

UDK 616.12-008.
615.225.03
COBISS.SR-ID 138304521

ODNOS VARIJABILNOSTI ARTERIJSKOG PRITISKA IZ AMBULATORNOG 24-ČASOVNOG MONITORINGA ARTERIJSKOG PRITISKA SA EHOKARDIOGRAFSKIM PARAMETRIMA U BOLESNIKA POD ANTIHIPERTENZIVNOM TERAPIJOM

Dušan Bastać (1), Igor Đorđioski (2), Zoran Joksimović (1), Anastasija Raščanin -Stamenković (1), Bratimirka Jelenković (2), Brankica Vasić (2), Mila Bastać (3), Vojkan Čvorović (4), Ljiljana Čvorović (5), Maja Mladenović (2)

(1) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ" ZAJEČAR; (2) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, ZAJEČAR; (3) "MEDSCAN TADIĆ DIJAGNOSTIKA", ZAJEČAR, (4) PRIVATNA OPŠTA BOLNICA BELMEDIC, BEOGRAD (5) KLINIKA ZA ORL I MF, KLINIČKI CENTAR SRBIJE

Sažetak: UVOD. Varijabilnost sistolnog dnevnog arterijskog pritiska do skora kontraverzan parametar a sada je priznat nezavisni prognostički faktor rizika za moždani udar kod hipertenzivnih bolesnika. Varijabilnost krvnog pritiska je kvantitativni indeks spontanijih dnevnih i noćnih varijacija sistolnog i dijastolnog arterijskog krvnog pritiska i predložen je za rizik faktor izazivanja subkliničkih oštećenja ciljnih organa u arterijskoj hipertenziji. Pacijenti sa hipertenzijom imaju osim različitog stepena hipertrofije miokarda leve komore (LVH) i prateću dijastolnu disfunkciju leve komore kao rani znak hipertenzivnog oštećenja i kada se ne razvije hipertenzivna hipertrofija miokarda. Varijabilnost pritiska u toku 24 časa na Ambulatornom monitoringu krvnog pritiska (AMKP) nije dovoljno izučavana u smislu korelacije sa ehokardiografskim parametrima kod regulisane hipertenzije. **METODE:** Ispitivano je ukupno 196 bolesnika adekvatno lečenih bolesnika sa drugim stepenom hipertenzije, gde je bio cilj postizanja normotenzije manje od 140/90. Ispitivano je ukupno 196 bolesnika, 109 muškarca i 87 žena, prosečne starosti $49,3 \pm 8,4$ godina, nelečenih ili neadekvatno lečenih bolesnika sa drugim stepenom hipertenzije (srednji TA pre lečenja 167/106 mmHg) koji su podeljeni u tri grupe prema parametru varijabilnosti krvnog pritiska. Uz standardne metode: anamnezu, klinički pregled i elektrokardiogram (EKG), rađen je 24 časovni ambulatorni monitoring arterijskog pritiska (AMKP, tzv. holter pritiska) uz 24h, dnevnu, noćnu varijabilnost sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska kao i Kolor i tkivna Doppler ehokardiografija posle adekvatnog tretmana. **REZULTATI:** Povišenu varijabilnost krvnog pritiska imalo je 66/196 pacijenata (34%) grupa V uprkos dobroj regulaciji pritiska, dok je 130/169 (66%) imalo normalnu varijabilnost-grupa C (kontrolna). Posebno je izdvojena podgrupa ExtV iz grupe V sa ekstremnom varijabilnošću dnevnog sistolnog KP ($SD > 20$ mmHg) - 15/66 pacijenata (8%). Evaluacijom indeksa mase miokarda leve komore (LVMI) nije bilo razlike u stepenu LVH između grupe C i V. U posebno izdvojenoj podgrupi ExtV (iz grupe V sa ekstremnom varijabilnošću krvnog pritiska) od 15/66 pacijenata (8%) je upoređivanjem ispitivanih parametra ambulatornog 24h pritiska i indeksa ehokardiografskih parametara nađena signifikantna razlika stepena hipertrofije miokarda leve komore između grupa C i V u odnosu na ekstremnu varijabilnost ($p < 0,01$). Nije bilo razlike u odnosu na polnu i starosnu strukturu. Statističkom analizom ispitivanih parametra ambulatornog 24h pritiska i ehokardiografskih parametara nije nađena signifikantna povezanost putem izračunavanja koeficijenta linearne korelacije između srednjeg arterijskog pritiska merenim 24h časovnim ambulatornim monitoringom pritiska te standardne devijacije dnevnog i noćnog pritiska i stepena hipertrofije miokarda leve komore (koeficijenti linearne korelacije $r < 0,20$) što je i očekivano. Međutim postoji umerena ali signifikantna povezanost između najboljeg ehokardiografskog parametra dijastolne funkcije odnosa E/E' i varijabilnosti sistolnog dnevnog pritiska: $r = 0,41$. Samo podgrupa sa ekstremnom varijabilnošću ExtV u pogledu sistolnog dnevnog pritiska ima statistički signifikantno dobru korelaciju sa stepenom hipertrofije miokarda LVMI, $r = 0,51$. **ZAKLJUČAK:** Povišenu varijabilnost krvnog pritiska imala je jedna trećina ispitivanih bolesnika 66/196 pacijenata (34%)- grupa V uprkos dobroj regulaciji pritiska. Upoređivanjem ispitivanih parametra ambulatornog 24h pritiska i indeksa ehokardiografskih parametara nije nađena signifikantna razlika stepena hipertrofije miokarda leve komore, osim u ekstremnoj varijabilnosti ExtV ($P < 0,01$). Međutim postoji umerena ali signifikantna

povezanost između najboljeg ehokardiografskog parametra dijastolne funkcije odnosa E/E' i varijabilnosti sistolnog dnevnog pritiska: $r=0,41$. Samo podgrupa sa ekstremnom varijabilnošću ExtV u pogledu sistolnog dnevnog pritiska ima statistički signifikantno dobru korelaciju sa stepenom hipertrofije miokarda LVMI, $r=0,51$.

Ključne reči: arterijska hipertenzija, sistolni i dijastolni krvni pritisak, dnevni i noćni krvni pritisak, rani jutarnji pritisak, hipertrofija leve komore, srednji 24h arterijski pritisak 24-časovno merenje AMKP, 24-časovna varijabilnost krvnog pritiska, indeks mase miokarda kleve komore, dijastolna disfunkcija leve komore, ekstremna varijabilnost krvnog pritiska

UVOD

Varijabilnost krvnog pritiska se odnosi na promene u vrednostima krvnog pritiska (KP) tokom određenog perioda vremena. Po definiciji, varijabilnost krvnog pritiska (VKP) je kvantitativni indeks spontanih dnevnih i noćnih varijacija sistolnog i dijastolnog arterijskog KP i predložen je za rizik faktor izazivanja subkliničkih oštećenja ciljnih organa posredovanih hipertenzijom (HMOD) [1]. Stare studije ambulatornog invazivnog intrarterijskog pritiska su pokazale da KP jeste visoko varijabilan u toku dana i manjeg stepena tokom noći [2,3] zbog međuigre centralnih neuro faktora, humoralnih uticaja, lokalnih vazoaktivnih mehanizama i puferskog uticaja barorefleksa [4,5].

Normalno krvni pritisak varira tokom dana, ali preterana varijabilnost, tj. visoka varijabilnost krvnog pritiska može biti povezana sa povećanim rizikom od srčanih bolesti, moždanog udara i drugih komplikacija [1]. Dobro je poznato da osim smanjenja srednjeg arterijskog pritiska merenog na 24-časovnom ambulatornom monitoringu pritiska (AMKP), smanjenje varijabilnost arterijskog pritiska pod terapijom ima prognostički značaj kao nezavisan faktor u prevenciji moždanog udara [1]. Epizodično povišen krvni pritisak ima udruženost sa češćim kardiovaskularnim (KV) događajima.

Kratkotrajna VKP kvantitativno u vezi sa nivoom povišenog KP i odatle veća u arterijskoj hipertenziji nego u normotenziji [3] i ima štetan efekat na razvoj hipertenzijom posredovanih subkliničkih oštećenja organa (HMOD) [6]. Interesantno je da postoje značajne razlike varijacija krvnog pritiska između humanih i animalnih studija i VKP je i kod eksperimanetalnih životinja mnogo manjem stepenu [7]. Neinvazivne studije sa AMKP su pokazale da 24h varijabilnost KP ima štetni efekat na KV ishode, nezavisno od 24h srednjeg KP [8,9,10,11].

Hipertrofija leve komore srca (LVH) kao jedan od najvažnijih HMOD jeste senzitivni indeks za nivo povišenog srednjeg arterijskog pritiska (TA) [12]. Hipertrofija leve komore i dilatacija aorte jesu takodje senzitivni indeks i za nivo varijabilnosti krvnog pritiska TA [12].

Tabela 1. Modeli i mehanizmi povišene varijabilnosti KRVNOG PRITISKA. TA [4,5]

Model varijabilnosti	region/tkivo	klinički primer
Povišena Varijabilnost u miru	Baroreflex aferentni nervi Centri moždan. stabla	autonomna disfunkcija starost jutarnji skok TA
Povećana vazoreaktivnost	endotel vaskularni mišić	Dislipidemija Insulin. Rezist Hipertenzija
odgovor na ponašanje(strah, ljutnja)	Hipotalamus Centri moždan. stabla	

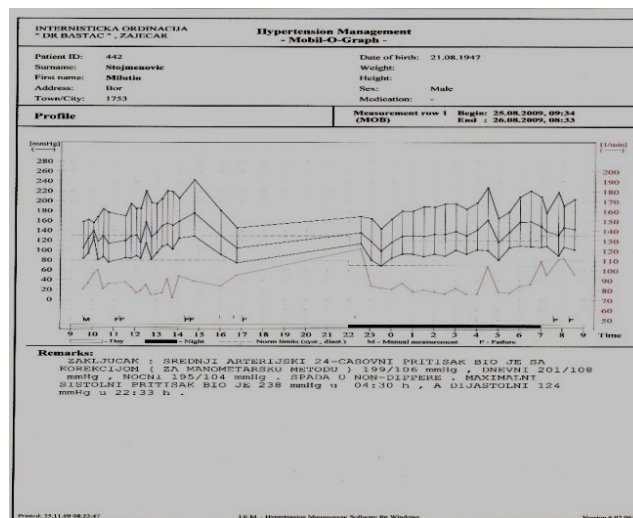
Složena tema kratkoročne i dugotrajne varijabilnosti krvnog pritiska (VKP) je faktor koji unosi izvesnu konfuziju u dijagnozu, klasifikaciju i lečenje hipertenzije. Prava patofiziološka varijacija krvnog pritiska povezana je sa srčanim ritmom, disanjem, složenim odgovorima simpatičkog nervnog sistema,

vaskularnom reaktivnošću i krutošću arterija [4,5]. Greške u merenju (sistematske i slučajne greške) dodatno otežavaju analizu VKP. Većina studija koristi serijske kliničke vrednosti krvnog pritiska u ordinaciji, 24-časovne AMKP ili kućne vrednosti KP (HMKP) sa standardnim statističkim indikatorima (standardna devijacija, varijansa ili koeficijent varijacije) (Slika 1. i 2.).

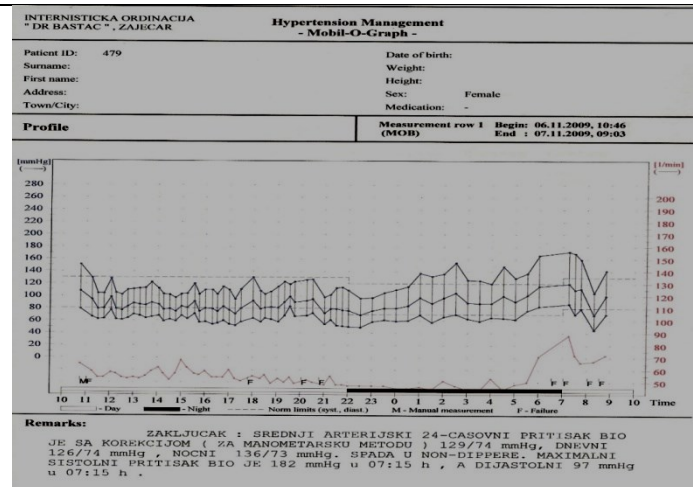
U raznim studijama je nađeno da je VKP smanjena u malom stepenu terapijom antagonistima kalcijuma i diureticima a čak povećana ACE inhibitorima, beta-blokatorima i alfa-blokatorima [13,14], ali nijedno interventno ispitivanje se nije bavilo pitanjem da li smanjenje varijabilnosti krvnog pritiska obezbeđuje zaštitu od rizika od KV bolesti [11].

VKP se ne spominje posebno u najnovijim ESH preporukama i praktičnim smernicama iz 2023. godine [15] ali je prečutno potvrđena preporukama za ponavljanje merenja krvnog pritiska, standardizaciju tehnike i potvrdu dijagnoze hipertenzije kućnim ili ambulantnim merenjem krvnog pritiska kako bi se objasnio „efekat belog mantila“, maskirana hipertenzija i vreme provedeno u normotenziji pri tretmanu i izbegao problem u klasifikaciji hipertenzije. Ne postoji formalni konsenzus o tome kako kvantifikovati ili lečiti povišenu varijabilnost krvnog pritiska uprkos stvarnoj potrebi za boljim dijagnostičkim i terapijskim smernicama. Lekari bi stoga trebalo da se fokusiraju na kontrolu srednjeg krvnog pritiska korišćenjem kombinacija lekova koji poboljšavaju ishode kardiovaskularnih bolesti (KVB). Buduće konsenzusne smernice treba da se direktno bave varijabilnošću krvnog pritiska i treba da uključuju edukativne materijale za lekare i pacijente [15].

Slika 1. Primer povišenog srednjeg 24h krvnog pritiska na grafikonu AMKP sa hipertenzijom 3 stepena uz povišenu varijabilnost krvnog pritiska



Slika 2. Ambulatorni 24h AMKP monitoring TA pod antihipertenzivnom Th koji je regulisan -normalna srednji arterijski 24h KP, ali je i dalje povećana varijabilnost krvnog pritiska



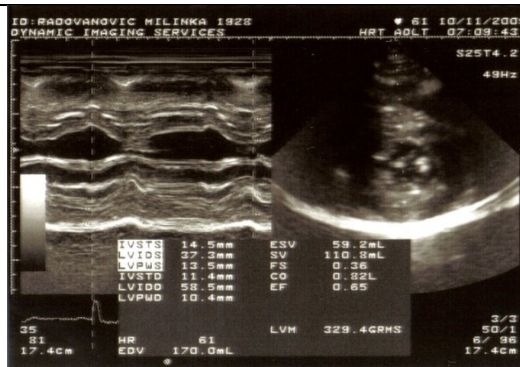
BOLESNICI I METODE

U ovu retrospektivnu transverzalnu studiju uključeno je 196 bolesnika od hipertenzije pod adekvatnom terapijom kojima je urađen 24-časovni ambulatorni monitoring krvnog pritiska. Srednja vrednost 24-časovnog arterijskog pritiska za celu grupu je bila normalna 123/76 mmHg na ambulatornom monitoringu krvnog pritiska. Ispitivano je ukupno 196 bolesnika, 109 muškarca i 87 žena, prosečne starosti $49,3 \pm 8,4$ godina, nelečenih ili neadekvatno lečenih bolesnika sa drugim stepenom hipertenzije (srednji TA pre lečenja 167/106 mmHg) koji su podeljeni u tri grupe prema parametru varijabilnosti krvnog pritiska. Povišenu varijabilnost krvnog pritiska imalo je 66/196 pacijenata (34%) - grupa V uprkos dobroj regulaciji pritiska, dok je 130/169 (66%) imalo normalnu varijabilnost – grupa C, kontrolna. Posebno je izdvojena podgrupa ExtV iz grupe V sa ekstremnom varijabilnošću KP ($SD > 20$ mmHg) - 15/66 pacijenata (8%). Svim bolesnicima je osim kliničko rutinskih metoda, ekg, merenja pritiska u ordinaciji i 24h AMKP, urađena ehokardiografija na aparatu GE Vivid 7 DIMENSION PRO sa akcentom na hipertrofiju miokarda: masu miokarda (LVM) i indeks mase miokarda (LVMI) i parametre dijastolne funkcije leve komore putem pulsog(PW), kontinuiranog (CW) i tkivnog (TDI) doplera.

Normalnu geometriju podrazumeva normalan LVMI (manje od 134 g/m^2 za muškarce i 110 za žene), (Slika 3) normalnu relativnu debljinu zida (RWT manje od $0,45$) normalan indeks teledijastolne dimenzije leve komore (LVDDI manje od $3,1 \text{ cm/m}^2$) i normalan indeks ekcentričnosti septuma (manje od $1,3$). Dvodimenzijaska ehokardiografija je izvođena u cilju preciznih merenja na M-Modu i kvalitativne analize standardnih dvodimenzionalnih (B-mod) ravni preseka. Rutinski su rađeni svi parasternalni longitudinalni i transverzalni preseci, apikalni preseci sa dve i četiri srčane šupljine te subkostalni i suprasternalni preseci. Vršena je vizuelna analiza izgleda ehoa valvularnih aparata, ehoa endokarda i perikarda. Takođe je rađena i analiza regionalne pokretljivosti miokarda (*wall motion analysis*): prisustvo ili odsustvo hipokinezije, akinezije ili diskinezije i neuniformnosti pokreta, imajući u vidu i normalne varijacije. PW i TDI doplerom su određivani dijastolni parametri uključujući odnos E i A brzine transmitalnog protoka (E/A), vreme deceleracije talasa A (DTE) koja reprezentuje relaksaciju miokarda, te odnos transmitalne E brzine/brzine mitralnog anulusa E' na tkivnom doppleru koji pak reprezentuje komplijansu leve komore i indirektno pritisak punjenja leve komore.

Statistička obrada je rađena kompjuterskim programom Statgrafik i korišćeni su sledeći parametrijski testovi za testiranje hipoteze: Studentov T test, koeficijent linearne korelacije a od neparametrijskih Hi kvadrat test.

SLIKA 3. Primer hipertrofije teškog stepena, LVM= 329 grama



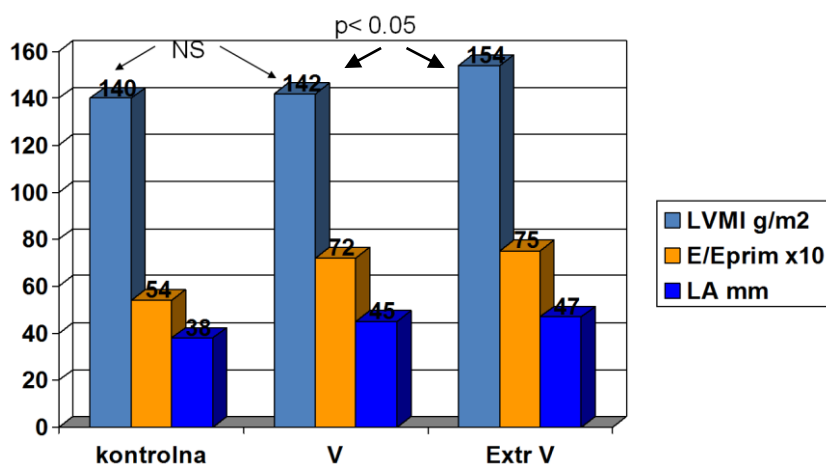
Povišena varijabilnost krvnog pritiska je prikazana kao standardna devijacija (\pm SD) vrednosti krvnog pritiska u mmHg. Referentne granične vrednosti za povišenu varijabilnost krvnog pritiska jesu prema kategorijama krvnog standardna devijacija (\pm SD).

- dnevnog sistolnog >17mmHg,
- dnevnog dijastolnog >13mmHg,
- noćnog sistolnog >13 mmHg
- noćnog dijastolnog >10 mmHg
- ekstremna dnevna varijacija sistolnog KP >20 mmHg

REZULTATI:

Povišenu varijabilnost krvnog pritiska imala je jedna trećina ispitivanih bolesnika 66/196 pacijenata (34%)-grupa V uprkos dobroj regulaciji pritiska, dok je dve trećine pacijenata ili 130/169 (66%) imalo normalnu varijabilnost – grupa C-koja je služila kao kontrolna grupa. Posebno je izdvojena podgrupa ExtV iz grupe V sa ekstremnom varijabilnošću KP-od 15/66 pacijenata (8%). Indeks mase miokarda LVMI je bio povišen u grupama: C (140 g/m²) i V (142 g/m²) ali bez statistički značajne razlike (NS). Jedino u grupi sa ekstremnom varijabilnošću sistolnog dnevnog pritiska indeks mase miokarda je signifikantno viši u odnosu na grupe C i V ($p < 0,05$) (Grafikon 1). Nije bilo razlike u odnosu na polnu i starosnu strukturu.

GRAFIKON 1. Masa miokarda i dijastolna funkcija



Srednja vrednost dimenzije leve pretkomore (LA) kao parametar dijastolne funkcije srca, bila je normalna u kontrolnoj grupi C (LA=38 mm, normalno do 40 mm) a statistički značajno viša ($p < 0,01$ grupama sa povišenom VKP (grupa V - LA=45mm i Extr V, LA=47mm ali bez međusobne statistički značajne razlike). Dijastolna funkcija odnos transmitralne brzine ranog dijastolnog punjenja E i srednje brzine

mitralnog anulusa E' (E/E') je bila normalna u grupi C (E/E' = 5,4 x 10) a statistički značajno viša u grupama V (E/E'=7,2) i Extr V (E/E'=7,5) od kontrolne grupe C (p<0,01), mada su sve srednje vrednosti E/E' bile u granicama normale.

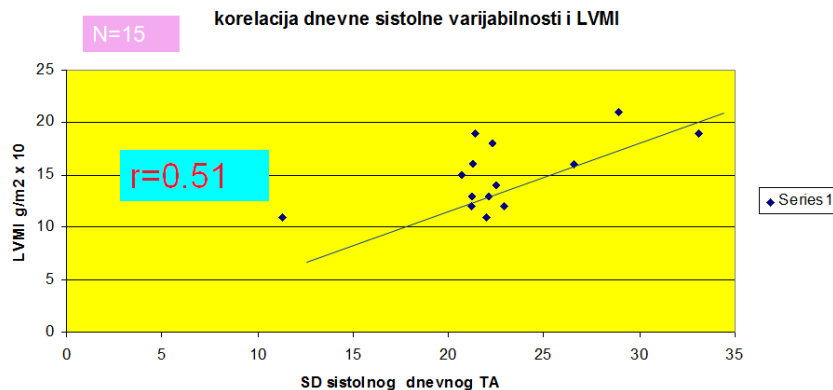
Statističkom analizom ispitivanih parametra ambulatornog 24h pritiska i ehokardiografskih parametara nije nađena signifikantna povezanost putem izračunavanja koeficijenta linearne korelacije između srednjeg arterijskog pritiska merenim 24h časovnim ambulatornim monitoringom pritiska te standardne devijacije dnevnog i noćnog pritiska i stepena hipertrofije miokarda leve komore (**koeficijenti linerane korelacije r <0,20) što je očekivano**. Međutim postoji umerena ali signifikantna povezanost između najboljeg ehokardiografskog parametra dijastolne funkcije odnosa E/E' i varijabilnosti sistolnog dnevnog pritiska: **r= 0,41**. Nađena je slaba povezanost odnosa E/E' sa varijabilnošću noćnog dijastolnog pritiska **r=0,30**.

Nema povezanosti između E/E' i varijabilnosti diastolnog dnevnog pritiska (r=0,01) i sistolnog noćnog pritiska (**r=0,16**).

Rani jutranji sistolni pritisak određen putem AMKP, kao važan prognostički faktor jedino ima slabu povezanost sa LVMI (**r=0,39**)

Samo podgrupa sa ekstremnom varijabilnošću ExtV u pogledu sistolnog dnevnog pritiska ima statistički signifikantno dobru korelaciju sa stepenom hipertrofije miokarda LVMI, **r=0,51** (Grafikon 2)

GRAFIKON 2. Korelacija ekstremne sistolne varijabilnosti TA SD>20mmHg i LVMI



DISKUSIJA

Izražena varijabilnost arterijskog pritiska (VKP) se meša i preklapa sa Dg hipertenzije i predstavlja izazov za kliničara, jer standardni antihipertenzivni lekovi samo u manjoj meri redukuju variranje TA, pošto je ono posledica patofizioloških promena ili faktora ponašanja [13,14].

Klinički, VKP je klasifikovana u 4 glavna tipa na osnovu trajanja vremena praćenja: ultra-kratkoročna (otkucaj do otkucaja), kratkoročna (unutar 24 sata), srednjoročna (unutar nekoliko dana) i dugotrajna-rok (tokom jednog meseca ili godine). Varijabilnost krvnog pritiska je snažan faktor rizika za kardiovaskularne bolesti, hroničnu bolest bubrega, kognitivni pad i mentalne bolesti. Dijagnostička i terapijska vrednost merenja i kontrole varijabilnosti krvnog pritiska može ponuditi kritične ciljeve pored snižavanja srednjeg krvnog pritiska kod hipertenzivnih populacija [14].

Mada su izvesne studije pokazale da lečenje snižava 24h VKP, nema studija do sada koje bi pokazale tretmanom snižena VKP smanjuje KV rizik [8,9,16,17].

Brojne studije bile su usmerene na ostale tipove VKP. Protivrečni rezultati su objavljeni u vezi sa prognostičkom vrednošću varijabilnosti KP u ordinaciji između poseta lekaru (inter-vizit variability) [18], dok su izvesne studije iznele povezanost varijabilnosti dan za danom kada je VKP procenjena putem kućnog merenja KP (HBPM) i rizika od KV ishoda [19,20]. Ipak najveća količina dokaza za VKP se odnosi na varijabilnost KP u ordinaciji, od posete do posete lekaru u toku jedne ili više godina (*long term*). Post hoc analize studija antihipertenzivnog tretmana su pokazale da long-term VKP putem merenja razlika između

KP u ordinaciji na 6 ili 12 meseci jeste udružena sa KV rizikom kod lečenih hipertenzivnih pts. U posthoc analizi 3 studije, povećan broj poseta lekaru kod kojih je KP u ordinaciji snižen do preporučenih vrednosti, praćen je proporcionalnom redukcijom u KV ishodima i mortalitetu, **nezavisno od srednjeg KP** u ordinaciji postignutog za vreme perioda lečenja [21-23].

Štaviše, u studijama ili lečenim kohortama pts sa različitim demografskim i kliničkim karakteristikama, varijacije KP između poseta lekaru su udružene sa KV i bubrežnim rizikom, takođe nezavisno od srednjih vrednosti KP tokom godina lečenja [24-26].

U jednoj studiji, kombinovanjem srednje vrednosti KP u toku tretmana i VKP od posete do posete lekaru identifikuje sigurnije KV rizik lečenih hipertoničara nego bilo koje pojedinačno merenje [27]. Ovi podaci sugerišu da kod lečenih pacijenata zaštita zavisi od vremena provedenog pod regulisanim pritiskom, kao što je skorašnji potvrđen odnos između KV događaja i izračunatog vremena kada je KP u ciljnom rangu-TTR (*time on therapeutic BP range*) ili drugačije opterećenja KP (*BP load ratio*) u pacijenata podvrgnutim renalnoj denervaciji i tretiranih dijabetičara, respektivno [28,29].

Iz perspektive kliničke prakse, ovi podaci opravdavaju preporuke da se pokloni pažnja na konzistentnost tj. redovnost regulacije KP kod pts na terapiji, zato što odsustvo regulacije u datoj poseti lekaru ne predstavlja "neđužno" povećanje KP bez konsekvenci, jer ukazuje na produženi period visokog pritiska u predhodnim mesecima. Dokazi iz ELSA studije pokazuju da inkonzistentna regulacija TA je uobičajena u lečenih hipertenzivnih pacijenata [30]. Malo je studija istraživalo odnos između varijabilnosti krvnog pritiska i ehokardiografskih parametara mase miokarda, indeksa mase sistolne i diastolne funkcije [31,32,33]. Multivariabilna logistička regresija je pokazala da trend 24-časovnog opterećenja sistolnim krvnim pritiskom na AMKP deluje nezavisno kao kritični faktor rizika za razvoj LVH.[31]. Uočena je korelaciju između opterećenja sistolnog krvnog pritiska i stepena težine LVH kod pedijatrijskih pacijenata sa hipertenzijom te da 24-časovno opterećenje SBP-a, deluje kao kritični rani prognostički parametar za LVH [31].

Shin i saradnici [32] su našli da pacijenti sa većom varijabilnosti krvnog pritiska pokazuju značajno povećan indeks mase miokarda leve komore (LVMI) i kasnu brzinu mitralnog dotoka (A), kao i smanjen odnos E/A (brzina ranog mitralnog punjenjapriliva/brzina kasnog mitralnog protoka) od onih sa nižim varijabilnost BP (LVMI: $p = 0,02$; brzina: $p < 0,001$; E/A odnos: $p < 0,001$;). Pored toga, povećana varijabilnost krvnog pritiska bila je povezana sa većom brzinom pulsog talasa (PVV) i indeksom augmentacije ($p < 0,001$). Čak i među pacijentima čiji je krvni pritisak bio dobro kontrolisan, varijabilnost krvnog pritiska bila je u korelaciji sa masom LV, diastolnom disfunkcijom i krutošću arterija [32]. Povećana varijabilnost krvnog pritiska bila je povezana sa masom i disfunkcijom LV, kao i sa arterijskom krutošću, što sugerišu da varijabilnost krvnog pritiska može biti važna determinanta oštećenja ciljnih organa kod pacijenata sa hipertenzijom [32].

Varijabilnost sistolnog krvnog pritiska od posete do posete povezana je sa povećanim srčanim događajima.[33]. Novije metode imidžing deformacije putem spekl-trekinga omogućavaju analizu zapremine leve pretkomore u raznim fazama (2-DSTE) i lako merenje fazne funkcije leve pretkomore (LA). Međutim, odnos VKP i funkcionalne deformacije leve pretkomore sa kliničkim ishodom pacijenata nije dovoljno ispitivan. Nalazi Tanake i saradnika.[33] sugerišu da je visok VVV-SBP povezan sa kardiovaskularnim rizikom, uključujući pogoršanje funkcije LA u kliničkoj praksi.

Nedavni napredak u tehnologiji kroz praktične ambulatorne sisteme bez manžetna omogućuje kontinuirano, neinvazivno praćenje krvnog pritiska (BP), otkucaja srca i srčanog ritma na obe longitudinalne 24-časovne skale merenja i na visokofrekventnoj varijabilnosti krvnog pritiska od otkucaja do otkucaja i sinhronom varijabilnost srčane frekvencije (HRV) i promene osnovnog srčanog ritma [11,34].

ZAKLJUČAK:

Varijabilnost sistolnog dnevnog arterijskog pritiska do skora kontraverzan parametar a sada priznat nezavisni prognosticki faktor rizika za moždani udar kod hipertenzivnih bolesnika.

Povišenu varijabilnost krvnog pritiska imala je jedna trećina ispitivanih bolesnika 66/196 pacijenata (34%)- grupa V uprkos dobroj regulaciji pritiska. Upoređivanjem ispitivanih parametra ambulatornog 24h pritiska i indeksa ehokardiografskih parametara nije nađena signifikantna razlika stepena hipertrofije miokarda leve komore, osim u ekstermnoj varijabilnost ExtV ($P < 0,01$).

Indeks mase miokarda LVMI je bio povišen u grupama: C (140 g/m^2) i V (142 g/m^2) ali bez statistički značajne razlike (NS). Jedino u grupi sa ekstremnom varijabilnošću sistolnog dnevnog pritiska

indeks mase miokarda je signifikantno viši u odnosu na grupe C i V ($p < 0,05$). Srednja vrednost dimenzije leve pretkomore (LA) kao parametar dijastolne funkcije srca, bila je normalna u kontrolnoj grupi C (LA=38 mm, normalno do 40 mm) a statistički značajno viša ($p < 0,01$ u grupama sa povišenom VKP (grupa V - LA=45mm i Extr V, LA=47mm ali bez međusobne statistički značajne razlike). Dijastolna funkcija odnos transmitralne brzine ranog dijastolnog punjenja E i srednje brzine mitralnog anulusa E' (E/E') je bila normalna u grupi C (E/E' = $5,4 \times 10$) a statistički značano viša u grupama V (E/E'=7,2) i Extr V (E/E'=7,5) od kontrolne grupe C ($p < 0,01$), mada su sve srednje vrednosti E/E' bile u granicama normale.

Međutim postoji umerena ali signifikantna povezanost između najboljeg ehokardiografskog parametra dijastolne funkcije odnosa E/E' i varijabilnosti sistolnog dnevnog pritiska: $r = 0,41$. Samo podgrupa sa ekstremnom varijabilnošću ExtV u pogledu sistolnog dnevnog pritiska ima statistički signifikantno dobru korelaciju sa stepenom hipertrofije miokarda LVMI, $r = 0,51$.

Statističkom analizom ispitivanih parametra ambulatornog 24h pritiska i ehokardiografskih parametara nije nađena signifikantna povezanost putem izračunavanja koeficijenta linearne korelacije između srednjeg arterijskog pritiska merenim 24h časovnim ambulatornim monitoringom pritiska te standardne devijacije dnevnog i noćnog pritiska i stepena hipertrofije miokarda leve komore (**koeficijenti linerane korelacije $r < 0,20$ što je očekivano**). Varijabilnost arterijskog krvnog pritiska ima dobru korelaciju sa reprezentativnim ehokardiografskim parametrom dijastolne funkcije izvedenim iz tkivnog doplera: odnosom E/E' $r = 0,41$ koji najbolje reprezentuje dijastolnu disfunkciju leve komore kao subkliničko oštećenje organa. Samo podgrupa sa ekstremnom varijabilnošću ExtV u pogledu sistolnog dnevnog pritiska ima statistički signifikantno dobru korelaciju sa stepenom hipertrofije miokarda LVMI, $r = 0,51$.

REFERENCE:

1. Peter Rothwell, PM Rothwell, SC Howard, E Dolan, E O'Brien, JE Dobson, B Dahlöf. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *The Lancet* 2010;375 (9718): 895-905.
2. Bevan AT, Honour AJ, Stott FH. Direct arterial pressure recording in unrestricted man. *Clin Sci* 1969; 36:329-344.
3. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53:96-104.
4. Joseph L. Izzo Blood Pressure Variability: Mechanisms, Measurement, Subtypes, and Clinical Implications. *EsMed MRA*. 2022; 10(10).
5. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension* 2012; 60:512-517.
6. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-h blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11:1133-1137.
7. Ding-Feng Su. Treatment of hypertension based on measurement of blood pressure variability: lessons from animal studies. *Curr Opin Cardiol*. 2006 ;21(5):486-91. doi: 10.1097/01.hco.0000240587.14463.58.
8. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007; 49:1265-1270.
9. Bilo G, Dolan E, O'Brien E, Facchetti R, Soranna D, Zambon A, et al. The impact of systolic and diastolic blood pressure variability on mortality is age dependent: data from the Dublin Outcome Study. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27:355-364.
10. Palatini P, Saladini F, Mos L, Fania C, Mazzer A, Cozzio S, et al. Short-term blood pressure variability outweighs average 24-h blood pressure in the prediction of cardiovascular events in hypertension of the young. *J Hypertens* 2019; 37:1419-1426.
11. Parati G, Bilo G, Kollias A, Pengo M, Ochoa JE, Castiglioni P, et al. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management - a European Society of Hypertension position paper. *J Hypertens* 2023; 41:527-544.
12. Ding-Feng Su. Treatment of hypertension based on measurement of blood pressure variability: lessons from animal studies. *Curr Opin Cardiol*. 2006 ;21(5):486-91. doi: 10.1097/01.hco.0000240587.14463.58.
13. Verdecchia P and Angeli F. Reversal of Left ventricular hypertrophy. What have recent trials Taught us. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4:369-378.
14. Muesian ML, Salvetti M., Monteduro C. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004;43:731-738.
15. Mancia G, Kretz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. **2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension** The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023;41(12):1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
16. Segar R, Corrao G, Bombelli M, Beltrame L, Facchetti R, Grassi G, et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni). *Hypertension* 2002; 39:710-714.
17. Kollias A, Stergiou GS, Dolan E, O'Brien E. Ambulatory arterial stiffness index: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012; 224:291-301.
18. Muntner P, Levitan EB, Reynolds K, Mann DM, Tonelli M, Oparil S, Shimbo D. Within-visit variability of blood pressure and all-cause and cardiovascular mortality among US adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14:165-171.

19. 166. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, McManus RJ. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 354:i4098
20. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension* 2008; 52:1045–1050.
21. Mancia G, Kjeldsen SE, Zappe DH, Holzhauser B, Hua TA, Zanchetti A, et al. Cardiovascular outcomes at different on-treatment blood pressures in the hypertensive patients of the VALUE trial. *Eur Heart J* 2016; 37:955–964.
22. Mancia G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Schmieder R, Jennings G, et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation* 2011; 124:1727–1736.
23. Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2007; 50:299–305.
24. Wang J, Shi X, Ma C, Zheng H, Xiao J, Bian H, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a risk factor for all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2017; 35:10–17.
25. Hata J, Arima H, Rothwell PM, Woodward M, Zoungas S, Anderson C, et al., ADVANCE Collaborative Group. Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: the ADVANCE trial. *Circulation* 2013; 128:1325–1334.
26. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375:895–905.
27. Mancia G, Schumacher H, Bohm M, Redon J, Schmieder RE, Verdecchia P, et al. Relative and combined prognostic importance of on-treatment mean and visit-to-visit blood pressure variability in ONTARGET and TRANSCEND patients. *Hypertension* 2017; 70:938–948.
28. Wang N, Harris K, Hamet P, Harrap S, Mancia G, Poulter N, et al. Cumulative systolic blood pressure load and cardiovascular risk in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80:1147–1155.
29. 190. Mahfoud F, Mancia G, Schmieder RE, Ruilope L, Narkiewicz K, Schlaich M, et al. Cardiovascular risk reduction after renal denervation according to time in therapeutic systolic blood pressure range. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80:1871–1880.
30. Mancia G, Parati G, Bilo G, Maronati A, Omboni S, Baurecht H, et al. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic and ambulatory blood pressure: data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 2007; 25:1087–1094.
31. Wu H, Shi L, Lin Y, Zheng T. The Correlation Between ABPM Parameters and LeftVentricular Hypertrophy in Pediatric EssentialHypertension. *Front Pediatr* 2022;10:896054. doi: 10.3389/fped.2022.896054. eCollection 2022.
32. Shin SH, Jang JH, Baek YS, Kwon SW, Park SD, et al. Relation of blood pressure variability to leftventricular function and arterial stiffness inhypertensive patients. *Singapore Med* 2019;60(8):427-431. doi: 10.11622/smedj.2019030. Epub 2019 Mar 11
33. Tanaka S, Segawa T, Noda T, Tsugita N, Fuseya T, et al. Assessment of visit-to-visit variability in systolicblood pressure over 5 years and phasic left atrialfunction by two-dimensional speckle-trackingechocardiography. PMID: 33462685. DOI: 10.1007/s00380-020-01751-5
34. Sheikh J.A.B, Sobotka P.A, Garg I, Dunn J.P, Minhas A.M.K, et al. Blood Pressure Variability in Clinical Practice: Past, Present and the Future. of the American Heart Association. 2023;12(9):e029297 <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.029297>