυσμό (9.641 άτομα)¹⁶.

Όσον αφορά στους φαινοτύπους του dipping, το φαινόμενο non-dipping έχει συσχετιστεί με δυσμενείς καρδιαγγειακές εκβάσεις και με διαμεσολαβούμενη από την υπέρταση βλάβη στα όργανα-στόχους. Περίπου τρεις δεκαετίες πριν παρατηρήθηκε ότι οι non-dippers παρουσιάζουν μεγαλύτερη μάζα αριστερής κοιλίας σε σύγκριση με τους dippers¹⁸. Λίγα χρόνια αργότερα, προοπτική μελέτη στην κοινότητα έδειξε αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα στους non-dippers σε σύγκριση με τους dippers, ακόμα και μετά από στάθμιση για την 24ωρη, ημερήσια και νυχτερινή ΑΠ⁶. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε μεταγενέστερες μελέτες, ενώ το non-dipping συσχετίστηκε επιπρόσθετα με βλάβες σε όργανα-στόχους όπως η αρτηριακή σκληρία¹⁹, η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία²⁰ και η υποκλινική αθηροσκληρωση καρωτίδων²¹. Σε μεγάλη μετα-ανάλυση 17.312 υπερτασικών ασθενών από τρεις ηπείρους, ο βαθμός dipping αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας όλων των εκβάσεων που μελετήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων των ολικών καρδιαγγειακών επεισοδίων, των στεφανιαίων επεισοδίων, της καρδιαγγειακής και ολικής θνησιμότητας, ακόμα και μετά από στάθμιση για την 24ωρη συστολική ΑΠ²².

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι δύο ακραίες κατηγορίες των risers και extreme dippers ως προς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ασθενείς που κατατάσσονται στην πρώτη ομάδα φαίνεται ότι διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο, ενώ για τη δεύτερη ομάδα τα δεδομένα είναι συχνά αντικρουόμενα ή ασαφή. Από δεδομένα της μελέτης JAMP σε έναν μεγάλο πληθυσμό 6.359 ασθενών με διάστημα παρακολούθησης 4,5 έτη, οι risers διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με τις άλλες κατηγορίες, ενώ η υψηλή νυ-

χτερινή συστολική ΑΠ συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα ανεξάρτητα από τον φαινότυπο του dipping. Οι extreme dippers είχαν συνολικά αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα και για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο²³. Άλλη μελέτη προσπάθησε να διερευνήσει τη συσχέτιση των φαινοτύπων dipping με βάση ηλικιακά όρια, καταλήγοντας ότι στις ηλικίες κάτω των 60 ετών αλλά και στην ηλικιακή ομάδα των 60-69 ετών, σημαντική συσχέτιση με τα καρδιαγγειακά συμβάματα έχει μόνο ο φαινότυπος των ανάστροφων dippers. Προοδευτικά όμως μετά την ηλικία των 70 ετών, οι φαινότυποι των non-dippers (dipping 0%-10%) και extreme dippers επιφέρουν τον ίδιο καρδιαγγειακό κίνδυνο με τους ανάστροφους dippers. Ιδιαίτερα στις ηλικίες άνω των 80 ετών, οι extreme dippers φαίνεται ότι διατρέχουν τον ίδιο κίνδυνο με τους risers, ο οποίος μάλιστα εμφανίζεται αυξημένος έως κατά 4 φορές για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα²⁴.

Τα τελευταία χρόνια το ερευνητικό ενδιαφέρον γύρω από την προγνωστική σημασία των διαφορετικών φαινοτύπων dipping επικεντρώνεται σε πληθυσμιακές ομάδες με συγκεκριμένα, περισσότερο ομοιογενή χαρακτηριστικά, επιφέροντας συχνά αντικρουόμενα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης σε 1.334 φυσιολογικά και υπερτασικά άτομα, των οποίων οι μέσες τιμές των μετρήσεων της 24ωρης και ημερήσιας ΑΠ ήταν σε φυσιολογικά όρια, φαίνεται να αμφισβητούν την καλά εδραιωμένη αντίληψη του non-dipping ως δυσμενούς προγνωστικού δείκτη, καθώς δεν συσχετίστηκε με καμία από τις παραμέτρους καρδιακής βλάβης (δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, υπερτροφία αριστερής κοιλίας και διαστολική δυσλειτουργία που προέρχεται από υπερχορήφηση καρδιάς), αγγειακής (ταχύτητα σφυγμικού κύματος, κεντρική ΑΠ, πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων, διατασιμότητα καρωτίδων) ή νεφρικής δυσλειτουργίας (εκτιμώμενος ρυθμός σπειροματικής διήθησης, αναλογία λευκωματίνης/κρεατινίνης) που μελετήθηκαν είτε στην υπερτασική είτε στη φυσιολογική ομάδα²⁵. Από μεταανάλυση του δικού μας κέντρου σε 10.438 υπερτασικούς ασθενείς που δεν ελάμβαναν θεραπεία για την υπέρταση, όταν οι non-dippers, είχαν υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα και ολική θνησιμότητα. Ωστόσο, όταν οι ασθενείς ταξινομήθηκαν περαιτέρω στους τέσσερις φαινοτύπους dipping, μόνο το

φαινόμενο του ανάστροφου dipping (<0%) συνοδεύταν από υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε σύγκριση με το dipping (10%-20%)²⁶.

Τα τελευταία χρόνια φαίνεται το κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον να μετατοπίζεται σταδιακά από το φαινόμενο του non-dipping στα απόλυτα επίπεδα νυχτερινής ΑΠ. Ιδιαίτερα σε ομάδες χωρίς εμφανή καρδιαγγειακή νόσο όπως οι νεοδιαγεγνωσμένοι υπερτασικοί ασθενείς που δεν λαμβάνουν ακόμα θεραπεία, η αυξημένη νυχτερινή ΑΠ θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει έναν ανώτερο πρώιμο δείκτη υποκλινικής βλάβης οργάνων έναντι του φαινομένου non-dipping²⁷. Σε πρόσφατη μελέτη μας σε δείγμα 222 νεοδιαγνωσθέντων υπερτασικών ασθενών άνευ θεραπείας, το non-dipping συσχετίστηκε με αυξημένη απέκκριση λευκοκυμάτων στα ούρα, αλλά όλοι οι άλλοι δείκτες που εφαρμόστηκαν για την αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας, της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ήταν παρόμοιοι μεταξύ των dippers και των non-dippers. Επιπλέον, ο συνδυασμός του dipping με αυξημένη νυχτερινή ΣΑΠ φάνηκε να προσδίδει τον ίδιο καρδιαγγειακό κίνδυνο με το non-dipping, ενώ οι dippers με φυσιολογική νυχτερινή ΣΑΠ αναγνωρίστηκαν ως μια ξεχωριστή ομάδα με χαμηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο²⁸. Αντίστοιχα, η απλή κατηγοριοποίηση ασθενών υψηλού κινδύνου με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε dippers και non-dippers απέτυχε να αποκαλύψει διαφορές όσον αφορά τις αγγειακές μετρήσεις, ενώ ο συνδυασμός ενός προφίλ non-dipping με υψηλή νυχτερινή ΑΠ συνοδεύτηκε από σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής ακαμψίας και καρδιαγγειακού κινδύνου¹⁰.

Δεδομένης της πολυπλοκότητας και του πλήθους των παραγόντων που εμπλέκονται στο φαινόμενο dipping, ο συνδυασμός πολύτιμων δεδομένων από την 24ωρη καταγραφή αναφορικά με τα απόλυτα επίπεδα 24ωρης, ημερησίας και νυχτερινής ΑΠ, αλλά και τη νυχθημερινή διακύμανση αυτής φαίνεται να αποτελεί την ασφαλέστερη οδό για την καλύτερη αξιολόγηση και αντιμετώπιση του κάθε υπερτασικού ασθενούς^{29,30}.

Θεραπευτικές παρεμβάσεις

Επειδή εμπλέκονται πολλαπλοί παράγοντες στη διαμόρφωση της νυχτερινής ΑΠ, χρειάζεται αυστηρή εξατομίκευση στην αξιολόγηση και θεραπευτική

αντιμετώπιση των ασθενών με νυχτερινή υπέρταση και φαινόμενο non-dipping. Εξέχουσας σημασίας είναι η αντιμετώπιση της κυρίαρχης υποκείμενης πιθανής αιτίας. Για παράδειγμα, ο περιορισμός στην πρόσληψη άλατος και η χρήση διουρητικών είναι καθοριστικής σημασίας στους ασθενείς των οποίων η αρτηριακή υπέρταση χαρακτηρίζεται από υπερφόρτωση όγκου και νατριοευσταθία³¹. Ασθενείς με πτωχή ποιότητα ύπνου μπορεί να ωφεληθούν σημαντικά από ανάλογες παρεμβάσεις, ιδίως σε περιπτώσεις με σύνδρομο υπνικής άπνοιας οι οποίες θα πρέπει να αξιολογούνται και να αντιμετωπίζονται σε εξειδικευμένα κέντρα³². Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να γίνεται προσεκτική αξιολόγηση της αντιυπερτασικής αγωγής από τον θεράποντα ιατρό, ώστε να επιλέγονται κατά προτίμηση φάρμακα με καλή 24ωρη κάλυψη.

Ιδιαίτερος λόγος τα τελευταία έτη γίνεται για τη χρονοθεραπεία, δηλαδή για τη χορήγηση ολόκληρης ή μέρους της αντιυπερτασικής αγωγής τις απογευματινές ή ακόμα και τις βραδινές ώρες, πριν από τη νυχτερινή κατάκλιση. Σύμφωνα με τη μελέτη HARMONY που δημοσιεύτηκε το 2018, δεν βρέθηκε καμία απολύτως διαφορά στην αρτηριακή πίεση ιατρείου, αλλά ούτε και στην 24ωρη, την ημερήσια και τη νυχτερινή αρτηριακή πίεση ανάλογα με τις ώρες χορήγησης των φαρμάκων³³. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε προηγούμενη μεταανάλυση της Cochrane Database³⁴. Παρ' όλο που τα ερευνητικά αποτελέσματα από την ισπανική ομάδα του Hermida έδειξαν όφελος από την τακτική της χρονοθεραπείας με αποκορύφωμα τη μελέτη Hygia που δημοσιεύτηκε το 2020³⁵, η τελευταία δέχθηκε σφοδρή κριτική με αφορμή κυρίως, αν και όχι μόνο, μεθοδολογικά ζητήματα και δεν υιοθετήθηκε από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης^{2,36}. Η θέση της χρονοθεραπείας στην αντιμετώπιση του υπερτασικού ασθενούς συζητείται αναλυτικά σε πολύ πρόσφατη δημοσίευση³⁷. Ενώ οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη λήψη όλων των αντιυπερτασικών δισκίων τις πρωινές ώρες², τον Οκτώβριο του 2022 δημοσιεύτηκε η πολύ αναμενόμενη μελέτη TIME σε σύνολο 21.104 ασθενών από τη Μ. Βρετανία με μέσο διάστημα παρακολούθησης 9,3 έτη. Η μελέτη έδειξε ότι σκληρά καταληκτικά σημεία όπως καρδιακά συμβάματα, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και θάνατοι από αγγειακά αίτια παρατηρήθηκαν στον ίδιο βαθμό ανεξάρτητα από τη χρονική στιγμή λήψης της αντιυπερτασικής αγω-

γής (πρωινές ή απογευματινές ώρες), καταλήγοντας ότι η αντιυπερτασική αγωγή μπορεί να χορηγείται σε ώρα που είναι βολική για τον ασθενή και περιορίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων³⁸.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με την ευρεία χρήση της 24ωρης καταγραφής είναι εφικτή η αξιολόγηση της νυχτερινής ΑΠ, και πιο συγκεκριμένα η ανίχνευση της νυχτερινής υπέρτασης και η κατηγοριοποίηση των ασθενών ανάλογα με τον βαθμό dipping που παρουσιάζουν. Προσοχή θα πρέπει να δίνεται σε τεχνικές λεπτομέρειες της 24ωρης καταγραφής, η οποία παραμένει μέχρι στιγμής το μόνο ευρέως διαθέσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της νυχτερινής αρτηριακής πίεσης, ώστε να λαμβάνεται μία κατά το δυνατόν αντιπροσωπευτική καταγραφή. Η νυχτερινή υπέρταση αποτελεί έναν ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ τη χειρότερη καρδιαγγειακή πρόγνωση από τους φαινοτύπους dipping παρουσιάζουν οι ανάστροφοι dippers. Δεδομένης της πλημμελούς αναπαραγωγιμότητας του φαινομένου non-dipping και της πολυπλοκότητας των παραγόντων που υπεισέρχονται σε αυτό, η παρουσία του θα πρέπει να συνεκτιμάται με τα απόλυτα επίπεδα νυχτερινής ΑΠ και να συνυπολογίζονται τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ασθενών. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις στους ασθενείς με αυξημένη νυχτερινή ΑΠ θα πρέπει να περιλαμβάνουν κατά προτεραιότητα την επιλογή φαρμάκων με 24ωρη δράση και την προσεκτική αξιολόγηση των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών των ασθενών, ώστε να αντιμετωπίζεται η κυρίαρχη υποκείμενη αιτία.

SUMMARY

P. Anyfanti, A. Chionidou, A. Malliora, A. Lazaridis, K. Theocharis, M. Doumas, E. Gkaliagkousi

Nocturnal hypertension and nighttime blood pressure dipping in hypertensive patients

Arterial Hypertension 2023; 32: 47-53.

Monitoring of the circadian blood pressure (BP) rhythm throughout a whole 24h period enables the diagnosis of nocturnal hypertension and the classification of patients into dippers and non-dippers, according to the degree of nighttime BP drop compared to daytime BP (10%-20% and <10%, respectively). To date, the diagnosis of nocturnal hypertension and dipping phenotypes is based on 24-hour BP recording. However, it has been attempted in the past years to estimate noc-

turnal BP with home measurements using special devices and applying special protocols. Pathogenesis of nocturnal hypertension and the loss of the normal nocturnal BP variation is multifactorial and includes mechanisms such as increased stimulation of the sympathetic nervous system, dysfunction of baroreceptors and sodium sensitivity in the context of chronic diseases and metabolic disorders. Nocturnal hypertension is a strong and independent cardiovascular risk factor. Accordingly, non-dipping has been associated with adverse cardiovascular outcomes, with reverse dippers (dipping <0%) having the worst cardiovascular prognosis. Given the complexity of the factors involved, the presence of non-dipping should be considered within the absolute levels of 24-hour, day and night BP. The individual patient characteristics should be taken into account in order to make the appropriate therapeutic decisions, with emphasis placed on treatment of the dominant underlying cause.

Key-words: nocturnal hypertension, blood pressure dipping, cardiovascular risk

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, Kuhn C, Hinderliter AL. Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2002; 15(2): 111-8.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021-104.
3. Yano Y, Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent advances. *Hypertens Res* 2012; 35(7): 695-701.
4. Makarem N, Alcántara C, Williams N, Bello NA, Abdalla M. Effect of Sleep Disturbances on Blood Pressure. *Hypertension* 2021; 77(4): 1036-46.
5. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Reboldi G. Ambulatory Blood Pressure and Cardiovascular Outcome in Relation to Perceived Sleep Deprivation. *Hypertension* 2007; 49(4): 777-83.
6. Ohkubo T. Relation Between Nocturnal Decline in Blood Pressure and Mortality The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 1997; 10(11): 1201-7.
7. Kario K, Chia Y, Sukonthasarn A, et al. Diversity of and initiatives for hypertension management in Asia – Why we need the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens* 2020; 22(3): 331-43.
8. Nikolaidou B, Anyfanti P, Gavriilaki E, et al. Non-dipping pattern in early-stage diabetes: association with glycemic profile and hemodynamic parameters. *J Hum Hypertens* 2022; 36(9): 805-10.
9. Sarafidis PA, Ruilope LM, Loutradis C, et al. Blood pressure variability increases with advancing chronic kidney disease stage. *J Hypertens* 2018; 36(5): 1076-85.
10. Gkaliagkousi E, Anyfanti P, Chatzimichailidou S, et al. Association of nocturnal blood pressure patterns with inflammation and central and peripheral estimates of vascular health in rheumatoid arthritis. *J Hum Hypertens* 2018; 32(4): 259-67.

11. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021; 39(7): 1293-302.
12. Stergiou GS, Nasothimiou EG, Destounis A, Poulidakis E, Evagelou I, Tzamouranis D. Assessment of the Diurnal Blood Pressure Profile and Detection of Non-Dippers Based on Home or Ambulatory Monitoring. *Am J Hypertens* 2012; 25(9): 974-8.
13. Kollias A, Ntineri A, Stergiou GS. Association of nighttime home blood pressure with night-time ambulatory blood pressure and target-organ damage: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2017; 35(3): 442-52.
14. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Quarti-Treviso F, Cuspidi C, Grassi G. Short- and Long-Term Reproducibility of Nighttime Blood Pressure Phenotypes and Nocturnal Blood Pressure Reduction. *Hypertension* 2021; 77(5): 1745-55.
15. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure Measurement in Predicting Mortality: The Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46(1): 156-61.
16. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive Role of the Nighttime Blood Pressure. *Hypertension* 2011; 57(1): 3-10.
17. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic Value of Ambulatory and Home Blood Pressures Compared With Office Blood Pressure in the General Population: Follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111(14): 1777-83.
18. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81(2): 528-36.
19. Cicek Y, Durakoglugil ME, Kocaman SA, et al. Non-dipping pattern in untreated hypertensive patients is related to increased pulse wave velocity independent of raised nocturnal blood pressure. *Blood Press* 2013; 22(1): 34-8.
20. de la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Nocturnal Hypertension or Non-dipping: Which Is Better Associated With the Cardiovascular Risk Profile? *Am J Hypertens* 2014; 27(5): 680-7.
21. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Nondipping pattern and carotid atherosclerosis. *J Hypertens* 2016; 34(3): 385-92.
22. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2016; 67(4): 693-700.
23. Kario K, Hoshida S, Mizuno H, et al. Nighttime Blood Pressure Phenotype and Cardiovascular Prognosis: Practitioner-Based Nationwide JAMP Study. *Circulation* 2020; 142(19): 1810-20.
24. Palatini P, Verdecchia P, Beilin LJ, et al. Association of Extreme Nocturnal Dipping With Cardiovascular Events Strongly Depends on Age. *Hypertension* 2020; 75(2): 324-30.
25. Lopez-Sublet M, Girerd N, Bozec E, et al. Nondipping Pattern and Cardiovascular and Renal Damage in a Population-Based Study (The STANISLAS Cohort Study). *Am J Hypertens* 2019; 32(7): 620-8.
26. Gavriilaki M, Anyfanti P, Nikolaidou B, et al. Nighttime dipping status and risk of cardiovascular events in patients with untreated hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020; 22(11): 1951-9.
27. Androulakis E, Papageorgiou N, Chatzistamatiou E, Kallikazaros I, Stefanadis C, Tousoulis D. Improving the detection of preclinical organ damage in newly diagnosed hypertension: nocturnal hypertension versus non-dipping pattern. *J Hum Hypertens* 2015; 29(11): 689-95.
28. Gkaliagkousi E, Anyfanti P, Lazaridis A, et al. Clinical impact of dipping and nocturnal blood pressure patterns in newly diagnosed, never-treated patients with essential hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2018; 12(12): 850-7.
29. Gkaliagkousi E, Anyfanti P, Douma S. In the Deep End of Dipping: Nocturnal Blood Pressure Fall and Surrogate Cardiovascular Risk Markers in Individuals With Optimal 24-Hour Blood Pressure. *Am J Hypertens* 2019; 32(7): 614-6.
30. Anyfanti P, Douma S, Gkaliagkousi E. Prognostic value of daytime and nighttime blood pressure in treated hypertensives: One size does not fit all. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020; 22(11): 2022-4.
31. Jones NR, McCormack T, Constanti M, McManus RJ. Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019. *Br J Gen Pract* 2020; 70(691): 90-1.
32. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41(3): 523-38.
33. Poulter NR, Savopoulos C, Anjum A, et al. Randomized Crossover Trial of the Impact of Morning or Evening Dosing of Antihypertensive Agents on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure. *Hypertension* 2018; 72(4): 870-3.
34. Xie Z, Zhang J, Wang C, Yan X. Chronotherapy for morning blood pressure surge in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2021; 21(1): 274.
35. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2020; 41(48): 4565-76.
36. Machado AP. Blood pressure medication should be routinely dosed at bedtime. An internist's critical appraisal of the editorial by Rainhold Kreutz et al. (2020). Blood pressure medication should not be routinely dosed at bedtime. We must disregard the data from the HY. *Chronobiol Int* 2020; 37(5): 767-70.
37. Gumz ML, Shimbo D, Abdalla M, et al. Toward Precision Medicine: Circadian Rhythm of Blood Pressure and Chronotherapy for Hypertension – 2021 NHLBI Workshop Report. *Hypertension* Published online November 30, 2022.
38. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet* 2022; 400(10361): 1417-25.