

*Μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης και αντιυπερτασική θεραπεία

**Κ.Γ. Κυριακούλης
Α. Κόλλιας
Γ.Σ. Στεργίου**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση είναι ένας από τους καλύτερα μελετημένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, και η αντιυπερτασική αγωγή τεκμηριωμένα μειώνει την επίπτωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων αλλά και την ολική θνητότητα. Εκτός από την απόλυτη τιμή των μέσων επιπέδων της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), φαίνεται ότι και η παράμετρος της μεταβλητότητας της ΑΠ σχετίζεται ανεξάρτητα τόσο με δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων όσο και με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό επεισόδιο. Μερικές μελέτες έδειξαν ότι ορισμένες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων μπορεί να μειώνουν επιπρόσθετα τη μεταβλητότητα της ΑΠ πέραν της μείωσης της ΑΠ, ενώ άλλες την αυξάνουν. Ωστόσο μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν κατάλληλα σχεδιασμένες κλινικές μελέτες που να αποδεικνύουν ποιες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων μειώνουν τη μεταβλητότητα της ΑΠ, αλλά κυρίως αν αυτή η μείωση έχει καρδιαγγειακή προγνωστική αξία επιπλέον αυτής που αποδίδεται στη μείωση των μέσων επιπέδων ΑΠ. Συνεπώς, οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης προς το παρόν δεν λαμβάνουν υπόψη τους δείκτες μεταβλητότητας της ΑΠ για την επιλογή της κατάλληλης αγωγής. Σκοπός της ανασκόπησης αυτής είναι να συνοψίσει τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση διαφορετικών κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων στη μεταβλητότητα της ΑΠ και να αναδείξει την ανάγκη πραγματοποίησης κατάλληλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: Αρτηριακή πίεση, μεταβλητότητα, αντιυπερτασική θεραπεία, αντιυπερτασικά φάρμακα

ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Η αρτηριακή υπέρταση είναι ένας καλά αναγνωρισμένος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου, η αποτελεσματική θεραπεία του οποίου μειώνει τα καρδιαγγειακά επεισόδια και τη θνητότητα¹. Σημαντικός αριθμός μελετών έχει δείξει ότι η αυξημένη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) συνδέεται με βλάβη οργάνων-στόχων και δυσμενή καρδιαγγειακά αποτελέσματα ανεξάρτητα από τα μέσα επίπεδα ΑΠ². Η παρατήρηση αυτή αφορά είτε την 24ωρη (βραχυπρόθεσμη), είτε τη μεταξύ ημερών

(μεσοπρόθεσμη), είτε τη μεταξύ επισκέψεων (μακροπρόθεσμη) αξιολόγηση της μεταβλητότητας της ΑΠ, ακόμα και αν οι διάφορες αυτές εκτιμήσεις της δεν συσχετίζονται άμεσα μεταξύ τους, επηρεάζονται από διαφορετικούς παράγοντες και έχουν διαφορετική φυσιολογική σημασία^{3,4}.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η σχέση μεταξύ μεταβλητότητας ΑΠ και καρδιαγγειακού κινδύνου πιθανώς να υποδηλώνει ότι μια αντιυπερτασική θεραπεία που θα μείωνε τη μετα-

* Το πρωτόκολλο έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σωτηρία», Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Γεώργιος Σ. Στεργίου, Καθηγητής Παθολογίας & Υπέρτασης, Μεσογείων 152, Αθήνα 11527 • Τηλ: +30 210 7763117 • Email: gstergj@med.uoa.gr

βλητότητα της ΑΠ επιπλέον της μείωσης των επιπέδων της ΑΠ θα μπορούσε να προσφέρει επιπρόσθετη καρδιαγγειακή προστασία στους ασθενείς με αυξημένη μεταβλητότητα ΑΠ. Ωστόσο, τα δεδομένα, όσον αφορά την επίδραση των διάφορων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων στη μεταβλητότητα της ΑΠ, είναι περιορισμένα και ασαφή. Επίσης, δεδομένων των εξελίξεων, ερευνητικό ενδιαφέρον υπάρχει ακόμα και για το πώς η επεμβατική αντιμετώπιση της υπέρτασης πιθανώς να επηρεάζει τη μεταβλητότητα της ΑΠ, σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση⁵.

Με βάση τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα γενικά έχει επικρατήσει η εντύπωση ότι οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (ΑΔΑ) είναι η πλέον αποτελεσματική κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων στη μείωση της μεταβλητότητας ΑΠ, ανεξάρτητα από τη δράση τους στη μείωση της ΑΠ. Ωστόσο, καμία μελέτη η οποία να αποσκοπεί ειδικά στη μείωση της μεταβλητότητας της ΑΠ σε υπερτασικούς με αυξημένη αυτή την παράμετρο δεν έχει σχεδιαστεί μέχρι στιγμής, δηλαδή σε εκείνη την υποομάδα ατόμων που είναι πιθανότερο να ωφεληθεί από μια τέτοια παρέμβαση.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ-ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

Το ενδιαφέρον για την επίδραση των φαρμάκων που αποκλείουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης στους δείκτες της μεταβλητότητας της ΑΠ είναι έντονο εδώ και πολλά χρόνια. Το 1994 μία από τις πρώτες μελέτες που συσχέτισε κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων και μεταβλητότητα της ΑΠ κατέληξε σε αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με τη χρήση των αναστολέων του Μεταρρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (ΑΜΕΑ)⁶. Το 2009 μία άλλη μελέτη σε 30 διαβητικούς ασθενείς συνέκρινε την επίδραση της τελμυσαρτάνης με εκείνη της λοσαρτάνης και έδειξε ότι η τελμυσαρτάνη υπερέχει ως προς τη μείωση της μεταβλητότητας της ΑΠ. Τα αποτελέσματα όμως της μελέτης και η ρημιηνεία τους επιδέχονται σημαντικούς περιορισμούς. Οι δείκτες μεταβλητότητας που χρησιμοποιήθηκαν αφορούσαν τη μεταβλητότητα της ΑΠ κατά τη διάρκεια ολόκληρου του 24ωρου στην 24ωρη καταγραφή πίεσης. Το γεγονός αυτό σημαίνει αυτόματα ότι το προφίλ νυκτερινής πτώσης ΑΠ (*dipping status*) κάθε ασθενούς, αλλά και η διαφορετική φαρμακοκινητική των δύο φαρμάκων κατά τη διάρκεια του 24ώρου (*trough to peak ratio*), επηρέασε σημαντικά τους δείκτες μεταβλητότητας⁷. Παρόμοια ευρήματα αλλά και περιορισμούς

είχε και η μελέτη των Gosse και Schumacher, η οποία έδειξε υπεροχή της τελμυσαρτάνης συγκριτικά με τη ραμιπρίλη σε πάνω από 1.200 άτομα με ιδιοπαθή υπέρταση⁸. Σε μια άλλη μεγάλη μελέτη με πάνω από 2.000 συμμετέχοντες (HOMED-BP), όπου η μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ εκτιμήθηκε με μετρήσεις στο σπίτι, δεν φάνηκε να υπάρχει υπεροχή των ΑΜΕΑ ή των αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (ΑΥΑ) έναντι των (ΑΔΑ)⁹.

Ενδιαφέρον όμως έχουν και τα ευρήματα άλλων μελετών που έδειξαν ότι οι ΑΜΕΑ και οι ΑΥΑ όχι μόνο δεν μειώνουν τη μεταβλητότητα της ΑΠ, αλλά αντιθέτως πιθανώς να την αυξάνουν^{10,11}. Στη μελέτη J-HOME-Morning το 2012, η θεραπεία με ΑΥΑ φαίνεται ότι αύξησε τη μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα της συστολικής ΑΠ στις μετρήσεις στο σπίτι σε ένα δείγμα σχεδόν 2.000 ασθενών¹². Τέλος, τα στοιχεία για τον ρόλο της αλκισκρένης στη μείωση της μεταβλητότητας της ΑΠ είναι εξαιρετικά περιορισμένα· φαίνεται όμως ότι και ο μοναδικός αναστολέας ρενίνης που χρησιμοποιείται δεν έχει καμιά επίδραση στη μεταβλητότητα της ΑΠ¹³.

Η μετα-ανάλυση του Webb et al. που δημοσιεύτηκε το 2010 συνόψισε τα ευρήματα post hoc αναλύσεων 389 κλινικών μελετών¹⁴. Τα τελικά συμπεράσματα της ανάλυσης ήταν ότι οι ΑΜΕΑ και οι ΑΥΑ συγκρινόμενοι με όλες τις άλλες ομάδες αντιυπερτασικών φαρμάκων αυξάνουν τη μεταβλητότητα της ΑΠ. Επίσης συγκρινόμενοι με εικονικό φάρμακο οι ΑΜΕΑ αυξάνουν τη μεταβλητότητα της ΑΠ, ενώ οι ΑΥΑ δεν έχουν καμιά επίδραση. Τέλος, συγκρινόμενες οι διάφορες κατηγορίες των αντιυπερτασικών φαρμάκων μία προς μία ως προς την ιδιότητά τους να μειώνουν τη μεταβλητότητα της ΑΠ φάνηκε ότι οι ΑΜΕΑ και οι ΑΥΑ υπολείπονται σαφώς των ΑΔΑ, αλλά δεν εμφανίζουν σημαντικές διαφορές τόσο συγκρινόμενοι με τις υπόλοιπες κατηγορίες των αντιυπερτασικών φαρμάκων όσο και μεταξύ τους.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Το ενδιαφέρον για την επίδραση των ΑΔΑ στη μεταβλητότητα της ΑΠ είναι έντονο ήδη από τη δεκαετία του 1990. Μελέτες σε υπερτασικούς αρουραίους έχουν δείξει ότι η θεραπεία με ΑΔΑ είναι περισσότερο αποτελεσματική στη μείωση της μεταβλητότητας της ΑΠ συγκριτικά με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες¹⁵. Τα ευρήματα σε ανθρώπους προέρχονται κυρίως από μελέτες παρατήρησης και post hoc αναλύσεις των δεδομένων των μελετών.

Το 1987 ο Clement et al. δημοσίευσε μία μελέτη 17 ατόμων, στην οποία μελέτησε την επίδραση της νιφεδιπίνης στη βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ και η οποία δεν είχε καμιά επίδραση στους δείκτες μεταβλητότητας¹⁶. Από τις πρώτες μελέτες που έδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ ΑΔΑ και μείωσης της μεταβλητότητας της ΑΠ ήταν μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη σε 10 διαβητικούς ασθενείς, όπου η χορήγηση λασιδιπίνης έδειξε όχι μόνο σαφή μείωση του μέσου όρου της ΑΠ, αλλά και της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της¹⁷. Στο σκέλος μείωσης της ΑΠ της μελέτης Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) τόσο η μακροπρόθεσμη (μεταξύ επισκέψεων) όσο και η βραχυπρόθεσμη (εντός 24ώρου) μεταβλητότητα ΑΠ ήταν χαμηλότερες στο σκέλος των ΑΔΑ (αμλοδιπίνη) συγκριτικά με το σκέλος των β-αποκλειστών (ατενολόλη)¹⁸⁻²⁰.

Σε πρόσφατα δημοσιευμένη μη τυχαιοποιημένη μελέτη που συνέκρινε 183 διαβητικούς ασθενείς που ελάμβαναν διαφορετικές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, εκείνοι που ελάμβαναν ΑΔΑ είχαν χαμηλότερη πρωινή μεταβλητότητα ΑΠ στο σπίτι από ό,τι ασθενείς σε θεραπεία με ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ^{21,22}. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και για τη βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα μεταξύ 2.780 υπερτασικών ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή της ΑΠ¹¹. Αντίστροφα, στη μελέτη “European Lacidipine Study on Atherosclerosis” (ELSA), που συμπεριέλαβε άτομα με χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά στη μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα ΑΠ μεταξύ λασιδιπίνης και ατενολόλης²³. Στις πιο πρόσφατες, ωστόσο, ανασκοπήσεις το συμπέρασμα στο οποίο καταλήγουν οι περισσότεροι συγγραφείς είναι ότι οι ΑΔΑ μειώνουν τη μεταβλητότητα της ΑΠ^{10,19,24,25}, και μάλιστα προσθήκη ΑΔΑ στην ήδη χορηγούμενη αγωγή βοηθάει στη μείωση της μεταβλητότητας της ΑΠ, κάτι που δεν παρατηρείται όταν γίνεται προσθήκη άλλης κατηγορίας αντιυπερτασικών φαρμάκων^{26,27}.

Στη μετα-ανάλυση του Webb et al., δεδομένα από 389 μελέτες αναλύθηκαν, και φάνηκε ότι η μεταβλητότητα της ΑΠ ήταν χαμηλότερη στους θεραπευόμενους με ΑΔΑ συγκριτικά με εκείνους που ελάμβαναν ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ, αν και αυτά τα δεδομένα έχουν αμφισβητηθεί λόγω του σχεδιασμού της ανάλυσης¹⁴. Η μετα-ανάλυση αυτή χρησιμοποίησε τη μεταβλητότητα της ΑΠ μεταξύ διαφορετικών ασθενών (interindividual blood pressure variability) ως έμμεσο δείκτη για την αξιολόγηση της επίδρασης των αντιυπερτασικών φαρμάκων

στη μεταβλητότητα της ΑΠ. Πιο αξιολογήσιμος και πιο άμεσος όμως δείκτης είναι η μεταξύ των ίδιων ασθενών μεταβλητότητα της ΑΠ, προ και μετά τη λήψη ενός φαρμάκου ή συγκριτικά με placebo (intraindividual blood pressure variability). Δεδομένα με αυτόν τον δείκτη μάς παρέχει η μετα-ανάλυση του Wang et al., στην οποία συγκρίθηκε μόνο η αμλοδιπίνη με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα. Σε αυτήν την περίπτωση μετα-αναλύθηκαν δεδομένα 5 μεγάλων μελετών, και το τελικό συμπέρασμα έκλινε επίσης προς τη μεριά της αμλοδιπίνης, σε συμφωνία με τα περισσότερα ως τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα²⁸.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Για τις υπόλοιπες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων (διουρητικά, β-αποκλειστές, α-αποκλειστές, κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά κλπ.) τα στοιχεία είναι περιορισμένα. Η καρβεδιλόλη μελετήθηκε το 1987 σε 20 ασθενείς και δεν βρέθηκε να επηρεάζει τη μεταβλητότητα της ΑΠ²⁹. Επίσης, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η ατενολόλη φάνηκε λιγότερο αποτελεσματική συγκριτικά με την αμλοδιπίνη στη μείωση της μεταβλητότητας της ΑΠ στη μελέτη Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)²⁰. Σε ανάλυση της μελέτης MEDD τα διουρητικά φάνηκε να μειώνουν τη μεταβλητότητα της ΑΠ σε αντίστοιχα επίπεδα με τους ΑΔΑ, ενώ οι α- και β-αποκλειστές φάνηκε να την αυξάνουν³⁰. Υπέρ των διουρητικών ήταν και τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης του Webb et al., στην οποία διουρητικά και ΑΔΑ ήταν τα φάρμακα τα οποία επέδρασαν ευνοϊκά στη μείωση της μεταβλητότητας της ΑΠ¹⁴. Ωστόσο ο συνδυασμός ΑΥΑ-διουρητικό ήταν κατώτερος στη μείωση της μεταβλητότητας της ΑΠ έναντι του συνδυασμού ΑΥΑ-ΑΔΑ στη μελέτη CAMUI³¹. Τέλος οι α-αποκλειστές φάνηκε να μειώνουν τη μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ σε μια μελέτη 332 διαβητικών ασθενών³².

ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Η άριστη ρύθμιση της ΑΠ απαιτεί στις περισσότερες περιπτώσεις θεραπεία με δύο ή περισσότερα φάρμακα. Συνεπώς υπάρχουν αρκετές υποαναλύσεις που μελετούν συνδυασμούς φαρμάκων στην εκτίμηση μεταβολής των δεικτών της μεταβλητότητας της ΑΠ. Οι συνδυασμοί συγκεκριμένων φαρμάκων φαίνεται να έχουν καλύτερη επίδραση στη

μείωση της μεταβλητότητας της ΑΠ³³⁻³⁵, και αυτό πιθανώς διότι χορήγηση περισσότερων του ενός φαρμάκων αυξάνει και ομαλοποιεί τον λόγο των μειώσεων ΑΠ στα χρονικά σημεία της ελάχιστης και της μέγιστης δράσης της αντιυπερτασικής θεραπείας (trough to peak ratio) και τον δείκτη ομαλότητας (smoothness index) της συνδυασμένης αγωγής³⁶. Ωστόσο διαφορά ως προς τη μείωση της μεταβλητότητας της ΑΠ παρατηρείται ακόμα και αν ο ίδιος συνδυασμός φαρμακευτικών ουσιών δοθεί σε ένα διπλό χάπι ή σε δύο ξεχωριστά χάπια. Από το παράδειγμα της τελμισαρτάνης και της αμιλοδιπίνης συμπεραίνουμε ότι αν τα δύο φάρμακα δοθούν σε ξεχωριστά χάπια, η μεταβλητότητα μειώνεται σημαντικά περισσότερο, παρά αν χορηγηθούν σε ένα χάπι³⁷. Η εξήγηση δεν είναι σαφής και μάλλον η διαπίστωση αυτή είναι αντιφατική, αν θεωρηθεί ότι ο σταθερός συνδυασμός δύο ουσιών σε ένα χάπι μάλλον προσφέρει αλλά και αποσκοπεί σε καλύτερη συμμόρφωση στη χορηγούμενη αγωγή.

Η μοναδική διαθέσιμη ad hoc μελέτη στο συγκεκριμένο θέμα αφορά συνδυασμούς αντιυπερτασικών φαρμάκων, και έδειξε ότι ένας συνδυασμός ΑΔΑ-ΑΥΑ μείωσε περισσότερο τη μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα ΑΠ συγκριτικά με έναν συνδυασμό ΑΔΑ-διουρητικού σε 207 υπερτασικούς ασθενείς³⁸. Οι υπόλοιπες μελέτες παρέχουν δεδομένα για συνδυασμούς φαρμάκων μετά από post hoc αναλύσεις. Παράδειγμα αποτελεί η ανάλυση της μελέτης CAMUI, η οποία αναφέρθηκε και παραπάνω και η οποία έδειξε ότι ο συνδυασμός ΑΥΑ-διουρητικό ήταν κατώτερος στη μείωση της μεταβλητότητας της ΑΠ έναντι του συνδυασμού ΑΥΑ-ΑΔΑ³¹. Παρόμοια τα αποτελέσματα και στη μελέτη COLM, όπου ο συνδυασμός ολμεσαρτάνης-ΑΔΑ φάνηκε να υπερτερεί στη μείωση των δεικτών μεταβλητότητας της ΑΠ, συγκριτικά με τον συνδυασμό ολμεσαρτάνη-διουρητικό³⁹. Τέλος, όπως αναφέρθηκε και στην ενότητα των ΑΔΑ, η προσθήκη ΑΔΑ στην ήδη χορηγούμενη αγωγή βοηθάει στη μείωση της μεταβλητότητας της ΑΠ, κάτι που δεν παρατηρείται όταν γίνεται προσθήκη άλλης κατηγορίας αντιυπερτασικών φαρμάκων^{26,27}.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Η κλινική σημασία της μείωσης της μεταβλητότητας της ΑΠ δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει προς το παρόν καμία διαθέσιμη μελέτη σχεδιασμένη για αυτόν τον σκοπό. Ωστόσο λογικό φαίνεται πως αν μειωθούν οι ακραίες και απότομες αυξομειώσεις της ΑΠ, θα μειωθεί σημαντικά το συνολικό φορτίο πίεσης που δέχεται το καρ-

διαγγειακό σύστημα. Συνεπώς, η μείωση της μεταβλητότητας της ΑΠ ενδέχεται να έχει κλινική σημασία ως προς τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της ολικής θνητότητας.

Η μοναδική διαθέσιμη μετα-ανάλυση που μελέτησε την επίδραση της μείωσης της μεταβλητότητας της ΑΠ σε σχέση με την επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι η μετα-ανάλυση του Webb et al., για την οποία έγινε λόγος και παραπάνω. Η μετα-ανάλυση αυτή συσχέτισε τη μείωση της μεταβλητότητας της ΑΠ με την επίπτωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ), και ουσιαστικά κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μείωση της μεταβλητότητας της ΑΠ μειώνει τον κίνδυνο για ΑΕΕ ανεξάρτητα από τη μείωση της μέσης τιμής της ΑΠ¹⁴. Η μείωση αυτή φάνηκε να αποδίδεται στη χρήση ΑΔΑ. Ωστόσο η ανομοιογένεια των μελετών που συμπεριλήφθηκαν και οι παραδοχές που έγιναν για να είναι δυνατή η μετα-ανάλυση των δεδομένων, δημιουργούν περιορισμούς ως προς τη μεθοδολογική αρτιότητα και εγκυρότητα των συμπερασμάτων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παραπάνω ανασκόπηση των βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με την επίδραση της αντιυπερτασικής θεραπείας στη μεταβλητότητα της ΑΠ αναδεικνύει το έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον που υπάρχει στη βιβλιογραφία σχετικά με αυτό το θέμα, αλλά και τα πολλά ερωτήματα που ανακύπτουν κατά την προσέγγισή του. Τα ερωτήματα είναι ποικίλα και κυρίως αφορούν τα εξής: (α) αναγνώριση του άριστου θεραπευτικού σχήματος που μειώνει τη μεταβλητότητα της ΑΠ αποτελεσματικότερα, (β) αν αυτό το θεραπευτικό σχήμα επιδρά συγκρίσιμα στη βραχυπρόθεσμη, μεσοπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα, (γ) αν η μείωση αυτή είναι δοσοεξαρτώμενη, και (δ) αν τελικά η μείωση της μεταβλητότητας της ΑΠ έχει ανεξάρτητη σημασία στη βελτίωση της καρδιαγγειακής έκβασης.

Μέχρι σήμερα καμία μελέτη δεν έχει πραγματοποιηθεί η οποία να αποσκοπεί ειδικά στη μείωση της μεταβλητότητας της ΑΠ σε υπερτασικούς με αυξημένη αυτή την παράμετρο, δηλαδή σε εκείνη την υποομάδα ατόμων που είναι πιθανότερο να ωφεληθεί από μια τέτοια παρέμβαση. Τα διαθέσιμα δεδομένα αφορούν υποαναλύσεις μελετών, οι οποίες όμως δεν σχεδιάστηκαν ειδικά για να μελετήσουν τη μεταβλητότητα της ΑΠ και ως εκ τούτου παρουσιάζουν πολλούς περιορισμούς ως προς τη μεθοδολογική τους συνέπεια. Παρά τους περιορισμούς αυτούς, εκείνο που απορρέει

ως συμπέρασμα και μένει να αποδειχτεί από τις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες είναι ότι οι ΑΔΑ ίσως πλεονεκτούν ως προς την επίδρασή τους στη μείωση της μεταβλητότητας της ΑΠ. Είναι πιθανό σε μελλοντικές κατευθυντήριες οδηγίες η αυξημένη μεταβλητότητα της ΑΠ να αποτελέσει την πρώτη ειδική ένδειξη επιλογής συγκεκριμένης κατηγορίας αντιυπερτασικών φαρμάκων σε ορισμένες κατηγορίες υπερτασικών ασθενών. Όμως, προς το παρόν δεν υπάρχουν πειστικά ερευνητικά δεδομένα που να τεκμηριώνουν την υπεροχή κάποιων αντιυπερτασικών φαρμάκων στη μείωση της μεταβλητότητας και την επιπρόσθετη σημασία μια τέτοιας επιλογής στην καρδιαγγειακή προστασία.

SUMMARY

Kyriakoulis KG, Kollias A, Stergiou GS

Blood pressure variability and antihypertensive treatment

Arterial Hypertension 2017; 26: 116-122.

Arterial hypertension is a well-established cardiovascular risk factor and its effective treatment is known to reduce cardiovascular events rate and mortality. Apart from the average levels of blood pressure (BP), BP variability seems to be associated independently with preclinical target-organ damage and increased risk of cardiovascular events. Some studies suggested that certain classes of antihypertensive drugs may additionally reduce BP variability over and beyond the average BP reduction, whereas other drugs do not. However, to date there are no properly designed clinical trials to demonstrate which classes of antihypertensive drugs reduce BP variability and especially to demonstrate whether this reduction has cardiovascular predictive value independent of that resulting from the decrease in average BP levels. Consequently, current guidelines for hypertension management do not take into account the indices of BP variability for the choice of the optimal drug treatment. The aim of this review is to present the published evidence on the effect of different classes of antihypertensive drugs on BP variability and to highlight the need to conduct appropriately designed randomized controlled trials.

Key-words: Blood pressure, variability, antihypertensive treatment, antihypertensive drugs.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti

A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC 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* 2013; 31(7): 1281-357.

2. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10(3): 143-55.
3. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 354: i4098.
4. Wang J, Shi X, Ma C, Zheng H, Xiao J, Bian H, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a risk factor for all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2017; 35(1): 10-7.
5. Gosse P, Cremer A, Pereira H, Bobrie G, Chatellier G, Chamontin B, et al. Twenty-Four-Hour Blood Pressure Monitoring to Predict and Assess Impact of Renal Denervation: The DENERHTN Study (Renal Denervation for Hypertension). *Hypertension* 2017; 69(3): 494-500.
6. Clement DL, De Buyzere M, Duprez DD. Influence of drugs on blood pressure variability. *J Hypertens Suppl* 1994; 12(8): S49-53.
7. Masuda S, Tamura K, Wakui H, Kanaoka T, Ohsawa M, Maeda A, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor blocker on ambulatory blood pressure variability in hypertensive patients with overt diabetic nephropathy. *Hypertens Res* 2009; 32(11): 950-5.
8. Gosse P, Schumacher H. Effect of telmisartan vs. ramipril on 'dipping' status and blood pressure variability: pooled analysis of the PRISMA studies. *Hypertens Res* 2014; 37(2): 151-7.
9. Asayama K, Ohkubo T, Hanazawa T, Watabe D, Hosaka M, Satoh M, et al. Does Antihypertensive Drug Class Affect Day-to-Day Variability of Self-Measured Home Blood Pressure? The HOMED-BP Study. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(3): e002995.
10. Eguchi K, Imaizumi Y, Kaihara T, Hoshida S, Kario K. Comparison of valsartan and amlodipine on ambulatory blood pressure variability in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens* 2016; 38(8): 721-4.
11. Levi-Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Parati G, Maison P. Antihypertensive drug classes have different effects on short-term blood pressure variability in essential hypertension. *Hypertens Res* 2014; 37(6): 585-90.
12. Ishikura K, Obara T, Kato T, Kikuya M, Shibamiya T, Shinki T, et al. Associations between day-by-day variability in blood pressure measured at home and antihypertensive drugs: the J-HOME-Morning study. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34(4): 297-304.
13. Musini VM, Lawrence KA, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD007066.

14. 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(9718): 906-15.
15. Liu JG, Xu LP, Chu ZX, Miao CY, Su DF. Contribution of blood pressure variability to the effect of nitrendipine on end-organ damage in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2003; 21(10): 1961-7.
16. Clement DL, De Pue NY, Packet L. Effect of calcium antagonists on ambulatory blood pressure and its variations. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 Suppl 10: S117-9.
17. Frattola A, Parati G, Castiglioni P, Paleari F, Ulian L, Rovaris G, et al. Lacidipine and blood pressure variability in diabetic hypertensive patients. *Hypertension* 2000; 36(4): 622-8.
18. Aalbers J. Reduced blood pressure variability in ASCOT-BPLA trial favours use of amlodipine/perindopril combination to reduce stroke risk. *Cardiovasc J Afr* 2010; 21(2): 115.
19. Hocht C, Bertera FM, Taira CA. Importance of blood pressure variability in the assessment of cardiovascular risk and benefits of antihypertensive therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2010; 3(5): 617-21.
20. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375(9718): 895-905.
21. Ushigome E, Fukui M, Hamaguchi M, Tanaka T, Atsuta H, Mogami SI, et al. Factors affecting variability in home blood pressure in patients with type 2 diabetes: post hoc analysis of a cross-sectional multicenter study. *J Hum Hypertens* 2014; 28(10): 594-9.
22. Ushigome E, Fukui M, Hamaguchi M, Tanaka T, Atsuta H, Ohnishi M, et al. Beneficial effect of calcium channel blockers on home blood pressure variability in the morning in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2013; 4(4): 399-404.
23. 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(6): 1241-51.
24. Nagai M, Dote K, Kato M, Sasaki S, Oda N, Kagawa E, et al. Visit-to-visit blood pressure variability and classes of antihypertensive agents; associations with artery remodeling and the risk of stroke. *Curr Pharm Des* 2016; 22(3): 383-9.
25. Webb AJ, Rothwell PM. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke* 2011; 42(10): 2860-5.
26. Chenniappan M. Blood Pressure Variability: Assessment, Prognostic Significance and Management. *J Assoc Physicians India* 2015; 63(5): 47-53.
27. Parati G, Bilo G. Calcium antagonist added to angiotensin receptor blocker: a recipe for reducing blood pressure variability?: evidence from day-by-day home blood pressure monitoring. *Hypertension* 2012; 59(6): 1091-3.
28. Wang JG, Yan P, Jeffers BW. Effects of amlodipine and other classes of antihypertensive drugs on long-term blood pressure variability: evidence from randomized controlled trials. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8(5): 340-9.
29. Dupont AG, Van der Niepen P, Taeymans Y, Ingels M, Piepsz A, Bossuyt AM, et al. Effect of carvedilol on ambulatory blood pressure, renal hemodynamics, and cardiac function in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 Suppl 11: S130-6.
30. Smith TR, Drozda JP, Jr., Vanslette JA, Hoeffken AS, Nicholson RA. Medication class effects on visit-to-visit variability of blood pressure measurements: analysis of electronic health record data in the "real world". *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15(9): 655-62.
31. Sato N, Saijo Y, Sasagawa Y, Morimoto H, Takeuchi T, Sano H, et al. Visit-to-visit variability and seasonal variation in blood pressure: Combination of Antihypertensive Therapy in the Elderly, Multicenter Investigation (CAMUI) Trial subanalysis. *Clin Exp Hypertens* 2015; 37(5): 411-9.
32. Fukui M, Ushigome E, Tanaka M, Hamaguchi M, Tanaka T, Atsuta H, et al. Home blood pressure variability on one occasion is a novel factor associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res* 2013; 36(3): 219-25.
33. Karpov YA, Gorbunov VM, Deev AD. Effectiveness of Fixed-Dose Perindopril/Amlodipine on Clinic, Ambulatory and Self-Monitored Blood Pressure and Blood Pressure Variability: An Open-Label, Non Comparative Study in the General Practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2015; 22(4): 417-25.
34. Kobayashi R, Tamura K, Wakui H, Ohsawa M, Azushima K, Haku S, et al. Effect of single-pill irbesartan/amlodipine combination-based therapy on clinic and home blood pressure profiles in hypertension with chronic kidney diseases. *Clin Exp Hypertens* 2016; 38(8): 744-50.
35. Ostroumova OD. [Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Perindopril Arginine and Amlodipine in Patients With Hypertension Uncontrolled by Treatment With Angiotensin II Receptor Blockers in Real Clinical Practice. Results of the PREVOSHODSTVO (SUPERIORITY) Program]. *Kardiologija* 2017(1): 30-6.
36. Parati G, Schumacher H. Blood pressure variability over 24 h: prognostic implications and treatment perspectives. An assessment using the smoothness index with telmisartan-amlodipine monotherapy and combination. *Hypertens Res* 2014; 37(3): 187-93.
37. Ulusoy S, Ozkan G, Konca C, Kaynar K. A comparison of the effects of fixed dose vs. single-agent combinations on 24-h blood pressure variability. *Hypertens Res* 2012; 35(11): 1111-7.
38. Matsui Y, O'Rourke MF, Hoshida 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(6): 1132-8.

39. Rakugi H, Ogihara T, Saruta T, Kawai T, Saito I, Teramukai S, et al. Preferable effects of olmesartan/calcium channel blocker to olmesartan/diuretic on blood pressure variability in very elderly hypertension: COLM study subanalysis. *J Hypertens* 2015; 33(10): 2165-72.