

# Vérnyomás-variabilitás mérése és klinikai értéke

Kékes Ede dr.<sup>1</sup> ■ Kiss István dr.<sup>2, 3, 4</sup>

<sup>1</sup>Óbuda Hypertonia Centrum, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika,  
Geriátriai Tanszéki Csoport, Budapest

<sup>3</sup>Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Nephrologia-Hypertonia Profil és Aktív Geriátria Részleg, Budapest

<sup>4</sup>B.Braun Avitum Dialízis Hálózat, 1. sz. Dialízisközpont, Budapest

A szerzők összefoglalják és elemzik a vérnyomás-variabilitásról szóló irodalmi adatokat. Bemutatják a vérnyomás-variabilitás mérési típusait, azok klinikai értékét, összefüggésüket a szervi károsodásokkal és a cardiovascularis események megjelenésének kockázatával. Jellemzik a prognosztikai értékre vonatkozó adatokat és áttekintik a különböző antihypertenzív szereknek a vérnyomás-variabilitásra kifejtett hatásait. Véleményük szerint ma már bizonyítottnak tekinthető, hogy a hypertonia kezelése során a vérnyomáscélérték elérése mellett törekedni kell a vérnyomás-variabilitás csökkentésére, a vérnyomás-fluktuáció befolyásolására, mert ez jelenti az egyik legnagyobb veszélyt a hypertoniás egyén számára. Beszámolnak a hazai tapasztalatokról is. Reményteljesnek tartják, hogy a nemzetközi irányelvekben a vérnyomás-variabilitás mérése teret nyert. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(42), 1661–1672.

**Kulcsszavak:** vérnyomás-variabilitás, vérnyomás-fluktuáció, vérnyomás-variabilitás és szervi károsodások, vérnyomás-variabilitás és hypertoniaprognózis, antihypertenzív gyógyszerhatás

## Measurement of blood pressure variability and the clinical value

Authors have collected and analyzed literature data on blood pressure variability. They present the methods of blood pressure variability measurement, clinical value and relationships with target organ damages and risk of presence of cardiovascular events. They collect data about the prognostic value of blood pressure variability and the effects of different antihypertensive drugs on blood pressure variability. They underline that in addition to reduction of blood pressure to target value, it is essential to influence blood pressure fluctuation and decrease blood pressure variability, because blood pressure fluctuation presents a major threat for the hypertensive subjects. Data from national studies are also presented. They welcome that measurement of blood pressure variability has been included in international guidelines.

**Keywords:** blood pressure variability, blood pressure fluctuation, blood pressure variability and target organ damage, blood pressure variability and prognosis, effects of antihypertensive drugs

*Kékes, E., Kiss, I.* [Measurement of blood pressure variability and the clinical value]. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(42), 1661–1672.

(Beérkezett: 2014. augusztus 1.; elfogadva: 2014. augusztus 28.)

### Rövidítések

ABPM = 24 órás vérnyomás-monitorozás; ACE = angiotenzin-konvertáló enzim; ARV = átlagos reális variabilitás; BP = vérnyomás; BPV = vérnyomás-variabilitás; CAA = kalciumantagonista; CV = cardiovascularis; DBP = diasztolés vérnyomás; DBPV = diasztolés vérnyomás variabilitása; DM2T = 2-es típusú diabetes mellitus; ESC = European Society of Cardiology; ESH = European Society of Hypertension; GFR = glomerulus-

filtrációs ráta; HBPM = otthoni vérnyomásmérés; IMT = carotis intima-media vastagság; LF/HF = alacsony és magas frekvenciatartomány aránya (spectrumelemzés); LVH = balkamra-hipertrofia; LVM = bal kamrai izommassza; NO = nitrogén-monoxid; OBPM = rendelői vérnyomásmérés; PTCA = percutan transluminális koszorúér-tágítás; RAS = renin-angiotenzin rendszer; SBP = szisztolés vérnyomás; SBPV = szisztolés vérnyomás variabilitás; SD = standard deviáció; SI = smoothness index; SZSZK = szubklinikus szervi károsodás

1. táblázat | A BPV típusai, mérési módszerei és a használatos indexek

| Jellemzők          | Igen rövid időtartamú BPV (beat-to-beat elemzés)                              | Rövid idejű BPV (24 órán belüli)  | Közepes idejű BPV (day-to-day elemzés)  | Hosszú idejű BPV (vizit-to-vizit elemzés) |
|--------------------|---|---|---|---|
| BP-mérés módszere  | Folyamatos BP-monitorozás laborban vagy ambulánsan                            | ABPM  | ABPM vagy 48 órás HBPM  | ABPM, HBPM OBPM                           |
| Mérési intervallum | Beat-to-beat mérés 1 perc és 24 óra között                                    | Minden 15-20 perc 24 óra alatt  | Nap mint nap mérés több napig, hétig vagy hónapokig (gyakori: 7 napig napi kétszeri mérés, majd ismétlés) | vizitenkénti mérés, (hét, hó, év)         |
| Előnyök            | Autonóm CV-moduláció értékelése   | 24 órás BP-profil és napszaki variáció mérése                                   | A BP-fluktuáció hosszú idejű monitorozása   | A BP fluktuáció hosszú idejű monitorozása |
| BPV indexei        | SD, spektrumelemzés, a fluktuációértékelés a különböző frekvenciartományokban | 24 órás, nappali, éjjeli SD, diurnalis index, átlagos reális variabilitás (ARV) | SD-érték, variációs koefficiens   | SD érték, variációs koefficiens           |

BP = vérnyomás, ABPM = 24 órás vérnyomás-monitorozás. HBPM = otthoni vérnyomás-monitorozás, OBPM = rendelői vérnyommérés; BPV = vérnyomás-variabilitás, SD = standard deviáció, CV = cardiovascularis

A vérnyomás emelkedésének szerepe a szervkárosodások kialakulásában és a betegek életkilátásában, valamint a vérnyomáscsökkentő terápiavédő hatása jól ismert a klinikai gyakorlatban. Az is tudott, hogy koszorúér, illetve cerebrovascularis mortalitás megkettőződik minden 20, illetve 10 Hgmm szisztolés és diasztolés nyomásemelkedés esetében [1]. Mindezek mellett ma már tény, hogy a szokásos vérnyomásértékek mellett egyéb paraméterek is befolyásolják a szervi károsodást és a prognosztikai jellemzőket hipertóniás betegekben. Ennek elsődleges oka, hogy a vérnyomás nem egy stabil állapot, hanem markáns, spontán fluktuációt mutat rövid idő alatt (percek-napok) vagy hosszabb időszakokban (hetek, hónapok). Kimutatták, hogy szoros összefüggés van a vérnyomás fluktuációja és a szervi károsodások kialakulása között. Innen indult az a diagnosztikus hipotézis, hogy a vérnyomás változékonyságának mérése patofiziológiai és prognosztikai jelentőségű [2]. Magunk *Mancia és mtsai* által 1983-ban írt közleményét tartjuk az első fontos lépcsőnek ezen a téren, mert közleményükben elsőnek mutatták be, hogy a vérnyomás átlagértéke mellett a variabilitás is összefügg a hipertóniabetegség súlyosságával [3]. Az utóbbi években nagyszámú tanulmány világosan elemezte, hogy milyen szoros összefüggés van a vérnyomás-variabilitás (BPV) és a hipertóniás komplikációk között [4], másrészt bizonyítást nyert, hogy a gyógyszeres vérnyomáscsökkentés által létrejött BPV-csökkenés képes megelőzni a hipertóniás betegeknek kialakuló cardiovascularis (CV) eseményeket [5].

### A vérnyomás-variabilitás típusai

A vérnyomás a teljes 24 órán keresztül fluktuál, amely abból ered, hogy a különböző neurohumoralis rendszerek aktuálisan milyen befolyást gyakorolnak a keringésre.

A BPV az átlagvérnyomással párhuzamosan emelkedik, és mint független tényező, szerepet játszik a szervi károsodások megjelenésében, sőt annak súlyosságában is [2]. Ugyanakkor a BPV komplex jelenség, amelynek több formája, típusa ismert, attól függően, hogy milyen időperiódusokban (rövid vagy hosszú időszakok) vizsgáljuk a vérnyomás fluktuációját különböző mérőeszközök és statisztikai módszerek felhasználásával. A mérési módszereket, a BPV típusait, az ismert indexeket az 1. táblázatban mutatjuk be. Ennek összeállításánál *Höcht* [6] és *Parati* [7] koncepcióit vettük figyelembe.

### Ultrarövid időtartamú vérnyomás-variabilitás

A vérnyomás képes gyors, beat-to-beat oszcillációt mutatni, amely onnan ered, hogy a különböző cardiovascularis kontrollrendszerek egymásra folyamatos és változó hatást fejtenek ki. Leggyakoribb ilyen rendszerek a baroreceptor-reflex, a RAS-rendszer, a vascularis myogen válasz, a nitrogén-monoxid- (NO-) kiáramlás az endothéliumból. Az „ütésről ütésre” történő BPV-elemzés spektrumanalízissel történik. Az egyes frekvenciakomponensek felhasználásával az alábbi oszcillációkat lehet elkülöníteni: igen alacsony, alacsony és magas frekvenciadomén-oszcillációk [8]. A módszer lehetővé teszi az egyes neurohumoralis rendszerek relatív részvételének megismerését, részvételi arányát a vérnyomás szabályozásában. A myogen vascularis funkció, a RAS és a NO-hatás az igen alacsony frekvenciasávban [9], a vascularis tónus szimpatikus modulációja és a NO pedig az alacsony frekvenciasávban befolyásolja a BPV-t [10]. Gyakran használják a normalizált LF (LF/HF arány) indexet, mint a szimpatikus vascularis aktivitás jelzőjét a különböző tanulmányokban [11]. A magas frekvenciasávú oszcil-

2. táblázat | A neurohumorális tényezők hatása a BPV-re a különböző frekvenciatartományokban

| Frekvenciatartomány         | Kísérletes                                   | Humán  |
|-----------------------------|--|--|
| Igen alacsony frekvenciasáv | Myogen vasc. funkció, RAS, endothelialis, NO | Myogen vasc. funkció                           |
| Alacsony frekvenciasáv      | Endothelialis, NO, szimpatikus idegrendszer  | Szimpatikus idegrendszer, myogen vasc. funkció |
| Magas frekvenciasáv         | Perctérfogat                                 | Endothelialis, NO                              |

RAS = renin-angiotenzin rendszer, NO = nitrogén-monoxid, vasc. = vascularis

lációt a perctérfogat szabályozza [12]. A hatások érvényesülését a 2. táblázatban szemléltetjük.

A beat-to-beat BPV indexei közül leggyakrabban az LF/HF arányt használják. Ebben a formában alkalmas az egyes antihipertenzív gyógyszerek hatásának értékelésére is. Ezzel a módszerrel igazolták, hogy a carvedilol hipertóniás patkányoknál erőteljes hipotenzív akciót fejt ki, mert adása hatására jelentősen csökkent az LF/HF arány, ami arra utalt, hogy erős vascularis sympatholyticus hatás érvényesül [13]. A két 3. generációs béta-blokkoló, a carvedilol és a nebivolol egyaránt erősen csökkentik az LF/HF arányt, szemben az atenolollal, ahol szignifikánsan gyengébb hatás van [14]. Ezek a vizsgálatok is hozzájárultak ahhoz, hogy e két szer sem nélkülözhető a fő antihipertenzív csoportok közül.

### Rövid időszakban észlelt BPV

A rövid idejű vérnyomásváltozásokat úgy definiálhatjuk, mint a vérnyomás fluktuációját 24 órán belül. A percen vagy órákon belül bekövetkező változások jelzik az artériák elasztikus tulajdonságait és a centrális és autonóm modulációk érvényesülését. Ha csökken az artériák alkalmazkodóképessége különböző életaktivitási behatásokra (például viselkedési és fizikai aktivitási behatások, az artériás compliance-ban bekövetkező változások), akkor a BPV növekedni fog. Az ilyen típusú BPV jellemzésére a 24 órás vérnyomás-monitorozás (ABPM) alkalmas. Számos indexet használnak: a 24 órás, nappali vagy éjszakai szórás (SD), valamint a variációs koefficiens. Ezen indexeket szelektíven is nézzük a szisztolés és diasztolés vérnyomás vonatkozásában. A variációs koefficiens (normalizált BPV) úgy kapjuk meg, hogy az átlag-SD-értéket elosztjuk az átlagos artériás nyomással [9]. Megjegyezzük, hogy az SD-érték valójában az értékek disperzióját jelenti és nem pontos, ha a mintavételezés ritkán történik [14]. Annak érdekében, hogy a rövid időtartamú BPV prognosztikai értéke javuljon, vezették be a nappali és éjszakai átlagos reális variabilitás (ARV) fogal-

mát. Ez az index az egymást követő vérnyomásmérések abszolút különbségeinek átlaga. Az ARV jobban jelzi a CV-kockázatot hipertóniás betegeknél, mint a tradicionális SD-értékek [7].

### Közepes és hosszú időtartamú vérnyomás-variabilitás

A vérnyomás hosszabb időszakokon belül fluktuációkat is mutat. Ez alatt azt értjük, hogy a vérnyomás napról napra változik, ennek következtében vizitről vizitre is (innen ered a két mérési módszer elnevezése: napról napra = day-to-day, illetve visit-to-visit), de leírtak szezonális hullámzásokat is. Ezen változások patomechanizmusa még nincs teljesen tisztázva, a jelenlegi álláspont szerint az a legvalószínűbb, hogy a háttérben az artériás stiffness változása áll [7]. A Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) demonstrálta, hogy hipertóniás betegeknél az aortadisztenzibilitás és artériás elaszticitás csökkenése együtt jár magasabb visit-to-visit BPV-vel [15]. Számításba kell venni, hogy a BPV magas értéke visit-to-visit mérésnél annak a következménye is lehet, hogy ritkábban történik vizit, azaz szegényes a vérnyomásméret, a betegek gondozása. Mindezeket túl a betegcompliance, a gyógyszerelés, dózisbeállítás és -titrálás egyaránt befolyásolja a visit-to-visit BPV mértékét.

A nap mint nap BPV mérésére lehet használni az ABPM-et oly módon, hogy egymást követő napokon végezzük, ez azonban megterhelő, és a betegek nem szeretik. Ennél sokkal jobb az otthoni önmérés (HBPM = home blood pressure measurement). Lehet rendelői méréseket is alkalmazni a visit-to-visit (OBPM = office blood pressure measurement) módszert is a BPV jellemzésére, de ebben az esetben feltétlenül fontos a gyakori betegkontroll (gyakori vizit). Ez utóbbi megoldásnak még így is vannak hátulütői, mint nem a szokásos napi aktivitás melletti mérés, fehérvérkép-reakció stb. Ilyen esetekben azt javasoljuk, hogy a mérés legalább 2-3 héten történjen ugyanazon időben, ugyanazon orvos vagy ápoló közreműködésével [7].

### Az egyes mérési típusokat meghatározó tényezők és klinikai értékük

Az irodalmi adatok alapján [5, 6] az alábbiakban foglaljuk össze az egyes mérési típusokat befolyásoló tényezőket és a kóros variabilitás következményeit.

#### Igen rövid BPV-mérés

a) Befolyásoló tényezők: fokozott centrális szimpatikus aktivitás, artériás és cardiopulmonalis reflexek csökkenése, humoralis, emocionális, rheológiai faktorok, létezési állapot (ébredés vagy alvás), ventiláció.

b) Következmény: szubklinikus szervi károsodás (SZSZK) fokozódása, CV-esemény és mortalitás növekedése, vesefunkció romlása.

### Rövid idejű BPV-mérés

- a) Befolyásoló tényezők: artériás compliance csökkenése.  
 b) Következmény: SZSZK-romlás, CV-esemény és mortalitás nő, az ösztörtalitás emelkedik, microalbuminuria, proteinuria fokozódik, vesefunkció-romlás (GFR-érték esik, végstádium kialakulásának gyorsulása).

### Közepes időtartamú BPV-mérés

- a) Befolyásoló tényezők: hypertoniakezelése nem megfelelő (gyógyszer, dózis, titrálás), gyógyszerbevételi compliance romlása.  
 b) Következmény: SZSZK-romlás, CV-esemény és mortalitás nő, ösztörtalitás emelkedik, microalbuminuria fokozódik, GFR-érték esik.

### Hosszú időtartamú BPV-mérés

- a) Befolyásoló tényezők: A gyógyszerhez ragaszkodás hiánya, rossz mérések, szezonális változások.  
 b) Következmény: SZSZK-romlás, CV-esemény növekedése, ösztörtalitás emelkedik, microalbuminuria, proteinuria fokozódik, GFR-érték esik.

## Rövid időtartamú BPV hatása a szervi károsodásokra és a cardiovascularis eseményekre

Ma már egyértelmű bizonyítékok állnak rendelkezésre abban a vonatkozásban, hogy a rövid időtartamú BPV független rizikótényező, és szignifikáns hatása van az SZSZK-ra és a CV-események megjelenésére az általános populációban és a hypertoniás betegeknél egyaránt [3]. A 3. táblázatban bemutatjuk a legfontosabb, elérhető és jellemző vizsgálatok alapadatait. *Parati* volt az első, aki korrelációt talált a 24 órás átlagvérnyomás, a 24 órás BPV és az SZSZK prevalenciája és súlyossága között 108 közepesen súlyos hypertoniás betegnél. Az összefüggés erősen szignifikáns és lineáris volt. *Palatini és mtsai* 24 órás monitorozással igazolták a nappali szisztolés BPV (az SD-érték felhasználásával) összefüggését a megnövekedett vascularis károsodással és a balkamra-hipertrófiával különböző normotoniás és különböző súlyosságú hypertoniás egyéneknél. A PAMELA-vizsgálat igazolta, hogy nem kezelt hypertoniás betegeknél a 24 órás BPV (SD-értékkel) és a balkamra-hipertrófia nagysága között pozitív összefüggés áll fenn. Fourier-spektrumanalízis alapján azt feltételezték, hogy a ritkább kiugrások jelentenek nagyobb veszélyt a SZSZK kialakulása szempontjából. *Sander és mtsai* 3 éves megfigyelés során azt tapasztalták, hogy a carotis-IMT szignifikánsan nagyobb

3. táblázat | A rövid időtartamú vérnyomás-variabilitással végzett vizsgálatok legfontosabb adatai

| Vizsgáló                  | Populáció                    | BPV-index                             | Kimenetel                                  |
|---------------------------|------------------------------|---------------------------------------|--|
| Parati és mtsai (1987)    | Esszenciális hypertonia      | 24 órás BPV                           | SZSZK növekedése                           |
| Palatini és mtsai (1992)  | Közepes és súlyos hypertonia | Nappali SBPV                          | Retina-elváltozás romlása                  |
| Sander és mtsai (2000)    | Általános populáció          | Nappali SBPV                          | Carotis-IMT-vastagodás                     |
| Mancia és mtsai (2001)    | Hypertoniás betegek          | 24 órás SBPV                          | Carotis-IMT-vastagodás                     |
| Sega és mtsai (2002)      | Általános populáció          | 24 órás BPV                           | LVM-index romlása                          |
| Sakakura és mtsai (2007)  | Idős egyének                 | Nappali SBPV                          | Kognitív diszfunkció és élettartam rövidül |
| Mancia és mtsai (2007)    | Általános populáció          | 24 órás, nappali és éjjeli SBPV, DBPV | CV-esemény és ösztörtalitás nő             |
| Ozawa és mtsai (2009)     | DM2T                         | Éjjeli SBPV és DBPV                   | CV-betegség előfordulása nő                |
| Cay és mtsai (2011)       | Normotoniás egyének          | 24 órás S és DBPV                     | PTCA után restenosis gyakoribb             |
| Schutte és mtsai (2011)   | Normotoniás egyének          | 24 órás SBPV                          | LVH-növekedés                              |
| Iwata és mtsai (2012)     | Hypertonia                   | Éjjeli SBPV és 24 órás BPV            | Plakk-növekedés                            |
| Schillaci és mtsai (2012) | Hypertonia                   | 24 órás BPV                           | Aortastiffness-romlás                      |
| McMullen és mtsai (2013)  | Krónikus vesebetegség        | SBPV                                  | Teljes és CV-mortalitás növekedés          |
| Kawai és mtsai (2013)     | Hypertonia                   | Nappali és éjjeli SBPV                | Carotis-IMT-növekedés                      |

BPV = vérnyomás-variabilitás; SBPV = szisztolés vérnyomás-variabilitás; DBPV = diasztolés vérnyomás-variabilitás; IMT = carotis intima-media vastagság; CV = cardiovascularis; DM2T = 2-es típusú diabetes mellitus; LVM = bal kamrai izommassza; LVH = balkamra-hipertrófia; SZSZK = szubklinikus szervi károsodás

azon egyéneknél, ahol a szisztolés BPV emelkedett volt. Ennek alapján e variabilitási indexet a carotisatherosclerosis erős prediktorának tartják. Ezen túlmenően a kóros értékű index a CV-események megjelenési kockázatának növekedésére is utal. A 24 órás, illetve az éjjeli és reggeli szisztolés BPV-indexeket és azok emelkedését összefüggésbe hozták az artériás stiffness mérésére szolgáló aortapulzus-hullám terjedési sebességével. Az SBPV és

4. táblázat | A közepes és hosszú idejű BPV-méréssel végzett vizsgálatok adatai

| Vizsgáló                   | Populáció                  | BPV-index                  | Eredmény                             |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| Kikuya és mtsai (2008)     | Általános populáció        | Day-to-day SBPV            | CV-esemény és stroke-kockázat nő     |
| Muntner és mtsai (2011)    | Általános populáció        | Visit-to-visit, SBPV       | Összmortalitás nő                    |
| Johansson és mtsai (2012)  | Általános populáció        | Day-to-day reggeli SBPV    | CV-események kockázata nő            |
| Kilpatrick és mtsai (2010) | DM2T                       | Visit-to-visit BPV         | Nephropathia progressziója           |
| Ushigome és mtsai (2011)   | DM2T                       | Day-to-day SBPV, DBPV      | Albuminuria kialakulása              |
| Hsieh és mtsai (2012)      | DM2T                       | Visit-to-visit, SBPV, DBPV | Összmortalitás nő                    |
| Di Iorio és mtsai (2012)   | Krónikus vese-elégtelenség | Visit-to-visit, SBPV       | Halálkockázat növekedése             |
| Yokota és mtsai (2013)     | Krónikus vese-elégtelenség | Visit-to-visit, SBPV       | Vesefunkció-romlás                   |
| Di Iorio és mtsai (2013)   | Hemodializált betegek      | Dialízis-to-dialízis BPV   | Megnőtt CV-mortalitás                |
| Poortvliet és mtsai (2012) | Idős populáció             | Visit-to-visit SBPV, DBPV  | Megnőtt vasculáris és összmortalitás |
| Sabayan és mtsai (2013)    | Idős hypertonia            | Visit-to-visit SBPV, DBPV  | Romló kognitív funkció               |

BPV = vérnyomás-variabilitás; SBPV = szisztolés vérnyomás-variabilitás; DBPV = diasztolés vérnyomás-variabilitás; CV = cardiovascularis; DM2T = 2-es típusú diabetes mellitus

az artériás stiffness indexei között szignifikáns erős korrelációt mutattak ki. Mindezek bizonyítják, hogy a vérnyomás-fluktuációk és az atheroscleroticus károsodások kialakulása között szoros összefüggés van [16].

### A közepes és hosszú időtartamú BPV hatása a szervi károsodásokra és a cardiovascularis eseményekre

Az utóbbi években nagyszámú vizsgálat igazolta a közepes és hosszú időtartamú BPV jelentőségét az SZSZK, illetve a CV-események vonatkozásában hypertoniabetegekben, illetve diabetezzel társult hypertoniában. Mindkét módszert (day-to-day, illetve visit-to-visit) egyaránt alkalmazták. A legjellemzőbb vizsgálatok adatait a 4. táblázatban mutatjuk be. A pontosabb értékelés végett elemzésünkben szétválasztottuk a két módszert.

#### A day-to-day módszerrel nyert tapasztalatok

Egyértelmű bizonyítékokkal rendelkezünk afelől, hogy a HBPM segítségével mért day-to-day BPV megnöveke-

dett szív-, ér- és vesekárosodással jár együtt, sőt a károsodások súlyossága és a BPV-értékek között is szoros összefüggés van. Az ily módon mért BPV-érték emelkedése a végzetes és nem végzetes CV-események fokozott kockázatával jár együtt. Különösen fontos ezt tudni hypertoniában, ahol ezen megfigyelések érvényesülését hatványozottan észlelték [4, 17]. Az OHASAMA-vizsgálatban 2455 egyént (általános populáció) követtek átlagosan 11,9 évig és vizsgálták a day-to-day BPV prognosztikai értékét. Egyértelmű bizonyítékokat szolgáltatottak abban a vonatkozásban, hogy a nap mint nap otthoni mérés segítségével becsülni lehet nagy biztonsággal a cardiovascularis kockázatot. Az SBPV (SD-mérés) nagysága szignifikáns összefüggést mutatott a 10 éves cardiovascularis, illetve stroke-mortalitással. A másik tanulsága a vizsgálatnak abban rejlett, hogy ellenőrizték, mi az az optimális mérési időszak, amely mellett megbízható az elemzés. Rögzítették, hogy az első, egymást követő 10 nap alatt legalább 10 vagy annál több mérésre van szükség a megbízhatóságához. A 30 napos egymást követő napokon végzett mérés nem hozott további előnyöket.

A Finn-Home vizsgálatban hét egymást követő napon mérték a vérnyomás-variabilitást (a teljes 24 órás, reggeli-esti BP SD-értékeivel) és az egyéneket 7,8 évig figyelték meg. Szignifikáns összefüggést találtak a BPV-értékek és a CV-események megjelenése között. A day-to-day vérnyomás-variabilitást az események független előrejelzőjének tekintették.

#### Tapasztalatok a visit-to-visit BPV-mérésről

A BP nagymértékű fluktuációt mutat az egymást követő rendelői vizitek során. Az eddigi nagy vizsgálatok metaanalízise és 'post hoc' elemzések arra utalnak, hogy van klinikai értéke a rendelői méréseknek, különösen akkor, ha közben ABPM-vizsgálat is történik. Különösen hasznos az agyi események előrejelzésében [5]. Az értékelés nem könnyű, és elsősorban akkor értékes, ha megfelelő számú mérés történik megszabott időpontokban. Fontos az azonos napi időszakra időzített vizit. Ugyanakkor kétségtelen, hogy a visit-to-visit módszer nem az ideális megoldás. Nem ad megfelelő képet a beteg napi aktivitásáról, annak befolyásolásáról, ezért az ABPM-mel vagy az OBPM-mel kombinált eljárás a leghasznosabb és leg-sikeresebb [18]. Bár az ABPM-mérések hasznosak, mégsem lehet gyakorisággal alkalmazni, így rutinszerű használata nem lehetséges. A HBPM nem ad megfelelő információt a 24 órás BP-profilról, mégis ez látszik a megfelelő alternatív megoldásnak a közepes (nap mint nap), illetve hosszú (visit-to-visit) időszaki BPV jellemzésére. A visit-to-visit módszer hasznosságát bizonyította Muntner és munkacsoportja, akik a NHANES III adatainak felhasználásával elemezték a szisztolés BPV (SD-értékek) gyakorlati hasznát az általános populáció szintjén. Azt találták, hogy – a befolyásoló tényezők korrekciója után – ha az SD-érték 4,8 Hgmm-nél több, akkor ez együtt jár az összmortalitás 57%-os növekedésé-

vel. *Hsieh és munkacsoportja* 2161, 2-es típusú diabeteses beteget figyelt meg 5 és fél éven keresztül és vizsgálták az SBPV és DBPV prognosztikai értékét. Az emelkedett visit-to-visit BPV-érték a diasztolés funkció romlásával [19], carotisintima-károsodással, az érfali stiffness változásával [20], renalis károsodással, valamint agyi funkciózavarral [21] társul. Mindezek alapján többen felvetették, hogy valójában a BPV-t kellene igazi *célértéknek* nevezni [17].

Ma a gyakorlatban az látszik a legcélszerűbb megoldásnak, hogy hipertóniás betegekben a vérnyomás-variabilitás ellenőrzését az otthoni vérnyomásmérésre kell alapozni, mert ez teszi lehetővé a konzekvens méréseket, nincs „fehérköpeny-reakció”, és a beteg napi aktivitása is megközelítően stabil. Így a HBPM mellett az időszakosan ismételt OBPM és ABPM további megfelelő BP- és BPV-kontrollt jelent. Ma már egyértelműen bizonyított, hogy számos vizsgálatban, ahol a HBPM került alkalmazásra, szignifikánsan javult a BP-kontroll a hosszú ideig tartó antihipertenzív kezelések során, szemben azon vizsgálatokkal, ahol csak konvencionális OBPM-mérések történtek. Mindezek alapján nem meglepő, hogy az újabb nemzetközi irányelvekben egyértelműen ajánlják a HBPM-mérés bevezetését [22]. Kiemeljük, hogy a gyakorlatban igen hasznosak azon vérnyomásmérő eszközök, amelyek memóriával rendelkeznek, így lehetővé válik a HBPM bekapcsolása a telemedicinális rendszerek közé és ez tovább javítja a módszer értékét [23]. Mindezek teljes mértékben érvényesek, ha a BPV-t is mérni kívánjuk.

## A vérnyomásvariabilitás-mérés típusainak prognosztikus értéke a klinikai gyakorlatban

### Rövid idejű BPV

A legkorábbi vizsgálatok arra utaltak, hogy az ABPM-mel (intraartériás és noninvaszív) mért 24 órás, nappali-éjjeli átlag-BP szórása (SD-érték) szignifikánsan magasabb volt hipertóniás egyéneknél, szemben a normotóniás egyének értékeivel, azaz megnövekedett BPV-t észleltek. Az SD-értékek növekedése együtt járt a három időszakban mért átlag-BP-értékek növekedésével. Több tanulmány igazolta, hogy a 24 órás, valamint a reggeli BPV emelkedése a szív-, ér- és vesekárosodás romlásával társult [3, 24]. Mindezekon túl az ABPM-ből nyert prospektív tanulmányok igazolták, hogy a BPV-indexek növekedése nemcsak előre jelzi a szubklinikus szervi károsodások progresszióját, hanem a várható CV-események, illetve a CV-, valamint összességében [25] növekedését is. Mindez nem jelenti azt, hogy az ABPM eddig használt fontos jelzőit, mint például a diurnális indexet vagy egyéb paramétereket nem kell figyelembe venni, mert rengeteg bizonyíték van arra, hogy az éjjeli és nappali érték hányadosa nagyobb prognosztikai értékű, mint a 24 órás átlagértékek.

### Közepes időtartamú BPV (day-to-day módszer)

Egyre több közlemény jelenik meg a HBPM-mel készített day-to-day BPV értékéről. Igazolták, hogy az így mért BPV-növekedés együtt jár a végzetes és nem végzetes CV-események fokozott rizikójával. Nem kezelt hipertóniások körében végzett tanulmány szerint a HBPM 14 napos alkalmazásakor mért maximális szisztolés átlag jelzi a későbbiekben bekövetkező LVMI-romlást, a carotis-IMT növekedését, tekintet nélkül a HBPM-mel mért vérnyomás-átlagértékekre. Új megfigyelés, hogy a maximális otthoni szisztolés BPV javítja a becslés megbízhatóságát az átlagértékkel szemben [17].

Ezek szerint a mérés technikája is nagyon fontos. A maximális szisztolés és diasztolés BP variabilitását úgy mérték, hogy minden nap három reggeli és három esti vérnyomás és SD mérését végezték el, és ezek átlagát minden nap kiszámolták [17]. Az átlagok között a legmagasabb a maximális otthoni BPV-érték volt. Az átlagos otthoni BPV = az összes mért érték átlaga. A peak size of home BPV = a különbség a maximális és átlagérték között. Az OHASAMA-vizsgálat adta az első bizonyítékot, hogy a HBPM-mel mért megnőtt day-to-day BPV (SBPV) a koszorúér-eseménnyel és stroke-kal összefüggő mortalitás megnövekedett kockázatát jelzi. Elsősorban a stroke-mortalitás adatai voltak meggyőzőek. A Finn-Home Study adatai alapján a reggeli mínusz esti BP-mérés SD-értékét vették figyelembe hétnapos mérés alapján. A mérések időzítése is fontos volt, reggel 6–9 óra között (reggeli és mosakodás előtt) és este 6–9 között (előtte egy órával nem lehetett enni) 2–2 mérést végeztek [26].

### Hosszú időtartamú BPV-mérések (visit-to-visit módszer)

A visit-to-visit módszer – amennyiben hónapokon vagy akár éveken keresztül végzik – prognosztikai értékét ugyancsak bizonyították. Ez a módszer jelzi a kóros vérnyomás káros hatását a CV-rendszerre hosszabb távon. A longitudinális és 'post hoc' elemzések igazolták, hogy hipertóniás betegekben az intraindividuális visit-to-visit BPV (akár OBPM- vagy ABPM-módszerrel) mérések prediktív értékűek a végzetes és nem végzetes agyi [5, 27], koszorúér-események [28], valamint a teljes mortalitás vonatkozásában egyaránt. A prognosztikai érték téren a visit-to-visit variabilitásnak nagyobb jelentősége van, mint az antihipertenzív kezelés közben nyert átlagos BP-értékeknek [29]. A BPV prognosztikai jelentőségét legjobban *Muntner munkacsoportjának* vizsgálati adatai adták 2011-ben, amikor igazolták, hogy a szisztolés BP szórása (SD) növekedésének arányában nő az összességében, még akkor is, ha a multivariációs korrigálást végeztek. Fontos megállapítás, hogy minél nagyobb százalékban érik el a betegek a 140/90 Hgmm célértéket, annál valószínűbb a visit-to-visit BPV csökkenése.

Ezzel párhuzamosan kisebb lesz a koszorúér-események, illetve a stroke megjelenésének rizikója. *Mancia* figyelte meg, hogy ezen összefüggések elsősorban a nagy rizikójú hypertóniás betegekre vonatkoznak, kisebb rizikóstátus vagy egészséges egyének esetében mindez nem mindig érvényesül [30].

## A rövid, közepes és hosszú távú BPV mérési értékei normotóniás és hypertóniás egyéneknél

### Rövid távú mérés

Az első megbízható adatokat *Mancia és mtsai* [3] szolgáltatották, amikor az ABPM-mel mért 24 órás MAP-értékek SD-adatait közölték. Normotóniás egyéneknél az átlag SD  $7 \pm 0,4$  Hgmm, enyhe hypertóniában  $8,4 \pm 0,4$  Hgmm és súlyos hypertóniában  $9,9 \pm 0,45$  Hgmm volt. Később a PAMELA-vizsgálatban, az általános populációban – a hosszú megfigyelés alatt életben maradó egyéneknél – az ABPM-mel mért nappali, éjjeli, 24 órás szisztolés és diasztolés vérnyomásátlagok SD-értékeit is kiszámolták. Az SBP SD-átlaga 24 órás mérésnél  $13,7 \pm 3,5$  Hgmm, nappali időszakban  $11,9 \pm 3,5$  Hgmm és éjjel  $9,4 \pm 3,3$  Hgmm volt. A DBP SD-átlaga 24 órában  $11,8 \pm 2,6$ , nappal  $10,1 \pm 2,9$  és éjjel  $9 \pm 2,6$  Hgmm volt. Ezen értékek ettől kezdve irányadóak, és ehhez képest lehet az átlagosnál nagyobb vagy kisebb variabilitást értékelni. Hypertóniabetegségben már fehérköpeny-reakció esetén is magasabb a megfelelő érték, és a legmagasabb SD-értékeket a nem dipper típusú hypertóniában kapjuk, csaknem mindig 10–15 Hgmm feletti értékek, azaz itt a legnagyobb a vérnyomás-variabilitás.

### Közepes és hosszú távú mérés

#### Day-to-day mérés

Magbízható mérés technikának tartják, ha egymást követő napokon – HBPM-módszerrel – legalább 10 alkalommal történik a vérnyomás mérése. A döntő tényező, hogy az otthoni vérnyomásmérést alkalmazzuk, mert ez adja a megbízhatóságot. Az OHASAMA-vizsgálatban 1483 nő és 1021 férfi adatainak felhasználásával a napi SBP-SD-értékek növekvő határai 6,5, 8,2 és 10,3

5. táblázat | A szisztolés vérnyomás SD-értékei, valamint az átlagos szisztolés (SBP), illetve pulzusnyomás (PP) közötti összefüggés

| SBP SD    | <4,8  | 4,8–8,34 | >8,35 | Hgmm |                                |
|-----------|-------|----------|-------|------|--------------------------------|
|           |       |          |       |      | P-érték az SD-csoportok között |
| SBP-átlag | 118,1 | 122,9    | 131,7 | Hgmm | <0,001                         |
| PP-átlag  | 45    | 50,1     | 56,5  | Hgmm | <0,001                         |

Muntner (2011) adatai alapján szerkesztett táblázat.

Hgmm, a napi DBP-SD-értékeknél 4,9, 6,1 és 7,8 Hgmm. A Finn Home Studyban elegendőnek tartják az egymást követő hét napon az otthoni mérést, és a legmegbízhatóbbak a reggeli szisztolés és diasztolés mérések. Ennek megfelelően a reggeli SBP-SD-értékek 5 és 20 Hgmm között, a DBP-SD-értékek 2 és 12 Hgmm között növekednek a variabilitás növekedésének ütemében.

### Visit-to-visit mérés

Az utóbbi években jelentős mértékben megnövekedett e módszer alkalmazása. Itt azonban elengedhetetlen feltétel, hogy csak abban az esetben lehet megfelelő értékelést végezni, ha egy évben minimálisan öt – a nemzetközi előírásoknak megfelelő módon végzett – mérés történt a betegeknél. Mások ezt a számot 10–13 mérésben adják meg [31]. Az általános populációra vonatkozó legmegbízhatóbb méréseket *Muntner munkacsoportja* végezte, akik 956 egyén esetében három kategóriát állítottak fel az SBP SD-értékeinek mérésénél: alacsony a BPV 4,8 Hgmm alatt, közepes 4,8–8,34 Hgmm között és magas 8,35 Hgmm-nél nagyobb SD-értékek esetében. Az átlagos szisztolés érték és a pulzusnyomás, valamint az SD-értékek között szignifikáns különbséget találtak a fenti három SD-csoport alapján (5. táblázat). Megfigyelték, minél magasabb az SD-érték, annál gyakoribb a cukorbetegség, rossz vesefunkció, valamint a CV-szövődmények (myocardialis infarctus, stroke) előfordulása.

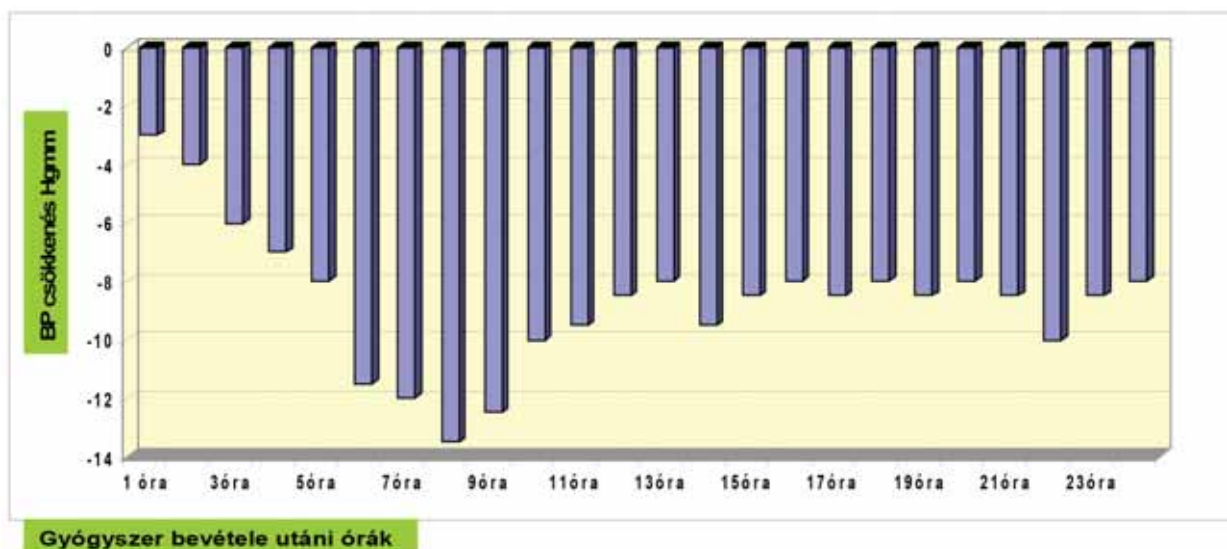
A kor előrehaladásával az SD-értékek egyre nagyobbak lesznek. *Poortvliet és mtsai* a PROSPER-vizsgálatban 6637 egyén hosszabb követése alapján, 70 év feletti egyéneknél az átlag szisztolés SD-értéket 14,1 Hgmm-ben határozták meg, szemben *Muntner* vizsgálatában, a 70 év alatti átlagos populációban mért 7,7 Hgmm-es értékkel. Itt is érvényes, hogy hypertóniabetegségben – annak súlyossága arányában – sokkal magasabb értékeket találtak. *Sabayan munkacsoportjának* adatai szerint hypertóniabetegségben az SBP és DBP nagyságának arányában egyre magasabb SD-értékek fordulnak elő:

a) Alacsony SBPV esetén az SD 0,7–12,2 Hgmm közötti, közepesenél 12,3–16,2 Hgmm közötti, nagy variabilitásnál 16,3–64,4 Hgmm közötti értékekkel találkozunk.

b) Alacsony DBPV esetén az SD 0–6,5 Hgmm közötti, közepesenél 6,5–8,5 Hgmm közötti és nagy varianciában 8,6–33 Hgmm közötti értékek.

## Az antihypertenzív kezelés új célkitűzése a vérnyomás-variabilitás csökkentése

Már az experimentális vizsgálatok is utaltak arra, hogy egyes gyógyszerek, elsősorban a kalciumantagonisták, képesek kedvezően befolyásolni a BPV-t [32]. Humán vonatkozásban elsősorban az ABPM-re alapozott vizsgálatokkal mutatták ki az egyes antihypertenzív szereknek a rövid időszaki BPV-re kifejtett csökkentő hatását. *Parati* szerint még további vizsgálatokra van szükség azért,



1. ábra

A „smoothness index” (SI) kiszámítása

$\Delta H$  = óránkénti vérnyomáscsökkenés 24 órás átlaga; SD = óránkénti vérnyomáscsökkenés átlagának szórása;  $SI = \Delta H (8,4) / SD (2,4) = 3,5$

Saját adatok felhasználásával készített ábra.

1 óra: -3; 2 óra: -4; 3 óra: -6; 4 óra: -7; 5 óra: -8; 6 óra: -11,5; 7 óra: -12; 8 óra: -13,5; 9 óra: -12,5; 10 óra: -10; 11 óra: -9,5; 12 óra: -8,5; 13 óra: -8; 14 óra: -9,5; 15 óra: -8,5; 16 óra: -8; 17 óra: -8,5; 18 óra: -8; 19 óra: -8,5; 20 óra: -8; 21 óra: -8,5; 22 óra: -10; 23 óra: -8,5; 24 óra: -8

hogy bizonyítsuk a gyógyszer által kiváltott BPV-csökkenés hatását a célszervkárosodásokra és a CV-események megjelenési kockázatára [33]. Az eddigi gyógyszeres kardioprotektív hatások bizonyítása, az úgynevezett „smoothness index” (SI) segítségével történtek [34]. A 24 órás átlag-BPV-t és az ehhez tartozó SD-értéket határozták meg a kezelés előtt és után. Az SI a 24 órás vérnyomás és a hozzá tartozó SD-érték aránya. Az SI összefüggést mutatott a gyógyszer okozta myocardialis károsodás regressziójával (például LVH) és a carotis-IMT növekedésének lassulásával [34, 35]. Az SI-számítást az 1. ábra mutatja.

Ezek után nem véletlen, hogy Clement 2011-ben az alábbi véleményét fejtette ki az ESC online elektronikus újságjában [36]:

1. Ma már az egyéni önvérnyomásra alapozott visit-to-visit BP-variabilitás döntő momentum a hypertonia kezelésének kontrolljában.

2. Olyan vérnyomáscsökkentő szereket kell alkalmazni, amelyek az átlagos vérnyomásérték mellett a szórást is csökkentik.

### Gyógyszerek hatása a vérnyomás-variabilitásra

Az előző fejezet alapján ma már mondhatjuk, hogy az antihypertenzív kezelés során nemcsak a vérnyomáscsökkenés és a vérnyomáscélérték elérése a cél, hanem az is, hogy a vérnyomáscsökkenéssel párhuzamosan a vérnyomás-variabilitás is csökkenjen. Ennek megfelelően elindult az egyes gyógyszerek ilyen irányú hatásának vizsgálata is.

### Experimentális vizsgálatok

Számos vizsgálatot végeztek csaknem minden antihypertenzív gyógyszerrel. Wang és mtsai [37] kalciumantagonistákat, RAS-gátló szereket és diuretikumokat vizsgáltak. Akut orális kezelés során a CAA-k és a sympatholyticus szerek hatásosan csökkentették a BP-fluktuációkat, RAS-gátlóknál és a diuretikumoknál ezt nem sikerült igazolni. Újabb eredmények alapján iv. adott nebivolol, carvedilol és verapamil ugyancsak alkalmas volt a BPV csökkentésére [14]. Bizonyították, hogy a 3. generációs béta-blokkoló carvedilol és nebivolol egyszeri iv. dózissal hatásosan csökkenti a BPV-t hypertóniás patkányokban és normotóniás egyedekben egyaránt, elsősorban nagyobb dózisok alkalmazásakor [13, 14, 38].

### Klinikai vizsgálatok

Az utóbbi években egyre több a bizonyíték arra, hogy az antihypertenzív terápia kedvező hatása a rövid és hosszú távú BPV-re és szerepet játszik a szerek CV-eseményre gyakorolt preventív hatásában is. Rothwell és mtsai [5] közölték egy 'post hoc' elemzést két jelentős antihypertenzív terápiás tanulmányról (ASCOT-BPLA és MRC). Az ASCOT-BPLA vizsgálatnál nézték az ABPM 24 órás BP SD-értékeit, a korrelációs koefficiens, valamint a visit-to-visit BPV-t is. A vizsgálatnál a szisztolés BP SD-értéke alacsonyabb volt az amlodipincsoportban, mint az atenololcsoportban, amikor az éves megfigyelések során követték a betegeket és értékelték az egyes viziteknel az SD-értékeket. Az egyes vizitidőpontokban végzett



ABPM-elemzésnél kedvező változást láttak a szisztolés nyomás vonatkozásában az amlodipincsoportban. Az összehasonlítás úgyis pozitív volt, hogy az amlodipincsoporton belül, az alapértékekhez viszonyítva is csökkent az SD-érték. Az amlodipincsoportban a stroke- és a koszorúér-események megjelenése alacsonyabb volt. Az MRC vizsgálatban az atenolol növelte a placebo- és diuretikus csoporthoz képest a BPV-indexeket [5, 39]. Az ELSA-vizsgálatnál nem sikerült igazolni a visit-to-visit BPV hatásának érvényesülését prognosztikai szempontból, de itt a mérések csak OBPM-módszerrel történtek [40]. *Webb és mtsai* [41] ugyancsak elemezték a különböző vérnyomáscsökkentő szerek hatását a BPV-re. Ők az interindividuális varianciát mérték, és ezt a varianciák arányával fejezték ki. Szerintük csak a kalciumantagonista szerek képesek a BPV-t szignifikánsan csökkenteni, a többi gyógyszer-csoport kevesebb vagy neutrális aktivitást mutatott a placebóval szemben. Azt is megfigyelték, hogy ha más gyógyszer-csoporthoz hozzáadtak CAA-t, akkor azonnal szignifikánsan csökkent a visit-to-visit BPV. A nagyobb dóziszú CAA erőteljesebb hatást fejtett ki. Az újabb vizsgálatok azt is tisztázták, hogy a béta-blokkolók kedvezőtlen hatása elmarad vagy kisebb lesz, ha erősen szelektív béta-blokkolókat alkalmazunk. Elemezték az ARB-szerek hatását is a BPV-re és az SZSZK-ra dializált betegekben. A losartan szignifikánsan csökkentette az éjjeli rövid időtartamú BPV-t (ABPM-mel mérve). Szignifikáns korrelációt találtak az LVM-index és a losartan BPV-re gyakorolt hatása között. *Masuda és mtsai* [42] összehasonlították a losartan és telmisartan hatását (rövid időszakú BPV-re) hipertóniás, diabeteses nephropathiás betegeknek. 12 hetes kezelés után a telmisartan csökkentette a 24 órás, nappali és éjjeli SD-értékeket és ezzel párhuzamosan szignifikánsan csökkent a proteinuria. Krónikus peritonealisan dializált hipertóniás betegekben az ARB-k által kiváltott BPV-csökkenés befolyásolni tudta az SZSZK-t. A candesartan és a valsartan kedvező hatását is megfigyelték [43]. Az X Cellent (Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients) vizsgálatban összehasonlították a candesartan, indapamid és az amlodipin hatását a 24 órás SD-értékre (ABPM). A vizsgálatban az amlodipin mutatta a legkedvezőbb hatást a BPV-re [44].

Miután ma már az esetek többségében a hipertonia kezelésére kombinált terápiát alkalmazunk, ezért fontosak azon vizsgálatok, amelyekben a kombinált antihipertenzív kezelés hasznát elemezték a BPV-re. *Scholze és mtsai* [45] 622 hipertóniás betegnél – napi 20 mg enalapril mellett 10 mg lercanidipint adtak – 3 hónapig vizsgálták a BPV-t. Az indulási értékhez viszonyítva a 24 órás és éjjeli BPV szignifikáns csökkenését tapasztalták. Amikor a gyógyszerhatást nem az OBPM-re, hanem a HBPM-re alapozták, akkor még kedvezőbb eredményeket találtak. A J-CORE vizsgálat [46] arra utalt, hogy a RAS-gátló + amlodipin kezelés kedvezően befolyásolta a day-to-day BPV-t (otthoni vérnyomásmérést alkalmaztak 5 egymást követő napon), és a méréseknél a BP SD-

értékeit vették figyelembe. Ez a kombináció sikeresebb volt, mint a RAS-gátló + diuretikus kezelés. Több meta-analízis is utal arra, hogy az egyes antihipertenzív szerek eltérően fejtik ki hatásukat a BPV-re, annak ellenére, hogy az átlagos vérnyomáscsökkenés egyforma. A kalciumantagonisták prognosztikailag kedvező hatása (elsősorban a stroke esetében) mögött az artériás stiffnessre gyakorolt kedvező hatás állhat [41]. Ez is utalhat arra, hogy a stroke esetében nagy jelentősége van a vérnyomás-fluktuációnak.

## Hazai tapasztalatok

*Kékes* [47] már 2002-ben felhívta a figyelmet a BP napi ingadozásának jelentőségére. Ez nemcsak azt jelenti, hogy az ABPM felhasználásával a diurnális indexből következtetéseket lehessen levonni a szervkárosodásokra vagy a betegség prognózisára, hanem azt is, hogy elsősorban a 24 órás átlagérték, valamint annak szórása (SD-érték) jelzi a hypertoniabetegség szövödményeinek (LVH, vesefunkció-romlás stb.) jelenlétét vagy kialakulásának lehetőségét. Utalt arra, hogy a hipertonia kezelésénél nemcsak a rendelői mérések értékeire, hanem az ABPM-mel mért 24 órás átlagértékre, illetve a szórás csökkenésére is figyelni kell.

2002-ben Budapesten a Magyar Hypertonia Társaság szervezte meg a prágai Hypertonia Világkongresszushoz csatlakozó „Satellite Symposium on Blood pressure and heart rate variability” Konferenciát, ahol mintegy 200 külföldi és hazai résztvevő közül 35 kutató számolt be saját tapasztalatairól. A konferencián *Parati* és az ESH munkacsoportja ismertette a rövid idejű, ABPM-re alapozott BPV mérésének módszerét, klinikai értékét és a gyógyszerek hatását. *Kékes* beszámolt a moxonidinnek BPV-re gyakorolt kedvező hatásáról, és demonstrálta ABPM-vizsgálattal a nappali és 24 órás MAP SD-értékének szignifikáns csökkenését 4 hetes kezelés után (*6. táblázat*).

2005-ben már a vérnyomás-variabilitás növekedése és a szervi szövödmények összefüggése, illetve a gyógyszeres kezeléssel történő befolyásolás lehetősége került ismertetésre a nemzetközi és saját tapasztalatok alapján [48]. 2010-ben az OPAL-vizsgálatban [49] már tudatosan figyelve az SD-értékek változását visit-to-visit mód-

6. táblázat | A moxonidin hatása az ABPM-vizsgálattal mért 24 órás szisztolés átlag és MAP SD-értékre

|     | ALAP   | ALAP | Moxonidin-<br>kezelés | Moxonidin-<br>kezelés | P-érték | P-érték |
|-----|--------|------|-----------------------|-----------------------|---------|---------|
|     | -átlag | SD   | -átlag                | SD                    | átlaga  | SD      |
| SBP | 140    | 9,8  | 135                   | 8,1                   | <0,001  | <0,02   |
| MAP | 108    | 9    | 96                    | 5,5                   | <0,001  | <0,001  |

*Kékes* (2002) adatai alapján szerkesztett táblázat. Az SD-értékek szignifikánsan csökkentek 4 hetes kezelés után. SBP = szisztolés vérnyomás; MAP = artériás középvernyomás; SD = standard deviáció.

7. táblázat | Kombinált lisinopril+amlodipin kezelés hatása a vérnyomás-variabilitásra (Eredmények az OPAL-vizsgálatból)

| SBP Hgmm | Átlag | SD   | P-érték | átlag | P-érték | SD |
|----------|-------|------|---------|-------|---------|----|
| Alap     | 161,2 | 16,7 |         |       |         |    |
| 6 hó     | 134,2 | 10,4 | <0,001  |       | <0,001  |    |
| 1 év     | 133,7 | 9,03 | <0,001  |       | <0,001  |    |

| DBP Hgmm | átlag | SD   | P-érték | átlag | P-érték | SD |
|----------|-------|------|---------|-------|---------|----|
| Alap     | 93,3  | 11,7 |         |       |         |    |
| 6 hó     | 81,2  | 7,26 | <0,001  |       | <0,001  |    |
| 1 év     | 82,5  | 6,6  | <0,001  |       | <0,001  |    |

Kékes [49] adatai alapján szerkesztett táblázat.  
SBP = szisztolés vérnyomás; DBP = diasztolés vérnyomás; SD = standard deviáció.

8. táblázat | Az amlodipin 10 mg napi dózisa mellett a kezelés első hónapjától kezdve az átlag-vérnyomásértékek és szórásuk változása

| SBP Hgmm | Átlag  | SD    | P-érték | átlag | P-érték | SD |
|----------|--------|-------|---------|-------|---------|----|
| Alap     | 157,1  | 15,72 |         |       |         |    |
| 1 hó     | 142,07 | 11,13 | <0,001  |       | <0,001  |    |
| 3 hó     | 135,5  | 8,82  | <0,001  |       | <0,001  |    |
| 6 hó     | 131,83 | 7,53  | <0,001  |       | <0,001  |    |

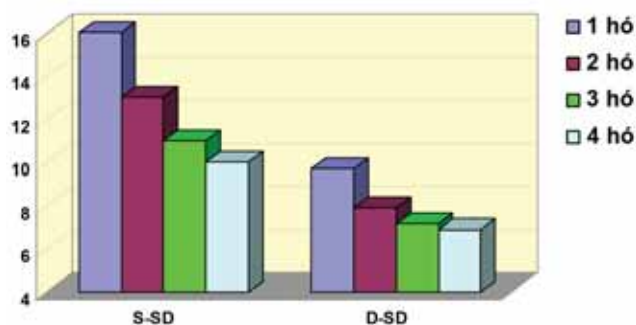
| DBP Hgmm | Átlag | SD   | P-érték | átlag | P-érték | SD |
|----------|-------|------|---------|-------|---------|----|
| Alap     | 90,31 | 9,05 |         |       |         |    |
| 1 hó     | 83    | 7,5  | <0,001  |       | <0,001  |    |
| 3 hó     | 60,41 | 6,16 | <0,001  |       | <0,001  |    |
| 6 hó     | 80,07 | 5,44 | <0,001  |       | <0,001  |    |

Az AMLATOR-vizsgálat [50] adatai alapján szerkesztett táblázat.  
SBP = szisztolés vérnyomás; DBP = diasztolés vérnyomás; SD = standard deviáció.

szerral, azt tapasztaltuk, hogy ha az ACE-gátlóhoz amlodipint adtunk, akkor a kombinált kezelésnél szignifikánsan csökkent az SD-érték is és ezt a BPV csökkenésének tekintettük (7. táblázat).

2013-ban az AMLATOR-vizsgálatban [50] ugyan csak megfigyeltük visit-to-visit módszerrel a BPV csökkenését az OBPM-mel nyert átlagértékek SD-értékeinek felhasználásával. Amikor az amlodipin napi 10 mg-os dózisát alkalmaztuk, az egymást követő 4 hónapban az átlagértékek mellett az SD-értékek is szignifikánsan csökkentek, mind a szisztolés, mind pedig a diasztolés nyomás vonatkozásában egyaránt (8. táblázat).

Az „Éljen 140/90 alatt!” programban több mint 28000 hypertóniás beteg négy hónapos antihipertenzív



2. ábra | A HBPM-mel mért 4 hónapos kombinált antihipertenzív kezelés hatása a szisztolés (S-SD) és a diasztolés (D-SD) vérnyomás-variabilitásra

Az Éljen 140/90 alatt! program alprogramjából (2011) származó adatok [49, 50] alapján szerkesztett ábra.

A 2. ábra értékei

|      | 1 hó | 2 hó | 3 hó | 4 hó |
|------|------|------|------|------|
| SBP  |      |      |      |      |
| S-SD | 16   | 13   | 11   | 10   |
| DBP  |      |      |      |      |
| D-SD | 9,7  | 7,9  | 7,2  | 6,9  |

kezelését (kombinált RAS-gátlás + egyéb szerek) ellenőriztük otthoni vérnyomásméréssel (HBPM). A day-to-day és a visit-to-visit módszert együttesen alkalmazva 30 napos periódusokban (minden nap kétszeri otthoni mérés, valamint havi egy rendelői mérés) értékeltük az átlag szisztolés és diasztolés vérnyomás SD-értékeit, mint a hosszú időtartamú BPV jellemzőjét. A HBPM-mel mért vérnyomásátlagok és SD-értékek a 4 hónap alatt folyamatosan és szignifikánsan csökkentek, jelezvén a BPV-ben bekövetkezett csökkenést (2. ábra).

## A vérnyomásvariabilitás-mérés javaslata a nemzetközi irányelvekben

Már a 2007-es ESH/ESC-irányelvben és a 2011. évi NICE-irányelvben felismerésre került, hogy hypertóniabetegségben a szervkárosodások romlása és a CV-események megjelenése összefüggésben van a vérnyomás-variabilitással, amelyet az átlagértékek szórásával (SD) jellemezhetünk. Megjegyezték azt is, hogy érdemes tartós hatású antihipertenzív szereket adni (a teljes 24 óra időtartamra hatók), mert ezeknél várhatóan nagyobb biztonsággal lehet számítani a BP-fluktuáció csökkentésére és alacsony értékű BPV-re. A 2013. évi ESH/ESC-irányelvekben rögzítésre került, hogy az ABPM és a HBPM alkalmas a BPV mérésére [22].

## Következtetések

A vérnyomás-variabilitás komplex jelenség, amely jelzi a vérnyomás rövid idejű (24 órás), valamint a hosszabb idejű (hetek, hónapok) fluktuációját, és úgy tűnik, ennek klinikai jelentősége is van. A klinikai értéke, prognosztikai jelentősége számos tényezőtől függ, és meghatározó az is, hogy milyen módszert alkalmazunk. Biztos, hogy hypertoniabetegségben nemcsak az átlagos vérnyomás-emelkedésre kell figyelni a szövődmények kialakulása szempontjából, hanem arra is, hogy milyen mértékben növekszik a vérnyomás-variabilitás. Bizonyítást nyert, hogy a megnőtt rövid és hosszú távú variabilitás egyaránt összefügg a szív-, ér- és vesekárosodások kialakulásával és azok progressziójával, továbbá prediktív értékű a cardiovascularis események és a mortalitás kockázata szempontjából. Nagy intervenció vizsgálatok igazolták, hogy az intraindividuális és az interindividuális vérnyomás-variabilitás mutatja a cardiovascularis morbiditás és mortalitás kockázatnövekedését. Az antihipertenzív kezelés és az egyes gyógyszerek képesek stabilizálni a vérnyomás-variabilitást, párhuzamosan az átlagos vérnyomáscsökkentő hatásukkal együtt. Az otthoni vérnyomásmérés standardizálása, a naponta vagy vizitenkénti mérések eredményéből számított variabilitás „értéke” és számos elemzéssel kapcsolatos kérdés felmerülése alapján a vérnyomás-variabilitás intenzíven kutatott terület. Igen sok bizonyító eredmény gyűlt már össze, de a mindennapi alkalmazásához még további, elsősorban metodológiai vizsgálatokra van szükség [51].

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* K. E., K. I.: Egyenlő arányban vettek részt a téma irodalomkutatásában, a cikk szerkezetének összeállításában, szerkesztésében és szövegezésében. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., et al.: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 2003, 42(6), 1206–1252.
- [2] Parati, G., Bilo, G., Valentini, M.: Blood pressure variability: methodological aspects, pathophysiological and clinical implications. In: *Mancia, G., Grassi, G., Kjeldsen, S. E.* (eds.): *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension*, Informa Healthcare, London, 2008.
- [3] Mancia, G., Ferrari, A., Gregorini, L., et al.: Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ. Res.*, 1983, 53(1), 96–104.
- [4] Parati, G., Ochoa, J. E., Bilo, G.: Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2012, 14(5), 421–431.
- [5] Rothwell, P. M., Howard, S. C., Dolan, E., et al.: Effects of beta-blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol.*, 2010, 9(5), 469–480.
- [6] Höcht, C.: *Blood Pressure Variability: Prognostic Value and Therapeutic Implications*. Hindawi Publishing Corporation, ISRN Hypertension, 2013, <http://dx.doi.org/10.5402/2013/398485>
- [7] Parati, G., Ochoa, J. E., Lombardi, C., et al.: Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2013, 10(3), 143–155.
- [8] Stauss, H. M.: Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2007, 34(4), 362–368.
- [9] Langager, A. M., Hammerberg, B. E., Rotella, D. L., et al.: Very low-frequency blood pressure variability depends on voltage-gated L-type Ca<sup>2+</sup> channels in conscious rats. *Am. J. Physiol.*, 2007, 292(3), H1321–H1327.
- [10] Souza, H. C., Martins-Pinge, M. C., Dias da Silva, V. J., et al.: Heart rate and arterial pressure variability in the experimental renovascular hypertension model in rats. *Auton. Neurosci.*, 2008, 139(1–2), 38–45.
- [11] Fazan, R. Jr., Huber, D. A., Silva, C. A., et al.: Sildenafil acts on the central nervous system increasing sympathetic activity. *J. Appl. Physiol.*, 2008, 104(6), 1683–1689.
- [12] Janssen, B. J., Oosting, J., Slaaf D. V., et al.: Hemodynamic basis of oscillations in systemic arterial pressure in conscious rats. *Am. J. Physiol.*, 1995, 269(1), H62–H71.
- [13] Bertera, F. M., Del Mauro, J. S., Chiappetta, D., et al.: Enantioselective pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of carvedilol in spontaneously hypertensive rats: focus on blood pressure variability. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 2012, 385(3), 325–335.
- [14] Bertera, F. M., Del Mauro, J. S., Lovera, V., et al.: Acute effects of third generation  $\beta$ -blockers on short-term and beat-to-beat blood pressure variability in sinoaortic-denervated rats. *Hypertens. Res.*, 2013, 36(4), 349–355.
- [15] Shimbo, D., Shea, S., McClelland, R. L., et al.: Associations of aortic distensibility and arterial elasticity with long-term visit-to-visit blood pressure variability: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am. J. Hypertens.*, 2013, 26(7), 896–902.
- [16] García-García, A., García-Ortiz, L., Recio-Rodríguez, J. I., et al.: Relationship of 24-h blood pressure variability with vascular structure and function in hypertensive patients. *Blood Press. Monitor*, 2013, 18(2), 101–106.
- [17] 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, 57(6), 1087–1093.
- [18] Mancia, G., Facchetti, R., Parati, G., et al.: Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effects of antihypertensive treatment. *J. Hypertens.*, 2012, 30(6), 1241–1251.
- [19] Masugata, H., Senda, S., Murao, K., 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(7), 846–850.
- [20] Nagai, M., Hoshida, S., Ishikawa, J., et al.: Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for carotid artery measures in the elderly at high risk of cardiovascular disease. *J. Am. Soc. Hypertens.*, 2011, 5(3), 184–192.
- [21] Brickman, A. M., Reitz, C., Luchsinger J. A., et al.: Long-term blood pressure fluctuation and cerebrovascular disease in an elderly cohort. *Arch. Neurol.*, 2010, 67(5), 564–569.
- [22] 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 Soci-

- ety of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.*, 2013, 31(7), 1281–1357.
- [23] Kiss, I., Kékes, E.: Application of telemedicine for increasing the proportion of patients who reach target blood pressure and for improving the quality of patient care. [A hypertóniás betegek célvérnyomás-elérési arányának és gondozási minőségének segítése telemedicinális lehetőségek alkalmazásával.] *Hypertonia és Nephrologia*, 2012, 16(6), 243–245. [Hungarian]
- [24] Mancia, G., Parati, G.: The role of blood pressure variability in end-organ damage. *J. Hypertens.*, 2003, 21(6), S17–S23.
- [25] Hansen, T. W., 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(4), 1049–1057.
- [26] Niiranen, T. J., Jula, A. M., Kantola, I. M., et al.: Comparison of agreement between clinic and home-measured blood pressure in the Finnish population: the Finn-HOME Study. *J. Hypertens.*, 2006, 24(8), 1549–1555.
- [27] Hata, Y., Kimura, Y., Muratani, H., et al.: Office blood pressure variability as a predictor of brain infarction in elderly hypertensive patients. *Hypertens. Res.*, 2000, 23(6), 553–560.
- [28] Hata, Y., Muratani, H., Kimura, Y., et al.: Office blood pressure variability as a predictor of acute myocardial infarction in elderly patients receiving antihypertensive therapy. *J. Hum. Hypertens.*, 2002, 16(2), 141–146.
- [29] Rothwell, P. M., Howard, S. C., Dolan, E., et al.: Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*, 2010, 375(9718), 895–905.
- [30] Mancia, G., Messerli, F., Bakris, G., et al.: Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension*, 2007, 50(2), 299–305.
- [31] Warren, R. E., Marshall, T., Padfield, P. L., et al.: Variability of office, 24-hour ambulatory, and self-monitored blood pressure measurements. *Br. J. Gen. Pract.*, 2010, 60(578), 675–680.
- [32] Liu, J. G., Xu, L. P., Chu, Z. X., et al.: Contribution of blood pressure variability to the effect of nitrendipine on end-organ damage in spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.*, 2003, 21(10), 1961–1967.
- [33] Parati, G., Faini, A., Valentini, M.: Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2006, 8(3), 199–204.
- [34] Parati, G., Omboni, S., Rizzoni, D., et al.: The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J. Hypertens.*, 1998, 16(11), 1685–1691.
- [35] Rizzoni, D., Muiesan, M. L., Salvetti, M., et al.: The smoothness index, but not the trough-to-peak ratio predicts changes in carotid artery wall thickness during antihypertensive treatment. *J. Hypertens.*, 2001, 19(4), 703–711.
- [36] Clement, D. L.: Blood pressure variability as a new target. *E-journal of the ESC Council for Cardiology Practice*, 2011, 9, Jul, 22.
- [37] Wang, J., Shen, F. M., Wang, M. W., et al.: Effects of nine antihypertensive drugs on blood pressure variability in sinoaortic-denervated rats. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2006, 27(8), 1013–1017.
- [38] Bertera, F. M., Del Mauro, J. S., Polizio, A. H., et al.: Effect of nebivolol on beat-to-beat and short-term blood pressure variability in spontaneously hypertensive rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2012, 385(8), 833–843.
- [39] Höcht, C., Bertera, F. M., Taira, C. A.: Importance of blood pressure variability in the assessment of cardiovascular risk and benefits of antihypertensive therapy. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 2010, 3(5), 617–621.
- [40] Mancia, G., Facchetti, R., Parati, G., et al.: Visit-to-visit blood pressure variability, carotid atherosclerosis, and cardiovascular events in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Circulation*, 2012, 126(5), 569–578.
- [41] Webb, A. J., Fischer, U., Mehta, Z., et al.: Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*, 2010, 375(9718), 906–915.
- [42] Masuda, S., Tamura, K., Wakui, H., et al.: Effects of angiotensin II type 1 receptor blocker on ambulatory blood pressure variability in hypertensive patients with overt diabetic nephropathy. *Hypertens. Res.*, 2009, 32(11), 950–955.
- [43] Shigenaga, A., Tamura, K., Dejima, T., et al.: Effects of angiotensin II type 1 receptor blocker on blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertensive patients on chronic peritoneal dialysis. *Nephron Clin. Pract.*, 2009, 112(1), c31–c40.
- [44] Zhang, Y., Agnoletti, D., Safar, M. E., 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), 155–160.
- [45] Scholze, J., Bramlage, P., Trenkwalder, P., et al.: Efficacy and safety of a fixed-dose combination of lercanidipine and enalapril in daily practice. A comparison of office, self-measured and ambulatory blood pressure. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2011, 12(18), 2771–2779.
- [46] Matsui, Y., O'Rourke, M. F., 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, 59(6), 1132–1138.
- [47] Kékes, E.: Diurnal distribution of blood pressure and its consequences. Cardiovascular consequences of diurnal blood pressure variation. [A diurnális vérnyomás-ingadozás és cardiovascularis következményei.] *Orv. Hetil.*, 2002, 143(40), 2273–2277. [Hungarian]
- [48] Kékes, E.: Blood pressure variation and organ damage. [Vérnyomás-variabilitás és szervkárosodások.] *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 2005, 10(4), 288–292. 57–61. [Hungarian]
- [49] Kékes, E.: Adequate management of cardiovascular risk reduction in hypertensive patients using combined treatment with antihypertensive, antilipid and anti-thrombocyt drugs. – The first year of the OPAL programme. [Hipertóniabetegségben a cardiovascularis rizikócsökkentés helyes megoldása kombinált antihypertenzív, antilipid és antitrombocitakezeléssel – Az OPAL-program egy éve.] *Cardiol. Hung.*, 2010, 40(1), 14–19. [Hungarian]
- [50] Kékes, E.: Successful treatment of dyslipidemic hypertensive patients with fixed combination of amlodipine and atorvastatin (Amlator). [A fix kombinációban adott amlodipin/atorvastatin (Amlator) kezelés sikere dyslipidaemiás hypertóniás betegeknél.] *Hypertonia és Nephrologia*, 2013, 17(1), 19–27. 243–245. [Hungarian]
- [51] Stergiou, G. S., Ntineri, A., Kollias, A., et al.: Blood pressure variability assessed by home measurements: a systematic review. *Hypertens. Res.*, 2014, 37(6), 565–572.

(Kékes Ede dr.,

Budapest, Vörösvári út 9., II. 8., 1035  
e-mail: kekesede@gmail.com)