

A vérnyomás változékonysága és klinikai jelentősége

KÉKES EDE, VÁLYI PÉTER

BLOOD PRESSURE VARIABILITY AND ITS CLINICAL IMPORTANCE

A vérnyomás 24 órán belüli és hosszabb távú (hetek, hónapok, évek), valamint szezonális, regionális változása, fluktuációja régóta ismert a normotoniás és a hypertoniás betegekben egyaránt. Köztudott és ismert az is, hogy súlyosabb fokozatú hypertoniásokban és idősebbeknél nagyobb mértékű a vérnyomás változékonysága. Az utóbbi évtizedben, illetve napjainkban a vérnyomás változékonysága, variabilitása új megvilágításba került számos, a fluktuációt befolyásoló oki tényező és következmény részletes elemzésével. Előtérbe került a vérnyomásvariabilitás valódi diagnosztikai, prognosztikai értéke és szerepe az antihipertenzív kezelés sikerének megítélésében is. Közleményünkben összefoglaljuk a vérnyomásvariabilitás fiziológiai és patofiziológiai alapjait, az új szemléletet nyújtó allosztázis fontosságát is beleértve. Áttekintjük a vérnyomás-változékonyság mérési módszereit, és a kapott eredmények megfelelő értékelésének jelentőségét. Elemizzük a nem adaptív mértékű vérnyomás-variabilitás fontosságát a tünetmentes állapotok, a manifest betegségek kialakulásában, a prognózis meghatározásában, és a kezelés követésében. Saját tapasztalatainkat is felhasználva, a vérnyomás-fluktuáció vizsgálatának jövőbeli lehetőségeit is bemutatjuk.

The 24-hour and longer-term (weeks, months, years) as well as seasonal, regional variations and fluctuations of blood pressure have been known for long time in both normotensive and hypertensive patients. It is also well known and established that blood pressure variability is greater in patients with more severe hypertension and in the elderly population. In the last decade and actually, the variability of blood pressure has come into new light by meticulous analysis of numerous causal factors and consequences influencing its fluctuation. The real diagnostic and prognostic value of blood pressure variability and its role in the assessment of successful antihypertensive treatment have also been favoured. In our review, we summarise the physiological and pathophysiological principles of blood pressure variability, including also the significant importance of allostasis in the new approach. We overview the methods of measuring the blood pressure variability and its real importance related to the results obtained. We analyse the importance of non-adaptive levels of blood pressure variability in asymptomatic cases and apparent conditions, further in diagnostic projections and monitoring the treatment. Based on our own experience, we also present the future options of exploring the fluctuating blood pressure.

hypertonia, vérnyomás-variabilitás, prognózis, gyógyszeres kezelés, ambuláns vérnyomás-monitorozás, otthoni vérnyomásmérés, rendelői vérnyomásmérés

hypertension, blood pressure variability, prognosis, drug treatment, out-patients' blood pressure monitoring, at-home blood pressure measurement, office based blood pressure measurement

prof. dr. KÉKES Ede (levelező szerző/correspondent): Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Kardiológiai Tanszék/University of Pécs, Clinical Center, Department of Cardiology; H-7624 Pécs, Ifjúság út 13. E-mail: kekesede@gmail.com
dr. VÁLYI Péter: Érgondnok Rendelőház, Sopron; VALYTERAPIA Egészségügyi és Szolgáltató Bt., Győr

Érkezett: 2022. február 26. Elfogadva: 2022. április 6.

<https://doi.org/10.33616/lam.32.014>

Az artériás nyomás olyan folyamatos változó, amelyet fiziológiai szempontból az emberi keringést szabályozó hemodinamikai tényezők, baro- és kemoreceptorok, cardiopulmonalis reflexek, neuralis, humorális, magatartási és környezeti tényezők összetett kölcsönhatásából eredő határozott nyomásoscillációk jellemeznek. Mivel a nyomásingadozások

sok homeosztatiszikus válaszként lépnek fel, így fiziológias körülmények között, és normotenzív egyéneknél is észlelhetők. Ugyanakkor a hypertoniás betegekben, különösen idősebb korban, a hullámzások nagyobb amplitúdóval észlelhetők. Ezt a jelenséget vérnyomás-variabilitásnak (blood pressure variability, BPV) nevezték el (1–3).

A vérnyomás-variabilitás jellemzői, mérésének a lehetősége

Mancia és munkatársai már 1983-ban felfigyeltek arra, hogy a hipertóniás betegekben, a vérnyomás emelkedésével párhuzamosan, egyre nagyobb a mért vérnyomásértékek időszakonként meghatározott átlagának a szórása (standard deviáció, SD) és variációs koefficiense (VC) a normotóniás egyénekben észlelt értékekkel összehasonlítva (a fogalmakat később részletezzük). A 24 órás vérnyomás-monitorozás (arterial blood pressure monitoring, ABPM) eredményei alapján bizonyossá vált, hogy a különbségek éjjel is jelentkeznek, de szignifikánsan alacsonyabb értékekkel (4). Ezt követően számos közlemény, illetve munkacsoport számolt be a BPV különböző típusairól és a mérési módszerekről (2, 3, 5–7). Hazánkban *Kékes* (8–12), valamint *Nagy* (13) jelentetett meg összefoglaló tanulmányt, számolt be a BPV jelentőségéről és a klinikai alkalmazás lehetőségeiről.

A BPV az átlagos vérnyomással párhuzamosan növekszik, és mint független tényező szerepet játszik a szervi károsodások megjelenésében, sőt annak súlyosságában is (14). Ugyanakkor, a BPV komplex jelenség, amelynek több formája, típusa ismert, attól függően, hogy milyen időtávon (rövid vagy hosszú időszakokban) vizsgáljuk a vérnyomás fluktuációját a különböző mérőeszközök és statisztikai módszerek segítségével. A mérési módszereket, a BPV típusait, az ismert indexeket az 1. táblázatban mutatjuk be.

Az igen rövid időtartamú vérnyomás-fluktuáció – ütésről ütésre (beat-to-beat) vérnyomás-variabilitás (bbBPV) – esetében az egyes szív ciklusokhoz vagy időtartamhoz kötött pillanatnyi vérnyomásértékek változását rögzítik, amellyel a gyors időtartamú cardiovascularis (CV) adaptációért felelős autonóm idegrendszer normális működését lehet ellenőrizni. Ezek jellemzésére mélylélegzés-tesztet, Valsalva-manővert, kézizomfeszítés-tesztet és egyéb megoldásokat alkalmaznak, laboratóriumi vagy ambuláns körülmények között. A mérések pletizmográfias rendszer segítségével történnek, és Fourier-analízissel spektrumelemzést végeznek 3 frekvencia [alacsony frekvencia (low frequency, LF), igen alacsony frekvencia (very low frequency, VLF), magas frekvencia (high frequency, HF)] tartományban (15–17).

A rövid távú vérnyomás-változékonyság (rtBPV) a nem invazív 24 órás (esetleg 48 órás) ambuláns vérnyomás-monitorozással (ABPM), 15–30 percenként végzett méréssel észlelhető. A vérnyomás adatok alapján a rtBPV-t lehet meg-

RÖVIDÍTÉSEK

ABPM:	ambuláns vérnyomás-monitorozás (ambulatory blood pressure monitoring)
ARV:	átlagos valós variabilitás (average real variability)
BP:	vérnyomás (blood pressure)
BPV:	vérnyomás-variabilitás (blood pressure variability)
bbBPV:	ütésről ütésre jelentkező vérnyomás-variabilitás (beat-to-beat)
CCB:	kalciumcsatorna-gátló
CAB:	coronariaartéria-betegség
CV:	cardiovascularis
DBP:	diasztolés vérnyomás (diastolic blood pressure)
ESH:	Európai Hypertonia Társaság (European Society of Hypertension)
HBPM:	otthoni vérnyomásmérés (home blood pressure monitoring)
IMT:	intima-media vastagság (intima media thickness)
KVB:	krónikus vesebetegség
MAP:	artériás középnyomás (mean arterial pressure)
nnBPV:	napról napra típusú vérnyomás-variabilitás
OBPM:	rendelői vérnyomásmérés (office blood pressure measurement)
PP:	pulzusnyomás (pulse pressure)
PWV:	pulzushullám-terjedési sebesség (pulse wave velocity)
rtBPV:	rövid távú vérnyomás-variabilitás
SBP:	szisztolés vérnyomás (systolic blood pressure)
SD:	standard deviáció
VC:	variációs koefficiens
VIM:	az átlagtól független variabilitás (variability independent of mean)
wSD:	súlyozott 24 órás szórás (weighted standard deviation)

becsülni a reggeli vagy az esti, vagy a 24 órás szisztolés és/vagy diasztolés vérnyomás szórásával (SD), valamint a megfelelő variációs együtthatóval (variációs koefficiens, VC). A VC számítása: $24 \text{ órás átlag SD} / 24 \text{ órás átlag} \times 100$, az ABPM adataiból számolva. Az utóbbi megbízhatóbb adatokat eredményez az értékek átlaga és a vérnyomás variabilitása között megfigyelt közvetlen arányosság részleges korrigálásával. Használják az artériás középnyomást (mean arterial pressure, MAP) is, amelynek számítása: $\text{artériás középnyomás} = \text{diasztolés vérnyomás} + [(\text{szisztolés vérnyomás} - \text{diasztolés vérnyomás})/3]$, azaz $\text{diasztolés vérnyomás} + (\text{pulzusnyomás}/3)$. A nyomásértékek szórását és variációs együttható-

1. táblázat. A vérnyomás-variabilitás mérésének indikációi, típusai, az egyes típusoknál preferált mérési indexek, valamint ezek célértékei

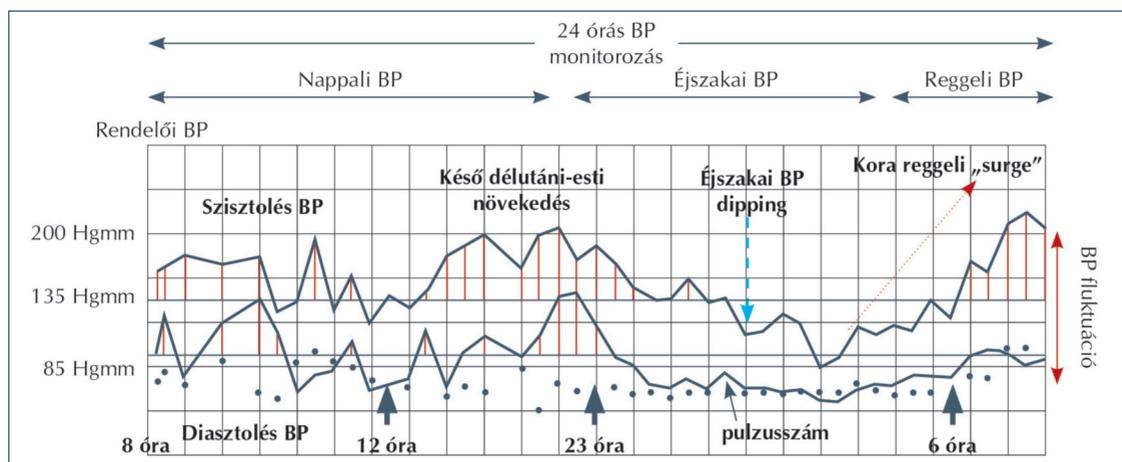
Klinikai használat	OBPM	HBPM	ABPM
Módszer	vizitről vizitre	napról napra	napi BP-fluktuáció
HT diagnózis felállítása	hasznos	igen hasznos	igen hasznos, szükséges
BPV-indikáció	diagnózis felállítása, terápiás siker valódisága	célérték elérésének igazolása, dóziszváltoztatás ellenőrzése	napi vérnyomás-fluktuáció mérése, reggeli BP-emelkedés, fehérvérsejt-HT igazolása, OsHypoT igazolása
BPV-célérték	SBP SD < 12–14 Hgmm, VC < 8–10%, ARV: < 13–15 Hgmm, VIM < 11–13 E	SBP SD < 12–14 Hgmm, VC < 8–10%, ARV: < 13–15 Hgmm, VIM < 11–13 E	24 h SBP SD < 12 Hgmm, VC < 12%, ARV < 11 Hgmm, VIM < 12 E, DI 10–20%
Javasolt módszer	SD, VC, ARV, VIM, intra- vagy interindividuális BPV-mérés	napi átlag BP SD, összes mérés SD-je vagy eBP SD-je vagy VC, ARV, VIM	24h SBP, SD, VC, ARV, VIM, DI

OBPM: rendelői vérnyommérés, HBPM: otthoni vérnyomás-ellenőrzés, ABPM: vérnyomás-monitorozás, HT: hipertónia, BP: vérnyomás, SBP: szisztolés vérnyomás, OsHypoT: ortostatikus hypotónia, BPV: vérnyomás-variabilitás, SD: standard deviáció, VC: variációs koefficiens, ARV: átlagos reális variabilitás, VIM: átlagtól független variabilitás

ját azonban a napi stresszhatások és a nappali-éjszakai nyomáskülönbségek is befolyásolják. Ezért más mutatókat, indexeket is javasoltak a változékonyság rövid távú értékelésére. Ilyen például az átlagos reális variabilitás (ARV), mely az egymást követő vérnyommérések abszolút változásainak az átlagát számítja, vagy a súlyozott 24 órás BP-szórás (wSD), amely szelektíven figyelmen kívül hagyja az éjszakai dipping hozzájárulását, és a nappali és éjszakai nyomás átlagát méri (2, 3, 18–20). Mindezekon túl, a klinikai gyakorlatban széles körben alkalmazott ABPM-görbetípusok (dipper, nondipper, extrém dipper, inverz dipper) ugyancsak utalnak a vérnyomás-variabilitásra, mint ahogy a görbetartomány (maximum-minimum BP), a maximális BP-érték,

az éjjeli esés mértéke, valamint a kora reggeli vérnyomás-emelkedés (morning surge) is (21, 22). A napi jellemző vérnyomáskilengéseket az 1. ábrán mutatjuk be.

Közepes időtartamú (napról napra történő vérnyomás-variabilitás, nnBPV) elemzést készíthetünk úgy, hogy egymást követő napokon ambuláns vérnyomás-monitorozást végzünk. A klinikai gyakorlatban ez azonban kivitelezhetetlen. Ezért terjedt el a napról napra (day-to-day) mérési módszer, amely otthoni vérnyommérésekkel (home blood pressure monitoring, HBPM) végezhető (24). Előnye a könnyű alkalmazás a mindennapi gyakorlatban, a vérnyomás naplózásával kiegészítve, másrészt ma már a HBPM menetrendje is pontosan rögzített. A European Society



1. ábra. A 24 órás ABPM-görbe a szisztolés és diasztolés vérnyomás emelkedésekkel és esésekkel. A nappali, késő délutáni, esti és a kora reggeli lassúbb vagy gyorsabb emelkedés és az éjjeli esés (leggyakrabban) vagy éppen emelkedés (éjjeli inverz dipping) csaknem mindig megfigyelhető. Saját ábraanyag (23)

of Hypertension (ESH) előírása szerint (25) hét egymást követő napon reggel (9 óra előtt) és este (18 óra után) két-két mérés végzendő 1 perces szünettel (összesen legalább 12 mérés). A mérést gyógyszerbevétel és étkezés előtt kell időzíteni. A számításnál az első napi értékeket figyelmen kívül hagyjuk, a többi napok méréseit átlagoljuk, és így kapjuk meg a heti átlagot. Az átlag szórása (SD) és a variációs koefficiens a BPV leggyakrabban használt indexei. Alkalmazzák még a VIM-et (variation independent of mean) is. Ez a szórás olyan transzformációja, amely nem függ az átlagtól (26). A HBPM segítségével mért nnBPV elterjedt és könnyen mérhető, hiszen a vérnyomásnaplózás adataival párhuzamosan elemezve egyszerűen kiszámítható (11, 18, 27).

A hosszú időtartamú, vizitről vizitre történő BPV mérés (vvBPV) alatt az egymást követő alkalommal mért vérnyomásértékek átlagának az értékelését értjük, és az előzőekben jelzett indexeket (SD, VC, ARV, VIM) használhatjuk. A legnagyobb vita a vizitről vizitre mérés értékelése körül alakult ki. Kétségtelen, hogy az egyes rendelői mérések számos gondot jelentenek (fehérköpeny-reakció, stresszhatás, mérési hiba, értékelés pontossága) még akkor is, ha a vérnyomás-mérés az irányelveknek megfelelően történik. Elsőként *Rothwell* vizsgálta más szemszögből a kérdést (6). Átnézte a nemzetközi szempontból igen jelentős, az antihipertenzív kezelést elemző vizsgálatokat [VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation), ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study)], és elemezte az ezekben alkalmazott különböző gyógyszerek hosszú időtartamú hatását (hónapok, évek), majd összehasonlította a rendelői mérések eredményeit olyan módon, hogy az átlagos értékek mellett az SD-t, illetve VC-t is kiszámította. Az elemzés szerint a vérnyomás fluktuációjának nagysága sokkal jobban kifejezte az adott kezelés kedvező hatásait és sikerességét a CV események megjelenése szempontjából, mint az elért átlagos célvérnyomásérték (6). Továbbgondolva a kezelések értékét, alá kell húzni, hogy a nagy vizsgálatokban és az irányelvekben az indító vérnyomás vagy a célvérnyomás is a vizitről vizitre módszerrel meghatározott átlagértékekből adódott. Ha hónapokra, évekre lebontva nézzük az átlagos szisztolés vérnyomást (systolic blood pressure, SBP) és diasztolés vérnyomást (diastolic blood pressure, DBP), a vérnyomás-fluktuáció változásából sokkal jobban tudjuk értékelni az adott szer vagy gyógyszer-kombináció hatását.

Az allosztázis szemléletének jelentősége a vérnyomás-szabályozás és a vérnyomás-variabilitás megítélésében

A magas vérnyomás, főleg annak elsődleges formája (hypertoniabetegség) patofiziológiájában, klinikai szemléletében és kezelésében még ma is túlnyomóan a homeosztázison alapuló megközelítés uralkodik. A kezelésről történő döntéskor jelenleg arra törekszünk, hogy a nyugalmi vérnyomást olyan tartományba „vigyük vissza”, amely már nem fenyeget kedvezőtlen hatásokkal. Nem ismerünk azonban olyan fiziológiás szabályozó mechanizmusokat, amelyek a vérnyomást a homeosztázisra, a belső egyensúly fenntartására jellemző „határok között”, visszacsatolásokat igénybe véve, szűk tartományban tartanák, mintegy védenék a szervezetet a „túlzott mértékű vérnyomás-emelkedéstől”.

A *vérnyomás változékonysága* és nem az állandósága teszi lehetővé az ember mindennapi tevékenységét, a szervezet aktivitását és pihenését biztosító belső igényeihez, a fizikai, gazdasági, társadalmi tényezőket is magába foglaló külső környezet folyamatos változásaihoz történő alkalmazkodását, folyamatos adaptációját. Az ember nem statikus, változatlan körülmények között él. A korábban rendszeresen ismétlődő tevékenységekkel, körülményekkel összefüggő adaptív válaszreakciót lehetővé tevő élettani folyamatokat a szervezete már akkor beindítja, amikor még csak „készül” egy újabb, hasonló tevékenységre. Ez a *prediktív adaptáció*, a folyamatos változáson alapuló egyensúlyi állapot az *allosztázis*. Az allosztázist az agy koordináló működése teszi lehetővé, amely a várható tevékenységben részt vevő perifériás mechanizmusokat (izomtevékenység, metabolikus, keringési, légzési, neurohormonális, de tudati, hangulati összetevőket stb.) is integrálja. Az allosztázis mechanizmusának az ismerete segít abban, hogy a felsorolt perifériás alkalmazkodást jellemző paraméterek változékonyságát is megértsük. A változó vérnyomás és annak a fluktuációja is lehet a várható vagy már végrehajtás alatt álló feladathoz történő alkalmazkodásnak az összetevője (28).

A napról napra, a vizitről vizitre és a még hosszabb távon történő vérnyomás-variabilitás elemzésekor figyelni kell a befolyásoló belső és külső tényezőkre, hiszen az ezekhez való folyamatos alkalmazkodást vagy már az alkalmazkodással járó túlzott terhelést, az alkalmazkodási mechanizmusok kimerülését is jelezheti az aktuális vérnyomás és annak a változó tartamú válto-

zékonyága. A vérnyomás és variabilitásának elemzésekor mindig ki kell kérdezni a beteget, hogy mi történt vele a vizsgált időszakban, és át kell tekinteni a vizsgált időszakban vezetett tevékenységi naplót.

A megemelkedett vérnyomás-variabilitás okai és prediktív értéke

A megemelkedett BPV egyes mérési típusaival két fő kérdést tisztáztak. Egyfelől mi az oka a különböző indexek által mért vérnyomás-fluktuáció növekedésének, másfelől ezek milyen következményekkel járnak (3, 5, 14, 29).

Okozati tényezők

Az igen rövid és rövid időtartamú BPV növekedése jelzi a centrális és autonóm reflexekkel összefüggő modulációt (csökken a paraszimpatikus, megnő a szimpatikus aktivitás, csökken az artériás és cardiopulmonalis reflexeknek a hatása), a nagyobb artériás falmerevséget (csökkent compliance), valamint a megváltozott humorális (inzulin, angiotenzin II, bradikinin, endothelin 1, nitrogén-monoxid) és reológiai (vérviszkózitás) hatásokat. De ugyancsak ide sorolhatjuk az érzelmi (stressz), a magatartásbeli változásoknak és a testhelyzet megváltozásának (például felállás, tartós állás, járás) hatásait (1, 2, 3, 14). A rövid időtartamú BP-változások (ABPM által nyert adatok) lassúbb ütemű BP-fluktuációra utalnak (nappali és éjjeli BP-különbség, reggeli kiugrás) és a nappali (a mindennapi tevékenységgel járó) aktivitás, illetve az éjjeli (alvás, nyugalmi állapot) pihenési fázis közötti különbséget mutatják jelentős éjjeli BP-csökkenéssel (dipping jelenség). A BPV változása, illetve növekedése nyilvánul meg az éjjeli nagyméretű BP-esésben (extrém dipping) vagy a kora reggeli emelkedés okozta fluktuációban (paraszimpatikus hatás csökkenése, és a szimpatikus aktivitás növekedése). Ugyanakkor, az éjjeli nondipping jelenség, vagy éppen az éjjeli BP-emelkedés (inverz dipping) csökkenti a napi BP-hullámzás mértékét. Ezt csökkenő vagushatás és/vagy fokozott szimpatikus aktiváció, csökkent renalis nátriumürítés, sóérzékenység, leptinhatás, inzulinrezisztencia, endothel-diszfunkció, glükokortikoid gyógyszer adása okozhatja, de a beteg obstruktív alvási apnoéban is szenvedhet. Ezen felsorolt tényezők mellett itt is érvényesülnek az igen rövid időtartamú BPV-ra vonatkozó tényezők. Mindezen adatok alapján kétségek merültek fel a 24 órás BPV (SBP, MAP, SD) klinikai és prognosztikai értékéről (13, 30).

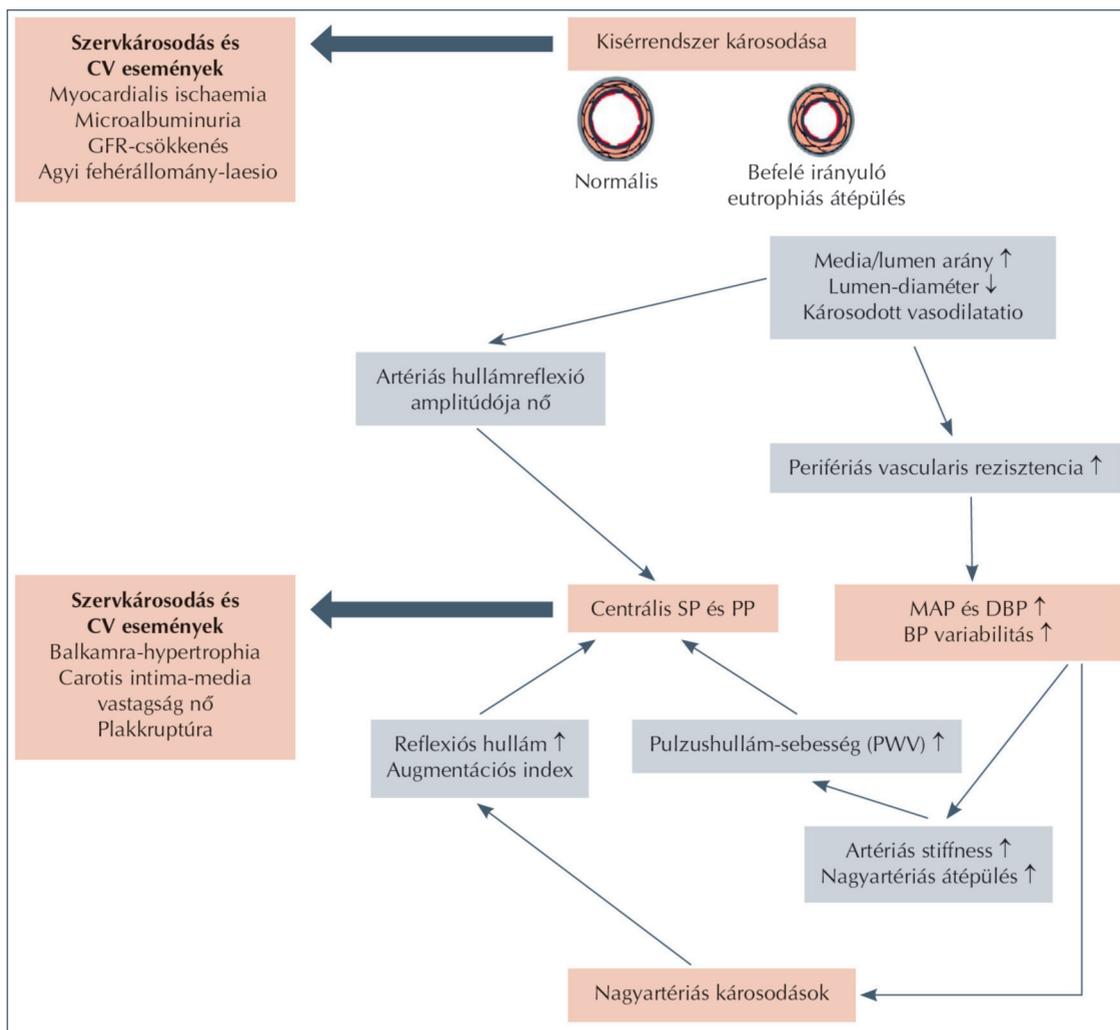
A közepes és hosszú időtartamú mérésekkel regisztrálható értékeket dominánsan az artériás merevség, az életkor, az öregedés okozta elváltozások befolyásolják. Hypertóniában a macro- és microvascularis struktúrában bekövetkező elváltozások és a vérnyomás-variabilitás közötti bonyolult összefüggést részletesen tanulmányozták (31–34). A media/lumen arány változása (a media megvastagodása és a lumen csökkenése) a kis rezisztenciaerekben szignifikánsan összefügg a brachialis szisztolés nyomással és a pulzusnyomással (PP), ugyanakkor az általuk okozott perifériás vascularis rezisztencia-növekedés megemeli a brachialis MAP (artériás középnyomás) értékét és növeli a BPV-t is (31). Nagyerek esetében – párhuzamosan az öregedési folyamattal – ugyancsak merevebbé válnak az erek (disztenziabilitás csökkenése), ami a pulzushullám gyorsulásában nyilvánul meg, nő a carotis femoralis pulzushullám-terjedési sebessége (pulse wave velocity, PWV), az augmentációs index értéke. Ezek pedig ugyancsak megemelik a centrális SBP-t és PP-t (31, 34). Valójában egy circulus vitiosus alakul ki, amely az életkor előrehaladásával – az egyéni sajátosságok és a genetikai különbségek miatt eltérő mértékben – fokozódik (2, 3, 31). A micro- és macrovasculatúrában bekövetkező változások egyaránt szervi elváltozások kialakulásához és CV, illetve renalis szövődmények megjelenéséhez vezetnek.

A korábban már részletezett allosztázis mechanizmusának figyelembevételével minden esetben nemcsak a vérnyomás, illetve változékonyságának a számszerűségét kell figyelembe venni, hanem azt is, hogy a vizsgált időszakban melyek lehetnek/voltak azok az életkörülmény-változások, amelyekhez a szervezet alkalmazkodni kényszerült, és vajon a szokásosnál nagyobb eltérések már nem a prediktív adaptáció kimerülésének megnyilvánulását jelezték (2. ábra).

A szezonális változások és a külső hőmérséklet-változás hatása a vérnyomás-változékonyságra

Az ABPM, HBPM, és az OBPM esetében számolni kell a szezonális változásokkal is. Ezeket a leghosszabb ciklusidejű vérnyomás-variabilitás jelenségeknek tekinthetjük (13, 35). A vérnyomás és annak fluktuációja nyáron kisebb mértékű, mint télen, de ezeket a változásokat az obesitas, illetve annak mértéke, továbbá hypertóniás egyénekben az alkalmazott antihipertenzív

Súlyosabb hypertóniásoknál és idősebbeknél a vérnyomás változékonysága nagyobb mértékű.



2. ábra. A macro- és microvasculatúrában bekövetkező átépülés hatása a brachialis és centrális vérnyomásra, valamint a vérnyomás-variabilitásra. A vascularis remodelling szerepe a szervi károsodásokra (CV, retinealis, renalis), a CV eseményekre és mortalitásra. Irodalmi adatok alapján

CV: cardiovascularis, MAP: artériás középnyomás, BP: vérnyomás, DBP: diasztolés vérnyomás, SP: szisztolés vérnyomás, PP: pulzusnyomás, PWV: carotis-femorális pulzushullám-terjedési sebesség

terápia és a gyógyszer-adherencia is befolyásolja (2, 36–38). Kollias és munkatársai (35) metaanalízise (47 tanulmány, 856 539 résztvevő) szerint az összegzett SBP/DBP különbsége OBPM esetében $-5,8/-4,0$ (tél/nyár) Hgmm, az ABPM nappali értéknél $-3,9/-2,7$ Hgmm, míg HBPM módszernél $-6,4 /-3,3$ Hgmm. A BP-fluktuációk nagyobbak idős, illetve kezelt hypertoniás betegeknél. Az utóbbi évtizedben kialakult klímaváltozást is figyelembe véve igazolható, hogy a hideg idő, a hideghullámok stabilizálják a vérnyomást, másrészt igen magas hőmérséklet mellett a vérnyomás átmenetileg igen gyors emelkedéseket mutathat (39).

Természetesen, ez a kérdés igen összetett, számolni kell egyéb tényezők befolyásoló hatásával is (etnikum, régió, O_2 -szaturáció stb.) (35–38).

A vérnyomás-variabilitás prognosztikai értéke a cardiovascularis és renalis események előrejelzésében

Mielőtt a kérdést részletesen elemeznénk, tudomásul kell vennünk, hogy az ABPM eredményét, valamint az egymást követő napokon, viziteken mért BP-értékeket, és így a BPV-t is, számos tényező befolyásolja, mint az etnikum, a nem, az életkor, a BMI, a β -blokkolókat adása, CV betegség jelenléte, a vesefunkció, fennálló diabetes, az ülő életmód, és a társadalmi-gazdasági hatások (40). Mindezek ellenére igen sok közlemény foglalkozott folyamatosan azzal, hogy a BPV különböző típusainak, komponenseinek a fokozott jelenléte milyen mértékben függ össze a szubklinikai vagy a tüneteket okozó szervi károsodás-

sokkal (cardialis, vascularis, renalis), illetve a megjelenő cardiovascularis, renalis eseményekkel (29, 30, 40, 41).

A BPV egyes típusaihoz tartozó indexek és a CV, illetve a renalis kimenetel közötti összefüggés kérdésében számos régebbi és friss közlemény jelent meg, igen eltérő véleményekkel (2, 3, 6, 9, 14).

A 24 órás vérnyomás-monitorozással mért vérnyomás-variabilitás prognosztikai értéke

A 24 órás BPV növekedése (az ABPM alapján vizsgálva) egyrészt fiziológiás, és összefügg a megszokott napi tevékenységgel (otthoni teendők ellátása vagy munkavégzés, nappali/éjjeli BP-változás stb.). Másrészt a diurnális fluktuációknak speciális szerepe lehet a hypertoniabetegség esetében a kockázati tényezők, a szervi károsodások, illetve a CV és renalis betegségek kialakulásában. A BPV-t növelő tényezők közé sorolhatjuk az extrém és a reverz „dipping” jelenséget, a kora reggeli BP-emelkedést, különösen már az alvási időszak alatti BP-növekedést, de ide tarthat a stressz, az igen erős fizikai tevékenység, illetve az idős egyéneknél az ortosztatikus vérnyomáscsökkenés is növelheti a vérnyomás változékonyságát. Idős egyéneknél egyébként is lényegesen gyakrabban fordul elő a vérnyomás napi fluktuációja (41–44). Az ABPM-re alapozott rtBPV prognosztikai értékét illetően megbízható adatokkal szolgált *Palatini* és munkatársai (44) közleménye, melyben hat prospektív tanulmány alapján 3996 nem kezelt hypertóniás egyén 5,5 évig tartó megfigyeléséről számoltak be. Szerintük az éjszakai BP SD értéke szignifikánsan összefüggött az életkorral, a BMI-értékkel, a dohányzással és az átlagos éjjeli BP-értékkel ($p < 0,001$). Többváltozós Cox-modell alapján – az összes tényezőt figyelembe vevő illesztés mellett –, ha az éjjeli SBP szórása (SD) ≥ 12 Hgmm volt, akkor 41%-kal nagyobb volt a CV esemény, 55%-kal a CV halálozás és 59%-kal az összhálaózás kockázata, összehasonlítva az SD < 12 Hgmm-es értékével. A diasztolés BP $\geq 7,9$ Hgmm-es szórása esetén az említett események kockázatai 48%, 132% és 77%-os növekedést mutattak. Hangsúlyozni szükséges, hogy a BP SD értékekre alapozott vizsgálatokat erős bírálat érte, elsősorban azért, mert ennek az indexnek az értékét szignifikánsan befolyásolja a BP éjjeli csökkenése (dipping jelenség), illetve annak individuális, nagymértékű fluktuációja (20). A fentiek miatt egyéb indexek bevezetését kezdeményezték, így alkalmazták a variációs koefficientst (VC), a súlyozott szórás (wSD), majd a *Mena* által javasolt átlagos reális variabilitás

(ARV) index bevezetését. *Mena* metaanalízise (20) korrekt módon közelítette meg a kérdést, mert a többi index (SD, VC, wSD) prognosztikai értékét is figyelembe vette (20). Mindegyik mutató növekedése együtt járt a szervkárosodás, illetve a CV, a cerebralis események megjelenésével, valamint a veseműködés romlásával. Véleménye szerint azonban, az ARV erősebb prognosztikai értékű index a többinél (45–48). *Parati* szerint mind a négy indexnek hasznos a prediktív értéke (2). Nagyon valószínű, hogy a normotóniás egyéneknél az indexek alacsonyabbak, szemben a hypertóniásokkal, akiknél eleve nagyobb BP-kilengésekkel kell számolnunk (48). A kérdés még nem teljesen tisztázott, elsősorban az ARV metodikai korlátai miatt. Megjegyezzük, hogy a 24 órás BPV mérésének valóban nagy a jelentősége, de elsősorban az antihypertenzív kezelés elkezdése vagy dóziszváltás esetén. Ha az ABPM-et egymást követő napokon alkalmazhatnánk, nagyobb lehetne a prognosztikai szerepe, de ezt a mindennapi gyakorlatban nehéz megvalósítani, mivel a páciensek jelentős része már a 24 órás vizsgálatot is megterhelőnek tartja, részben a megszokott tevékenység korlátozása, részben a „passzív időszakban” a pihenés akadályozása miatt. Ugyanakkor, egyre több adat van az okos-eszközök alkalmazására, amelyeknek a rendszeres klinikai használata lehetővé teszi, hogy ezeket az akadályokat meghaladjuk, és további ismereteket szerezzünk.

Az otthoni vérnyomás-ellenőrzéskor napról napra mért vérnyomás-variabilitás prognosztikai értéke

A közepes (napról napra) és a hosszú időtartamú (vizitről vizitre) mérések a klinikai gyakorlat szempontjából egyértelműen hasznosabbak és jól kivitelezhetők. Több szisztematikus összeállítás és metaanalízis foglalkozott és foglalkozik ezzel a kérdéssel (1–3, 6, 20).

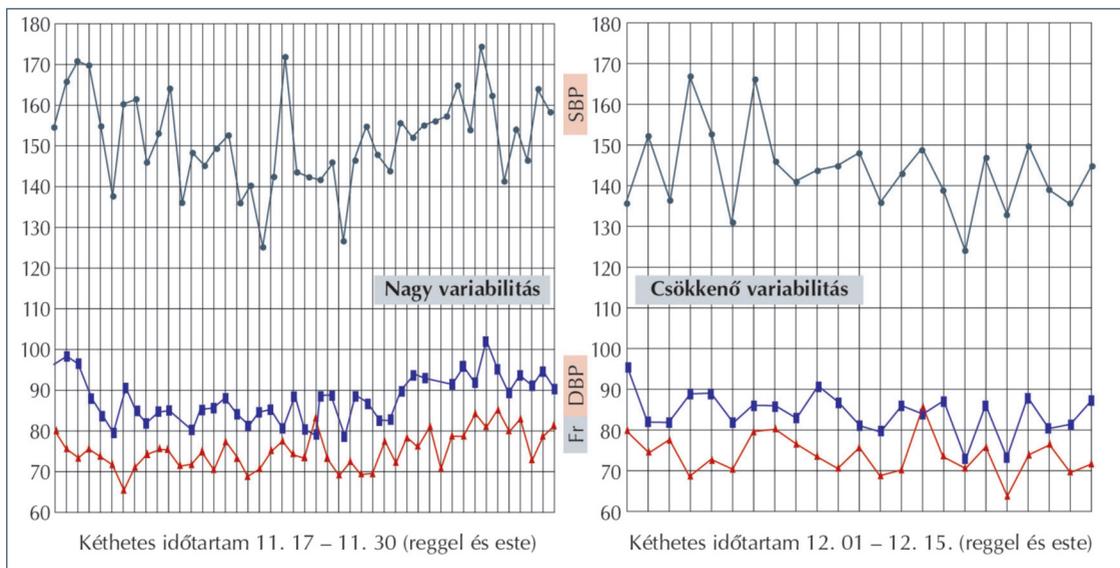
Az első jelentős metaanalízist *Stevens* és munkatársai (49) végezték, akik a HBPM-re alapozott közepes időtartamú nnBPV és az OBPM-re alapozott hosszú időtartamú vvBPV kapcsolatát elemezték a mortalitással és a CV események gyakoriságával, 199 819 beteg adatainak feldolgozása alapján. Az elemzésnél az összes BPV indexet (SD, VC, ARV, VIM) értékelték. Eredményeik alapján úgy vélték, hogy az összes kóros értékű BPV index független kockázati tényező a kedvezőtlen kimenetel [CV mortalitás és CV esemény (CAB, stroke)] szempontjából, mert a számított esélyhányadosok mindegyik esetében hasonlóak voltak. Az egyes indexek hasznosságát illetően azonban különbségeket észleltek. A SBP változékonyságát mutató indexek szoro-

san összefüggtek az artériás merevség fokozódásával, az életkorral, illetve a kedvezőtlen CV és renalis kimenetellel. Kiemelendőnek tartjuk, hogy ebben a metaanalízisben az egyes indexeknek a végkimenetelt befolyásoló hatása nemcsak hipertóniában és diabetesben érvényesült, hanem krónikus vesebetegségben (KVB), valamint kóros BMI és magas koleszterinértékek esetén is. Két jelentős tanulmány erősítette meg ezt az állásfoglalást. Az *Ohasama tanulmányban* 2455 személy 11,9 éves követésének eredményeit dolgozták fel. A 10–30 napig tartó HBPM eredmény alapján az nnBPV indexek (SD, VC) nagyobb értékei együtt jártak a 10 éves teljes cardiovascularis, cardialis, stroke és nem cardiovascularis mortalitás kockázatának a növekedésével. Ezek akkor is kimutathatók voltak, ha a kockázati arányokat a nem, az életkor, a dohányzás, az alkoholfogyasztás, az előzetes CV betegség, a diabetes, a hyperlipidaemia, az antihipertenzív kezelés figyelembevételével számították (50). A *Finn-Home tanulmányban* 1866, 45–74 év között páciens átlagosan 7,8 évig követtek, és 7 egymást követő napon mért otthoni vérnyomásértékek figyelembevételével elemezték az emelkedett BPV (SD, VC, ARV) hatását. Igazolták, hogy a minden tényezőre kiterjedő illesztés után a szisztolés és diasztolés nnBPV növekedése független előrejelzője volt a végzetes és nem fatális CV eseményeknek és az ösztimuláltságnak. A nnBPV indexek abszolút nagysága összefüggött az átlagos napi vérnyomásértékekkel (51). *Suzuki* és munkatársai a J-HOP tanulmány 4230 nagy CV kockázatú betegénél rögzítették, hogy a nnBPV minden indexének (SD, VC, ARV, VIM) az emelkedése diabeteses betegek esetében együtt járt a becsült GFR-érték szignifikáns csökkenésével ($p < 0,05$) (52). Négynapos kórházi BPV mérés során stabil anginás betegekben a SBP SD növekedése volt összefüggésben a vesefunkció (becsült GFR) romlásával (53). A Japánban végzett tanulmányok eredményeit összegezve, a 70 napos nnBPV növekedése egyértelműen együtt jár a cardiovascularis mortalitás fokozódásával, a CV események (CAB, stroke) gyakoribbá válásával, valamint vesefunkció romlásával (albuminuria megjelenésével, GFR-csökkenéssel) hipertóniában, KVB-ben, CAB-ben és diabetesben egyaránt. Leginkább a 7 egymást követő napon végzett otthoni vérnyomásmérést tekintik elfogadottnak. A kóros értékű SD, VC, ARV és VIM egyaránt prognosztikai jelentőségű tényezőknek bizonyultak, elsősorban a SBP vonatkozásában. Az ARV és a VIM erősebb prediktív jelzője a kedvezőtlen klinikai eseményeknek (2, 40, 49–55). *A napról napra mért vérnyo-*

mások fluktuációja alapján számított BPV indexek nagy biztonsággal kimondható kóros értéktartományai: SD: > 12–14 Hgmm, VC: > 8–10%, ARV: > 13–15 Hgmm, VIM: > 11–13 egység. Az SD nagysága nagymértékben függ a BP értékétől. Alkalmaznak reggeli és esti mérést külön-külön, valamint a reggelit és estit együtt is (7, 18). Klinikai gyakorlatban a vérnyomásmérésnaplóban rögzített értékeket felhasználva 7 egymást követő napon az otthon mért vérnyomások alapján lehet ezeket az nnBPV-értékeket kiszámolni. Indokolt lenne olyan módszert (applikációt) alkalmazni, amely ezeket az értékeket automatikusan jelzi a kezelőorvosnak. Külön jelentősége van a BPV-mérésnek az antihipertenzív kezelés sikerének leérésében (57–59). Sőt azt is felvetették, hogy a BPV a célvérnyomásérték mellett egy kiegészítő, additív célkitűzés is legyen a hipertónia kezelésében (60) (3. ábra).

Az orvosi rendelőben vizitről vizitre mért vérnyomások variabilitásának prognosztikai értéke

Az nnBPV és a vvBPV típusú mérés valójában egybeolvad, hiszen a jelenleg elfogadott irányelvek alapján a rendelői ellenőrzésre a beteg magával hozza a vérnyomásmérlőjét, amelyet kezelőorvosa átanulmányoz és figyelembe is veszi azt az aktuális terápiás döntése során. Metodikai szempontból azonban a két méréstípust el kell különíteni. Éppen a hipertónia hosszú távú terápiás sikerének jobb ellenőrzése miatt hangsúlyozta *Mancia* (4), illetve *Rothwell* (6) a folyamatos vizitekhez kötött BP-fluktuáció mérésének a jelentőségét. *Rothwell* szerint a terápia sikeres minősítéséhez nem elegendő az átlagos vérnyomás ellenőrzése, mert a megfelelő célvérnyomás elérése mellett a kóros residuális BPV (nagy fluktuáció a vérnyomásban, epizodikus hipertóniás kiugrások) is jelentősen megnöveli a CV események megjelenésének a kockázatát, és kedvezőtlen hosszú távú prognózist jelez. Állításait számos nagy tanulmány [ALLHAT, ASCOT BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm), Oxford Vascular study] eredményeinek utólagos tanulmányozásával igazolta (61, 62). Valójában egy-egy antihipertenzív gyógyszer hosszú távú sikerét a célvérnyomás elérése mellett az ezzel együtt járó BPV csökkenésével lehet igazolni. Ennek érdekében a vizitről vizitre típusú BPV-méréseket akár évekig érdemes folyamatosan végezni. Ezért újabban az 5 év alatt és azon túl végzett méréseket külön is értékelték (3).



3. ábra. 2 × 2 hetes nnBPV intraindividuális mérése (minden nap reggel és este). Az ábra bal oldalán a gyógyszeres kezelés elindítása az 54 éves hypertóniás betegnél ACE-gátlóval és amlodipinnel. A jobb oldalon egyértelműen látszik a SBP-fluktuáció csökkenése. Saját megfigyelés adatai alapján készült ábra

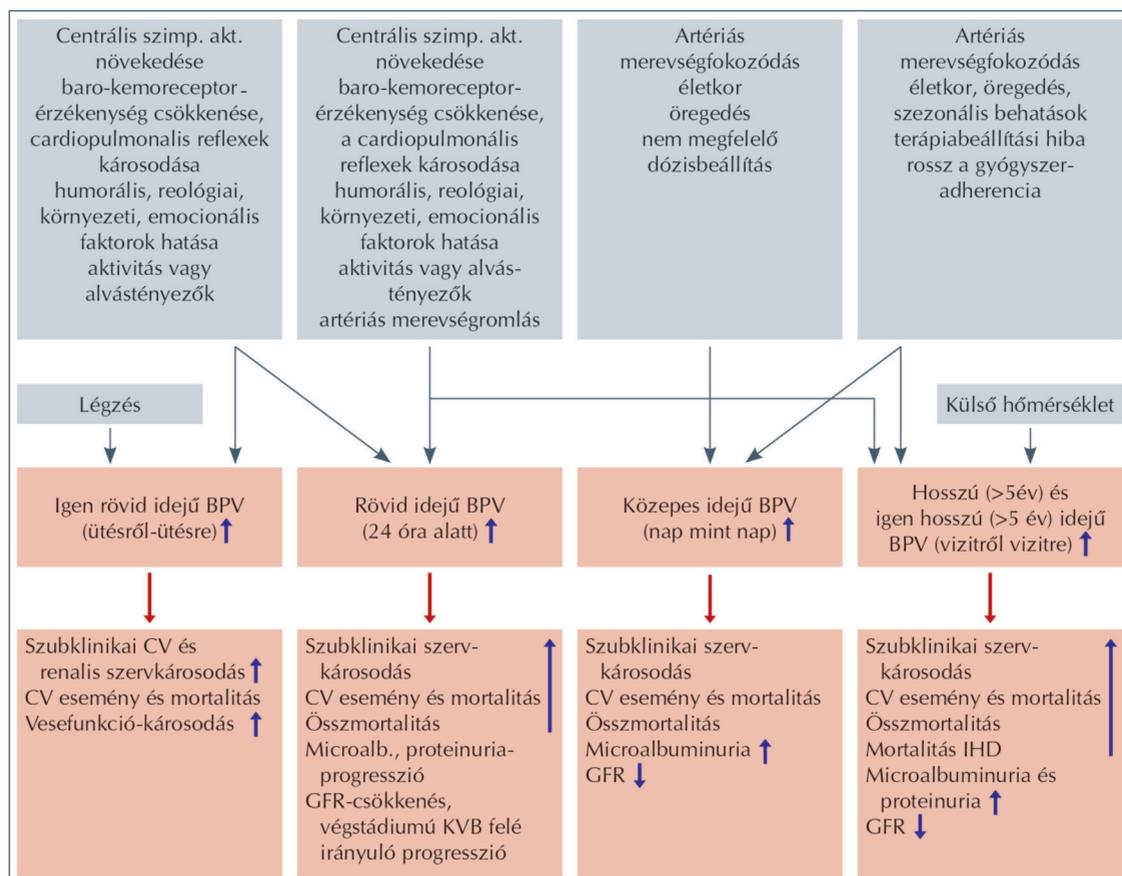
A terápiás elemzések nélkül is erős az emelkedett vvBPV prognosztikai értéke. Wang metaanalízisében (63) rögzíti, hogy az emelkedett értékű BPV indexek szignifikánsan növelik az össz mortalitást, a CV mortalitást, illetve a CAB és a stroke megjelenésének a kockázatát. Eguchi és munkatársai (64) észlelték, hogy hypertóniában az alacsony BPV indexek mellett szignifikánsan hosszabb a CV eseményektől mentes időszak. Irodalmi adatok alapján az SBP SD értékének emelkedése 12–14 Hgmm fölé, illetve a VC 10% fölé emelkedése növeli az összes CV esemény, a súlyos események és a halálozás előfordulásának a kockázatát az általános populációban, hypertóniában, KVB-ben, és kiemelten a diabeteses nephropathiában (32, 57, 63–67). Modernebb mérést is alkalmazó eljárások (ARV, VIM) figyelembevételével biztosan állíthatjuk, hogy az emelkedett BPV előre jelzi a CV kockázat növekedését szívelégtelenség, metabolikus szindróma, coronariabetegség, agyi események és a KVB vonatkozásában egyaránt (67–70).

Az emelkedett BPV-t kiváltó okokat és következményeit az egyes mérési típusoknál, az irodalmi adatok összegzése alapján a 4. ábrán mutatjuk be.

A vérnyomás-variabilitás összefüggése a szubklinikai szerovkárosodásokkal

A CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) tanulmányban 2400 kö-

zépkorú felnőtt egyén esetében (20–25 BPV-mérés 20–30 év alatt) azt találták, hogy az emelkedett értékű vvBPV indexek (SD, ARV, VIM), az átlagos BP-nyomástól függetlenül, nagyobb bal kamrai tömegindexszel ($p < 0,001$), rosszabb diasztolés funkcióval ($p < 0,001$) és nagyobb bal kamrai töltőnyomással ($p < 0,001$) jártak együtt (71). Kezelt hypertóniás betegekben a kóros vvBPV szignifikáns mértékben már akkor társult a bal kamrai diasztolés diszfunkcióval, amikor még ki sem alakult a bal kamra hypertrophiája (72). Életkorra, nemre, átlagos BP-re, pulzusnyomásra illesztett többváltozós regressziós analízissel igazolták, hogy a nappali és a 24 órás rtBPV indexek (SD, VC, ARV) növekedése együtt jár a carotis intima-media vastagság (IMT) és az érfalmerevség fokozódásával (3). Ezt az agyi kiserek szintjén is kimutatták (74). A carotis-IMT-vastagodás és a kóros BPV összefüggését vvBPV módszerrel is bebizonyították (75). HBPM-mel mért nagyobb nnBPV (VIM) szignifikáns mértékben összefügg a carotis, az aorta és a perifériás erekben észlelt IMT növekedésével (76). Kimutatták, hogy a BPV fokozódása és a vesében kialakuló vascularis rezisztencia növekedése kapcsolatban állnak egymással. Ez együtt jár az endothelfunkció romlásával, vascularis neointima-formációval, amelyeknek a következménye a microalbuminuria megjelenése, illetve a GFR csökkenése (77, 78). Mindezen változások arra is utaltak, hogy a BPV mérése az atherosclerosis kialakulásával összefüggő korai szervei elváltozások kimutatására is alkalmas.



4. ábra. A vérnyomás-variabilitás típusai, a típusok meghatározó tényezői, az emelkedett variabilitás cardiovascularis és renalis következményei. Irodalmi adatok alapján készült összeállítás

A vérnyomás-variabilitás értékelésének a helye a mindennapi klinikai gyakorlatban

A BPV alapvetően a vérnyomás folyamatos, dinamikus fluktuációját jelzi a teljes élettartamunk alatt. Ezek a fluktuációk betegség nélkül fiziológiásak, és jelzik szervezetünk válaszát a belső és külső stimulusokra (cardiovascularis kontrollrendszerek, cirkadián ritmus, szezonális változások, külső hőmérséklet stb.) különböző mechanizmusok segítségével (homeosztázis, allostázis). Ugyanakkor, az eddigi bemutatott irodalmi adatok elemzése, a metaanalízisek és klinikai beszámolók szerint kóros körülmények között a rövid, a közepes és a hosszú időtartamú megnövekedett vérnyomás-variabilitás kétféle jelenségre utalhat. Egyrészt jelzője a cardialis, a vascularis és a renalis szervi károsodásoknak, másrészt előrejelzője a cardiovascularis, a cerebrális és renalis eseményeknek, mortalitásnak, valamint a hypertoniabetegség, a diabetes, a diabeteses nephropathia és a KVB progressziójának (14, 41, 44, 79, 80).

A kérdés másik oldala, hogy mire használhatjuk a BPV egyes típusait (indexeket) a klinikai gyakorlatban. Rövid, közepes és hosszú időtartamú mérések esetében a 24 órás ABPM, az otthoni és a rendelői mérések eredményeit értékelik. Ezek a cirkadián, a napról napra (általában 7 egymást követő napon) és a vizitről vizitre bekövetkező vérnyomás-változékonyságot mutatják. Ezeket az indexeket a diagnózis megállapítására/alátámasztására, a kezelés beállítására, a terápia sikerének ellenőrzésére is használhatjuk (1. táblázat).

A gyógyszeres kezelés sikerének lemérésére nagyon alkalmas a BPV mérése és egyre gyakrabban vetik fel, hogy a hypertonia kezelése során a célvérnyomás elérése mellett második célértékként az emelkedett BPV csökkentése is szükséges (60, 79, 81). Számos vizsgálat elemezte az egyes gyógyszerek hatását a BPV indexekre. Az X-CELLENT (The Natrilix SR versus Candesartan and amLodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients study) több országra kiterjedő véletlenszerű betegbesorolásos, kettős vak, placebo-kontrollos tanulmányban az ABPM során mért vérnyomások variabilitási indexeinek (24 h

2. táblázat. A vérnyomásátlagok és a vérnyomásvariabilitás-indexek csökkenésének hatása a célvérnyomás elérésére

BP és nnBPV	1. hónap	2. hónap	3. hónap	4. hónap	p-érték
SBP-átlag (Hgmm)	146,32	138,13	133,88	131,27	<0,001
± SD (Hgmm)	17,53	13,27	11,14	9,8	<0,001
Variációs koefficiens (%)	11,98	9,6	8,32	7,46	<0,001
Esetszám	28 018	25 945	24 420	22 838	
DBP-átlag (Hgmm)	86,28	82,35	80,39	79,38	<0,001
± SD (Hgmm)	9,68	7,92	7,19	6,88	<0,001
Variációs koefficiens (%)	11,2	9,61	8,94	8,66	<0,001
<140/90 célérték (%)	27,3	41,1	56,2	68,2	<0,0001

SBP SD, wSD, ARV) felhasználásával 3 hónapig vizsgálták a candesartan, az indapamid és az amlodipin hatását a BPV-re. Mind a három szer hasonló mértékű vérnyomáscsökkentést eredményezett, azonban a BPV-t szignifikánsan csak az amlodipin és az indapamid csökkentette. Az amlodipin ezen túlmenően a szívfrekvencia-variabilitást is kedvezően befolyásolta (81). *Rothwell* és munkatársai ugyancsak a kalciumcsatorna-gátló (CCB) gyógyszercsoport kedvező BPV-csökkentő hatását írták le vvBPV-méréssel (SD, VC, VIM, ARV), de ők is hangsúlyozták, hogy az ABPM-mel mért szisztolés BPV indexek is ugyanilyen csökkenést igazoltak (82). *Webb* és *Rothwell* a Cochrane és a Medline adatbázisok összesítő elemzése alapján interindividuális varianciaméréssel (SD²) vizsgálták az 5 fő gyógyszer-család hatását a BPV-ra. A legkedvezőbb hatást a CCB szerek mutatták, ami dóziszfüggő, másrészt, ha ezeket a másik 4 gyógyszercsoport tagjaival kombinálják, akkor a BPV-csökkentő hatás is fokozódik. A β -blokkolók inkább növelik a BPV-t. Ezek a megfigyelések intraindividuális és interindividuális vonatkozásban egyaránt érvényesülnek (82, 83). Bizonyították azt is, hogy a gyógyszerek által előidézett BPV-csökkenés kedvezően befolyásolja a CV és renalis kockázati tényezőket, a szervkárosodást, a funkciózavart, illetve a klinikai eseményeket (84–86).

Hazai tapasztalatok

Magunk több, a klinikai gyakorlatban jól alkalmazható nnBPV és vvBPV elemzést végeztünk el. Az első Magyar Hypertonia Regiszter keretében végzett, a HBPM előnyét hangsúlyozó tanulmányban négy hónapon keresztül elemeztük az nnBPV hatását a célvérnyomás elérésre, és a terápia sikerének a felmérésére a betegeknek kiadott vérnyomásnapló segítségével, a naponként kétszer (reggel és este) mért vérnyomások alapján.

A vizsgálati személyek nagy száma (28 018 hypertoniás beteg) és a kezdetben nem megfelelően beállított antihipertenzív kezelés jellemezte a vizsgálatot (58) (2. táblázat). A szisztolés és diasztolés SD és VC értékek négy hónap alatt igen szignifikánsan csökkentek és ezzel párhuzamosan a célvérnyomást elérők száma is látványosan emelkedett. Igazolni tudtuk, hogy az angiotenzinkonvertálóenzim-gátlóval vagy az angiotenzinreceptor-blokkolóval kezeltéknél a hozzáadott amlodipin még nagyobb mértékű BPV-csökkentést eredményezett.

A CONADPER.HU vizsgálatban 569 háziorvos bevonásával 10 796 hypertoniás beteg esetében (18–64 év közöttiek, illetve 65 év felettek) elemeztük 1 éven keresztül az nnBPV és a vvBPV csökkenésének hatását a célvérnyomásra. Itt már induláskor is kedvezőbb volt a célvérnyomást elérők aránya (3. táblázat). A szisztolés BPV napról napra, illetve vizitről vizitre elemezve egyaránt szignifikánsan csökkent egy 1 év alatt, és ezzel párhuzamosan a célvérnyomást elérők aránya is növekedett. Ennek a vizsgálatnak az volt az érdekessége, hogy külön elemeztük azokat a személyeket, akik okostelefonjukra kapott applikáció segítségével regisztrálták az otthoni mérés eredményeit és küldték el online az orvosnak. A diasztolés BPV indexek csökkenése kisebb mértékű volt. Nem diabeteses betegeknel szignifikánsan nagyobb mértékű volt a szisztolés variabilitás csökkenése, mint a diabetesben szenvedők között (11).

A HIRIHYP-TELEMED-MHT vizsgálatban (12) 100 nagy CV kockázatú hypertoniás beteg speciális telemedicinális rendszerrel elemeztük a BPV két típusának a változását úgy, hogy a Medistance kommunikációs rendszer informatikai központja minden adatot (otthoni vérnyomás, vércukor, koleszterin, panaszok stb.) folyamatosan gyűjtött, majd azokat grafikus és numerikus formában közvetítette a kezelőorvosokhoz. Így lehetőség volt a gyors beteg-orvos

3. táblázat. A szisztolés BPV (nnSBPV és vvSBPV) 1 év alatt bekövetkező csökkenésének a mértéke és hatása a célvérnyomás (<140/90 Hgmm) elérésére

nnSBPV	Start	3 hó	6 hó	9 hó	12 hó	p-érték start – 12 hó
BPV SD Hgmm	14,1	11,8	11,6	11,2	9	<0,001
BPV VC%	10,2	8,6	8,3	7,9	7,6	<0,001
vvSBPV	Start	3 hó	6 hó	9 hó	12 hó	P start – 12 hó
BPV SD Hgmm	14	11,8	11,3	11,3	11	<0,01
BPV VC%	10,3	9,1	8,5	8,5	8,3	<0,01
<140/90 Hgmm elérés (%)	49	62,4	67,3	66,9	68,1	<0,001

együttműködésre és kezelésmódosításra. BPV esetében is az előzőkhez hasonló kedvező változásokat észleltünk.

Az nnBPV megítélésének legjobb módszere a 7 napon keresztül végzett (reggel és este) napi HBPM-mérés, melynek adatait vérnyomásnaplóban rögzíti a beteg (grafikusan vagy számítógépes alkalmazással). Ennek alapján, az első napi adatok kihagyásával átlagolást végez az orvosi rendelő számítógépe vagy azt egy számítógépes alkalmazás automatikusan elvégzi és adja meg a 24 órás átlagos BP mellett az SD, VC és ARV értéket. A vizitről vizitre mérésnél minden rendelői vizsgálatnál az előírásoknak megfelelően 2 vagy 3 mérés adatainak az átlagolását és az indexek kiszámítását kell végezni.

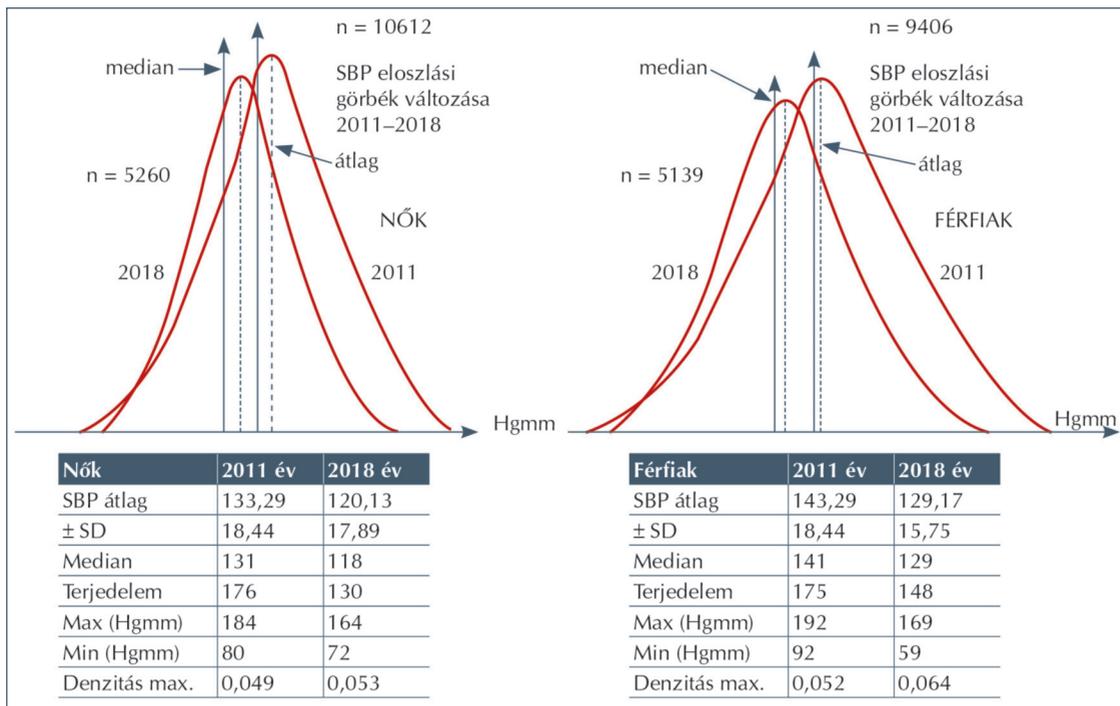
A jövő lehetőségei

Sajnálatos, hogy a European Society of Hypertension (ESH) és a Magyar Hypertonia Társaság legutóbbi, 2018. évi irányelvei is nagyon szerényen hangsúlyozzák a vérnyomás-variabilitás valódi értékét. Az ESH irányelveinek javaslata szerint minden rendelői vizit előtt 6-7 napig reggeli és esti mérést végezzen a beteg (HBPM), másrészt, ha nagy az OBPM-méréseknél a BP-fluktuáció, akkor indokolt ABPM elvégzése. A magas vérnyomás ellátásának magyar irányelvei szerint az ABPM előnye, hogy adatokat szolgáltat „a rövid távú vérnyomás-variabilitásról”. Másfelől a HBPM esetében „alkalmas a napi vérnyomás-variabilitás meghatározására”. A mérésre és az előnyökre vonatkozó javaslatokon kívül sajnos elmarad a BPV értékeinek, indexeinek megjelölése és klinikai értékelése. Az American Heart Association/American College of Cardiology 2017. évi irányelvei sem mondanak többet, és nem hangsúlyozzák a BPV előrejelző szerepét a CV és a renális események kockázatában. A két szövetség a gyógyszeres kezelés tárgyalásakor a dóziszváltozásnál hívja fel a figyelmet az otthoni napi mérések szükségességére.

Mancia (4), Parati (79) és Rothwell (6) jutottak el oda, hogy „kiegészítő célvérnyomás” elnevezéssel hangsúlyozzák a különböző típusú BPV indexek mérésének szerepét és jelentőségét a hypertonia diagnózisának megállapításában, és a kezelés sikerének megítélésében. Az utóbbi 1-2 évben azonban a kérdés újra és egyre élesebben fogalmazódott meg. Tény, hogy jelentősen javult a BP mérési technikája, hatásos és biztonságos gyógyszerek állnak rendelkezésre, ennek ellenére a hypertoniás betegek egy jelentős részét nem ismerik fel, illetve kezelésük nem kielégítő, ami növeli a hypertóniával összefüggő morbiditást és mortalitást.

Mit kell tenni?

Kiemelt feladatnak kell tekinteni, hogy az antihipertenzív kezelés optimalizálásakor folyamatosan igénybe vegyük az ABPM, a HBPM, a BP telemonitorozásának és a mobil egészségügyi informatikai technológia alkalmazásának minden lehetőségét. Ezek a módszerek egyrészt jelzik a különböző BP-minták (éjjeli dipping, reggeli emelkedés, 24 órás, napról napra és vizitről vizitre meghatározott BPV) prognosztikai jelentőségét, javítják a diagnózis pontosságát (fehérvérnyomás-reakció/hypertonia, maszkírozott hypertonia), de a betegek gyógyszer-adherenciáját és az orvos-beteg kapcsolatot is kedvezőbbé tehetik (87). A BP-telemonitorozás modern módszere az okostelefonra telepített applikáció, amely a BP-értékeket folyamatosan, online (vezeték nélküli) módon továbbítja a kezelőorvos vagy a centrum felé, és a kétoldali kapcsolatot is biztosítja (oktatási anyagok küldése, gyógyszerdózis módosítása stb.), így a terápia sikerét nagymértékben fokozza. Egyúttal csökken a rendelői vizitek száma is (87–91). Saját hazai tapasztalataink is ezt a koncepciót erősítik (12). Emellett hangsúlyozzuk, hogy az újabb adatok birtokában, a leggyakrabban használt BPV indexek (SD,



5. ábra. A vérnyomás disztribúciós görbéinek változása hazánkban 2011–2018 között. A görbék formája, alakja és szórása, terjedelme a kortól, nemtől, a kezelt, vagy nem kezelt populáció mértékétől egyaránt függ, de jellemzi a vérnyomás hazai változási tendenciáját az adott időszakban

VC, ARV) emelkedett értékei együtt járnak a kedvezőtlen kimenetellel mind a morbiditás, mind a mortalitás vonatkozásában (92, 93). Többen hangsúlyozzák, hogy a legmegbízhatóbb az ARV vizsgálata (94). Az egyes BPV indexek javasolt célértékeit az 1. táblázatban mutatjuk be.

A technológiai és informatikai fejlődés magával hozza a legjobb, a legmegfelelőbb mérési módszerek alkalmazását, és a hosszán tartó mérések alapján várható, hogy mélyebb értelmezést kapjanak a kedvezőtlen életvitel következményei, az adott személy vagy csoport környezeti tényezőit is figyelembe véve.

A kérdés első része, hogy a méréseknél az adatok vezeték nélküli rögzítése okostelefonon vagy más informatikai eszközön történjen-e, vagy maguk az okoseszközök tartalmazzák a nyomást észlelő szenzort és tárolják a hosszú időtartamú adatsort (vérnyomásértékeket). A hosszú időtartamú mérések (hetek, hónapok, évek) megfelelően jelzik a vérnyomás napi, időszakos, szezonális változásait és egyéb behatásokat, így a BP-fluktuációk mértékét is világosan jelzik. A legújabb, mandzsetta nélküli, a fotopletizmográfias elven alapuló okoseszközök már az ütésről ütésre keletkező vérnyomásgörbék közvetlen rögzítésére is használhatók. Megfelelő algoritmusok alkalmazásával, a „deep learning” módszerével készült BP disztribúciós görbék

igen részletes, ütésről ütésre történő elemzést tesznek lehetővé, amelyek a páciensek eseménynaplózásával párhuzamba állítva lényegesen jobban jelezhetik a prognózist vagy terápiás sikert az adott populációban vagy az egyes személyekben (95). Saját feldolgozásunkban több évre kiterjedő BP disztribúciós görbék adatainak értékelésével tudtuk jellemezni a magyar populációban bekövetkező vérnyomásváltozásokat 2011–2018 között (95) (5. ábra).

Az új eszközök, feldolgozási módszerek megjelenése új lehetőségeket nyitott a mindennapi gyakorlatban. A beteg valódi életkörülményei között, a mindennapi megszokott vagy attól eltérő viszonyok között regisztrálhatjuk nem csak a vérnyomásnak és fluktuációjának a numerikus változását, hanem olyan paramétereket is, amelyek segítenek elkülöníteni, hogy a számszerű értékek vajon az adaptációt elősegítő összetett mechanizmusok (allosztázis) összetevői, vagy már a maladaptációt, az allosztatikus terhelést, túlterhelést, vagy a betegséget jelzik (28).

A másik előrelépést a mesterséges intelligencia alkalmazása jelenti a hypertoniabetegségben szenvedő, elsősorban nagy kockázatú egyéneknél a várható kedvezőtlen kimenetel előrejelzésében, de a diagnosztikus és terápiás döntések meghozatalában (gyógyszerbeállítás, dóziszváltás, ellenőrzés) is segítséget jelenthet az orvosnak

(96). A SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) klinikai vizsgálat egyik altanulmányában a gépi tanulás (machine learning) különböző algoritmusával igazolták, hogy az alacsony BPV-értékű esetekkel összehasonlítva a szisztoles BPV indexek magasabb értékei szignifikánsan jobban jelzik a kedvezőtlen kimenetelt a myocardialis infarktusz, a stroke, a szívelégtelenség, valamint a vesefunkció vonatkozásában (97, 98). A PREDICT (Prediction of ICTHome Blood Pressure Variability) tanulmányban a hosszú időtartamú megfigyelés során a reggeli SBP-értékek eloszlásának az elemzésével igazolták, hogy a kórosan emelkedett BPV rossz prognózist jelez egy speciális modell alapján vizsgálva, az úgynevezett valódi szórás (SR = standard deviáció arány) és a négyzetes hiba (RMSE) eredménye

alapján. Ezek a megoldások együtt alkalmasnak bizonyultak az átlagos BP és a BPV prognosztikus értékeinek jellemzésére (99).

Barnett és Bangalore friss elemzésében azt jelzi, hogy a variabilitásnak nemcsak a vérnyomás, hanem a lipidprofil és a szénhidrát-anyagcsere vonatkozásában is jelentősége van. Ötéves elemzéssel igazolták, hogy ott a legkedvezőtlenebb a CV prognózis, ahol a legmagasabb BPV az LDL-koleszterin értékének legnagyobb variabilitásával társul (100).

Terjedelmi okok miatt a témához ajánlott szakirodalmat az érdeklődők az eLitMed.hu weboldalon a LAM elektronikus kiadásában, a szabadon és teljes terjedelemben letölthető közlemény után olvashatják.

Irodalom

- Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, et al. Assessment and interpretation of blood pressure variability in a clinical setting. *Blood Press* 2013;22:345-54. <https://doi.org/10.3109/08037051.2013.782944>
- Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Biló G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20(7):1133-7. <https://doi.org/10.1111/jch.13304>
- Rosei EA, Chiarini G, Rizzoni D. How important is blood pressure variability? *European Heart Journal Supplements* 2020; 22, Supplement E:E1-E6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa061>
- Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983;53:96-104. <https://doi.org/10.1161/01.RES.53.1.96>
- Parati G, Ochoa J, Lombardi C, Biló G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:143-55. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.1>
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60308-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60308-X)
- Del Giorno R, Balestra L, Heiniger PS, Gabutti L. Blood pressure variability with different measurement methods: Reliability and predictors. A proof of concept cross sectional study in elderly hypertensive hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(28):e16347. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016347>
- Kékes E. A diurnális vérnyomás-ingadozás és cardiovascularis következményei. *Orv Hetil* 2002;143(40):2273-7.
- Kékes E. Vérnyomás-variabilitás és szervkárosodások. *Házi-orvosi Továbbképző Szemle* 2005;10:57-61.
- Kékes E, Kiss I. Vérnyomás-variabilitás mérése és klinikai értéke. *Orv Hetil* 2014;155(42):1661-72. <https://doi.org/10.1556/OH.2014.30019>
- Kékes E, Járasi Z, Paksy A, Kiss I. Vérnyomás-variabilitás mérése és értéke a vérnyomás-célérték elérésének növelésében hypertoniabetegség esetén. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(Suppl.2):38-46.
- Kiss I, Ádám Á, Herczeg B, et al. Nagy kockázatú hypertoniás betegek telemedicinális gondozásának célvérnyomás-elérést segítő és vérnyomás-variabilitást csökkentő hatása (HIRIHYP_TELEMED MHT/2016-2). *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(Suppl.3):21-9.
- Nagy V A vérnyomás variabilitása: diagnosztikus, prognosztikus és terápiás szempontok. *Orvostovábbképző Szemle* 2012;XIX(4), *otszonline*. *letöltve: 2021.09.25.*
- Parati G, Ochoa JE, Biló G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression. *Curr Hypertens Rep* 2012 Oct;14(5):421-31. <https://doi.org/10.1007/s11906-012-0290-7>
- Tian G, Xiong L, Leung H, Soo Y, Leung T, Wong LK. Beat-to-beat blood pressure variability and heart rate variability in relation to autonomic dysregulation in patients with acute mild-moderate ischemic stroke. *J Clin Neurosci* 2019;64:187-93. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.03.003>
- Légrédy P, Lengyel Cs, Várkonyi T, et al. A rövid időtartamú vérnyomás-variabilitás vizsgálata cardialis autonóm és perifériás sensoros neuropathiával szövődött normotensív a 1-es típusú diabetes mellitusos betegekben. *Diabetologia Hung* 2008;16(2):149-54.
- Finta E, Alföldi S, László F, et al. Rilmenidin hatása hypertoniások szívfrekvenciavariabilitására és spontán baroreflex-érzékenységre. Effect of rilmenidine on heart rate variability and on spontaneous baroreflex sensitivity in hypertensive patients. *Hypertonia és Nephrologia* 2004;8 (2):96-100. <https://doi.org/10.1097/00004872-200406002-00718>
- Stergio GS, Parati G, Vlachopoulos C, McManus R, 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. *Journal of Hypertension* 2017;34(9):1665-77. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000969>
- 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. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S164903>
- Mena LJ, Felix VG, Melgarejo JD, Maestre GE. 24-Hour Blood Pressure Variability Assessed by Average Real Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2017;6(10):e006895. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006895>
- Nagy V. Ambuláns vérnyomás-monitorozás. *Orv Hetil* 2010; 151:1823-33. <https://doi.org/10.1556/oh.2010.28992>
- Alföldi S, Barna I. Az ambuláns és otthoni vérnyomás-monitorozás jelentősége a hypertoniás betegek ellátásában. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(Suppl2):11-5.
- Kékes E, Alföldi S. Ambuláns vérnyomás-monitorozás. *Hypertonia és Nephrologia* 2019;23:196-201. <https://doi.org/10.33668/hn.23.007>
- Stergiou GS, Ntineri A, Kollias A, Ohkubo T, Imai Y, Parati G. Blood pressure variability assessed by home measurements:

- a systematic review. *Hypertens Res* 2014;37:565-72. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.2>
25. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021;39(7):1293-302. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002843>
 26. Asayama K, Wei FF, Liu YP, et al. Does blood pressure variability contribute to risk stratification? Methodological issues and a review of outcome studies based on home blood pressure. *Hypertension Research* 2015;38:97-101. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.153>
 27. Stergiou GS, Ntineri A, Kollias A, Ohkubo T, Imai Y, Parati G. Blood pressure variability assessed by home measurements: a systematic review. *Hypertens Res* 2014;37:565-72. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.2>
 28. James GD. The Adaptive Value and Clinical Significance of Allostatic Blood Pressure Variation. *Curr Hypertens Rev* 2019;15(2):93-104. <https://doi.org/10.2174/1573402115666190301144316>
 29. Parati G, Liu X, Ochoa JE, Bilo G. Prognostic relevance of blood pressure variability: role of long-term and very long-term blood pressure changes. *Hypertension* 2013;62:682-4. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01801>
 30. 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;55:1049-57. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140798>
 31. Rizzoni D, Agabiti-Rosei C. Relationships between blood pressure variability and indices of large artery stiffness: does the microvasculature play a role? *Hypertension Research* 2017;40:348-50. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.174>
 32. 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(1):118-27. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08427>
 33. Schillaci G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P, et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension* 2012;60(2):369-77. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197491>
 34. Zhou TL, Henry RMA, Stehouwer CDA, van Sloten TJ, Reesink KD, Kroon AA. Blood Pressure Variability, Arterial Stiffness, and Arterial Remodeling: The Maastricht Study. *Hypertension* 2018;72(4):1002-10. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11325>
 35. Kollias A, Kyriakoulis KG, Stamboliu E, Ntineri A, Anagnostopoulos I, Stergiou GS. Seasonal blood pressure variation assessed by different measurement methods: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2020;38(5):791-8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002355>
 36. Charach G, Shochat M, Argov O, Weintraub M, Charach L, Rabinovich A, et al. Seasonal changes in blood pressure: Cardiac and cerebrovascular morbidity and mortality. *World J Hypertens* 2013;3(1):1-8. <https://doi.org/10.5494/wjh.v3.i1.1>
 37. Toshiyuki I, Katsuyuki M, Keiichi O, et al. Seasonal variation in home blood pressure: findings from nationwide web-based monitoring in Japan. *BMJ Open* 2018;8:e017351. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017351>
 38. Páll D, Nemcsik J, Habony N, Farsang Cs, Ábrahám Gy, Simon A. First results of the new Hungarian Hypertension Registry: seasonal changes of blood pressure values. *Journal of Hypertension* 2021;39(Suppl. E):e77. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000745160.31169.02>
 39. Xu D, Zhang Y, Wang B, et al. Acute effects of temperature exposure on blood pressure: An hourly level panel study. *Environment International* 2019;124:493-500. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.045>
 40. Asayama K, Wei FF, Hara A, Hansen TW, Li Y, Staessen JA. Prognosis in relation to blood pressure variability: con side of the argument. *Hypertension* 2015;65(6):1170-9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.04808>
 41. Kario K. Blood Pressure Variability in Hypertension. A Possible Cardiovascular Risk Factor. *Amer J Hypertens* 2004;17:1075-6. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(04\)00899-4](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(04)00899-4)
 42. Pucci G, Battista F, Anastasio F, Schillaci G. Morning pressor surge, blood pressure variability, and arterial stiffness in essential hypertension. *Journal of Hypertension* 2017;35(2):272-8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001153>
 43. Cardoso CRL, Salles GF. Associations of the nocturnal blood pressure fall and morning surge with cardiovascular events and mortality in individuals with resistant hypertension. *Journal of Hypertension* 2021;39(6):1177-87. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002775>
 44. Palatini P, Reboldi G, Beilin LJ, et al. Added predictive value of nighttime blood pressure variability for cardiovascular events and mortality: the ambulatory blood pressure-international study. *Hypertension* 2014;64:487-93. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03694>
 45. Madden JM, O'Flynn AM, Dolan E, Fitzgerald AP, Kearney PM. Short-term blood pressure variability over 24 h and target organ damage in middle-aged men and women. *J Hum Hypertens* 2015;29:719-25. <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.18>
 46. Yamaguchi Y, Wada M, Sato H, Nagasawa H, Koyama S, Takahashi Y, et al. Impact of ambulatory blood pressure variability on cerebral small vessel disease progression and cognitive decline in community based elderly Japanese. *Am J Hypertens* 2014;27:1257-67. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu045>
 47. Mulè G, Calcaterra I, Costanzo M, Morreale M, D'Ignoto F, Castiglia A. Average real variability of 24-h systolic blood pressure is associated with microalbuminuria in patients with primary hypertension. *J Hum Hypertens* 2016;30:164-70. <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.66>
 48. Hsu PF, Cheng HM, Wu CH, Sung SH, Chuang SY, Lakatta EG, et al. High short-term blood pressure variability predicts long-term cardiovascular mortality in untreated hypertensives but not in normotensives. *Am J Hypertens* 2016;29:806-13. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw002>
 49. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i4098. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4098>
 50. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension* 2008;52:1045-50. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104620>
 51. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic Value of the Variability in Home-Measured Blood Pressure and Heart Rate The Finn-Home Study. *Hypertension* 2012;59:212-8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178657>
 52. Suzuki D, Hoshida S, Kario K. Associations Between Day-by-Day Home Blood Pressure Variability and Renal Function and Albuminuria in Patients With and Without Diabetes. *Am J Hypertens* 2020;33(9):860-8. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa091>
 53. Saito K, Saito Y, Kitahara H, et al. In-Hospital Blood Pressure Variability: A Novel Prognostic Marker of Renal Function Decline and Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease. *Kidney Blood Press Res* 2020;45:748-57. <https://doi.org/10.1159/000509291>
 54. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, et al. Hypertension in Chronic Kidney Disease Part 2. *Hypertension* 2016;67(6):1102-10. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06896>
 55. Bilo G, Parati G. Blood pressure variability and kidney disease. *J Hypertens* 2018;36:1019-21. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001707>
 56. Asayama K, Ohkubo T, Hanazawa T, Watabe D, Hosaka M, Satoh M, et al. Hypertensive Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure (HOMED BP) Study Investigators. Does Antihypertensive Drug Class Affect Day-to-Day Variability of Self-Measured Home Blood Pressure? The HOMED-BP Study. *J Am Heart Assoc* 2016;23(5):e002995. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002995>

57. Eguchi K. Effects of Antihypertensive Therapy on Blood Pressure Variability. *Curr Hypertens Rep* 2016;18(10):75. <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0680-3>
58. Kékes E, Paksy A, Kiss I. Otthoni vérnyomásméréssel kapott "day-to-day" vérnyomás-variabilitás értéke a sikeres antihypertenzív kezelés igazolására. *LAM* 2015;25(4-5):189-96.
59. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Effects of beta-blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:469-80. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70066-1)
60. Schillaci G, Pucci G, Parati G. Blood pressure variability: an additional target for antihypertensive treatment? *Hypertension* 2011;58:133-5. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175752>
61. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:938-48. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60309-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60309-1)
62. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al, on behalf of the ASCOT BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of β blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010; published online March 12. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70066-1)
63. Wang J, Shi X, Ma C, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a risk factor for all-cause mortality and cardiovascular disease. *J Hypertens* 2017;35(1):10-7. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001159>
64. Eguchi K, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit and ambulatory blood pressure variability as predictors of incident cardiovascular events in patients with hypertension. *Amer J Hypertens* 2012;25(9):962-8. <https://doi.org/10.1038/ajh.2012.75>
65. Darabont R, Tautu OF, Pop D, Fruntelata A, Deaconu A, Onciul S, et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Arterial Stiffness Independently Predict Cardiovascular Risk Category in a General Population: Results from the SEPHAR II Study. *Hellenic J Cardiol* 2015;56(3):208-16.
66. Yu ZB, Wang JB, Li D, Chen XY, Lin HB, Chen K. Prognostic value of visit-to-visit systolic blood pressure variability related to diabetic kidney disease among patients with type 2 diabetes. *J Hypertens* 2019;37(7):1411-8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002038>
67. Sarafidis PA, Ruilope LM, Loutradis C, et al. Blood pressure variability increases with advancing chronic kidney disease stage. *J Hypertens* 2018;36(5):1076-85. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001670>
68. Lim HM, Chia YC, Ching SM, Chinna K. Number of blood pressure measurements needed to estimate long-term visit-to-visit systolic blood pressure variability for predicting cardiovascular risk: a 10-year retrospective cohort study in a primary care clinic in Malaysia. *BMJ Open* 2019;9(4):e025322. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025322>
69. Kwon S, Lee SR, Choi EK, et al. Visit-to-visit variability of metabolic parameters and risk of heart failure: a nationwide population-based study. *Int J Cardiol* 2019;293:153-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.035>
70. Muntner P, Whittle J, Lynch AJ, 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(5):329-38. <https://doi.org/10.7326/M14-2803>
71. Nwabuo CC, Yano Y, Moreira HT, et al. Association Between Visit-to-Visit Blood Pressure Variability in Early Adulthood and Myocardial Structure and Function in Later Life. *JAMA Cardiol* 2020;5(7):795-801. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0799>
72. Masugata H, Senda S, Muraio K, Inukai M, Hosomi N, Iwado Y, et al. Visit-to-visit variability in blood pressure over a 1-year period is a marker of left ventricular diastolic dysfunction in treated hypertensive patients. *Hypertens Res* 2011;34:846-50. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.54>
73. Wang V, Xiong H, Wu D, et al. The Relationship between the 24h Blood Pressure Variability and Carotid Intima-Media Thickness: A Compared Study. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2014;2:1748-70. <https://doi.org/10.1155/2014/303159>
74. Filomena J, Riba-Llena I, Vinyoles E, Tovar JL, Mundet X, Castañé X, et al. Short-term blood pressure variability relates to the presence of subclinical brain small vessel disease in primary hypertension. *Hypertension* 2015;66(3):634-40. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05440>
75. Nwabuo CC, Yano Y, Moreira HT, et al. Long-Term Blood Pressure Variability in Young Adulthood and Coronary Artery Calcium and Carotid Intima-Media Thickness in Midlife. The CARDIA Study *Hypertension* 2020;76(2):404-9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15394>
76. Hisamatsu T, Miura K, Ohkubo T, et al. Home blood pressure variability and subclinical atherosclerosis in multiple vascular beds: a population-based study. *Journal of Hypertension* 2018;36(1):2193-203. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001810>
77. Kawai T, Ohishi M, Kamide K, Onishi M, Takeya Y, Tataru Y, et al. The impact visit-to-visit variability in blood pressure on renal function. *Hypertens Res* 2012;35:239-43. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.170>
78. Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, et al. Reduced endothelial vasomotor function and enhanced neointimal formation after vascular injury in a rat model of blood pressure lability. *Hypertens Res* 2003;26:991-8. <https://doi.org/10.1291/hyres.26.991>
79. 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(4):537. <https://doi.org/10.1007/s11906-015-0537-1>
80. Mallamaci F, Tripepi G, D'Arrigo G, Borrelli S, Garofalo C, Stanzione G, et al. Blood pressure variability, mortality, and cardiovascular outcomes in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:233-40. <https://doi.org/10.2215/CJN.04030318>
81. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of Anti-hypertensive 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;58:155-60. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174383>
82. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, 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;9:469-80. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70066-1)
83. Webb AJ, Rothwell PM. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke* 2011;42:2860-5. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.611566>
84. Webb AJ, Fischer U, Mehta S, Rothwell PM. Effects of antihypertensive drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:906-15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60235-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60235-8)
85. Parati G, Dolan E, Ley L, Schumacher H. Impact of antihypertensive combination and monotherapies on blood pressure variability: assessment by old and new indices. Data from a large ambulatory blood pressure monitoring database. *J Hypertens* 2014;32(6):1326-33. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000169>
86. Jeffers BW, Zhou D. Relationship Between Visit-to-Visit Blood Pressure Variability (BPV) and Kidney Function in Patients with Hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2017;42:697-707. <https://doi.org/10.1159/000484103>
87. Parati G, Lombardi C, Pengo M, Bilo G, Ochoa JE. Current challenges for hypertension management: From better hypertension diagnosis to improved patients' adherence and blood pressure control. *International Journal of Cardiology* 2021;331:262-69. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.01.070>
88. McKinsty B, Hanley J, Wild S, Pagliari C, Paterson M, Lewis S, et al. Telemonitoring based service redesign for the management of uncontrolled hypertension: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2013;346:f3030. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3030>
89. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9736):163-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60964-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60964-6)

90. Duan Y, Xie Z, Dong F, Wu Z, Lin Z, Sun N, et al. Effectiveness of home blood pressure telemonitoring: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. *J Hum Hypertens* 2017;31(7):427-37. <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.99>
91. Lu X, Yang H, Xia X, Lu X, Lin J, Liu F, et al. Interactive mobile health intervention and blood pressure management in adults. *Hypertension* 2019;74(3):697-704. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13273>
92. Smith TO, Sillito JA, Goh CH, Abdel-Fattah AR, Einarsson A, Soiza RL, et al. Association between different methods of assessing blood pressure variability and incident cardiovascular disease, cardiovascular mortality and all-cause mortality: a systematic review. *Age Ageing* 2020;49(2):184-92. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz178>
93. Magdás A, Szilágyi L, Incze A. Can Ambulatory Blood Pressure Variability Contribute to Individual Cardiovascular Risk Stratification? *Comput Math Methods Med* 2016;2016:7816830. <https://doi.org/10.1155/2016/7816830>
94. El Mokadem M, Boshra H, Abd el Hady Y, Kasla A, Gouda A. Correlation between blood pressure variability and subclinical target organ damage in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2020;34:641-7. <https://doi.org/10.1038/s41371-019-0286-8>
95. Kékes E, Barna I, Taiki T, Dankovics G. A vérnyomás értékek és a magas vérnyomás incidenciájának változása a magyar felnőtt populációban 2010-2018 között, a hazai népegészségügyi szűrés adatai alapján. *IME* 2021;20:17-27. <https://doi.org/10.53020/IME-2021-103>
96. Padmanabhan S, Tran TQB, Dominiczak AF. Artificial Intelligence in Hypertension: Seeing Through a Glass Darkly. *Circ Res* 2021;128(7):1100-18. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318106>
97. Tsoi KKL, Chan NB, Yiu KKL, Poon SKS, Lin B, Ho K. Machine Learning Clustering for Blood Pressure Variability Applied to Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) and the Hong Kong Community Cohort. *Hypertension* 2020;76(2):569-76. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14213>
98. Lacson RC, Baker B, Suresh H, Andriole K, Szolovits P, Lacson E. Use of machine-learning algorithms to determine features of systolic blood pressure variability that predict poor outcomes in hypertensive patients. *Clinical Kidney Journal* 2019;12(2):206-12. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy049>
99. Koshimizu H, Kojima R, Kario K, Okuno Y. Prediction of blood pressure variability using deep neural networks. *Int J Med Inform* 2020;136:104067. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2019.104067>
100. Barnett MP, Bangalore S. Cardiovascular Risk Factors: It's Time to Focus on Variability! *J Lipid Atheroscler* 2020;9(2):255-67. <https://doi.org/10.12997/jla.2020.9.2.255>