

ÚJ IRÁNYELVEK

A vérnyomás-variabilitás mérésének módszertana és klinikai jelentősége az Európai Hypertonia Társaság konszenzusedokumentuma alapján

JÁRAI Zoltán

Dél-budai Centrumkórház Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Kardiológiai Profil, Budapest

Mottó: „And as the State of the Blood or Blood Vessels are in these Respects continually varying from divers Causes, as Motion, Rest, Food, Evacuations, Heat, Cold & c. so as probably never to be exactly the same, any two Minutes, during the whole Life of an Animal, so Nature has wisely provided, that a considerable Variation in these, shall not greatly disturb the healthy State of the Animal.” (1)

ÖSSZEFOGLALÁS – A vérnyomás állandóan változó vitális paraméter. Az idő függvényében észlelt változékonysága a vérnyomás-variabilitás, amelyet szervezetben belüli szabályozómechanizmusok és a szervezetre ható környezeti tényezők egyaránt befolyásolnak. Több formája ismeretes, attól függően, hogy a változékonyság milyen időtartam során figyelhető meg. Klinikai megfigyelések, nagy epidemiológiai vizsgálatok arra utalnak, hogy a kórosan nagy vérnyomás-variabilitás – függetlenül attól, hogy milyen időtávban jelentkezik – fokozott cardiovascularis kockázatot hordoz. Kezelésére vonatkozóan nincsenek egyértelműen meggyőző adatok, elsősorban a hosszú hatású kalciumantagonista amlodipin, hosszú hatású tiazidszerű diuretikumok és a fix kombinációs kezelés lehet előnyös. Az Európai Hypertonia Társaság vérnyomás-monitorozási és cardiovascularis variabilitással foglalkozó munkacsoportja 2023-ban jelentette meg konszenzusedokumentumát a vérnyomás-variabilitás metodikájáról, klinikai jelentőségéről és kezeléséről. Jelen összefoglaló ennek a dokumentumnak főbb üzeneteit kívánja tolmácsolni.

Kulcsszavak: vérnyomás-variabilitás, vérnyomás-variabilitás mérése, prevenció, cardiovascularis kockázat, magasvérnyomás-betegség

Methodology and clinical relevance of measuring blood pressure variability based on the consensus paper of the European Society of Hypertension

Járai Z.

Summary – Blood pressure is an ever-changing vital parameter. Its observed variability over time is blood pressure variability, which is influenced by both regulatory mechanisms within the body and environmental factors affecting the body. Several forms are known, depending on the period over which variability is observed. Clinical observations and large epidemiological studies suggest that abnormally high blood pressure variability, regardless of the time horizon, carries an increased cardiovascular risk. There are no conclusive data on its treatment, primarily long-acting calcium antagonist amlodipine, long-acting thiazide-like diuretics and fixed combination therapy may be beneficial. The European Society of Hypertension's Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability published its consensus paper on the methodology, clinical significance and treatment of blood pressure variability in 2023, and this summary aims to convey the main messages of this document.

Keywords: blood pressure variability, blood pressure variability assessment, prevention, cardiovascular risk, hypertension

Bevezetés

Stephen Hales a XVIII. század első felében már leírta, hogy a vér nyomása szívütésről szívütésre változik (1). Ennek okát az isteni gondviselésben látta, amely ilyen módon biztosítja az állatok számára a változó körülményekhez történő folytonos adaptáció képességét. Feltételezése szerint a vérnyomás

változékonysága nem rontja az állat egészségi állapotát. S bár Halesnek sok szempontból igaza van, ma már ismeretek azon tények, amelyek a kóros vérnyomás-variabilitás és a cardiovascularis kockázat közötti kapcsolatot igazolják. Jelen összefoglaló az Európai Hypertonia Társaság 2023-ban kiadott konszenzusedokumentumának (2) fontosabb megállapításait adja közre.

Levelezési cím:

Dr. Járai Zoltán,
Dél-budai Centrumkórház,
Szent Imre Egyetemi Oktatókórház;
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
E-mail: kardiologia@szentimrekorhaz.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.27.035>

Hypertonia és Nephrologia
2023;27(6):277-81.

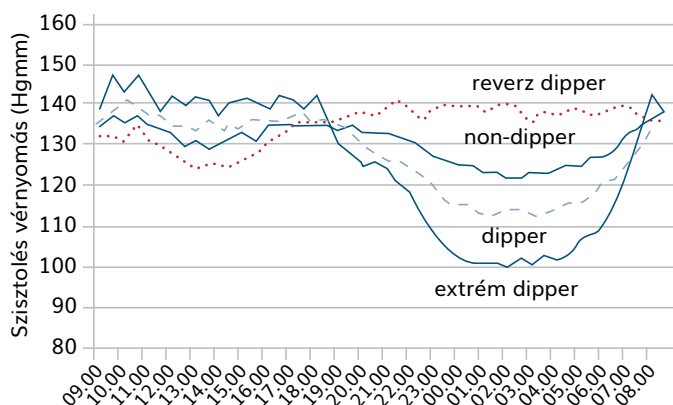
A vérnyomás-variabilitás mérése – módszertani kérdések

A vérnyomás-variabilitás a vérnyomás különböző időskálában bekövetkező változékonysága. A definícióból adódóan több formája ismeretes:

1. Nagyon rövid távú vérnyomás-variabilitás: szívütésen belüli és szívütésről szívütésre bekövetkező változékonyság.
2. Rövid távú vérnyomás-variabilitás: a 24 órán belüli változékonyság (percről percre történőtől) egészen a nappali/éjszakai (cirkadián) variabilitásig, beleértve az éjszakai vérnyomáscsökkenést („nocturnal dipping”), illetve a reggeli vérnyomás-növekedést („morning rise”) (1. ábra).
3. Középtávú vérnyomás-variabilitás: napról napra történő variabilitás.
4. Hosszú távú vérnyomás-variabilitás: hetekre, hónapokra, évszakokra vonatkozó variabilitás (2. ábra), beleértve a rendelői kontrollok során mért vérnyomás variabilitását („visit to visit” variabilitás).

A vérnyomás-variabilitás hátterében cardiovascularis szabályozómechanizmusok aktivitásának, illetve környezeti tényezők befolyásának egyaránt nagy jelentősége van, ezek eredője határozza meg a variabilitás mértékét. A klinikai gyakorlatban leggyakrabban vizsgált variabilitásformák (klinikai vérnyommérések, otthoni monitorozás vagy ambuláns vérnyomás-monitorozás során mért értékek változékonysága) fej-fej melletti vizsgálatok alapján komplementer információkat szolgáltatnak, így egy adott beteg esetében is van klinikai jelentősége mindegyik meghatározásának (3–5). A klinikai gyakorlatban leggyakrabban a szisztolés és diasztolés vérnyomás variabilitását, ritkábban a pulzusnyomás variabilitását határozzák meg.

1. ábra. A rövid távú vérnyomás-variabilitás példája a napszaki vérnyomás-ingadozás. Az így meghatározott vérnyomásmintázatoknak prognosztikai jelentősége van



Forrás: Járai Z. *Lege Artis Medicinae* 2022;32(10):413-8.
<https://doi.org/10.33616/lam.32.031>

A vérnyomás-variabilitás különböző formáinak meghatározására természetesen különböző technikai eszközök alkalmazására van szükség (1. táblázat). Fontos, hogy az alkalmazott eszközök megfelelően validáltak legyenek, így például a nagyon

rövid távú variabilitást mérő tonometrián vagy pulzushullám-analízisen alapuló úgynevezett mandzsetta nélküli eszközök döntő többsége nem validált, így nem javasoltak a klinikai gyakorlat számára (2).

A kóros vérnyomás-variabilitás küszöbértékeivel kapcsolatban nincsenek világszerte elfogadott értékek, a 2. táblázatban az ESH konszenzuszdokumentuma által javasolt értékek kerültek feltüntetésre (2).

A vérnyomás-variabilitás mérőszámai

Szórás (SD)

A vérnyomás átlag körüli diszperzióját mutatja. Kevésbé befolyásolják izolált szélsőséges értékek, mint a maximum-minimum tartományt, ha megfelelő számú mérésekből számítják ki. A hátrányok közé tartozik az átlagvérnyomásszinttel való korreláció és az, hogy a vérnyomástrendek befolyásolják. Az utóbbi különösen fontos a 24 órás felvételeknél a nappali/éjszakai vérnyomás-változások miatt.

Variációs együttható (coefficient of variation – CV)

A szórás (SD) és a vérnyomásátlag aránya. A szórás átlagos vérnyomástól való függőségét magyarázza. Hatékonyan megszüntetheti a szórás és a vérnyomásátlag közötti korrelációt, de akár csak a szórás, a vérnyomástrendek ezt is befolyásolják.

Súlyozott 24 órás szórás

Megszünteti az éjszakai vérnyomásemelés hozzájárulását a 24 órás szóráshoz a nappali és éjszakai szórás súlyozott átlagaként. A súlyozott variációs koefficiens (wCV) is kiszámítható. Mind a súlyozott szórást, mind a súlyozott variációs koefficiens befolyásolhatják a nappali és éjszakai időszakok vérnyomástrendjei.

Maradék változékonyság

Huszonnégy órás vérnyomás-teljesítmény (teljes variancia) spektrális elemzése a cirkadián változások kizárása érdekében az első és a második harmonikus eltávolítása után.

Átlagos valós változékonyság

Az egymást követő leolvasások közötti különbségek általános változékonysága 24 órán keresztül vagy különböző napokon, így nagyrészt nem befolyásolják a vérnyomástrendek. Az átlagos valós változékonyság (ARV) a vizsgált alanyon belüli variabilitást tükrözi. Korrelál az átlagos vérnyomásszintekkel és jobban befolyásolja a rossz adatminőség és a hiányzó értékek, mint a szórás.

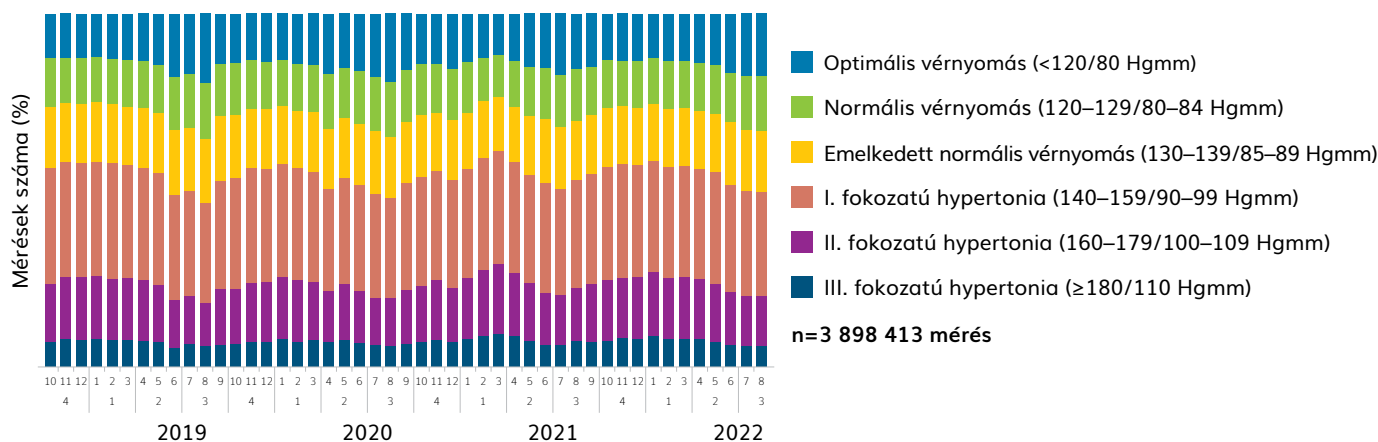
Az átlagtól független variabilitás

A szórás finomított átalakítása, amely nemlineáris regresszió alkalmazásával megszünteti a korrelációt az átlagos vérnyomással. Fő korlátja az, hogy megköveteli az egyenleti együtthatók korábbi derivációját az adott populációban az egyéneken történő alkalmazására és hogy a különböző populációkat nehéz összehasonlítani.

A vérnyomás változásának időbeli sebessége

Figyelembe veszi a vérnyomásváltozások nagyságát és sebességét. Hasznossága korlátozott a nem folytonos felvételekre, amelyeknél a mérések közötti időközök rögzítettek (mint az ABPM

2. ábra. Hosszú távú vérnyomás-variabilitás: a jelentős évszaki vérnyomás-ingadozást jól mutatja az egyes vérnyomás-kategóriák százalékos megoszlásának változása a Magyar Hypertonia Regiszterben



MHT Magyar Hipertónia Regiszter 2018–2023. TUKEB-engedély száma: OGYÉI 42899/2018
 (feldolgozott statisztikai adatok, részeredmények)

esetében), és amikor a vérnyomástrendek többszörös változása következik be a mérések között (mint például a közép- és hosszú távú vérnyomás-variabilitásnál).

Frekvencia-domén indexek

Ajánlott a folyamatos, ütésről ütésre történő monitorozások elemzéséhez. Hasznosságuk nem folytonos monitorozásnál megkérdőjelezhető. A mintavételezés nem megfelelő gyakorisága kockázatot jelent. Gondosan szabványosított felvételek szükségesek, ahol figyelembe veszik a légzési komponenst is.

Komplexitás-tartomány indexek

A közelmúltban vezették be a folyamatos ütésről ütésre történő monitorozások elemzésénél. Számszerűsítik a vérnyomás szabálytalanságát.

Tartomány/maximum/minimum értékek

Mivel ezek az indexek egyetlen értéken alapulnak, erősen kiugró értékek és műtárgyak befolyásolják.

Vérnyomásvariabilitás-mintázatok

Éjszakai vérnyomasesés

Az éjszakai vérnyomáscsökkenés a nappali vérnyomás százalékában kifejezve. Az éjszakai vérnyomasesés alapján a vizsgált személyek négy kategóriába sorolhatók: normál „dipper”-ek (az éjszakai vérnyomasesés 10–20% között van); „non-dipper”-ek (az éjszakai vérnyomasesés 0–10% között van); „inverz dipper”-ek vagy „riser”-ek (az éjszakai vérnyomás meghaladja a nappali átlagot, azaz a nappal/éjszaka vérnyomáskülönbség negatív); és „extrém dipper”-ek (az éjszakai vérnyomasesés 20%-nál nagyobb). A besorolás eltérő lehet a szisztolés és a diasztolés vérnyomás esetében, a klinikai értékelésnél a rosszabb

besorolást kell figyelembe venni (legnagyobb kockázat: „riser”, majd „non-dipper”, majd „dipper”; az extrém dipper általában jóindulatú forma) (1. ábra).

Reggeli vérnyomás-emelkedés

Általában a 24 órás ABPM alapján becsülik meg: az éjszakai legalacsonyabb vérnyomásérték és a felkelést követő legmagasabb vérnyomásérték különbségeként.

A vérnyomás-variabilitás klinikai jelentősége

Nagyon rövid és rövid távú vérnyomás-variabilitás

Számos tanulmány igazolta, hogy a fokozott variabilitás növeli a cardiovascularis események kockázatát. A PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni) vizsgálatban a cardiovascularis halálozás korrigált kockázata fordított kapcsolatban volt a nappali/éjszakai diasztolés vérnyomáskülönbséggel, és pozitív volt az összefüggés a maradék diasztolés vérnyomás-variabilitással (6). Az IDACO (International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes) vizsgálat a rövid távú vérnyomás-variabilitás prediktív értékét bizonyította a teljes és a cardiovascularis mortalitás és minden típusú halálos és nem halálos kimenetelű végpontok szempontjából.

Ebben a vizsgálatban az átlagos valós változékonyság (ARV) jobb előre jelzőnek bizonyult, mint a szórás (7). Kezeletlen hypertóniás egyéneknél az ambuláns vérnyomásértékek éjszakai szórása volt a cardiovascularis események és halál, valamint minden okból bekövetkező halálozás független prediktora (8). Metaanalízisek és szisztematikus összefoglalók is alátámasztják, hogy az ABPM-mel mért megnövekedett rövid távú cardiovascularis események és halál, valamint minden okból bekövetkező halálozás nagyobb kockázattal jár (9, 10). A „non-dipper” vagy „riser” vérnyomásmintázat

1. táblázat. A vérnyomás-variabilitás különböző formáinak meghatározására szolgáló technikai eszközök

Vérnyomás-variabilitás formája	Eszköz
Nagyon rövid távú vérnyomás-variabilitás	intraarterialis beat to beat monitorok fotopletizmográfiás elven működő monitorok
Rövid távú vérnyomás-variabilitás	oszcillometriás, automata, felkari mandzsettás vérnyomásmérő monitorok;
Középtávú vérnyomás-variabilitás	oszcillometriás, automata, felkari mandzsettás ambuláns vérnyomásmérő
Hosszú távú vérnyomás-variabilitás	monitorok

2. táblázat. Az ESH konszenzusedokumentuma által javasolt küszöbértékek

Vérnyomás-variabilitás formája	Küszöbérték
Rövid távú vérnyomás-variabilitás	nappali szisztolés SD >15 Hgmm
	éjszakai szisztolés SD >12,2 Hgmm
	éjszakai diasztolés SD >7,9 Hgmm
	24 órás szisztolés súlyozott SD >12,8 Hgmm
Középtávú vérnyomás-variabilitás	HBPM szisztolés variációs együttható >11%
	HBPM diasztolés variációs együttható >12,8%
Hosszú távú vérnyomás-variabilitás	szisztolés SD >17,9 Hgmm
	szisztolés SD >15,6 Hgmm (nagy cardiovascularis rizikójú személyek esetében)

szintén fokozott cardiovascularis kockázattal jár (11, 12), bár ezt az asszociációt elsősorban a megnövekedett éjszakai átlagos vérnyomás vezérelheti a nappali-éjszakai vérnyomásváltozások helyett (13). Egy prospektív vizsgálatban a „riser” mintázat túlnyomórészt kezelt betegek esetében is növelte a szívelégtelenség kockázatát vérnyomás szempontjából jól kontrollált esetekben is (14).

A fokozott reggeli vérnyomás-emelkedés is a cardiovascularis események (például stroke) és a mortalitás magasabb incidenciájával jár, ennek értékelése részben az emelkedés mértékétől (fokozza a kockázatot), részben az éjszakai vérnyomás-esés mértékétől (csökkenti a kockázatot) függ (15–18).

Középtávú vérnyomás-változékonyság

Az IDHOCO (International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome) adatbázis (19), akárcsak az Ohasama tanulmány (20), azt mutatta, hogy a reggeli otthoni vérnyomásmérésekből számított vérnyomás-variabilitás az össz- és cardiovascularis halálozás független meghatározója. A DIDIMA vizsgálat egy 19 éves utánkövetési periódus alapján megerősítette az otthoni mérésekből számított variabilitás prediktív értékét (21). Ebben a vizsgálatban az otthoni szisztolés vérnyomás-variabilitás prognosztikai szempontból erősebb volt a rendelői mérések alapján számított variabilitásnál (21).

A J-HOP (Japan Morning Surge Home Blood Pressure) tanulmány pedig bebizonyította, hogy az otthoni monitorozás során mért vérnyomásértékek maximális és reggeli-esti különbsége a stroke független előrejelzői (22), különösen merev artériákkal rendelkező betegeknél (23).

Hosszú távú vérnyomás-változékonyság

Nagy randomizált vizsgálatok sokasága értékelte a „visit-to-visit”, azaz a rendelői mérések során mért vérnyomásértékek variabilitásának prognosztikai jelentőségét. Az e vizsgálatok feldolgozásából készült metaanalízisek is azt mutatják, hogy a „visit-to-visit” variabilitás függetlenül előre jelzi az összes okból bekövetkező

halálozást, a cardiovascularis halálozást és cardiovascularis eseményeket, beleértve a koszorúér-betegséget és stroke-ot (9, 10). A VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) vizsgálatban a „visit-to-visit” variabilitás szempontjából a legmagasabb ötödben levő betegeknél a cardiovascularis események kockázata nagyobb volt, erősebb összefüggésekkel a fiatalabb betegek és az alacsonyabb szisztolés vérnyomású betegek körében, és nagyobb a halálozáskockázattal a kimutatott cardiovascularis betegséggel élő betegek körében (24).

Érdekes módon a SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) vizsgálat post hoc elemzése során ellentmondó eredményekre jutottak, de megjegyzendő, hogy ebben a vizsgálatban úgynevezett „unattended”, azaz orvos és egészségügyi személyzet jelenléte nélküli vérnyomásmérések történtek, amely befolyásolhatta az eredményeket (25, 26).

A kezelésre vonatkozó általános megfontolások

A vérnyomás-variabilitás klinikai gyakorlatban történő széles körű mérésének talán legjelentősebb akadálya, hogy nem egyértelmű az, hogy miként kezeljük a kóros variabilitású betegeket. Bár a centrálisan ható szerek, mint a clonidin vagy a magyar kutatók által végzett vizsgálat alapján a rilmenidin csökkentik a rövid távú variabilitást (27, 28), az irányelvek ajánlása nem elsőként választandó szerek közé sorolják ezeket a készítményeket (29).

A hosszú távú variabilitást (például az évszaki ingadozást) bizonyos szerek elhagyásával vagy éppen hozzáadásával alapvetően lehet befolyásolni (30).

Az ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) vizsgálatban az amlodipin alkalmazása csökkentette a „visit-to-visit” variabilitást, míg a béta-blokkoló kezelés éppen növelte (31). A SPRINT vizsgálatban szintén az amlodipin volt kedvező ebből a szempontból (32), míg az X-CELLENT (NatriliX SR versus CandE Sartan and amLodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients) vizsgálatban az amlodipin és hosszú hatású indapamid jobban csökkentette a rövid távú variabilitást, mint

kandesartan vagy a placebo (33). A kombinációs kezelésnek, úgy tűnik, a vérnyomás-variabilitás csökkentése szempontjából is van jelentősége. Egy vizsgálatban az olmezartan-amlodipin és/vagy tiazid jobb volt, mint a komparátor monoterápiák (34).

A renalis denervációval kapcsolatosan is történtek vizsgálatok. E szerint rezisztens hypertóniásokban egy metaanalízis szerint a renalis denerváció előnyös a rövid távú variabilitás csökkentése szempontjából, bár annak igazolása, hogy ez közvetlenül jár-e cardiovascularis előnnyel, még várat magára (35).

Összefoglalva: Elsősorban a hosszú hatású kalciumcsatorna-blokkolók (amlodipin) és a diuretikumok, továbbá elsősorban a kombinációs kezelés az, amely erőteljesebben csökkentheti a vérnyomás-variabilitást, de nincs direkt evidencia a vérnyomás-variabilitás csökkentésének terápiás hasznát illetően.

Irodalom

- Hales S. On account of some hydraulick and hydrostatick experiments made on the blood vessels of animals. In: Statistical Essays: Containing Hemastatick; London 1733. In: Selected Readings in the History of Physiology, 2nd edition. Fulton JF, ed. Springfield: Thomas; 1966. p. 56-7.
- Parati G, Billo S, Kollias A, et al. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management – a European Society of Hypertension position paper. J Hypertens 2023;41:527-44. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003363>
- Boubouchairpoulou N, Ntineri A, Kollias A, Destounis A, Stergiou GS. Blood pressure variability assessed by office, home, and ambulatory measurements: comparison, agreement, and determinants. Hypertens Res 2021;44:1617-24. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00736-9>
- Chowdhury EK, Wing LMH, Jennings GLR, Beilin LJ, Reid CM, Committee AM. Visit-to-visit (long-term) and ambulatory (short-term) blood pressure variability to predict mortality in an elderly hypertensive population. J Hypertens 2018;36:1059-67. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001652>
- Saladini F, Fania C, Mos L, Vriz O, Mazzer A, Spinella P, et al. Short-term but not long-term blood pressure variability is a predictor of adverse cardiovascular outcomes in young untreated hypertensives. Am J Hypertens 2020;33:1030-7. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa121>
- Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, 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;49:1265-70. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.088708>
- Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. Hypertension 2010;55:1049-57. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140798>
- Palatini P, Reboli G, Beilin LJ, Casiglia E, et al. Added predictive value of night-time blood pressure variability for cardiovascular events and mortality: the Ambulatory Blood Pressure-International Study. Hypertension 2014;64:487-93. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03694>
- Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2016;354:i4098. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4098>
- Smith TO, Sillito JA, Goh CH, et al. Association between different methods of assessing blood pressure variability and incident cardiovascular disease, cardiovascular mortality and all-cause mortality: a systematic review. Age Ageing 2020;49:184-92. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz178>
- Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. Hypertension 2008; 51:55-61. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100727>
- Niiranen TJ, Maki J, Puukka P, Karanko H, Jula AM. Office, home, and ambulatory blood pressures as predictors of cardiovascular risk. Hypertension 2014;64:281-6. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03292>
- Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. Hypertension 2011;57:3-10. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133900>
- Kario K, Hoshida S, Mizuno H, Kabutoya T, Nishizawa M, Yoshida T, et al. Night-time blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis: practitioner-based nationwide JAMP study. Circulation 2020;142:1810-20. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049730>
- Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. Hypertension 2006;47:149-54. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000198541.12640.0f>
- Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. Circulation 2003;107:1401-6. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000056521.67546.AA>
- Bilo G, Grillo A, Guida V, Parati G. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects. Integr Blood Press Control 2018;11:47-56. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S130277>
- Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. Hypertension 2012; 60:34-42. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191858>
- Juhanoja EP, Niiranen TJ, Johansson JK, et al. Outcome-driven thresholds for increased home blood pressure variability. Hypertension 2017;69:599-607. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08603>
- 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;52:1045-50. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104620>
- Ntineri A, Kalogeropoulos PG, Kyriakoulis KG, Aissopou EK, Thomopoulou G, Kollias A, et al. Prognostic value of average home blood pressure and variability: 19-year follow-up of the Didima study. J Hypertens 2018;36:69-76. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001497>
- Fujiwara T, Hoshida S, Kanegae H, Kario K. Clinical impact of the maximum mean value of home blood pressure on cardiovascular outcomes: a novel indicator of home blood pressure variability. Hypertension 2021;78:840-50. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17362>
- Ishiyama Y, Hoshida S, Kanegae H, Kario K. Increased arterial stiffness amplifies the association between home blood pressure variability and cardiac overload: the J-HOP Study. Hypertension 2020;75:1600-606. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14246>
- Mehlum MH, Liestol K, Kjeldsen SE, Julius S, Hua TA, Rothwell PM, et al. Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with hypertension and different baseline risks. Eur Heart J 2018;39:2243-51. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx760>
- Chang TI, Reboussin DM, Chertow GM, Cheung AK, Cushman WC, et al. Visit-to-visit office blood pressure variability and cardiovascular outcomes in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). Hypertension 2017;70:751-8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09788>
- Mezue K, Goyal A, Pressman GS, et al. Blood pressure variability predicts adverse events and cardiovascular outcomes in SPRINT. J Clin Hypertens (Greenwich) 2018;20:1247-52. <https://doi.org/10.1111/jch.13346>
- Elghozi JL, Laude D, Janvier F. Clonidine reduces blood pressure and heart rate oscillations in hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol 1991;17:935-40. <https://doi.org/10.1097/00005344-199106000-00012>
- Finta E, Laude D, Alfoldi S, Farsang C, Elghozi JL. Effects of rilmenidine on 24-h rhythmicity of blood pressure and spontaneous baroreflex sensitivity in essential hypertensive subjects. J Hypertens 2006;24:1619-25. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000239298.63377.db>
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, 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). Journal of Hypertension 2023;41(12):1874-2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
- Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C, et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. Hypertension 2006;47:155-61. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000199192.17126.d4>
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within individual variability in blood pressure and risk of stroke. Lancet Neurol 2010;9:469-80. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70066-1)
- de Havenon A, Petersen N, Wolcott Z, Goldstein E, Delic A, Sheibani N, et al. Effect of dihydropyridine calcium channel blockers on blood pressure variability in the SPRINT trial: a treatment effects approach. J Hypertens 2022;40:462-9. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003033>
- Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. 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;58:155-60. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174383>
- Omboni S, Kario K, Bakris G, Parati G. Effect of antihypertensive treatment on 24-h blood pressure variability: pooled individual data analysis of ambulatory blood pressure monitoring studies based on olmesartan mono or combination treatment. J Hypertens 2018;36:720-33. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001608>
- Tsioufis C, Papademetriou V, Tsiachris D, et al. Impact of multi-electrode renal sympathetic denervation on short-term blood pressure variability in patients with drug-resistant hypertension. Insights from the EnligHTN I study. Int J Cardiol 2015;180:237-42. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.121>