

ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΗ. ΠΛΗΘΩΡΑ ΠΡΟΣΔΟΚΙΩΝ, ΑΛΛΑ ΠΡΟΣ ΤΟ ΠΑΡΟΝ ΑΝΤΙΦΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΣΙΟΥΦΗΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
Πρόεδρος της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας

Υπάρχουν αδιάσειστα στοιχεία που υποστηρίζουν τη σχέση μεταξύ της αυξημένης αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων και θνησιμότητας.¹ Σύμφωνα με τις τρέχουσες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες του 2013, οι μετρήσεις ΑΠ ιατρείου εξακολουθούν να αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για τη διάγνωση και θεραπεία της υπέρτασης λόγω των τεκμηριωμένων δεδομένων από προοπτικές, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες. Οι πρόσφατες Αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες υπογραμμίζουν τον υποχρεωτικό ρόλο των μετρήσεων της ΑΠ εκτός ιατρείου, της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ (ABPM) ή της παρακολούθησης της ΑΠ στο σπίτι (HBPM), καθώς τέτοιου είδους μετρήσεις εκφράζουν πληρέστερα και ακριβέστερα το πραγματικό αιμοδυναμικό φορτίο που επιβαρύνει το καρδιαγγειακό σύστημα.² Ωστόσο, πληθώρα στοιχείων από σειρά μελετών υπογραμμίζουν ότι εκτός από τη μέση τιμή ΑΠ, που υπολογίζεται με οποιαδήποτε από τις προαναφερθείσες μεθόδους, και οι μεταβολές στις μετρήσεις της ΑΠ εντός μιας προκαθορισμένης χρονικής περιόδου (η λεγόμενη διακύμανση της ΑΠ) συμβάλλουν στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.³ Πράγματι, οι τιμές της ΑΠ παρουσιάζουν σημαντικές διακυμάνσεις σε 24 ώρες καθώς και σε μεγαλύτερες χρονικές περιόδους (από ημέρες ως έτη). Παρόλο που αυτές οι διακυμάνσεις αποτελούν φυσιολογικό φαινόμενο και αναπόσπαστο κομμάτι της ανθρώπινης ομοιόστασης, όταν είναι ιδιαίτερα αυξημένες, ενδέχεται επίσης να καταδεικνύουν διαταραχές των καρδιαγγειακών ρυθμιστικών μηχανισμών.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερβολική διακύμανση της ΑΠ συνδέεται με υψηλό κίνδυνο

βλάβης οργάνου-στόχου καθώς και κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια και θνησιμότητα. Επιπρόσθετα, είναι ενδιαφέρον ότι η προγνωστική της αξία είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και ιδιαίτερα σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου.⁴ Οι αρχικές μελέτες χρησιμοποίησαν συμβατικούς δείκτες όπως την τυπική απόκλιση (SD) και τον συντελεστή μεταβλητότητας (coefficient of variation), οι οποίοι εξαρτώνται από τις τιμές της μέσης ΑΠ καθώς και από τις διακυμάνσεις ημερας-νύχτας. Για να ξεπεραστούν αυτοί οι περιορισμοί, προτάθηκαν πιο περίπλοκες παράμετροι, όπως η σταθμισμένη τυπική απόκλιση (weighted SD), η υπολειπόμενη μεταβλητότητα της ΑΠ (residual BPV), η μέση πραγματική μεταβλητότητα (ARV) και η μεταβλητότητα που είναι ανεξάρτητη από τη μέση ΑΠ. Αυτές οι νέες παράμετροι αποδείχθηκε ότι είναι καλύτερα συσχετιζόμενες με τη διακύμανση της ΑΠ καθώς και ότι είναι καλύτεροι προγνωστικοί παράγοντες για τα καρδιαγγειακά αποτελέσματα.⁵ Πρόσφατα, το ποσοστό του χρόνου εντός του θεραπευτικού εύρους (time in therapeutic range, TTR) που εκφράζει το ποσοστό των μετρήσεων της ΑΠ εντός ενός συγκεκριμένου θεραπευτικού πλαισίου που καταγράφονται σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα εισήχθη ως ένα ακόμη δείκτης καρδιαγγειακής πρόγνωσης. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να επισημάνουμε ποιος από τους παραπάνω δείκτες διακύμανσης ΑΠ είναι ο καλύτερος για την εκτίμηση καρδιαγγειακών κινδύνων και εάν η μείωση της διακύμανσης της ΑΠ με αντιυπερτασική θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε καρδιαγγειακή πρόληψη.

Η βραχυπρόθεσμη διακύμανση της ΑΠ αντικατοπτρίζει τις διακυμάνσεις της ΑΠ μέσα σε 24 ώρες (ανά παλμό, λεπτό, ώρα και από την ημέρα

στη νύχτα). Αν και αυτό το είδος διακύμανσης ΑΠ μπορεί να μετρηθεί με ενδο-αρτηριακή καταγραφή των καρδιακών παλμών (intra-arterial beat to beat readings), προτιμάται η χρήση της μη επεμβατικής περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ (ABPM) για λόγους ευκολίας. Η βραχυπρόθεσμη διακύμανση της ΑΠ επηρεάζεται από πολλαπλούς ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες, όπως η ισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, τα αγγειακά αντανακλαστικά, η σωματική δραστηριότητα, ο ύπνος, καθώς και από περιβαλλοντικά, συμπεριφορικά και συναισθηματικά ερεθίσματα.³ Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερβολική βραχυπρόθεσμη διακύμανση της ΑΠ συσχετίζεται με αυξημένο επιπολασμό και εξέλιξη της φθοράς στα καρδιαγγειακά και νεφρικά όργανα.^{3,6} Οι κίρκαδικές διακυμάνσεις των τιμών της ΑΠ θεωρούνται επίσης μια μορφή βραχυπρόθεσμης διακύμανσης της ΑΠ. Αντίστοιχα, η μη φυσιολογική πτώση ή η αύξηση της νυκτερινής ΑΠ έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και θνησιμότητας.⁷ Τα δεδομένα για την επίδραση των διαφόρων ειδών αντιυπερτασικής θεραπείας στη βραχυπρόθεσμη διακύμανση της ΑΠ δεν είναι ομοιογενή. Η μελέτη X-CELLENT μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 497 υπερτασικούς ασθενείς έδειξε μεγαλύτερη μείωση στην 24ωρη, ημερήσια και νυκτερινή συστολική διακύμανση της ΑΠ με ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (CCBs) σε σύγκριση με ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARBs), διουρητικά ή εικονικό φάρμακο.⁸ Τα διουρητικά μείωσαν την 24ωρη και την ημερήσια συστολική διακύμανση της ΑΠ. Αξίζει να αναφερθεί ότι μια μη τυχαίοποιημένη μελέτη σε 2.780 υπερτασικούς ασθενείς έδειξε ότι οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (CCBs) και τα διουρητικά, μόνα ή σε συνδυασμό με άλλη αντιυπερτασική θεραπεία, μείωσαν σημαντικά την συστολική διακύμανση της ΑΠ.⁹ Ο συνδυασμός των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου (CCBs) μακράς δράσης με διουρητικά ή οι μακράς δράσης ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARBs) είχαν ως αποτέλεσμα χαμηλότερη 24ωρη διακύμανση της ΑΠ σε σύγκριση με τις μονοθεραπείες ή τους συνδυασμούς φαρμάκων βραχείας δράσης. Συνολικά, οι θεραπείες που βασίζονται σε ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (CCBs) φαίνεται να μειώνουν αποτελεσματικότερα

τη βραχυπρόθεσμη διακύμανση της ΑΠ.

Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί ότι η επίδραση της διακαθητηριακής νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης (RDN), στη βραχυπρόθεσμη διακύμανση της ΑΠ στην ανθεκτική υπέρταση παραμένει ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που περιελάμβανε τόσο τυχαίοποιημένες όσο και μη τυχαίοποιημένες μελέτες έδειξε ότι η απονεύρωση του νεφρού σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση είχε ωφέλιμη επίδραση στη βραχυπρόθεσμη διακύμανση της ΑΠ,

Η υπερβολική διακύμανση της ΑΠ συνδέεται με υψηλό κίνδυνο βλάβης οργάνου-στόχου καθώς και κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια και θνησιμότητα. Επιπρόσθετα, η προγνωστική της αξία είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και ιδιαίτερα σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου

κυρίως λόγω της μείωσης της τυπικής απόκλισης (SD) της συστολικής ΑΠ σε διάστημα 24 ωρών καθώς και της τυπικής απόκλισης (SD) τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής ημερήσιας ΑΠ.¹⁰ Ωστόσο, οι δύο τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (SYMPPLICITY HTN-3 και DENERVHTA), που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση δεν έδειξαν σημαντική αλλαγή στη διακύμανση της ΑΠ.¹¹ Ομοίως, στη πρόσφατη μελέτη SPYRAL HTN-OFF MED¹² μόνο η ανάλυση των ωριαίων μοτίβων των μεταβολών της ΑΠ (hourly patterns of BP changes) έδειξε ημερήσιες διαφορές με μέγιστη επίδραση αργά το απόγευμα και τις πρώτες πρωινές ώρες. Τέλος, μελέτες ανέφεραν ότι η διακύμανση της ΑΠ θα μπορούσε να προβλέψει την ανταπόκριση της ΑΠ στην απονεύρωση του νεφρού.¹³ Συνολικά χρειάζονται επιπρόσθετες τυχαίοποιημένες εικονικά ελεγχόμενες μελέτες για την περαιτέρω αξιολόγηση της επίδρασης της απονεύρωσης του νεφρού στη διακύμανση της ΑΠ καθώς και του

ρόλου της διακύμανσης της ΑΠ ως προγνωστικού δείκτη της αποτελεσματικότητας της απονεύρωσης του νεφρού.

Η μεσοπρόθεσμη διακύμανση της ΑΠ (mid-term BPV) αντικατοπτρίζει τις διακυμάνσεις της ΑΠ σε διαδοχικές ημέρες. Οι περισσότερες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει την παρακολούθηση της ΑΠ στο σπίτι (HBPM), αλλά και ΑΠ ιατρείου και λιγότερο συχνά τη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ (ABPM), λόγω πρακτικών λόγων. Υπάρχει ετερογένεια στη μεθοδολογική προσέγγιση μεταξύ των μελετών (π.χ. διαφορετικός αριθμός και χρόνος καταγραφών ΑΠ). Οι διακυμάνσεις της ΑΠ μέρα με τη μέρα, επηρεάζονται επίσης από την ηλικία, την αρτηριακή ενδοτικότητα καθώς και από παράγοντες σχετιζόμενους με τη θεραπεία, όπως η ακανόνιστη δοσολογία, και η ανεπαρκής εκπαίδευση ασθενών σχετικά με την μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι. Από την άλλη πλευρά, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι αυτό το είδος διακύμανσης της ΑΠ έχει μεγάλη σημασία ως δείκτης πρόβλεψης των καρδιαγγειακών συμβάντων και της θνησιμότητας.¹⁴ Μελέτες που εκτιμούν την επίδραση της αντιυπερτασικής θεραπείας στη μεσοπρόθεσμη διακύμανση της ΑΠ (mid-term BPV) παρέχουν αντιφατικά στοιχεία. Ωστόσο, μια τυχαίοποιημένη μελέτη 207 υπερτασικών ασθενών έδειξε ότι ένας συνδυασμός ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου/ανταγωνιστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (CCB/ARB) μείωσε τη διακύμανση της ΑΠ στο σπίτι αποτελεσματικότερα από έναν συνδυασμό ανταγωνιστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης/θειαζιδής (ARB/Thiazide).¹⁵

Η μακροπρόθεσμη διακύμανση της ΑΠ αποκαλύπτει διακυμάνσεις της ΑΠ σε μεγαλύτερες χρονικές περιόδους (εβδομάδες, μήνες ή και χρόνια) σε σχέση με τη βραχυπρόθεσμη και μεσοπρόθεσμη διακύμανση της ΑΠ. Η πλειοψηφία των μελετών έχει χρησιμοποιήσει ΑΠ ιατρείου, που μετριέται σε κάθε επίσκεψη ασθενούς, για την εκτίμηση της διακύμανσης της ΑΠ ανά επίσκεψη (VVV), η οποία έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας καλύτερος προγνωστικός παράγοντας βλάβης οργάνων-στόχων και ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επεισοδίων στην υπέρταση από ότι η βραχυπρόθεσμη διακύμανση της ΑΠ.¹⁶⁻¹⁸ Ωστόσο, αυτές οι μελέτες παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια λόγω μεθοδολογικών αποκλίσεων σχετικά με την αξιολόγηση της διακύμανσης της ΑΠ (π.χ. διαφορετικό διάστημα μεταξύ επισκέψεων, αριθμός μετρήσεων ή διάρκεια παρακολούθησης).

Επιπλέον, η παρουσία υπέρτασης λευκής μπλούζας μπορεί να συγχέει την εκτίμηση της διακύμανσης της ΑΠ ανά επίσκεψη (VVV). Είναι σημαντικό ότι μια πρόσφατη μελέτη ανέφερε ότι το ποσοστό του χρόνου εντός του θεραπευτικού εύρους (TTR) συσχετίστηκε αντίστροφα με τη θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία σε υπερτασικούς ασθενείς.¹⁹ Η μη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, η ηλικία του ασθενούς και οι εποχιακές αλλαγές επηρεάζουν τη μακροπρόθεσμη μέτρηση της διακύμανσης της ΑΠ. Αν και τα στοιχεία σχετικά με την επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής στη μακροπρόθεσμη διακύμανση της ΑΠ είναι περιορισμένα, μια σειρά μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία που βασίζεται σε ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (CCBs) προκαλεί μεγαλύτερη μείωση της διακύμανσης της ΑΠ σε σύγκριση με άλλες θεραπείες.^{15-18, 20}

Εν κατακλείδι, είναι προφανές ότι πρέπει να αντιμετωπιστούν ορισμένα σοβαρά ζητήματα, ώστε να μετατραπεί η διακύμανση της ΑΠ σε αξιόπιστο εργαλείο για την πρόβλεψη και την πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου, πέραν των μέσων τιμών της ΑΠ. Αυτά τα ζητήματα περιλαμβάνουν την τυποποίηση των μεθόδων μέτρησης της διακύμανσης της ΑΠ, τον καθορισμό των ορίων της διακύμανσης της ΑΠ που υποδεικνύουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και τις τιμές στόχου διακύμανσης της ΑΠ που πρέπει να επιτευχθούν με τη θεραπεία και, τέλος, κατά πόσο οι προκαλούμενες από τη θεραπεία μειώσεις σε συγκεκριμένα συστατικά της διακύμανσης της ΑΠ μπορούν να βελτιώσουν την καρδιαγγειακή πρόγνωση ανεξάρτητα από τη μέση μείωση της ΑΠ.⁵ Συνεπώς, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να καλυφθούν αυτά τα κενά γνώσης προκειμένου να αξιοποιηθεί αποτελεσματικά η διακύμανση της ΑΠ μαζί με τη μέση τιμή ΑΠ στη ορθολογικότερη διαχείριση της υπέρτασης.

Λέξεις Κλειδιά:

Υπέρταση, Διακύμανση της αρτηριακής πίεσης.

Συντομογραφίες:

ΑΠ: Αρτηριακή πίεση, ABPM: Περιπατητική καταγραφή της ΑΠ, HBPM: Παρακολούθηση της ΑΠ στο σπίτι.

Σύγκρουση συμφερόντων:

Καμία.

Βιβλιογραφία

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, 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 Jul;31(7):1281-357.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2017 Nov 13. pii: HYP.000000000000065.
- Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, et al. Blood Pressure Variability: Assessment, Predictive Value, and Potential as a Therapeutic Target. *CurrHypertensRep*. 2015 Apr;17(4):537.
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):895-905.
- Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, et al. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens*. 2016 Sep;34(9):1665-77.
- Hansen TW, Thijs L, Li Y, et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension*. 2010 Apr;55(4):1049-57.
- Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension*. 2006. Feb;47(2):149-54.
- Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, et al. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension*. 2011;58(2):155-60.
- Levi-Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive drug classes have different effects on short-term blood pressure variability in essential hypertension. *Hypertens Res: Off J Jpn Soc Hypertens*. 2014;37(6):585-90.
- Vogiatzakis N, Tsioufis C, Georgiopoulos G, et al. Effect of renal sympathetic denervation on short-term blood pressure variability in resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2017;35:1750-1757.
- Gosse P, Cremer A, Pereira H, 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 Mar;69(3):494-500.
- Kario et al. SPYRAL HTN-OFF MED 24hr BP (in preparation).
- Persu A, Gordin D, Jacobs L, et al. Blood pressure response to renal denervation is correlated with baseline blood pressure variability: a patient-level meta-analysis. *JHypertens*. 2017 Oct 16. doi: 10.1097/HJH.0000000000001582. [Epub ahead of print]
- Matsui Y, Ishikawa J, Eguchi K, et al. Maximum value of home blood pressure: a novel indicator of target organ damage in hypertension. *Hypertension*. 2011. Jun;57(6):1087-93.
- Matsui Y, O'Rourke MF, Hoshida S, et al. 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. Jun;59(6):1132-8.
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*. 2010. May;9(5):469-80.
- Gosmanova EO, Mikkelsen MK, Molnar MZ, et al. Association of Systolic Blood Pressure Variability With Mortality, Coronary Heart Disease, Stroke, and Renal Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016. Sep 27;68(13):1375-1386.
- Oishi E, Ohara T, Sakata S, et al. Day-to-Day Blood Pressure Variability and Risk of Dementia in a General Japanese Elderly Population: The Hisayama Study. *Circulation*. 2017. Aug 8;136(6):516-525.
- Doumas M, Tsioufis C, Fletcher R, et al. Time in Therapeutic Range, as a Determinant of All-Cause Mortality in Patients With Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 3;6(11). pii: e007131.
- 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 May;8(5):340-9.