

*Συσχέτιση της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης και της επίπτωσης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων: Συστηματική ανασκόπηση

Ε. Στάμου¹
Κ. Παπαδομαρκάκη¹
Π. Ηλιάκης¹
Κ. Κυριακούλης¹
Γ. Γόμπος¹

Φ. Τατάκης¹
Σ. Δρογκάρης¹
Κ. Γρηγορίου¹
Δ. Κωνσταντινίδης¹
Κ. Τσιούφης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης (BPV) έχει αναδειχθεί ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα και θνησιμότητα τα τελευταία χρόνια. Η συσχέτιση μεταξύ της BPV και της επίπτωσης των εγκεφαλικών επεισοδίων αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως κρίσιμη για την κατανόηση της διαχείρισης του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου.

Σκοπός: Η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης και της επίπτωσης των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε μία εκτενής ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας μέσω της ηλεκτρονικής βάσης δεδομένων PubMed για το χρονικό διάστημα 2010 έως 2024. Συνολικά, 23 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση, οι οποίες παρείχαν πληροφορίες για την βραχυπρόθεσμη, μεσοπρόθεσμη και κυρίως μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης και τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Αποτελέσματα: Οι μελέτες που ανασκοπήθηκαν δείχνουν ότι η υψηλή BPV, κυρίως η μακροπρόθεσμη, συνδέεται ισχυρά με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικών και αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Συμπέρασμα: Η BPV αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την πρόβλεψη του κινδύνου για ΑΕΕ, ανεξάρτητα από τα μέσα επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Η διαχείριση της BPV μπορεί να προσφέρει έναν επιπλέον θεραπευτικό στόχο τόσο σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης, με τη μείωση της επίπτωσης των εγκεφαλικών επεισοδίων, όσο και σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης.

Λέξεις-κλειδιά: blood pressure variability; short-term variability; long-term variability; visit-to-visit variability; stroke; risk; incidence of stroke

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες θανάτου και αναπηρίας παγκοσμίως. Το 2021 υπήρχαν 93,81 (95% UI, 89,40-99,87) εκατομμύρια περιπτώσεις όλων των υποτύπων εγκεφαλικού επεισοδίου. Σύμφωνα με τη μελέτη GBD, το

87% του κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο θα μπορούσε να αποδοθεί σε τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, όπως η υψηλή αρτηριακή πίεση, η παχυσαρκία, η υπεργλυκαιμία, η υπερχοληστερόλαια και η νεφρική δυσλειτουργία. Μεταξύ αυτών, η αρτηριακή υπέρταση ξεχωρίζει ως ο σημαντικότερος

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης

¹ Μονάδα Υπέρτασης, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

✉ **Αλληλογραφία:** Δ. Κωνσταντινίδης • Βασιλίσσης Σοφίας 80, Αθήνα • Τ.Κ.: 11528 • Τηλ.: 2132088386 • E-mail: kon_dimitris@hotmail.com

τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου, συμβάλλοντας ουσιαστικά τόσο στα ισχαιμικά όσο και στα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια^{1,2}.

Η υπέρταση συμβάλλει στο εγκεφαλικό επεισόδιο μέσω διαφόρων μηχανισμών που επηρεάζουν την καρδιαγγειακή υγεία. Η χρόνια υπέρταση αυξάνει τη διατμητική τάση (shear stress) και βλάπτει το ενδοθήλιο, οδηγώντας σε αρτηριακή δυσκαμψία και μειωμένη ροή αίματος στη μικροκυκλοφορία του εγκεφάλου. Αυτές οι αλλαγές προάγουν την ανάπτυξη νόσου των μικρών αγγείων, η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένη παροχή αίματος, μειωμένη ικανότητα αυτορρύθμισης και αύξησης της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, τα οποία αυξάνουν τον κίνδυνο ισχαιμικών και αιμορραγικών επεισοδίων.

Επιπλέον, η υπέρταση συμβάλλει στη δημιουργία αθηρωματικών πλακών στις εγκεφαλικές αρτηρίες και αρτηρίδια, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων και ισχαιμική βλάβη. Τέλος, η υπέρταση οδηγεί σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, αύξηση της δυσκαμψίας της και διαστολική δυσλειτουργία. Αυτά προκαλούν αύξηση της πίεσης και της τάσης στον αριστερό κόλπο, οδηγώντας σε αναδιαμόρφωση (remodeling), υπερτροφία και ινωτικές αλλαγές, οι οποίες αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης κολπικής μαρμαρυγής, αυξάνοντας σημαντικά τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου μέσω θρομβοεμβολικών επεισοδίων³.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. Μια μεγάλη κλίμακας μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 123 μελέτες και πάνω από 613.000 συμμετέχοντες αποκάλυψε ότι η μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) κατά 10 mmHg μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εκδήλωσης μεζονος καρδιαγγειακής νόσου (RR 0,80, 95% CI 0,77-0,83), στεφανιαίας νόσου (0,83, 0,78-0,88), εγκεφαλικού επεισοδίου (0,73, 0,68-0,77) και καρδιακής ανεπάρκειας (0,72, 0,67-0,78)⁴. Μια άλλη μετα-ανάλυση 66 μελετών έδειξε ότι η μείωση της ΣΑΠ σχετίζεται με 21% χαμηλότερες πιθανότητες (95% CI, 15%-26% χαμηλότερη) εγκεφαλικού επεισοδίου⁵. Παρομοίως, η μελέτη ALLHAT επιβεβαίωσε τον χαμηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε επίπεδα ΣΑΠ/ΔΑΠ κάτω από 110/60 mmHg (HRs < 0,90 σε σχέση με ΑΠ 120/80 mmHg) και τον υψηλότερο κίνδυνο σε επίπεδα άνω των 170/85 mmHg (HRs > 2,00 σε σχέση με ΑΠ 120/80 mmHg), ενισχύοντας τη σημασία του ελέγχου της ΑΠ στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου⁶.

Η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης (BPV) αναφέρεται στις φυσικές διακυμάνσεις των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης με την πάροδο του χρόνου, οι οποίες κυμαίνονται από μεταβολές από λεπτό σε λεπτό και από ώρα σε ώρα έως πιο μακροπρόθεσμες μεταβολές κατά τη διάρκεια ημερών, εβδομάδων ή ακόμη και ετών. Οι διακυμάνσεις αυτές προκύπτουν από αλληλεπιδράσεις μεταξύ συμπεριφορικών και περιβαλλοντικών παραγόντων και των ρυθμιστικών μηχανισμών του καρδιαγγειακού συστήματος. Ενώ η BPV υπό φυσιολογικές συνθήκες αποτελεί έναν προσαρμοστικό μηχανισμό μέσω του οποίου διατηρείται η ομοιόσταση, η υπερβολική μεταβλητότητα δεν είναι καλοήθης.

Η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στη μικροαγγειακή δυσλειτουργία, ιδίως σε όργανα με χαμηλή αγγειακή αντίσταση, όπως ο εγκέφαλος, οι νεφροί και οι οφθαλμοί. Η BPV αυξάνει την παλμική πίεση και μειώνει την αιμάτωση, προκαλώντας δομική και λειτουργική βλάβη. Η νεφρική μικροκυκλοφορία φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ευάλωτη, όπως φαίνεται από την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ BPV και δεικτών νεφρικής βλάβης, όπως η πρωτεϊνουρία. Η BPV σχετίζεται επίσης με την εγκεφαλική νόσο των μικρών αγγείων, συμπεριλαμβανομένων των εστιών αυξημένης έντασης σήματος της λευκής ουσίας και των μικροαιμορραγιών, που αποτελούν κρίσιμους προγνωστικούς παράγοντες ισχαιμικών και αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων⁷.

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη BPV, ιδίως σε υπερτασικούς ασθενείς, αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Επιπλέον, μελέτες παρατήρησης έχουν συσχετίσει την αυξημένη BPV με βλάβες στα όργανα-στόχους και υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, αναδεικνύοντας τη σημασία της ως κρίσιμος παράγοντας στη διαχείριση και την πρόγνωση των ασθενών⁸.

Η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε πολύ βραχυπρόθεσμες διακυμάνσεις, από παλμό σε παλμό, οι οποίες επηρεάζονται από κεντρικά και αυτόνομα νευρικά ερεθίσματα, χημικούς παράγοντες και συναισθηματικές καταστάσεις, όπως το στρες. Η επίμονη αύξηση της μεταβλητότητας ενδέχεται να υποδηλώνει διαταραχές αυτών των μηχανισμών, όπως παρατηρείται στη χρόνια νεφρική νόσο και τον σακχαρώδη διαβήτη⁹. Για τη μέτρηση απαιτείται συνεχής ενδοαρτηριακή καταγραφή ή η χρήση μη επεμβατικών μεθόδων¹⁰.

Η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης αναφέρεται στις διακυμάνσεις που συμβαίνουν από λεπτό σε λεπτό, από ώρα σε ώρα ή μεταξύ ημέρας και νύχτας. Αυτές οι μεταβολές επηρεάζονται από τον κιρκάδιο ρυθμό, τη σωματική δραστηριότητα, την ποιότητα του ύπνου και διάφορες συμπεριφορικές παραμέτρους. Ιδιαίτερα σημαντικές είναι οι νυκτερινές μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, όπου στους νορμοτασιακούς η ΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου μειώνεται περίπου κατά 10%-20% (dipping). Ωστόσο, καταστάσεις όπως η μειωμένη κατάδυση της ΑΠ (non dipping), η αύξηση της ΑΠ (reverse dipping) ή η υπερβολική αύξηση της ΑΠ το πρωί (morning surge) συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επεισοδίων¹¹. Για την ακριβή αξιολόγηση της BPV, χρησιμοποιείται η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης (ABPM), η οποία περιλαμβάνει συχνές μετρήσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η μέθοδος αυτή καταγράφει τις δυναμικές διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων, παρέχοντας πολύτιμες πληροφορίες για τη μεταβλητότητα και τις επιπτώσεις της¹².

Η μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης αναφέρεται σε διακυμάνσεις που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια διαφορετικών ημερών της εβδομάδας και συχνά αποδίδονται σε συμπεριφορικούς παράγοντες, όπως οι σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα πίεσης μεταξύ εργάσιμων ημερών και Σαββατοκύριακων.⁹ Επιπλέον, μελέτες έχουν συνδέσει τη μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα με παράγοντες όπως η αυξημένη ηλικία, η αρτηριακή δυσκαμψία, το γυναικείο φύλο, ο σακχαρώδης διαβήτης και το κάπνισμα. Για την εκτίμηση της μεσοπρόθεσμης BPV, συχνά χρησιμοποιούνται μετρήσεις αρτηριακής πίεσης στο σπίτι, με διπλές μετρήσεις πρωί και βράδυ για τουλάχιστον τρεις (κατά προτίμηση επτά) συνεχόμενες ημέρες¹³.

Η μακροχρόνια μεταβλητότητα της BPV αφορά αλλαγές που εμφανίζονται σε χρονικά διαστήματα εβδομάδων, μηνών, εποχών ή ετών¹⁴. Επηρεάζεται από παράγοντες όπως η μη συμμόρφωση του ασθενούς με τη θεραπεία, η ανεπαρκής φαρμακευτική αγωγή, οι εσφαλμένες μετρήσεις αρτηριακής πίεσης και οι εποχιακές αλλαγές, όπως η αυξημένη κατακράτηση νατρίου και η αγγειακή αντίσταση λόγω της αυξημένης συμπαθητικής δραστηριότητας τον χειμώνα^{9,15}. Επιπλέον, η άπνια, η παρατεταμένη διάρκεια ύπνου και η αρτηριακή δυσκαμψία έχουν επίσης συσχετιστεί με αυξημένη μακροχρόνια BPV.

Η αξιολόγηση της μακροχρόνιας BPV συνήθως πραγματοποιείται μέσω μετρήσεων στο ιατρείο. Ωστόσο, δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τον βέλτιστο αριθμό επισκέψεων ή μετρήσεων που απαιτούνται για την ακριβή εκτίμηση¹⁶.

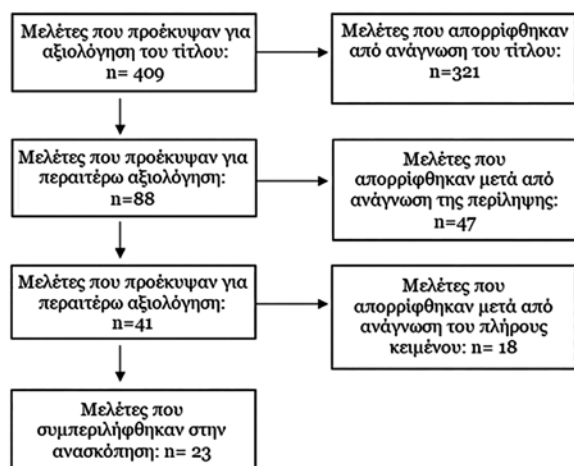
ΜΕΘΟΔΟΙ

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Διενεργήθηκε μία εκτενής βιβλιογραφική αναζήτηση χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων PubMed/MEDLINE, για τη χρονική περίοδο από την 1η Ιανουαρίου 2010 έως τις 2 Σεπτεμβρίου 2024. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση των μελετών ήταν: (“blood pressure variability” OR “arterial pressure variability” OR “arterial variability” OR “systolic pressure variability” OR “systolic variability” OR “pressure variability” OR “variability of blood pressure”) AND (“risk of stroke” OR “stroke” OR “stroke risk”). Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν μελέτες που δημοσιεύθηκαν πριν από το 2010, άρθρα σε άλλες γλώσσες πέραν της αγγλικής, μελέτες που αφορούσαν άτομα κάτω των 18 ετών, ασθενείς με πρόσφατα εγκεφαλικά επεισόδια ή άτομα με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Επιπλέον, αποκλείστηκαν μελέτες που επικεντρώνονταν σε συγκεκριμένα μοτίβα BPV.

Μέσω της ηλεκτρονικής αναζήτησης εντοπίστηκαν συνολικά 409 μελέτες, εκ των οποίων 2 ήταν διπλότυπες. Από αυτές, απορρίφθηκαν 321 λόγω ακατάλληλου τίτλου που δεν σχετιζόταν με το θέμα της ανασκόπησης, ενώ άλλες 47 αποκλείστηκαν μετά την ανάγνωση της περίληψης. Τελικά, μετά την ανάγνωση των 41 άρθρων στο σύνολό τους και την εφαρμογή των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού που είχαν οριστεί αρχικά, 23 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκαν 23 μελέτες, το δείγμα των οποίων κυμαινόταν από 902 συμμετέχοντες έως 2.865.157. Το σύνολο των μελετών αποτελούνταν από δευτερογενείς αναλύσεις, post hoc μελέτες, προοπτικές και αναδρομικές μελέτες παρατήρησης, ενώ στα κριτήρια επιλογής συμπεριλήφθηκαν τόσο η βραχυπρόθεσμη και μεσοπρόθεσμη όσο και η μακροπρόθεσμη διακύμανση της μεταβλητότητας της ΑΠ. Η πλειονότητα των ευρημάτων επικεντρώθηκε σε μετρήσεις της BPV από



επίσκεψη σε επίσκεψη. Οι περισσότερες μελέτες εξέτασαν τη σχέση μεταξύ της BPV και του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού επεισοδίου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, των καρδιαγγειακών συμβάντων και της συνολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Από αυτές, έξι μελέτες διερεύνησαν ειδικά τη σχέση μεταξύ BPV και κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου.

Βραχυπρόθεσμη BPV (ABPM) και επίπτωση εγκεφαλικού επεισοδίου

Μελέτες έχουν αναδείξει συσχετίσεις μεταξύ της βραχυπρόθεσμης BPV και της αθηροσκλήρωσης των καρωτίδων, της αρτηριακής σκληρίας και της νεφρικής δυσλειτουργίας¹⁷. Η ανεξάρτητη συσχέτιση της βραχυπρόθεσμης BPV από καταγραφές ABPM με την υποκλινική βλάβη οργάνων-στόχων υποστηρίζεται από μία μεταανάλυση των Madden και συν. στην οποία η SD της 24ωρης ΣΑΠ και της ημερήσιας ΣΑΠ, η wSD και ARV της ΣΑΠ συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη μάζα της αριστερής κοιλίας¹⁸. Τα μοτίβα νυκτερινής ΑΠ “non-dipping” ή “rising”, βρέθηκε ότι συσχετίζονται με βλάβη τελικών οργάνων, δυσμενή έκβαση, λευκοεγκεφαλοπάθεια, σιωπηλά εγκεφαλικά έμφρακτα, εγκεφαλική ατροφία, καθώς και με απεικονιστικούς δείκτες εγκεφαλικής νόσου μικρών αγγείων^{19,20}.

Οι Hansen et al. εξέτασαν την προγνωστική αξία της BPV και τη σχέση της με τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως ΑΕΕ, και ολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Το δείγμα περιελάμβανε 8.938 άτομα μέσης ηλικίας 53 ετών, από 11 πληθυσμούς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αυξημένη ARV, όπως μετρήθηκε με την 24ωρη ABPM, προ-

έβλεπε τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου με HR 1,10 (95% CI 1,00-1,21) για τη ARV της ΣΑΠ και HR 1,14 (95% CI 1,05-1,23) για την ARV της ΔΑΠ με $p < 0,05$, υποδεικνύοντας ότι η υψηλότερη BPV σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο.²¹

Οι Anisetti et al. εξέτασαν κατά πόσον η μεταβλητότητα της ΣΑΠ κατά τη διάρκεια μιας επίσκεψης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, στεφανιαίας νόσου και καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Ενώ φάνηκε ότι οι συμμετέχοντες με τη μεγαλύτερη μεταβλητότητα της ΣΑΠ (Q4) είχαν αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, όταν έγινε προσαρμογή για άλλους παράγοντες και συννοσηρότητες η συσχέτιση αυτή έπαψε να είναι στατιστικά σημαντική²².

Μεσοπρόθεσμη BPV (HBPM) και επίπτωση εγκεφαλικού επεισοδίου

Η αυξημένη μεσοπρόθεσμη BPV, από καταγραφές HBPM, έχει συσχετιστεί με αυξημένο επιπολασμό και σοβαρότητα καρδιακής, αγγειακής και νεφρικής βλάβης^{23,24}.

Οι Hashimoto et al., στο πλαίσιο της μελέτης Ohasama, διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της BPV στο σπίτι και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου. Κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης 13 ετών, καταγράφηκαν 123 εγκεφαλικά επεισόδια, εκ των οποίων τα 89 ήταν ισχαιμικά. Η μέτρηση της ΑΠ γινόταν καθημερινά επί τέσσερις εβδομάδες και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αύξηση της μεταβλητότητας της ΑΠ κατά ένα SD σχετιζόταν σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, με HR 1,26 (95% CI 1,02-1,55, $P=0,03$), ενώ η συσχέτιση ήταν ισχυρότερη στους καπνιστές, όπου η μεταβλητότητα της ΑΠ είχε HR 1,38 (95% CI 1,09-1,73, $P=0,006$), γεγονός που υποδηλώνει ότι το κάπνισμα μπορεί να επιδεινώσει τις αρνητικές επιπτώσεις της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης στην αγγειακή υγεία²⁵.

Μακροχρόνια BPV (VVV) και επίπτωση εγκεφαλικού επεισοδίου

Η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα (visit-to-visit), έχει αυξημένη προγνωστική αξία σε διαβητικούς ασθενείς, για την εμφάνιση ή εξέλιξη της νεφρικής δυσλειτουργίας. Συγκεκριμένα, η VVV εκπεφρασμένη ως CV της ΣΑΠ συσχετίστηκε με την ανάπτυξη λευκωματουρίας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2²⁶. Η VVV σχετίζεται, επιπλέον, με τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, την αθηροσκλήρωση των κα-

ρωτίδων και την αρτηριακή σκληρία^{27,28}. Η υψηλή μακροχρόνια ΣΑΠ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο άνοιας και γνωστικής δυσλειτουργίας, με τη συμβολή της BPV να υπερβαίνει αυτή της μέσης ΑΠ σε ηλικιωμένα άτομα²⁹.

Στην κλινική δοκιμή ASCOT-BPLA, οι Rothwell et al. εξέτασαν κατά πόσον η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης, και όχι μόνο η μέση ΑΠ, σχετίζεται με τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, συγκρίνοντας δύο διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα: ένα βασισμένο στην αμιλοδιπίνη και ένα στην ατενολόλη. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμιλοδιπίνη παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερη BPV σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν ατενολόλη. Η ομάδα αυτή παρουσίασε επίσης μειωμένη επίπτωση εγκεφαλικού επεισοδίου, με HR 0,84 (95% CI, 0,72-0,98) μετά από προσαρμογή για τη μέση ΣΑΠ. Στην υπομελέτη ABPM, η μειωμένη μεταβλητότητα της ημερήσιας ΣΑΠ που παρατηρήθηκε στην ομάδα της αμιλοδιπίνης ($p < 0,0001$) συνέβαλε εν μέρει στον χαμηλότερο κίνδυνο αγγειακών συμβάντων. Ωστόσο, η μείωση της μεταβλητότητας της ΣΑΠ από επίσκεψη σε επίσκεψη είχε ακόμη σημαντικότερο αντίκτυπο³⁰. Στη συνέχεια, οι Gupta et al. σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης που ακολούθησε την ASCOT-BPLA, παρακολούθησαν τους ασθενείς έως και 21 έτη. Διαπίστωσαν την ύπαρξη συσχέτισης της BPV της ΣΑΠ με τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, ενώ στους ασθενείς που λάμβαναν μακροχρόνια αγωγή με αμιλοδιπίνη υπήρξε μείωση της επίπτωσης του εγκεφαλικού επεισοδίου (HR 0,82, 95% CI: 0,72-0,93, $p = 0,003$)³¹.

Οι Muntner et al., στη μελέτη ALLHAT, εξέτασαν τη σχέση μεταξύ της BPV από επίσκεψη σε επίσκεψη και του κινδύνου στεφανιαίας νόσου, εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιακής ανεπάρκειας και θνησιμότητας σε 25.814 υπερτασικούς ασθενείς, μέσης ηλικίας 65-67 ετών, για περίπου 3 χρόνια παρακολούθησης. Χρησιμοποιώντας την SD και την ARV ως δείκτες BPV, διαπίστωσαν ότι η υψηλότερη BPV (ανώτερο τεταρτημόριο $> 14,4$ mmHg) σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου (HR 1,46, 95% CI: 1,06-2,01, $p = 0,013$), καθώς και με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας από όλες τις αιτίες, ακόμη και μετά από προσαρμογή για τη μέση ΑΠ³². Παρομοίως, οι Gosmanova et al. σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη παρατήρησης 2.865.157 ασθενών (μέση ηλικία 60 ετών) με ή χωρίς υπέρταση και φυσιολογικό eGFR, παρατήρησαν ότι τα άτομα στο υψηλότερο τεταρτημόριο της ΑΠ ($> 15,6$ mmHg) είχαν σημαν-

τικά υψηλότερο κίνδυνο ολικής θνησιμότητας, στεφανιαίας νόσου, χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου (HR 6,60, 95% CI: 6,32 έως 6,89)³³.

Οι Dai et al., στη μελέτη κοόρτης Kailuan, ανέλυσαν δεδομένα από 54.650 συμμετέχοντες μέσης ηλικίας 53 ετών. Τα ευρήματά τους αποκάλυψαν ότι τα άτομα στο υψηλότερο τεταρτημόριο του CV της BPV για τη ΣΑΠ ($\geq 10,62\%$) είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με τα άτομα στο χαμηλότερο τεταρτημόριο ($< 4,65\%$) με HR 1,44 (95% CI: 1,11-1,87) για τα συνολικά ΑΕΕ, HR 1,33 (95% CI: 1,00-1,77) για τα ισχαιμικά ΑΕΕ και HR 2,17 (95% CI: 1,03-4,35) για τα αιμορραγικά ΑΕΕ, ανεξάρτητα από τα μέσα επίπεδα αρτηριακής πίεσης και άλλους παράγοντες κινδύνου. Επιπλέον, η αυξημένη μεταβλητότητα της ΔΑΠ συσχετίστηκε σημαντικά με τα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια αλλά όχι με τα ισχαιμικά. Οι διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης των εγκεφαλικών επεισοδίων μεταξύ των χωρών ενδέχεται να αποδίδονται στη διαφορετική επικράτηση των υποτύπων των εγκεφαλικών επεισοδίων. Η παρατήρηση αυτή συμπίπτει με τα ευρήματα της μελέτης για την Κίνα, όπου τα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια ήταν πιο συχνά³⁴. Οι Men et al. εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ της BPV από επίσκεψη σε επίσκεψη και της εμφάνισης πρώτου εγκεφαλικού επεισοδίου σε 20.702 υπερτασικούς ασθενείς από 32 περιοχές της Κίνας. Οι συμμετέχοντες αυτοί δεν είχαν ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, καρδιακής ανεπάρκειας, στεφανιαίας νόσου ή δευτερογενούς υπέρτασης. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η αυξημένη BPV της ΣΑΠ αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για το πρώτο ΑΕΕ, με HR of 1,55 (95% CI: 1,07-2,25, $p = 0,021$)³⁵.

Η μελέτη του Ρότερνταμ έδειξε ότι η υψηλότερη μεταβλητότητα της ΣΑΠ σχετίζεται σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο (HR: 1,27, 95% CI: 1,05-1,54, $p = 0,02$) και εγκεφαλικό επεισόδιο προσδιόριστης αιτίας (HR: 1,21, 95% CI: 1,09-1,34, $p < 0,001$). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση για τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια. Η μελέτη περιελάμβανε 9.958 συμμετέχοντες χωρίς προηγούμενο ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, με μέση ηλικία τα 67,4 έτη και μέση διάρκεια παρακολούθησης 10 έτη³⁶.

Οι Vishram et al., σε μια δευτερογενή ανάλυση της μελέτης LIFE, εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ

της μακροχρόνιας BPV, της βλάβης των οργάνων-στόχων (TOD) και των καρδιαγγειακών συμβάντων σε 8.505 υπερτασικούς ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Η μελέτη διαπίστωσε ότι η αυξημένη BPV της ΔΑΠ σχετιζόταν σημαντικά με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, ιδίως εγκεφαλικού επεισοδίου (HR: 1,06, 95% CI: 1,02-1,10, $p = 0,001$), ενώ η BPV της ΣΑΠ παρουσίασε ασθενέστερη συσχέτιση. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η μακροχρόνια BPV της ΔΑΠ αποτελεί βασικό προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών εκβάσεων, ανεξάρτητα από τη μέση αρτηριακή πίεση, σε υπερτασικούς ασθενείς με LVH³⁷.

Η μελέτη VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με υψηλότερη BPV είχαν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων και ολικής θνησιμότητας. Οι νεότεροι ασθενείς και εκείνοι με χαμηλότερη μέση ΣΑΠ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης παρουσίασαν ισχυρότερη συσχέτιση με τα καρδιαγγειακά συμβάντα, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι στη BPV. Επιπλέον, η μεγαλύτερη μεταβλητότητα της ΣΑΠ συσχετίστηκε με 50% υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου μεταξύ των ατόμων στο υψηλότερο πεμπτημόριο BPV σε σύγκριση με εκείνα στο χαμηλότερο (HR 1,5, 95% CI: 1,1-2,1, $p = 0,008$)³⁸. Επιπλέον, οι Feng et al. σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη κοόρτης που περιελάμβανε 11.496 υπερτασικούς ασθενείς, διερεύνησαν τη συνδυασμένη επίδραση του χρόνου στο εύρος στόχου (TTR) και της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης στα καρδιαγγειακά συμβάντα και τη θνησιμότητα. Οι συμμετέχοντες κατηγοριοποιήθηκαν σε τέσσερις ομάδες με βάση τα επίπεδα TTR και BPV. Η μελέτη έδειξε ότι ο συνδυασμός χαμηλού TTR και υψηλού BPV αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο μείζονος δυσημικού καρδιαγγειακού συμβάντος (MACE) και ολικής θνησιμότητας σε σύγκριση με την ομάδα με υψηλό TTR και χαμηλό BPV. Οι δείκτες BPV περιελάμβαναν την τυπική απόκλιση (SD) της ΣΑΠ και οι εκβάσεις που αξιολογήθηκαν ήταν το εγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η καρδιακή ανεπάρκεια, με το εγκεφαλικό επεισόδιο να παρουσιάζει την υψηλότερη επίπτωση μεταξύ των MACE (HR: 2,405, 95% CI: 1,865-3,101, $p < 0,0006$)³⁹.

Αντίθετα, οι Chang et al., στο πλαίσιο της μελέτης SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), δεν διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης σε

μετρήσεις στο ιατρείο και των καρδιαγγειακών συμβάντων, όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ο καρδιαγγειακός θάνατος⁴⁰.

Τρεις μελέτες διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (T2D). Ειδικότερα, η μελέτη REENAL διαπίστωσε ότι η υψηλότερη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης σχετίζεται σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (ESRD) και διπλασιασμό των επιπέδων κρεατινίνης ορού. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της BPV και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου ή άλλων καρδιαγγειακών συμβάντων⁴¹. Ομοίως, η μελέτη ADVANCE-ON επίσης δεν διαπίστωσε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της BPV και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου⁴². Τέλος, σε μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων από τη μελέτη ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), φάνηκε ότι η αυξημένη BPV σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και στεφανιαίας νόσου, αλλά όχι με εγκεφαλικό επεισόδιο (HR 0,97, 95% CI: 0,85-1,10) για τον CV της ΣΑΠ. Οι ερευνητές πρότειναν ότι αυτό μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικούς μηχανισμούς που διέπουν το εγκεφαλικό επεισόδιο και στον σχετικά μικρότερο αριθμό περιπτώσεων εγκεφαλικού επεισοδίου στη μελέτη. Επιπλέον, η ανάλυση έδειξε ότι ο αντίκτυπος της αυξημένης ΣΑΠ ήταν ισχυρότερος σε άτομα με χαμηλότερη αρχική αρτηριακή πίεση και ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου⁴³.

Στο πλαίσιο της Πρωτοβουλίας για την Υγεία των Γυναικών, οι Shimbo et al. εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ του BPV από επίσκεψη σε επίσκεψη και του εγκεφαλικού επεισοδίου σε 58.228 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Κατά τη διάρκεια μιας μέσης παρακολούθησης 5,4 ετών, σημειώθηκαν 997 εγκεφαλικά επεισόδια. Σε ένα προσαρμοσμένο μοντέλο που περιελάμβανε τη μέση ΣΑΠ, το HR του εγκεφαλικού επεισοδίου για το υψηλότερο τεταρτημόριο της SD της ΣΑΠ σε σύγκριση με το χαμηλότερο τεταρτημόριο ήταν 1,72 (95% CI = 1,28-2,32), γεγονός που υποδηλώνει ότι στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η μεγαλύτερη μεταβλητότητα της ΣΑΠ μεταξύ των επισκέψεων στο ιατρείο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου⁴⁴.

Ορισμένες μελέτες έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση της BPV με τα καρδιαγγειακά συμβάντα σε ασθενείς άνω των 67 ετών. Οι Chowdhury et al. εξέτασαν την επίδραση της BPV από επίσκεψη σε επίσκεψη στα καρδιαγγειακά συμβάντα σε 5.880 υπερ-

τασικούς ασθενείς. Διαπίστωσαν ότι η υψηλότερη BPV σχετιζόταν στενά με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου (HR: 2,78, 95% CI: 1,28-6,05), γεγονός που υποδηλώνει ότι η BPV αποτελεί πιθανό στόχο για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ηλικιωμένους ασθενείς, παράλληλα με τον έλεγχο της μέσης αρτηριακής πίεσης⁴⁵. Μια post hoc ανάλυση της μελέτης Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) διερεύνησε τη σχέση μεταξύ της μακροχρόνιας μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης και των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ηλικιωμένους ασθενείς χωρίς προηγούμενη καρδιαγγειακή νόσο. Οι συμμετέχοντες στο υψηλότερο τριτημόριο BPV είχαν υψηλότερο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (HR: 1,56, 95% CI: 1,04-2,33, $p = 0,03$), καρδιακής ανεπάρκειας και ολικής θνησιμότητας, με ισχυρότερες επιδράσεις σε όσους δεν ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή. Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η υψηλή BPV αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα και θνησιμότητα στους ηλικιωμένους, ακόμη και σε άτομα χωρίς υπέρταση ή προϋπάρχοντα καρδιαγγειακά προβλήματα⁴⁶.

Οι Poortvliet et al., στη μελέτη PROSPER, ανέλυσαν 5.804 ηλικιωμένα άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και διαπίστωσαν ότι η μεγαλύτερη μεταβλητότητα της ΣΑΠ συνδέεται με υψηλότερη ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Ομοίως, η αυξημένη μεταβλητότητα της ΔΑΠ συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων, νοσηλείας σε νοσοκομείο για καρδιακή ανεπάρκεια και ολικής θνησιμότητας⁴⁷.

Αντίθετα, η Cardiovascular Health Study δεν διαπίστωσε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης και του εγκεφαλικού επεισοδίου (HR: 1,03, 95% CI: 0,89-1,21). Ωστόσο, η αυξημένη BPV συνδέθηκε με υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας και εμφράγματος του μυοκαρδίου, γεγονός που υποδηλώνει ότι η BPV μπορεί να διαδραματίζει πιο κρίσιμο ρόλο σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου ή σε άτομα με προχωρημένη υπέρταση⁴⁸. Ομοίως, οι Wu et al. στη μελέτη Health, Aging, and Body Composition εξέτασαν 1.877 ηλικιωμένους ενήλικες για 8,5 έτη. Διαπίστωσαν ότι η υψηλότερη BPV, μετρούμενη με βάση τη ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος (RMSE), σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο ολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Σημαντικές διακυμάνσεις της ΣΑΠ (>20 mmHg) συνδέθηκαν με τον καρδιαγγειακό θάνατο. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε σημαντική σχέση μεταξύ της BPV και του κινδύνου εγκεφαλικού

επεισοδίου, ενδεχομένως λόγω μεθοδολογικών διαφορών, μικρού μεγέθους δείγματος με ΑΕΕ και της γενικής φύσης της BPV. Συνολικά, η μελέτη ενισχύει την BPV ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τη θνησιμότητα στους ηλικιωμένους⁴⁹.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης έχει αναδειχθεί τα τελευταία χρόνια ως ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλικών επεισοδίων. Ενώ η παραδοσιακή προσέγγιση της ρύθμισης της υπέρτασης επικεντρώνεται κυρίως στη μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης, υπάρχουν ολοένα και περισσότερα στοιχεία που υποστηρίζουν ότι οι διακυμάνσεις της πίεσης, είτε μεταξύ των επισκέψεων είτε εντός της ίδιας ημέρας, αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την αγγειακή υγεία. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη BPV συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο τόσο για ισχαιμικά όσο και για αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια, ακόμη και μετά την προσαρμογή για τη μέση αρτηριακή πίεση. Ωστόσο, η ακριβής επίδραση της BPV στα ΑΕΕ και οι υποκείμενοι μηχανισμοί παραμένουν υπό διερεύνηση.

Αυτή η συστηματική ανασκόπηση αναδεικνύει μια ισχυρή σχέση μεταξύ της BPV και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου, προσδιορίζοντας την BPV ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ακόμη και μετά την προσαρμογή για τη μέση αρτηριακή πίεση. Στοιχεία από μεγάλες μελέτες όπως η ASCOT-BPLA επιβεβαιώνουν ότι η αυξημένη BPV αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, ενώ οι αντιυπερτασικές θεραπείες με βάση την αμιλοδιπίνη μειώνουν αποτελεσματικά την BPV και μειώνουν τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου.

Ένας σημαντικός παράγοντας που προέκυψε από τα δεδομένα είναι ότι η συσχέτιση μεταξύ της BPV και των καρδιαγγειακών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένου του ΑΕΕ, φαίνεται να είναι πιο ισχυρή στους νεότερους ασθενείς. Οι μελέτες των Mehlum et al. και Feng et al. υπογραμμίζουν ότι τα νεότερα άτομα με λιγότερους παράγοντες κινδύνου ή χαμηλότερη μέση αρτηριακή πίεση, είναι πιο ευαίσθητα στις διακυμάνσεις της ΑΠ. Αυτή η αυξημένη ευαισθησία μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη αγγειακή φλεγμονή και βλάβη. Αντίθετα, τα ηλικιωμένα άτομα, που έχουν επιβιώσει από παρατεταμένη έκθεση σε υψηλή μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης, μπορεί να παρουσιάζουν μειωμένη ευαισθησία στις επιπτώσεις της.

Μελέτες με διαβητικούς ασθενείς δεν έχουν δείξει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε παράγοντες όπως η προϋπάρχουσα αγγειακή βλάβη, η αρτηριακή σκληρία, η μειωμένη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οι οποίοι μπορούν να αμβλύνουν τις αποκρίσεις των εγκεφαλικών αγγείων στις διακυμάνσεις της ΑΠ. Επιπλέον, η ευρεία χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων όπως αΜΕΑ, ARBs και CCBs σε διαβητικούς ασθενείς πιθανώς συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου μέσω της σταθεροποίησης της αρτηριακής πίεσης.

Η μεγαλύτερη μελέτη, που διεξήχθη από τους Gosmanova et al. με 2.865.157 συμμετέχοντες, κατέδειξε μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης και του εγκεφαλικού επεισοδίου, αναδεικνύοντας την BPV ως πιθανό θεραπευτικό στόχο. Ομοίως, οι Men et al. διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της BPV με το πρώτο ΑΕΕ σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο. Συνολικά, η ανασκόπηση δείχνει ότι οι μεγαλύτερες μελέτες δείχνουν σταθερά μια σχέση μεταξύ της BPV και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου, ενώ οι μικρότερες μελέτες είναι λιγότερο πιθανό να βρουν σημαντικές συσχετίσεις.

Οι περισσότερες μελέτες σχετικά με την BPV επικεντρώνονται στη μεταβλητότητα από επίσκεψη σε επίσκεψη, με περιορισμένη έρευνα σχετικά με την 24ωρη περιπατητική παρακολούθηση (ABPM) και την παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι (HBPM), οι οποίες αποτελούν επίσης βασικούς δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες σχετικά με τη βραχυπρόθεσμη και μεσοπρόθεσμη BPV, καθώς τα υπάρχοντα δεδομένα της συσχέτισής τους με την επίπτωση ΑΕΕ είναι περιορισμένα. Η περαιτέρω κατανόηση αυτών των μεταβλητών θα μπορούσε να συμβάλει ουσιαστικά στη βελτίωση της προγνωστικής αξίας των δεικτών της ΑΠ και στη λήψη πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών αποφάσεων.

Ενώ η τυπική απόκλιση (SD) είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης της BPV, μελέτες που χρησιμοποιούν άλλους δείκτες, όπως ο συντελεστής διακύμανσης (CV) και η ρίζα μέσου τετραγωνικού σφάλματος (RMSE), δεν έχουν δείξει σταθερά σημαντική σχέση μεταξύ BPV και εγκεφαλικού επεισοδίου. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα με τη χρήση

εναλλακτικών δεικτών BPV για να διευκρινιστεί η πιθανή συσχέτισή της με το εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η παρούσα ανασκόπηση υπογραμμίζει τη σημασία της σταθεροποίησης της αρτηριακής πίεσης ως βασικού στόχου της αντιυπερτασικής θεραπείας. Η έρευνα δείχνει ότι η μείωση τόσο της μέσης ΑΠ όσο και της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης, ιδίως με φάρμακα όπως η αμιλοδιπίνη, μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. Εξάλλου μετα-ανάλυσεις έχουν επισημάνει την ανώτερη αποτελεσματικότητα των αναστολέων διαύλων ασβεστίου (CCBs) στην πρωτογενή πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου. Συγκεκριμένα, οι Thomopoulos et al. σε μία μετα-ανάλυση 50 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών εξέτασαν τη σύγκριση των πέντε κύριων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων (διουρητικά, β-αναστολείς, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, αναστολείς του μεταπρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, και αναστολείς των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης) και την αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου υπερείχαν σε σχέση με τις υπόλοιπες κατηγορίες φαρμάκων στην πρόληψη των ΑΕΕ, με στατιστικά σημαντική διαφορά (RR: 1,25, 95% CI: 1,11-1,40)⁵⁰.

Παρ' όλο που πολυάριθμες μελέτες έχουν καταδείξει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της BPV και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου, πρέπει να ληφθούν υπόψη διάφοροι σημαντικοί περιορισμοί. Μια βασική πρόκληση είναι η ετερογένεια των πληθυσμών που περιλαμβάνονται σε αυτές τις μελέτες, οι οποίοι συχνά διαφέρουν ως προς την ηλικία, τις συννοσηρότητες και τα μέσα επίπεδα της ΑΠ. Η διαφορετική μεθοδολογία στις μετρήσεις της ΑΠ, όπως η συχνότητα και η διάρκεια των μετρήσεων της ΑΠ, μπορεί να οδηγήσει σε ασυνέπειες μεταξύ των μελετών, καθιστώντας τις συγκρίσεις δύσκολες. Επιπλέον, σε ορισμένες μελέτες, η παρατηρούμενη σχέση μεταξύ της BPV και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου αποδυναμώθηκε μετά την προσαρμογή για άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως το κάπνισμα, ο διαβήτης και τα επίπεδα των λιπιδίων. Αυτό υποδηλώνει ότι ενώ η BPV μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, η ανεξάρτητη επίδρασή της μπορεί να επηρεάζεται ή να συγχέεται από αυτούς τους παράγοντες. Ως εκ τούτου, απαιτούνται πιο τυποποιημένες τεχνικές μέτρησης και ολοκληρωμένα σχέδια μελετών για την καλύτερη κατανόηση του ρόλου της BPV στον κίνδυνο εγκεφαλικού επει-

σοδίου και τη διευκρίνιση των δυνατοτήτων της ως θεραπευτικού στόχου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η μείωση τόσο της μέσης αρτηριακής πίεσης όσο και της BPV μπορεί να συμβάλει σημαντικά στη μείωση του κινδύνου για ΑΕΕ. Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των ευρημάτων είναι ιδιαίτερα σημαντικές, καθώς υποδεικνύουν ότι η σταθεροποίηση της αρτηριακής πίεσης, και όχι μόνο η μείωση της μέσης τιμής της, θα πρέπει να αποτελεί βασικό στόχο στις αντιυπερτασικές θεραπείες. Οι θεραπευτικές στρατηγικές που μειώνουν τη BPV, όπως η χρήση αναστολέων διαύλων ασβεστίου (π.χ. αμιλοδιπίνη), μπορεί να παρέχουν καλύτερα αποτελέσματα στην πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων. Ωστόσο, οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να επικεντρωθούν περισσότερο σε συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμού και στη και στη βελτίωση των μεθόδων μέτρησης της BPV, προκειμένου να διασαφηνιστούν περαιτέρω οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η BPV επηρεάζει την εμφάνιση εγκεφαλικών επεισοδίων και να καθοριστούν οι βέλτιστες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

SUMMARY

E. Stamou, K. Papadomarkaki, P. Iliakis, K. Kyriakoulis, G. Gompos, F. Tatakis, S. Drogaris, K. Grigoriou, D. Konstantinidis, K. Tsioufis

Association of blood pressure variability with the incidence of stroke: A systematic review

Arterial Hypertension 2025; 34: 49-61.

The variability of blood pressure (BPV) has emerged as a significant risk factor for cardiovascular events and mortality in recent years. The association between BPV and the incidence of strokes is increasingly recognized as critical in understanding stroke risk management. Evidence suggests that reducing both mean arterial pressure and BPV can substantially lower the risk of stroke. These findings hold important clinical implications, emphasizing that stabilizing blood pressure, rather than merely reducing its average value, should be a primary objective in antihypertensive treatments. Therapeutic strategies targeting BPV reduction, such as the use of calcium channel blockers (e.g., amlodipine), may offer superior outcomes in stroke prevention.

Key-words: blood pressure variability, short-term variability, long-term variability, visit-to-visit variability, stroke, risk, incidence of stroke

Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών της ανασκόπησης

Πρώτος συγγραφέας, έτος δημοσίευσης	Μελέτη	Μέγεθος δείγματος	Μέση ηλικία (έτη)	Μέθοδος μέτρησης της BPV	Διάρκεια παρακολούθησης (έτη)	Συμπεράσματα
Rothwell, 2010	ASCOT-BPLA	19.257	40-79	ABPM Within visit Visit-to-visit	10	Η χαμηλή BPV των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με αμιλοδιπίνη σχετίζεται με χαμηλότερη επίπτωση εγκεφαλικού επεισοδίου
Hansen, 2010	N/A	8.938	53	ABPM	11,3	Η υψηλή BPV αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για ολική, καρδιαγγειακή θνησιμότητα και AEE
Poortvliet, 2012	PROSPER	1.808	70-82	Visit-to-visit	7,1	Η αυξημένη BPV αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για καρδιαγγειακή θνησιμότητα αλλά όχι για AEE σε ασθενείς άνω των 70 ετών
Shimbo, 2012	WHI	58.228	50-79	Visit-to-visit	5,4	Στις μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες η υψηλή BPV σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο AEE
Hashimoto, 2012	Μελέτη Ohasama	902	59	HBPM	13,1	Η αυξημένη BPV αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για ισχαιμικό AEE στους καπνιστές
Suchy-Dicey, 2013	CHS	3.852	72	Visit-to-visit	9,9	Η μακροπρόθεσμη BPV της ΣΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για θνησιμότητα και EM, αλλά όχι για AEE σε ασθενείς άνω των 67 ετών
Chowdhury, 2013	ANBP2	5.880	72	Visit-to-visit	4,1	Η αυξημένη BPV της ΣΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου (AEE, EM, KA) σε ασθενείς άνω των 67 ετών
McMullan, 2014	REENAL	2.739	30-70	Visit-to-visit	3,4	Η αυξημένη BPV της ΣΑΠ σχετίζεται με την εξέλιξη της νεφρικής νόσου και την θνησιμότητα σε ασθενείς με ΣΔ2, αλλά όχι με καρδιαγγειακά συμβάντα (συμπεριλαμβανομένου του AEE)
Vishram, 2015	LIFE	8.505	67	Visit-to-visit	4,8	Η αυξημένη BPV αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για το σύνθετο καταληκτικό σημείο και το AEE.
Muntner, 2015	ALLHAT	25.814	65-67	Visit-to-visit	2,8	Η υψηλή BPV της ΣΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για καρδιαγγειακή νόσο, AEE και ολική θνησιμότητα
Gosmanova, 2016	N/A	2.865.157	60	Visit-to-visit	8	Η υψηλή BPV της ΣΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για ολική θνησιμότητα, ΣΝ, AEE και ESRD
Ohkuma, 2017	ADVANCE-ON	9.114	66	Visit-to-visit	7,6	Η BPV της ΣΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αγγειακών επιπλοκών και θανάτου από όλες τις αιτίες σε ασθενείς με ΣΔ2, αλλά όχι για AEE

(συνέχεια.) Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών της ανασκόπησης

Πρώτος συγγραφέας, έτος δημοσίευσης	Μελέτη	Μέγεθος δείγματος	Μέση ηλικία (έτη)	Μέθοδος μέτρησης της BPV	Διάρκεια παρακολούθησης (έτη)	Συμπεράσματα
Dai, 2017	Kailuan Cohort Study	54.650	53	Visit-to-visit	3	H BPV αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για AEE, ιδίως για αιμορραγικά
Wu, 2017	Health ABC	1.877	70-79	Visit-to-visit	8,5	H BPV αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα στους ηλικιωμένους, αλλά όχι για AEE σε ασθενείς άνω των 70 ετών
Chang, 2017	SPRINT	7.879	67	Visit-to-visit	2,3	H αυξημένη OBPV συνδέεται με αυξημένη ολική θνησιμότητα, αλλά όχι καρδιαγγειακά συμβάντα
Men, 2017	CSPPT	20.702	60	Visit-to-visit	4,5	H υψηλή BPV αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για το πρώτο AEE
Mehlum, 2018	VALUE	13.803	67	Visit-to-visit	4,2	H BPV της ΣΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για καρδιαγγειακά συμβάντα (AEE, EM) και ολική θνησιμότητα
Ernst, 2020	ASPREE	16.475	>70	Visit-to-visit	2,6	H υψηλή BPV της ΣΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για καρδιαγγειακά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένου του ισχαιμικού AEE σε ασθενείς άνω των 70 ετών
Nuyujukian, 2021	ACCORD	9.856	63	Visit-to-visit	4,7	H υψηλή SBPV αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ΣΔ2, αλλά όχι για AEE
Heshmatollah, 2022	The Rotterdam Study	9.958	67,4	Visit-to-visit	10,1	H υψηλή BPV της ΣΑΠ συσχετίζεται με συνολικά, αιμορραγικά και μη καθορισμένα AEE, αλλά όχι για ισχαιμικά
Aniseti, 2023	NHANES	27.987	>18	Visit-to-visit	-	H BPV της ΣΑΠ εντός της ίδιας επίσκεψης δεν έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα AEE, τη ΣΝ και την ολική θνησιμότητα
Feng, 2024	N/A	11.496	59	Visit-to-visit	5,6	Ο χαμηλός TTR σε συνδυασμό με την υψηλή BPV αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για MACE και ολική θνησιμότητα

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology* 2021; 97(20 Suppl 2): S6-S16.
2. Feigin VL, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol* 2024; 23(10): 973-1003.
3. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies. *Circ Res* 2018; 122(2): 352-68.
4. Etehad D, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2016; 387: 957-67.
5. Zhong XL, et al. Role of Blood Pressure Management in Stroke Prevention: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of 93 Randomized Controlled Trials. *J Stroke* 2021; 23(1): 1-11.
6. Itoga NK, Tawfik DS, Montez-Rath ME, Chang TI. Contributions of Systolic and Diastolic Blood Pressures to Cardiovascular Outcomes in the ALLHAT Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2021; 78: 1671-8.
7. Zhou TL, et al. Blood pressure variability and microvascular dysfunction: the Maastricht Study. *Journal of Hypertension* 2020; 38: 1541-50.
8. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10(3): 143-55.
9. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17: 537.
10. Rosei EA, Chiarini G, Rizzoni D. How important is blood pressure variability? *Eur Heart J Suppl* 2020; 22: E1-E6.
11. Chadachan VM, Ye MT, Tay JC, Subramaniam K, Setia S. Understanding short-term blood-pressure-variability phenotypes: from concept to clinical practice. *Int J Gen Med* 2018; 11: 241-54.
12. Mena LJ, et al. How many measurements are needed to estimate blood pressure variability without loss of prognostic information? *Am J Hypertens* 2014; 27: 46-55.
13. Parati G, et al. Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application: a 2021 position paper by the Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2021; 39: 1742-67.
14. Parati G, et al. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management – a European Society of Hypertension position paper. *J Hypertens* 2023; 41: 527-44.
15. Chenniappan, M. Blood Pressure Variability: Assessment, Prognostic Significance and Management. *J Assoc Physicians India* 2015; 63: 47-53.
16. 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.
17. Schillaci G, et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension* 2012; 60: 369-77.
18. Madden JM, O'Flynn AM, Fitzgerald AP, Kearney PM. Correlation between short-term blood pressure variability and left-ventricular mass index: a meta-analysis. *Hypertens Res* 2016; 39: 171-7.
19. Nagai M, Hoshide S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *J Hypertens* 2008; 26: 1636-41.
20. Chokesuwattanaskul A, et al. Impact of Circadian Blood Pressure Pattern on Silent Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e016299.
21. Hansen TW, et al. Prognostic Value of Reading-to-Reading Blood Pressure Variability Over 24 Hours in 8938 Subjects From 11 Populations. *Hypertension* 2010; 55: 1049-57.
22. Anisetti B, Youssef H, Elkhair AM, Lin MP. Association between within-visit blood pressure variability, stroke, coronary heart disease, and cardiovascular mortality. *Neurol Neurochir Pol* 2023; 57: 423-9.
23. Stergiou GS, et al. Blood pressure variability assessed by home measurements: a systematic review. *Hypertens Res* 2014; 37: 565-72.
24. Liu Z, Zhao Y, Lu F, Zhang H, Diao Y. Day-by-day variability in self-measured blood pressure at home: effects on carotid artery atherosclerosis, brachial flow-mediated dilation, and endothelin-1 in normotensive and mild-moderate hypertensive individuals. *Blood Press Monit* 2013; 18: 316-25.
25. Hashimoto T, et al. Home Blood Pressure Level, Blood Pressure Variability, Smoking, and Stroke Risk in Japanese Men: The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 2012; 25: 883-91.
26. Okada H, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a novel risk factor for the development and progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 1908-12.
27. Okada R, Okada A, Okada T, Nanasato M, Wakai K. Visit-to-visit blood pressure variability is a marker of cardiac diastolic function and carotid atherosclerosis. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 188.
28. Tedla YG, Yano Y, Carnethon M, Greenland P. Association Between Long-Term Blood Pressure Variability and 10-Year Progression in Arterial Stiffness: The Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension* 2017; 69: 118-27.
29. Nagai, M., Hoshide, S., Ishikawa, J., Shimada, K. & Kario, K. Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for carotid artery measures in the elderly at high risk of cardiovascular disease. *J Am Soc Hypertens* 2011; 5: 184-92.
30. Rothwell PM, 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(5): 469-80.
31. Gupta A, et al. Legacy benefits of blood pressure treatment on cardiovascular events are primarily mediated by improved blood pressure variability: the ASCOT trial. *European Heart Journal* 2024; 45: 1159-69.

32. Muntner P, et al. Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure and Coronary Heart Disease, Stroke, Heart Failure, and Mortality: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2015; 163: 329-38.
33. Gosmanova EO, et al. Association of Systolic Blood Pressure Variability With Mortality, Coronary Heart Disease, Stroke, and Renal Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; 68: 1375-86.
34. Dai H, et al. Visit-to-visit Variability of Blood Pressure and Risk of Stroke: Results of the Kailuan Cohort Study. *Sci Rep* 2017; 7: 285.
35. Men X, et al. China Stroke Primary Prevention Trial: Visit-to-Visit Systolic Blood Pressure Variability Is an Independent Predictor of Primary Stroke in Hypertensive Patients. *JAMA* 2017; 6: e004350A.
36. Heshmatollah A, et al. Visit-to-visit blood pressure variability and the risk of stroke in the Netherlands: A population-based cohort study. *PLoS Med* 2022; 19: e1003942.
37. Vishram JKK, et al. Blood pressure variability predicts cardiovascular events independently of traditional cardiovascular risk factors and target organ damage: a LIFE substudy. *Journal of Hypertension* 2015; 33: 2422-30.
38. Mehlum MH, et al. Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with hypertension and different baseline risks. *European Heart Journal* 2018; 39: 2243-51.
39. Feng Z, et al. Combined effect of time in target range and variability of systolic blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with hypertension: A prospective cohort study. *J of Clinical Hypertension* 2024; 26: 714-23.
40. Chang TI, et al. Visit-to-Visit Office Blood Pressure Variability and Cardiovascular Outcomes in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension* 2017; 70: 751-8.
41. McMullan CJ, et al. Visit-to-Visit Variability in Blood Pressure and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Nephropathy: A Post Hoc Analysis From the RENAAL Study and the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *American Journal of Kidney Diseases* 2014; 64: 714-22.
42. Ohkuma T, et al. Prognostic Value of Variability in Systolic Blood Pressure Related to Vascular Events and Premature Death in Type 2 Diabetes Mellitus: The ADVANCE-ON Study. *Hypertension* 2017; 70: 461-8.
43. Nuyujukian DS, Zhou JJ, Koska J, Reaven PD. Refining determinants of associations of visit-to-visit blood pressure variability with cardiovascular risk: results from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial. *Journal of Hypertension* 2021; 39: 2173-82.
44. Shimbo D, et al. Association Between Annual Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Stroke in Postmenopausal Women: Data From the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2012; 60: 625-30.
45. Chowdhury EK, et al. Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients. *Journal of Hypertension* 2014; 32: 525-33.
46. Ernst ME, et al. Long-Term Blood Pressure Variability and Risk of Cardiovascular Disease Events Among Community-Dwelling Elderly. *Hypertension* 2020; 76: 194-52.
47. Poortvliet RKE, et al. Blood Pressure Variability and Cardiovascular Risk in the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *PLoS ONE* 2012; 7: e52438.
48. Suchy-Dacey AM, et al. Blood Pressure Variability and the Risk of All-Cause Mortality, Incident Myocardial Infarction, and Incident Stroke in the Cardiovascular Health Study. *American Journal of Hypertension* 2013; 26: 1210-7.
49. Wu C, et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Mortality and Cardiovascular Outcomes Among Older Adults: The Health, Aging, and Body Composition Study. *AJHYPE* 2017; 30: 151-8.
50. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *Journal of Hypertension* 2015; 33: 1321-41.