

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ (ΕΚΠΑ)



Διδακτορική Διατριβή

Χαραλαμπία Β. Γελαδάρη, MD

Ειδικός Παθολόγος

«Συσχέτιση της αύξησης της πρωινής υπερτασικής αιχμής με την εμφάνιση αρρυθμιών σε υπερτασικούς ασθενείς υπό αγωγή – Διερεύνηση παραγόντων κινδύνου»

Η διατριβή εκπονήθηκε στο **Κέντρο Υπέρτασης και Καρδιαγγειακής Προστασίας** του ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός-Οφθαλμιατρείο-Πολυκλινική», με Επικεφαλή τον Δρ **Εμμανουήλ Α. Ανδρεάδη, MD, PhD.**

Μαΐος, 2020

Αθήνα, Ελλάδα

Επιβλέπουσα

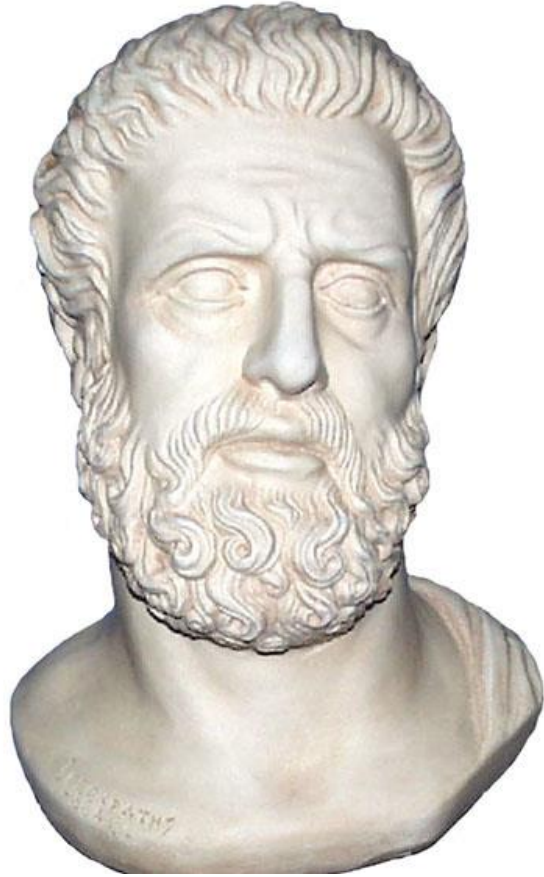
Χριστίνα Γκράτζιου, Πνευμονολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Αθηνών,
Διευθύντρια Ειδικού Κέντρου Διακοπής Καπνίσματος, Ευγενίδειο Θεραπευτήριο

Συμβουλευτική Επιτροπή

Σπυρίδων Ζακυνθινός, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού & Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών

Χριστίνα Γκράτζιου, Πνευμονολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Αθηνών,
Διευθύντρια Ειδικού Κέντρου Διακοπής Καπνίσματος, Ευγενίδειο Θεραπευτήριο

Ελένη Μάγειρα, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή Εθνικού &
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών



Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

«Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε. Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωύτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ζυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσοῦν φθόριον δώσω. Ἀγνώως δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρήτα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων».

Στον αείμνηστο παππού μου Χαράλαμπο, και στην πολυαγαπημένη μου γιαγιά, Χρυσούλα

Ευχαριστίες

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Κέντρο Υπέρτασης και Καρδιαγγειακής Προστασίας της Δ' Παθολογικής Κλινικής, του ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός» από το Δεκέμβριο 2015 έως και το Δεκέμβριο του 2018.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής, τον Καθηγητή Κο Ζακυνθινό, την Καθηγήτρια Κα Γκράτζιου καθώς και την Καθηγήτρια Κα Μάγαιρα για την εμπιστοσύνη και τη πολύτιμη βοήθειά του προκειμένου να ολοκληρωθεί αυτή η διδακτορική διατριβή.

Θα ήθελα να εκφράσω ακόμα τις βαθύτερες ευχαριστίες μου στο Διευθυντή μου και Δάσκαλό μου, Δρ Εμμανουήλ Ανδρεάδη, που με παρότρυνε, με στήριξε και με βοήθησε να ολοκληρώσω τη μελέτη αυτή. Ο δάσκαλός μου, μου μεταλαμπαδεύσε απλόχερα τις γνώσεις του στη Παθολογία και το πάθος του για την Ιατρική. Με έμαθε να τολμώ, να σκέφτομαι δημιουργικά αλλά και να συγκροτώ τη σκέψη μου όταν ψάχνω απαντήσεις σε επιστημονικά ερωτήματα. Ακούραστος, δοτικός, δημιουργικός, απίστευτα οξυδερκής και ικανός Ιατρός και Επιστήμονας που αποτελεί για μένα ένα φωτεινό παράδειγμα.

Θα ήθελα ακόμα να ευχαριστήσω τους αξιαγάπητους γονείς μου, Βασίλειο και Φωτεινή, και την αδερφή μου, Ελένη, που μου συμπαραστάθηκαν σε κάθε βήμα και μου προσέφεραν τα μέγιστα.

Συντμήσεις

ΑΠ, Αρτηριακή Πίεση

ΑΥ, Αρτηριακή Υπέρταση

ΔΑΠ, Διαστολική Αρτηριακή Πίεση

ΗΚΓ, Ηλεκτροκαρδιογράφημα

ΗΠΑ, Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

ΠΟΥ, Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΣΑΠ, Συστολική Αρτηριακή Πίεση

BPV, Blood pressure variability

CDC, Centers for Disease Control and Prevention

eGFR, estimated glomerular filtration rate (υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης)

MBPS, Morning blood pressure surge

REM, rapid eye movement

SD, standard deviation

WHO, World Health Organization

CHARALAMPIA V. GELADARI, MD

cgeladari@gmail.com, info@geladari.com

<http://www.springer.com/978-3-319-92945-3>
www.climatemed.com

PROFILE

Adept and confident physician with a balance of outstanding medical education and sound professional experience in cutting edge clinical care. Highly knowledgeable in handling and delivering evidence-based medical services. More than seven years of experience in hospital and clinical settings, including acute and primary care. Able to establish strong rapport with all patients. Expertise in clinical practices, research and biostatistics. Coordinate and draft research proposals to attract grants. Design and execute effective clinical trial strategies. Particular interest and specialization in internal medicine, hypertension, cardiovascular disease, lipidology, and diabetes mellitus. Founder and CEO of the Hellenic Society of Environmental and Climate Medicine, since 2020.

AREAS OF INTEREST

- Hypertension, Cardiovascular Disease
- Atrial Fibrillation & Genetics
- Metabolic Syndrome
- Diabetes, Diabetic Foot & Lipidology
- Internal Medicine
- Environmental and Climate Medicine

CLINICAL SKILLS

- Blood Pressure Monitoring Performance and Interpretation (Office & Out of Office Measurements)
- Diagnosis and Management of Hypertensive Patients
- Diagnosis and Management of Dyslipidemias
- Liver Disease Patient Management
- Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus and Diabetic Foot Care
- Clinical Data Management & Biostatistics

PROFESSIONAL EXPERIENCE

Founder and Chief Executive Officer at the Hellenic Society of Environmental and Climate Medicine, February 2020

Internist, Owner of Private Practice, October 2019 - Present

Attending Physician, Internal Medicine Clinic, January 2019-Present

Athens Medical Group, Psychiko Clinic

Head of the Department: Dr Emmanuel A. Andreadis, MD, PhD

Attending Physician and Research Fellow, Hypertension and Cardiovascular Disease Prevention Center, 2019-Present

Athens Medical Group, Psychiko Clinic

Head of the Center: Dr Emmanuel A. Andreadis, MD, PhD

Attending Physician, Internal Medicine, Euroclinic, April 2019

Experimental & Research Center of ELPEN, Pikermi, Greece, 2018-Present

Research Fellow, 2018-Present

Head of the Laboratory: Apostolos Papalois, PhD in Biology, KGSJ, VPHMS, AMACS

VETERANS AFFAIRS MEDICAL CENTER, Washington, DC, 2018-Present

Research Fellow, Hypertension and Vascular Medicine Clinic, 2018-Present

Collaborate in research projects regarding hypertension with the Head of the Clinic, Professor Vasilios Papademetriou, MD, PhD.

EVANGELISMOS STATE GENERAL HOSPITAL, Athens, Greece, 2013-2018

ESH Liaison Officer for the Hypertension and Cardiovascular Disease Prevention Center, 2018-present

Suggested for this position by the Head of the Center and the Chairman of the Fourth Department of Internal Medicine, Dr. Emmanuel A. Andreadis, MD, PhD.

Research Fellow, Hypertension and Cardiovascular Disease Prevention Center, 2014-2018

Participate in numerous research projects regarding hypertension, under the mentorship of the Head of the Center and the Chairman of the Fourth Department of Internal Medicine, Dr. Emmanuel A. Andreadis, MD, PhD.

The Hypertension and Cardiovascular Disease Prevention Center has been recognized as a *European Society of Hypertension Center of Excellence* since 2012, and it also became affiliated with the *Hypertension and Vascular Medicine Clinic of the Veterans Affairs Medical Center*, in Washington, DC, USA, in April 2018.

The mission of the Center is to improve the management of hypertension by providing the highest level of consultative care for patients with high blood pressure that is difficult to diagnose and/or treat. Additionally, the Center is dedicated to acquiring and disseminating knowledge through clinical research and educational programs.

Resident in Internal Medicine, 2013-2018

Fourth Department of Internal Medicine

Outpatient Office, 2013-present

- **Center for Vascular Disease & Diabetic Foot Care**, 2015-2017
- **Hypertension and Cardiovascular Disease Prevention Center**, 2014-present
- **Lipid Clinic**, 2014
- **Internal Medicine**, 2013-2018
- **Hepatology**, 2013-2014

Treatment and management of approximately 50 patients per week suffering from the aforementioned diseases.

BETH ISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER, Boston, USA, 2012-2013

Research Fellow in Cardiology

Worked, under the mentorship of Maria Irene Kontaridis, Ph.D., on the role of aberrant Protein Tyrosine Phosphatase (PTP) function in causing arrhythmias; examined the role of WNT signaling in this pathological process.

HARVARD MEDICAL SCHOOL, Boston, USA, 2012

Participated in the Summer Honors Undergraduate Research Program

DIWDC, DC, USA, 2011

Visiting Fellow

Head of the Institute: Prof. Amelie Constant, PhD

EDUCATION

Board Certified for Internal Medicine, Athens, Greece, 2018

University of Athens, Athens, Greece

PhD, 2015-present

Harvard University, Boston, USA
Postdoctoral Fellow, Department of Medicine, 2012-2013

University of Patras, Patras, Greece
Medical Degree, 2003-2009

DEVELOPMENT / TRAINING

Postgraduate courses

- Mayo Clinic Proceedings; Making Dysphagia Easier to Swallow: A Review for the Practicing Clinician, Mayo Clinic College of Medicine, 2019
- Mayo Clinic Proceedings; Weight Gain in Women at Midlife: A Concise Review of the Pathophysiology and Strategies for Management, Mayo Clinic College of Medicine, 2019
- Mayo Clinic Proceedings; Screening High-Risk Women for Cervical Cancer: Special Groups of Women Who Need More Frequent Screening, Mayo Clinic College of Medicine, 2019
- Mayo Clinic Proceedings; Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns, Mayo Clinic College of Medicine, 2019
- Mayo Clinic Proceedings; Diagnosis and Management of Headache in Older Adults, Mayo Clinic College of Medicine, 2019
- Mayo Clinic Proceedings; Approach to the Patient with Hematochezia, Mayo Clinic College of Medicine, 2019
- Mayo Clinic Proceedings; Evaluation and Management of Penicillin Allergy, Mayo Clinic College of Medicine, 2019
- Mayo Clinic Proceedings; Evaluation and Management of Atherosclerotic Carotid Stenosis, Mayo Clinic College of Medicine, 2019
- Mayo Clinic Proceedings; State-of-the-Art Diagnosis and Treatment of Hypertension in Pregnancy, Mayo Clinic College of Medicine, 2019
- Mayo Clinic Proceedings; Helicobacter pylori: The Past, Present, and Future in Management, Mayo Clinic College of Medicine, 2019
- 2nd Hypertension School, Organized by the Hellenic Society of Hypertension, under the aegis of the European Society of Hypertension and the Medical School of the University of Athens, Divani Caravel Hotel, Athens, 02/2018
- QI 102: How to Improve with the Model for Improvement; Institute for Healthcare Improvement, 2018
- L 101: Introduction to Health Care Leadership; Institute for Healthcare Improvement, 2018
- GME 201: Why Engage Trainees in Quality and Safety?; Institute for Healthcare Improvement, 2018
- GME 202: A Guide to the Clinical Learning Environment Review (CLER) Program; Institute for Healthcare Improvement, 2018
- ICH, Good Clinical Practice, Global Health Network, 2016
- Mayo Clinic Proceedings; Concise Review-Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management, Mayo Clinic College of Medicine, 2016
- Mayo Clinic Proceedings; Concise Review for Clinicians-Severe Sepsis and Septic Shock; Clinical Overview and Update on Management, Mayo Clinic College of Medicine, 2016
- Mayo Clinic Proceedings; Concise Review for Clinicians-Counseling Patients on the Use of Electronic Cigarettes, Mayo Clinic College of Medicine, 2016
- Mayo Clinic Proceedings; Pulmonary Sarcoidosis: How to Diagnose and Treat, Mayo Clinic College of Medicine, 2016
- Mayo Clinic Proceedings; Thinking Beyond New Clinical Guidelines: 2014 Update in Hypertension, Mayo Clinic College of Medicine, 2015
- Mayo Clinic Proceedings; Concise Review: What the Clinician Should Know About Spontaneous Coronary Aneurysm Dissection?; Mayo Clinic College of Medicine, 2015

Industry Sponsored Projects

- Participated as a Co-Investigator in the study entitled “**The Value of Blood Pressure Telemonitoring and Decision Making on Treatment Titration and Hypertension Management** – A non-interventional, randomly assigned, open-labeled, observational unicenter study”, 2019. Principal Co-Investigator: Emmanuel A. Andreadis, MD, PhD. Sponsor: MENARINI Hellas.
- Participates as a Co-Investigator in the study entitled: “**Long-term agreement and disagreement of out-of-office BP modalities, Ambulatory and Home BP Monitoring**”, 2019. Principal Co-Investigator: Emmanuel A. Andreadis, MD, PhD. Sponsor: ELPEN Pharmaceuticals
- Principal Co-Investigator of the project entitled: “Control of Hypertension and Effects of Antihypertensive Drug Treatment on Target Organ Damage via the Akt/Mtor Pathway in Spontaneously Hypertensive Rats”, 2018. **Experimental & Research Center of ELPEN**. Principal Co-Investigator: Emmanuel A. Andreadis MD, PhD. Sponsor: ELPEN Pharmaceuticals, Head of the Laboratory: Apostolos Papalois, PhD in Biology, KGSJ, VPHMS, AMACS

The project is ongoing and our main goal is to elucidate whether combined antihypertensive treatment with angiotensin receptor blockers and mTOR inhibitors is better – compared to monotherapy – to reverse or prevent target organ damage than monotherapy with angiotensin receptor blockers.

- Participated as a Co-Investigator in the study entitled “Refine-HT”, Epidemiologic snapshot study, Sponsor: Bayer Hellas AG.

Laboratory, Research Supervisory and Training

- Basic laboratory techniques trainer at Maria Irene Kontaridis Lab, Beth Israel Deaconess Medical Center, **Harvard University**, 2012
- Supervised 3 visiting students; taught and trained them in Immunohistochemistry (IHC) technique, methodology and interpretation of research and data: **Harvard University**, 2012
- Supervised 1 undergraduate student; taught basic laboratory skills, trained in various techniques, methodology and interpretation of research and data: Summer Honors Undergraduate Research Program, **Harvard Medical School**, 2012

Kaplan Medical Center

- USMLE Step 2CS Preparation, Assimilating Exam, Newark NJ, 2012
- USMLE Step 2CS Live Lectures, Chicago IL, USA, 2012
- USMLE Step 2CK Center Preparation and Live Lectures, Washington DC, USA, 2011-2012
- USMLE Step 1 Center Preparation and Live Lectures, Washington DC, USA, 2010-2011

LABORATORY TECHNIQUES

- Mouse and Rat Handling
- Blood pressure measurement in SHR's using the Kent Scientific BP Monitor
- Rat urine collection
- Blood collection from SHR's
- Rat transthoracic echocardiogram
- Immunohistochemistry
- Western Blot/Immunoblotting
- Immunoprecipitation
- RT-PCR

PUBLICATIONS

Reviews, Articles, Chapters in Books

1. **Original Article:** “Automated office blood pressure is in agreement with awake and mean 24 hour ambulatory blood pressure at the lower blood pressure range”, Submitted, Journal of Clinical Hypertension, 2020
2. **Letter to the Editor:** “A surveillance study of the prevalence of Hepatitis B, C and D markers among hospitalized patients at an Internal Medicine Department of a Greek Hospital”, European Journal of Internal Medicine, 2020.
3. **Perspective:** “Climate Medicine; A Socratic Paradox”, Journal of Environmental and Climate Medicine, 2020
4. **Opinion Article:** “Is the COVID-19 pandemic linked to climate change?”, Journal of Environmental and Climate Medicine, 2020
5. **Commentary:** “Locust plague threatens food security and accentuates famine and malnutrition; Once again climate change is the culprit”, Journal of Environmental and Climate Medicine, 2020
6. **Review Article:** “The Greenhouse Effect”, Journal of Environmental and Climate Medicine, 2020. In press.
7. **Review Article:** “The effect of climate change on body temperature”, 2020. In press.
8. **Review Article:** “The optimal use of automated office blood pressure measurement in clinical practice”, Journal of Clinical Hypertension, 2019
9. **Original Article:** “Automated office blood pressure measurements obtained with and without preceding rest are associated with awake ambulatory blood pressure”, Journal of Clinical Hypertension, 2019
10. **Review Article:** “Troponin levels in patients with chronic kidney disease: “Markers of high risk or just noise”? Submitted, 2019
11. **Review Article:** “Cirrhotic cardiomyopathy: the interplay between liver and cardiac muscle. How does the cardiovascular system react when the liver is diseased? ”, Current Cardiology Reviews, 2019
12. **Review Article:** “Masked Hypertension”, Submitted, 2019
13. **Perspectives:** The Clinical Value of Automated Office Blood Pressure measurements. What is the latest evidence? The Journal of Clinical Hypertension, 2018
14. **Original Article:** “Morning Surge and Peak Morning Ambulatory Blood Pressure versus Automated Office Blood Pressure in Predicting Cardiovascular Disease”, High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention Journal, 2019.
15. **Editor:** Co-Editor of the book “Management of Hypertension: Current Practice and the Application of Landmark Trials”, Springer, 2018, Editors: Vasilios Papademetriou, MD, PhD, Emmanuel A. Andreadis, MD, PhD, Charalampia V. Geladari, MD.
16. **Chapter in Book:** “Arterial Hypertension: What is the optimal goal of treatment?” Management of Hypertension: Current Practice and the Application of Landmark Trials, Springer, 2018, Editors: Vasilios Papademetriou, MD, PhD, Emmanuel A. Andreadis, MD, PhD, Charalampia V. Geladari, MD.
17. **Chapter in Book:** “A tribute to the life and the major scientific contributions of Irvine Page” Management of Hypertension: Current Practice and the Application of Landmark Trials, Springer, 2018, Editors: Vasilios Papademetriou, MD, PhD, Emmanuel A. Andreadis, MD, PhD, Charalampia V. Geladari, MD.
18. **Original Article:** Attended versus Unattended Automated Office Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease Prevention Journal, 2019.
19. **Original Article:** “Unobserved Automated Office BP is Similar to other clinic BP measurements. A Prospective randomized study”, The Journal of Clinical Hypertension, 2018
20. **Original Article:** “Attended and Unattended AOBP Measurements Compare Favorably With Ambulatory Monitoring and Conventional Office Readings,” Journal of American Heart Association, 2018
21. **Invited Review by Drs Styliani Geronikolou, George P. Chrousos, and Stephanos Tsimoneas:** “Hypertension and Atrial Fibrillation: A Bench to Bedside Perspective,” Frontiers in Bioscience, 2018
22. **Review Article:** “Office Blood Pressure Measurement in the Post-SPRINT Era; Should We Change the Way of Measurement or Extend the Patient Stay at the Office?” Artiriaki Ypertasi, 2018
23. **Original Article:** “Home, Automated Office and Conventional Office Blood Pressure as Predictors of Cardiovascular Risk,” Journal of the American Society of Hypertension, 2017
24. **Chapter in Book:** Structural Alterations in Hypertensive Heart Disease Results in Maladaptive Gap Junction Remodeling and Promotes Development of Arrhythmias, Hypertension and Cardiovascular Disease; 2016, p. Springer, Editor Emmanuel A. Andreadis, MD, PhD, 2016

25. **Chapter in Book:** The Economic Burden of Hypertensive Heart Disease, Hypertension and Cardiovascular Disease; 2016, p. Springer, Editor Emmanuel A. Andreadis, MD, PhD, 2016
26. **Review Article:** “BNP and its Clinical Significance in Hypertensive Patients,” Hospital Chronicles, 2015
27. **Original Article:** “Early Pulmonary Vein Reconnection as a Predictor of Left Atrial Ablation Outcomes for Paroxysmal Atrial Fibrillation,” Europace. 2015
28. **Chapter in Book:** “Pathways to Myocardial Hypertrophy”, Introduction to Translational Cardiovascular Research; 2015, Springer, Editor Dennis V. Cokkinos, 2015
29. **Chapter in Book:** “Role of SHP2 Protein Tyrosine Phosphatase in Cardiac Metabolism”, Protein Tyrosine Phosphatase Control of Metabolism; 2013, Springer, Editor Kendra K. Bence

Abstracts in Journals and Oral/Poster Presentations in Medical Meetings

1. “Inhibition of mTOR in SHR: New treatment strategy for arterial hypertension and regression of target organ damage-preliminary results”, Glasgow, 06/2020
2. “Albuminuria in patients with white coat effect is associated with office blood pressure”, Glasgow, 06/2020
3. “Automated office blood pressure measurements recorded with and without preceding rest and its association with awake ambulatory blood pressure” Glasgow, 06/2020
4. “Peak Morning Blood Pressure – An Instability Index of Blood Pressure Variability – is Associated with the Development of Cardiovascular Events Among Hypertensives” 29th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Milan, 06/2019
5. “Agreement between AOBP Measurements and Awake ABPM Among Treated Hypertensives”, 29th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Milan, 06/2019
6. “The prevalence of isolated nighttime masked hypertension in clinical setting”, 29th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Milan, 06/2019
7. “Prevalence of Arterial Hypertension in Subjects with Chronic Hepatitis C: Specific Characteristics of a Population with Chronic Hepatitis C and Hypertension”, 2nd Conference on Clinical Hepatology, 09/2018, Athens, Greece – 38th Panhellenic Gastroenterology Meeting, 12/2018
8. “Hyporeninemia in Subjects with Chronic Hepatitis C”, 2nd Conference on Clinical Hepatology, 09/2018, Athens, Greece - 38th Panhellenic Gastroenterology Meeting, 12/2018
9. “Target Organ Damage in Subjects with Chronic Hepatitis C and Arterial Hypertension”, 2nd Conference on Clinical Hepatology, 09/2018, Athens, Greece - 38th Panhellenic Gastroenterology Meeting, 12/2018
10. “Arterial Hypertension and the Akt-mTOR Signaling Pathway in SHR; Target Organ Damage and Antihypertensive Treatment”, 1st Olympiad in Cardiovascular Medicine, 05/2018, Athens, Greece
11. “The Value of Attended and Unattended Automated Office Blood Pressure (AOBP) in Clinical Practice: Comparison with Conventional Office Blood Pressure (OBP) Measurements and 24-hour”. 28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Barcelona, 06/2018, Oral Presentation in Poster Area
12. “Systolic Automated Office BP (AOBP), with Nurse Absent, Compared to Other Clinic BP Measurements” 28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Barcelona, 06/2018, Poster Presentation.
13. “Wave Reflection is Inversely Associated with the Development of Myocardial Hypertrophy among Hypertensive Subjects” 28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Barcelona, 06/2018, Poster Presentation.
14. “Comparison of Automated Office Blood Pressure Measurements with Conventional Office Measurements in a Municipal Clinic” 28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Barcelona, 06/2018, Poster Presentation.
15. “Prevalence and Characteristics of Resistant Hypertensives in Greek Population,” 28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Barcelona, 06/2018, Oral Presentation in Poster Area
16. “Home Blood Pressure Variability and Preclinical Target-Organ Damage in Untreated Hypertension,” 28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Barcelona, 06/2018, Oral Presentation in Poster Area
17. “The Validity of Automated Office Blood Pressure Measurements upon the Presence or the Absence of Health Care Personnel and Comparison to Other Office Blood Pressure Techniques,” 18th Panhellenic Meeting of the Hellenic Society of Hypertension, Athens, 03/2018, Oral Presentation.
18. “Blood pressure variability indices at home and asymptomatic target organ damage”. 18th Panhellenic Meeting of the Hellenic Society of Hypertension, Athens, 03/2018, Poster Presentation.

19. "Refugees in Europe and the Public Health Crisis: Evidence from Greece", 2017 Association for Public Policy Analysis and Management (APPAM) International Conference, Brussels, Belgium, 07/2017, Panel Paper
20. "Peak Morning Blood Pressure is increased among Hypertensives Working in the Private Sector," 27th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Milan, 06/2017, Poster Presentation.
21. "Systolic Automated Office Blood Pressure is Associated with Systolic Central Blood Pressure Values," 27th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Milan, 06/2017, Poster Presentation.
22. "White Coat Window Systolic Blood Pressure is Associated with Microalbuminuria in Hypertensive Patients", 27th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Milan, 06/2017. Poster Presentation.
23. "White Coat Window is Associated with an Increased Heart Rate in Hypertensive Patients," 27th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Milan, 06/2017, Poster Presentation.
24. "White Coat Window Systolic Blood Pressure is Associated with an Increased Daytime Blood Pressure Load and Variability," 27th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Milan, 06/2017, Poster Presentation.
25. "Systolic Automated Office Blood Pressure Is Strongly Associated with Cardiovascular Events" 27th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Milan, 06/2017, Poster Presentation.
26. "Use Of I-Pax MD Station Applications is Related with Better Compliance to Therapy and Less Overall Cost for Drug Prescriptions in Hypertensive Patients: 6-Months Results of the P2Air Study," 3rd European Congress on eCardiology and eHealth, Berlin, 10/2016, Poster Presentation.
27. "High 24-hour Systolic Blood Pressure Values are Associated with the Development of Paroxysmal Atrial Fibrillation Episodes in Hypertensive Subjects - a Preliminary Report," 31st ASH Annual Scientific Meeting and Exposition, New York, 05/2016, Poster Presentation.
28. "Early Morning Surge of Systolic and Diastolic Blood Pressure is Inversely Associated with the Development of Target Organ Damage in Hypertensive Subjects; A Preliminary Report", 26th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Paris, 06/2016. Poster Presentation.
29. "High Daytime and Nighttime Blood Pressure Load is Associated with the Development of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Hypertensives: A Preliminary Report," 26th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Paris, 06/2016. Poster Presentation.
30. "Causes for the Recurrences of Diabetic Foot Ulcers. The Role of Continuous Medical Monitoring and Treatment" 5th Panhellenic Meeting for the Study of Diabetic Foot Diseases, Athens, 02/2015, Poster Presentation.
31. "Methods for Reducing Hospitalization in Patients with Diabetic Foot Infection. The Role of Vacuum-Assisted Closure (V.A.C.)", 5th Panhellenic Meeting for the Study of Diabetic Foot Diseases, Athens, 02/2015, Poster Presentation.
32. "Diabetic Foot Management with High Success Rates from Non-Specialists. A Four Year Experience," 5th Panhellenic Meeting for the Study of Diabetic Foot Diseases, Athens, 02/2015, Poster Presentation.
33. "A Surveillance Study for the Prevalence of Hepatitis B, C, and D Serologic Markers Among Hospitalized Patients at an Internal Medicine Department of a Tertiary Greek Hospital," Hepatology Meeting, Athens, 2015, Poster Presentation.
34. "24-Hour Blood Pressure Variability is Associated with Carotid Artery Atherosclerosis in Patients with Concurrent Hypertension, And Chronic Kidney Disease," 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Milan, 06/2015, Poster Presentation.
35. "Evidence That Low Ankle Brachial Index Is Associated With Automatic Office Blood Pressure Readings in Hypertensive Patients with Chronic Kidney Disease –A Preliminary Report," 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Milan, 06/2015, Poster Presentation.
36. "Factors Contributing To Increased White Coat Hypertension Incidence In Patients With Chronic Kidney Disease," 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Milan, 06/2015. Poster Presentation.

SPEAKING ENGAGEMENTS

1. "A patient with secondary hypertension", 2020 Meeting of the Working Group on Obesity, Diabetes and the High-Risk Patient of the European Society of Hypertension, Blue Lagoon Princess, Chalkidiki Hotel, Greece, September 2020, invited by Professor Vasileios Kotsis, MD, PhD
2. "Therapeutic approach in adolescents with isolated systolic hypertension", 7th Official pre-ESH Congress Satellite Symposium, UPDATE ON DIFFICULT TO CONTROL HYPERTENSION AND RELATED COMORBIDITIES, Panelist, Athens – Benaki Museum, 29-30 March, 2019, invited by Professor Costas Tsioufis, MD, PhD
3. "A 42 years old hypertensive female is prepared for In Vitro Fertilization (IVF)", 6th Official pre-ESH Congress Satellite Symposium, UPDATE ON DIFFICULT TO CONTROL HYPERTENSION AND RELATED COMORBIDITIES, Panelist, Athens – Benaki Museum, 29-30 March, 2019, invited by Professor Costas Tsioufis, MD, PhD
4. "A male patient with masked hypertension", Postgraduate Seminars for the Study of Hypertension 2018-2019, Athens, 11/2018
5. "Prevalence of Arterial Hypertension in Subjects with Chronic Hepatitis C: Specific Characteristics of a Population with Chronic Hepatitis C and Hypertension", 2nd Conference on Clinical Hepatology, 09/2018, Athens, Greece
6. "Hyporeninemia in Subjects with Chronic Hepatitis C", 2nd Conference on Clinical Hepatology, 09/2018, Athens, Greece
7. "Target Organ Damage in Subjects with Chronic Hepatitis C and Arterial Hypertension", 2nd Conference on Clinical Hepatology, 09/2018, Athens, Greece
8. "The Value of Attended and Unattended Automated Office Blood Pressure (AOBP) in Clinical Practice: Comparison with Conventional Office Blood Pressure (OBP) Measurements and 24-hour". 28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Barcelona, 06/2017
9. "Prevalence and Characteristics of Resistant Hypertensives in Greek Population," 28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Barcelona, 06/2017
10. "The Validity of Automated Office Blood Pressure Measurements upon the Presence or the Absence of Health Care Personnel and Comparison to Other Office Blood Pressure Techniques," 18th Panhellenic Meeting of the Hellenic Society of Hypertension, Athens, 03/2018
11. "Primary aldosteronism in an obese subject", 5th Official pre-ESH Congress Satellite Symposium, UPDATE ON DIFFICULT TO CONTROL HYPERTENSION AND RELATED COMORBIDITIES, Panelist, Athens – Benaki Museum, 23-24 March, 2018, invited by Professor Costas Tsioufis, MD, PhD
12. "24 Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring", 22nd Annual Seminar of Continuing Medical Education, Evangelismos General Hospital, Athens, 02/2017
13. "Diagnosis and Management of Stable Angina," Fourth Internal Medicine Department of Evangelismos General Hospital, Athens, 12/2016
14. "Prophylactic Heparin Therapy in Ambulatory Patients Diagnosed With Cancer," Fourth Internal Medicine Department of Evangelismos General Hospital, Athens, 10/2015
15. "Diagnosis and Management of Asthma" Fourth Internal Medicine Department of Evangelismos General Hospital, Athens, 07/2014
16. "Hypertension and Atrial Fibrillation", Fourth Internal Medicine Department of Evangelismos General Hospital, Athens, 03/2014
17. "Shp2 Protein Tyrosine Phosphatase May Be Involved in Arrhythmogenesis", Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard University, Boston, USA, 03/2012

CONFERENCES

International

- 29th European Conference on Hypertension and Cardiovascular Protection, Milan, Rome 06/2019.
- 1st Olympiad in Cardiovascular Medicine, 05/2018, Crowne Plaza Hotel, Athens, Greece
- 28th European Conference on Hypertension and Cardiovascular Protection, Barcelona, Spain 06/2018. Sponsor: LEO Pharmaceuticals
- 5th pre-ESH Congress Satellite Symposium: "Difficult to Control Hypertension and Related Comorbidities," Athens, 03/2018. Sponsor: Scientific Faculty of the Symposium

- 4th pre-ESH Congress Satellite Symposium: “Difficult to Control Hypertension and Related Comorbidities,” Athens, 03/2017. Sponsor: Scientific Faculty of the Symposium
- 3rd pre-ESH Congress Satellite Symposium: “Difficult to Control Hypertension and Related Comorbidities,” Athens, 03/2016. Sponsor: Bennet
- 9th Symposium “Cardiovascular Disease and Renal Dysfunction” Eugenides Foundation, Athens, Greece, 2017, 01/2017, Sponsor: Scientific Faculty of the Symposium
- 8th Symposium “Cardiovascular Disease and Renal Dysfunction” Eugenides Foundation, Athens, Greece, 01/2016, Sponsor: Scientific Faculty of the Symposium
- 13th European Cardiology Congress, Madrid, Spain 12/ 2016. Sponsor: ELPEN Pharmaceuticals
- 3rd pre-ESH Congress Satellite Symposium: “Difficult to Control Hypertension and Related Comorbidities,” Athens, 03/2016. Sponsor: Scientific Faculty of the Symposium
- 26th European Conference on Hypertension and Cardiovascular Protection, Paris, 06/2016. Sponsor: Menarini Hellas

Local

- 19th Panhellenic Meeting of Hypertension, Hotel MACEDONIA PALACE, Thessaloniki, 04/2019. Sponsor: ELPEN
- 21st Panhellenic Congress of Internal Medicine, Hotel DIVANI CARAVEL, Athens, 11/2018. Sponsor: Pfizer
- Professional Meeting in Porto Heli, 05/2018. Sponsor: ELPEN
- 18th Hellenic Society of Hypertension Conference, Athens, 03/2018. Sponsor: Menarini Hellas
- Primary Health Care Panhellenic Seminar, Karpenisi, 12/2017. Sponsor: Menarini Hellas
- 4th Winter School ISETAT: “Managing Perioperative Treatment and Combating Complications Caused by Anticoagulants,” Hotel Xenia Portaria, Portaria, 11/2016. Sponsor: Vianex
- 10th Post-Congress Symposium on Hypertension, Cardiovascular Risk Factors and Diseases, AKS Hotel, Porto Heli, 04/2015. Sponsor: Bennet
- Hellenic Society of Cardiovascular Prevention: “Current Views on the Clinical Management of Cardiovascular Risk,” Mitsis Galini Wellness Spa & Resort, Kamena Vourla, Fthiotida, 04/2015. Sponsor: Chiesi
- 2014, Volos, Sponsor: Lilly

HONORS AND AWARDS

- **Grant Holder of the Hellenic Society of Hypertension, 2019**
- **Healthcare Business Awards 2018**, Bronze Prize: “Emerging Techniques for Measuring Medication Adherence in Hypertensive Patients in Outpatient Settings”, 2018
- **Asklipios Gilead Grant**: “Low Renin Levels in Cirrhotic Patients with HCV and Hypertension May Be Associated with Increased Cardiovascular Risk,” 2015
- **Participant for the Summer Honors Undergraduate Research Program**, Division of Medical Sciences, Harvard Medical School, 2012
- **Honorary Award**, Piraeus Bank, Athens, 2003
- **Honorary Award**, Greek Ministry of Education, Athens, 1997-2003

PROFESSIONAL AFFILIATIONS

- Hellenic Society of Environmental and Climate Medicine, 2020-Present
- VAS, Vascular – Independent Research and Education – European Organisation, 2019-Present
- European Society of Hypertension, 2018-present
- Hellenic Society of Hypertension, 2018-present
- Athens Medical Association, 2009-present

VOLUNTEERISM

Doctor at local municipality for patients with hypertension (2017-present), having also organized hypertension awareness campaigns for the public in the Municipalities of Ilion and Psychiko.

OTHER INFORMATION

- **Languages:** Greek: Native, English: Fluent, Italian: Basics • **Computer Skills:** Full range of MS Office programs, SPSS • **Hobbies:** Opera Singer, having also studied with the world famous soprano, Marina Krilovici • **Date of Birth:** 12/6/1985 • **Nationality:** Greek

RECOMMENDATIONS

Emmanuel A. Andreadis, MD, PhD, Chief of the Fourth Internal Medicine Department, Head of the Hypertension and Cardiovascular Disease Prevention Center, ESH Hypertension Excellence Center, **Evangelismos General Hospital:** AHEPA Building, 5th Floor, Room 528, Ipsilantou 45-47 Street, 10676, Athens, Greece, Tel: +302107224258, Mob: +306945291946, Email: andreadise@usa.net

Apostolos Papalois, PhD in Biology, KGSJ, VPHMS, AMACS

Director of the Experimental Research Center ELPEN, and Visiting Professor, **University of Harvard**

ELPEN A.E. Pharmaceutical Industry
Leoforos Marathonos 95 , 19009, Pikermi
Τηλ.: 211 18 65 351
Fax.: 210 60 39 300
e-mail: apapalois@elpen.gr

Maria I. Kontaridis, PhD, Assistant Professor, Medicine/Cardiology, Cardiovascular Research Center, Director of the Basic Research Program, **Beth Israel Deaconess Medical Center**, Assistant Professor, **Harvard Medical School**, Blackfan Circle, E/CLS #908 Boston MA 02215, Tel: 617-735-4248, Email: mkontari@bidmc.harvard.edu

Current position: **Director of Research in Masonic Medical Research Institute (MMRI)**, Masonic Medical Research Institute 2150 Bleecker St, Utica, NY - 13501

Vasilios Papademetriou, MD, PhD, Professor of Medicine, Department of Cardiology, Georgetown University, **Director of the VA Hypertension Research Clinic**, 151E Veteran Affairs Medical Center, 50 Irving St., N.W, Washington, D.C. 20422, Tel: 202-745-8334, Email: v.papademetriou@yahoo.com

Περίληψη

Εισαγωγή

Η προγνωστική αξία των αυτόματων μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης (AOBP, automated office blood pressure) στην εκτίμηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε υπερτασικούς ασθενείς είναι εξίσου καλή με αυτή της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης (ABP,

ambulatory blood pressure), και των μετρήσεων στο σπίτι (HBP, home blood pressure) και παρουσιάζει χαμηλότερες τιμές πίεσης από αυτές των παραδοσιακών μετρήσεων στο Ιατρείο με συμβατικά πιεσόμετρα (OBP, office blood pressure)

Σκοπός

Η σύγκριση των αυτόματων μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης με την 24ωρη περιπατητική καταγραφή στην εκτίμηση της πρωϊνής αιχμής της αρτηριακής πίεσης ως προγνωστικού δείκτη καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας σε υπερτασικούς ασθενείς.

Μέθοδοι

Μελετήσαμε 236 υπερτασικούς ασθενείς άνευ αγωγής, κατά τη χρονική περίοδο 2009-2013. Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν θάνατος από καρδιαγγειακή ή άλλη νόσο και καρδιαγγειακό σύμβαμα περιλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της στεφανιαίας νόσου, των νοσηλειών για απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας, της σοβαρής αρρυθμίας, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συμπτωματικής περιφερικής αποφρακτικής αρτηριακής νόσου. Εφαρμόσαμε τη μέθοδο πολλαπλής εξάρτησης αναλογικού κινδύνου (proportional hazards), που είναι γνωστή και ως εξάρτηση του Cox προκειμένου να εκφραστεί η πιθανότητα συμβάματος κατά το χρόνο της μελέτης, χρησιμοποιώντας διαφορετικές τεχνικές σαν προγνωστικούς δείκτες. Την προγνωστική αξία των τεχνικών αυτών αξιολογήσαμε με 2 μεθόδους μέτρησης: το κριτήριο πληροφωρίας Akaike (Akaike's Information Criterion) και το δείκτη Harrell's C (Harrell's C-index).

Αποτελέσματα

Έπειτα από μέση χρονική διάρκεια παρακολούθησης 7 ετών, 23 ασθενείς (39% γυναίκες) εμφάνισαν τουλάχιστον ένα καρδιαγγειακό σύμβαμα. Σύμφωνα με το μοντέλο εξάρτησης του Cox η συστολική αρτηριακή πίεση στο Ιατρείο με τα συμβατικά πιεσόμετρα, η αυτόματη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο Ιατρείο και η μέγιστη τιμή της πρωϊνής αρτηριακής πίεσης ήταν προγνωστικές για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων ($p < 0.05$). Το κριτήριο πληροφορίας Akaike έδειξε χαμηλότερες τιμές για την αυτόματη αρτηριακή πίεση του Ιατρείου από ότι η μέγιστη τιμή της αρτηριακής πίεσης, υποδεικνύοντας καλύτερη προγνωστική ικανότητα των αυτόματων μετρήσεων όσον αφορά στα καρδιαγγειακά συμβάματα (222.2736 και 238.7413, αντιστοίχως). Ο δείκτης Harrell's C, ήταν 0.6563 για τη συστολική αυτόματη αρτηριακή πίεση του Ιατρείου και 0.6243 για τη μέγιστη τιμή της πρωϊνής αρτηριακής πίεσης υποδεικνύοντας επίσης καλύτερη προγνωστική ικανότητα των αυτόματων μετρήσεων.

Συμπεράσματα

Σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, αρχικά άνευ θεραπείας, οι αυτόματες μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στο Ιατρείο είναι τουλάχιστον εξίσου αξιόπιστες με την 24ωρη καταγραφή στην εκτίμηση της μέγιστης τιμής της πρωϊνής αρτηριακής πίεσης, όσον αφορά στην πρόγνωση καρδιαγγειακής νόσου. Σε αντίθεση, η μεγαλύτερη πτώση της πίεσης κατά τη διάρκεια του ύπνου

(sleep trough) και η πρωϊνή αρτηριακή πίεση πριν από την έγερση (preawakening morning BP surge) δεν έδειξε παρόμοια αποτελέσματα.

Λέξεις-Κλειδιά

AOBP, Καρδιαγγειακά συμβάματα, Μέγιστη τιμή πρωϊνής αρτηριακής πίεσης, Πρωϊνή αρτηριακή πίεση πριν την έγερση,

Abstract

Introduction: Automated office blood pressure (AOBP) has been recently shown to predict equally well to ambulatory blood pressure (ABP), conventional office blood pressure (OBP) and home blood pressure (HBP), cardiovascular (CV) events among hypertensives.

Aim: To compare AOBP recording and ABP monitoring in order to evaluate morning blood pressure (BP) peak in predicting CV events and deaths in hypertensives.

Methods: We assessed 236 initially untreated hypertensives, examined between 2009 and 2013. The end points were CV and non-CV death and any CV event including myocardial infarction, evidence of coronary heart disease, heart failure hospitalization, severe arrhythmia, stroke, and symptomatic peripheral artery disease. We fitted proportional hazards models using the different modalities as predictors and evaluated their predictive performance using two metrics: the Akaike's information criterion, and Harrell's C-index.

Results: After a mean follow-up 7 years, 23 subjects (39% women) had at least one CV event. In Cox regression models, systolic conventional OBP, AOBP and peak morning BP were predictive of CV events ($p < 0.05$). The Akaike Information Criterion showed smaller values for AOBP than peak morning BP, indicating a better performance in predicting CV events (227.2736 and 238.7413, respectively). The C-index was 0.6563 for systolic AOBP and 0.6243 for peak morning BP indicating a better predicting ability for AOBP.

Conclusion: In initially untreated hypertensives, AOBP appears to be at least equally reliable to 24-h monitoring in the evaluation of morning BP peak in order to detect CV disease whereas the sleep-trough and pre-awakening morning BP surge did not indicate such an effect.

Keywords

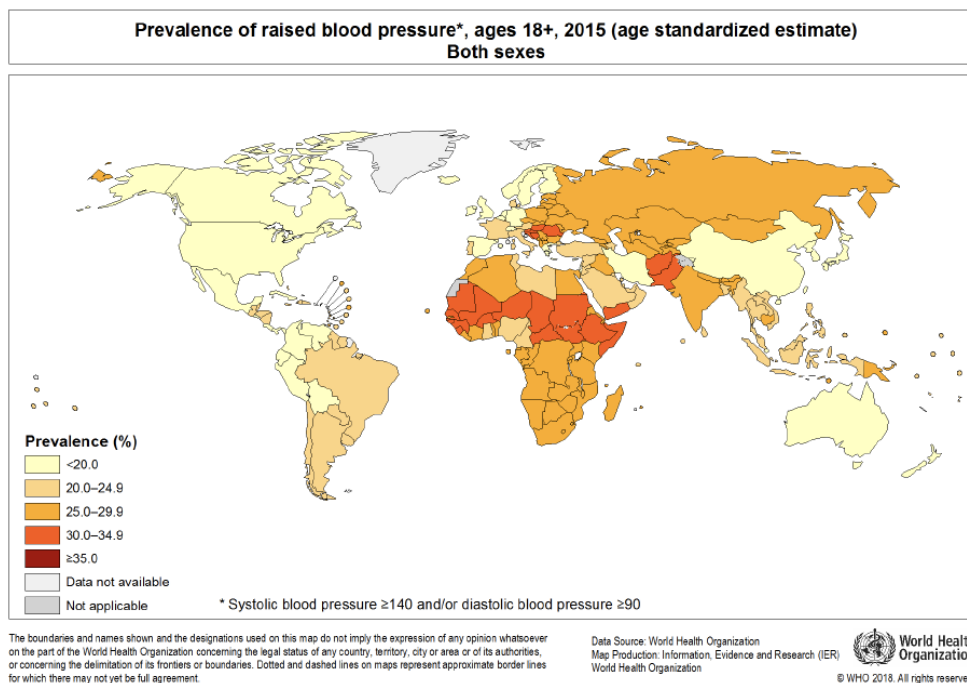
AOBP – Cardiovascular events – Peak morning blood pressure – Preawakening morning blood pressure surge – Sleep-trough morning blood pressure surge

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. Αρτηριακή Υπέρταση – Μια Παγκόσμια απειλή

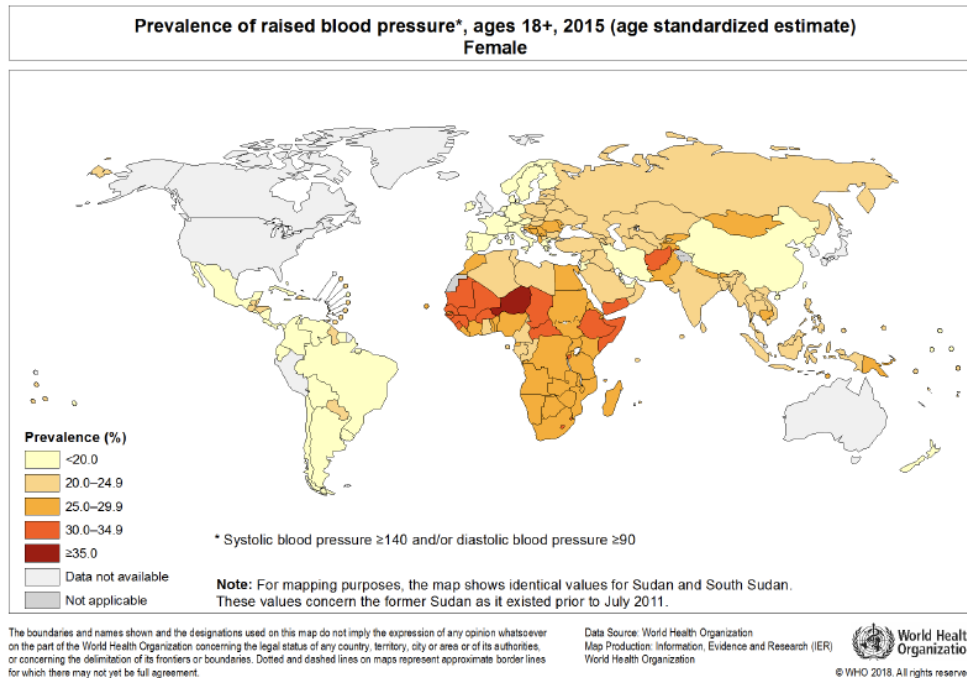
Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), που ορίζεται ως τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) ιατρείου ≥ 140 mmHg και/ή διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ) ≥ 90 mmHg σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις,¹ αποτελεί τον κυριότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για

καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα προσβάλλοντας περί το ένα δισεκατομμύριο του παγκόσμιου πληθυσμού (Εικόνα 1.1).²

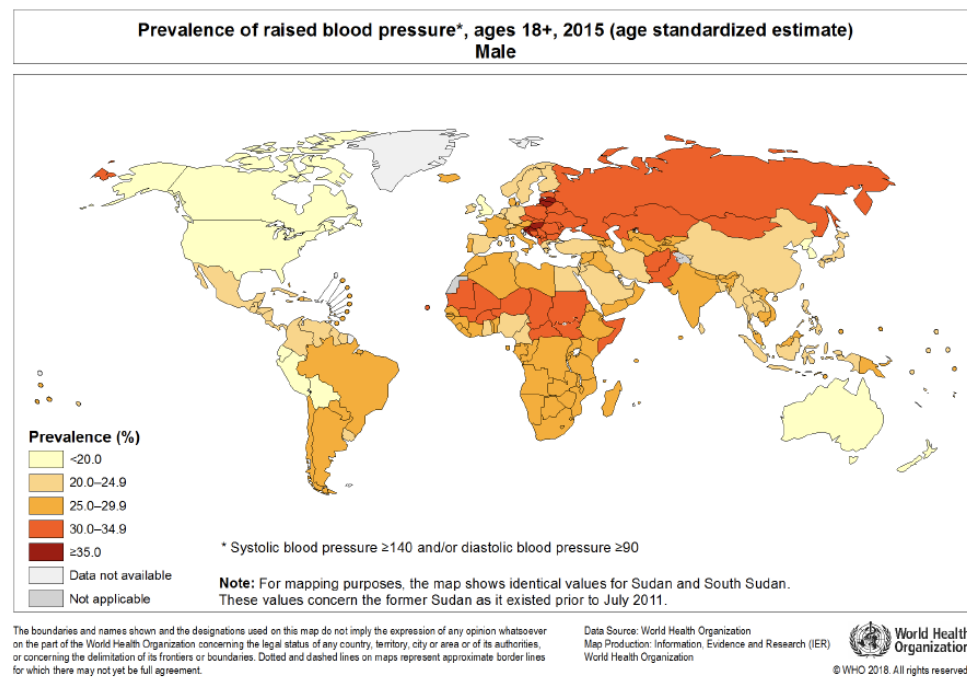


Εικόνα 1.1. Παγκόσμιος Επιπολασμός της Αρτηριακής Υπέρτασης σε Ενήλικες Άνδρες και Γυναίκες κατά το Έτος 2015 (WHO 2018).

Σύμφωνα με το Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) ένας στους τρεις ενήλικες (δηλαδή περίπου 75.000.000 του πληθυσμού) πάσχει από ΑΥ. Ωστόσο, μόνο οι μισοί από αυτούς (περίπου 54%) καταφέρνουν να ελέγξουν αποτελεσματικά την πίεσή τους.³ Είναι γεγονός ότι ο αντίκτυπος της ΑΥ είναι μεγάλος και στα δύο φύλα. Δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ, World Health Organization-WHO) υποστηρίζουν ότι κατά το έτος 2015, ένας στους τέσσερις άνδρες και μία στις πέντε γυναίκες διαγνώστηκαν με ΑΥ (Εικόνα 1.2-1.3).



Εικόνα 1.2. Παγκόσμιος Επιπολασμός της Αρτηριακής Υπέρτασης σε Γυναίκες κατά το Έτος 2015 (WHO 2018).



Εικόνα 1.3. Παγκόσμιος Επιπολασμός της Αρτηριακής Υπέρτασης σε Άνδρες κατά το Έτος 2015 (WHO 2018).

Αξίζει να σημειωθεί ότι μετά τη δημοσίευση των πιο πρόσφατων Αμερικανικών Κατευθυντήριων Οδηγιών για τη διάγνωση και θεραπεία της ΑΥ,⁴ όπου ορίστηκαν ως ΑΥ τιμές ΣΑΠ ιατρείου ≥ 130 mmHg και/ή ΔΑΠ ≥ 80 mmHg, ο επιπολασμός των ενηλίκων Αμερικανών με ΑΥ αυξήθηκε στο 45.6%.⁵ Η υιοθέτηση των Αμερικανικών Κατευθυντήριων Οδηγιών από άλλες Επιστημονικές Εταιρείες ανά την υφήλιο αναμένεται να αυξήσει περαιτέρω τον παγκόσμιο επιπολασμό της υπέρτασης. Αυτές οι συστάσεις βασίστηκαν σε μεγάλο βαθμό σε δεδομένα παρατήρησης^{6,7,8,9,10} που αναφέρουν μια γραμμική συσχέτιση μεταξύ της ΑΠ και της στεφανιαίας νόσου, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, των καρδιαγγειακών θανάτων, ακόμα και με επίπεδα ΑΠ τόσο χαμηλά όσο τα 120-129/80-89 mmHg, αλλά και στα αποτελέσματα της μελέτης SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial)¹¹ η οποία ανέφερε μείωση της εμφάνισης μείζονων καρδιαγγειακών επιπλοκών με εντατικό στόχο ΣΑΠ < 120 mmHg σε σύγκριση με στόχο ΣΑΠ < 140 mmHg.

Έτσι, ένας από τους σημαντικούς στόχους που έχουν θέσει οι επιστήμονες για τις μη μεταδοτικές ασθένειες (noncommunicable diseases) είναι να μειωθεί ο παγκόσμιος επιπολασμός της ΑΥ κατά 25% ως το 2025.¹²

Τα ποσοστά της ΑΥ παραμένουν υψηλά και στη χώρα μας. Εντούτοις, τα δεδομένα για τον επιπολασμό της ΑΥ στην Ελλάδα προέρχονται από περιορισμένο αριθμό μελετών.¹³ Ανάμεσά τους, με χρονολογική σειρά, οκτώ επιδημιολογικές μελέτες με σύνολο 49.921 συμμετεχόντων:

1. Η μελέτη των Αθηνών (Athens Study) η οποία έλαβε χώρα τη δεκαετία του 80,¹⁴ – 4.097 συμμετέχοντες.

2. Η μελέτη στο χωριό Δίδυμα (Didima Study) του Νομού Αργολίδος το 1999,¹⁵ – 665 συμμετέχοντες.
3. Η μελέτη της Νεμέας το 2001,¹⁶ – 615 συμμετέχοντες.
4. Η μελέτη VANK (Vlachioti, Astros, Nemea, Kalavrita) το 2001,¹⁷ – 1.507 συμμετέχοντες.
5. Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ (Attica Study 2002),¹⁸ – 2.282 συμμετέχοντες.
6. Το ελληνικό σκέλος της μελέτης EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition) που ξεκίνησε το 1994 και τα αποτελέσματά της δημοσιεύτηκαν το 2004,¹⁹ – 26.913 συμμετέχοντες.
7. Η μελέτη της Νάουσας που ξεκίνησε το 1998 και τα αποτελέσματά της δημοσιεύτηκαν το 2004,²⁰ – 1.937 συμμετέχοντες.
8. Η μελέτη HYPERTENSHELL, που πραγματοποιήθηκε από το 2002 έως το 2004 και αποτελεί τη μοναδική εθνική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 98 Κέντρα Υγείας από όλη την Ελλάδα,²¹ – 11.905 συμμετέχοντες.

Ο επιπολασμός της ΑΥ στο σύνολο του πληθυσμού των προαναφερθέντων επιδημιολογικών μελετών, φαίνεται στον **πίνακα 1.1**.

Πίνακας 1.1. Επιπολασμός της αρτηριακής υπέρτασης στον πληθυσμό κάθε επιδημιολογικής μελέτης που αφορά την Ελλάδα. Τροποποίηση από Γκιάτα Ο., και συνεργάτες.¹³

ΜΕΛΕΤΕΣ	ΕΠΠΟΛΑΣΜΟΣ ΑΥ (%)
Athens Study	Μη διαθέσιμα δεδομένα
Didima Study	28.4
Νεμέα	69.1

VANK	52.6
Attica Study	31.0
EPIC Study	44.4
Νάουσα	30.5
HYPERTENSHELL	31.1

Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, τόσο στον αναπτυσσόμενο όσο και στον αναπτυγμένο κόσμο, ο υψηλός επιπολασμός της ΑΥ οφείλεται αφενός στην αυξημένη ηλικία του πληθυσμού μας, που απορρέει από την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και τον αυξανόμενο επιπολασμό της παχυσαρκίας. Η υψηλή πρόσληψη αλατιού με τη δίαιτα αποτελεί εξίσου σημαντικό παράγοντα για την αύξηση του επιπολασμού της ΑΥ.^{22,23}

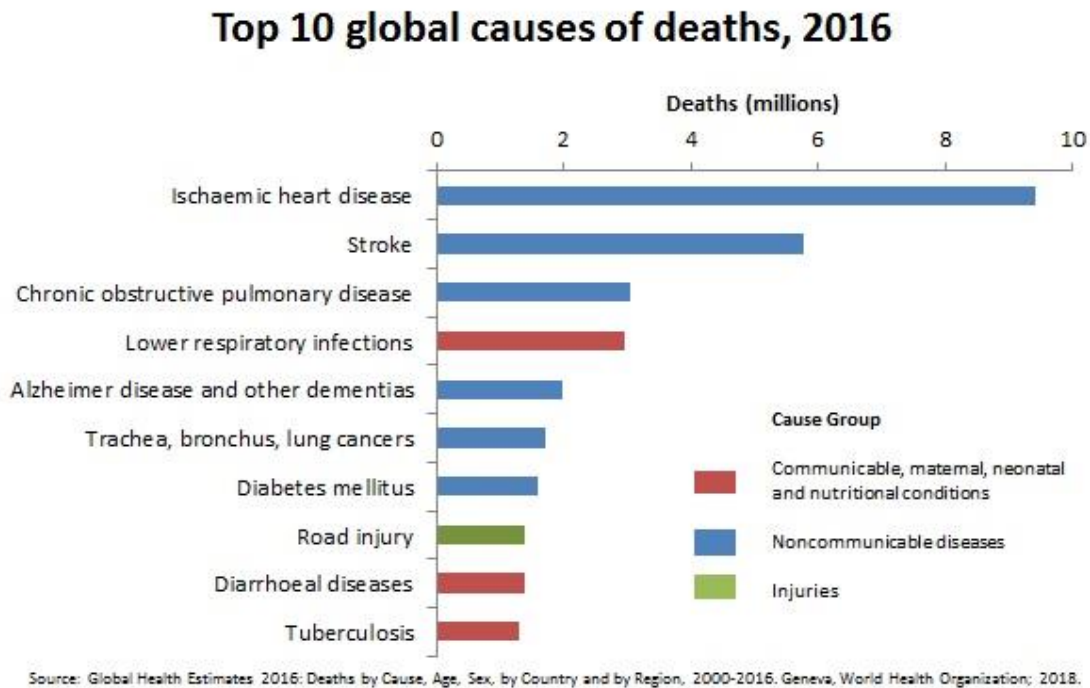
Πράγματι, η μη ελεγχόμενη ΑΥ ανέρχεται σε ποσοστό άνω του 40% του υπερτασικού πληθυσμού, παρά τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα και εγκεκριμένα αντιυπερτασικά φάρμακα.^{22,23} Οι λόγοι μη ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) ποικίλλουν. Ανάμεσά τους περιλαμβάνεται η έλλειψη συμμόρφωσης των ασθενών στη θεραπεία, που εν μέρει μπορεί να οφείλεται σε πολύπλοκα θεραπευτικά σχήματα ή σε αποτυχία των Ιατρών να εφαρμόσουν την κατάλληλη για κάθε ασθενή φαρμακευτική αγωγή (ιατρική αδράνεια).²⁴ Ακόμη, η ασυμφωνία μεταξύ των διαθέσιμων και βελτιωμένων θεραπειών για την ΑΥ και του ολοένα και αυξανόμενου επιπολασμού της, οδήγησαν τον Aram Chobanian στο να περιγράψει αυτό το φαινόμενο ως «παράδοξο της υπέρτασης».²⁵ Ο Chobanian χαρακτηριστικά αναφέρει: «Είναι παράδοξο το γεγονός ότι παρά την τεράστια πρόοδο της αντιυπερτασικής αγωγής, ο αριθμός των ατόμων με ανεξέλεγκτη υπέρταση συνεχίζει να αυξάνει. Η αποτυχία υιοθέτησης ενός υγιεινού τρόπου ζωής αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για την αύξηση αυτή και πρέπει να αντιμετωπιστεί επείγοντως. Η

*πραγματοποίηση των αναγκαίων αλλαγών σε ευρεία βάση θα είναι δύσκολη, αλλά τα οφέλη θα είναι πολλά και θα αξίζουν τον κόπο».*²⁵ Και πράγματι, τα οφέλη θα είναι πολλά και δε θα αφορούν μόνο στη μείωση του ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου για κάθε ασθενή. Θα αφορούν ακόμη στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους, αλλά και στη μείωση του μεγάλου οικονομικού φορτίου που απορρέει από την ΑΥ και τις επιπλοκές της, με σημαντικά οφέλη για τα οικονομικά της υγείας.²⁶

Κεφάλαιο 2. Αρτηριακή Υπέρταση και Καρδιαγγειακός Κίνδυνος

Ο αποτελεσματικός έλεγχος των επιπέδων της ΑΠ είναι μείζονος σημασίας για τη διασφάλιση της δημόσιας υγείας.²⁷ Όπως τονίστηκε ήδη, η ΑΥ αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, παγκοσμίως. Ως καρδιαγγειακή νόσος ορίζονται οι παθήσεις που επιπλέκουν την καρδιά ή/και τα αγγεία. Αυτές περιλαμβάνουν την αγγειακή εγκεφαλική νόσο

(αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), τη στεφανιαία νόσο, την ισχαιμία ή/και το έμφραγμα του μυοκαρδίου, καθώς και την περιφερική αρτηριοπάθεια.²⁸ Ακόμη, είναι γνωστό ότι η ΑΥ αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής.²⁹ Υπάρχουν επίσης μελέτες παρατήρησης όπου τα επίπεδα της ΑΠ συσχετίζονται αντιστρόφως με τη γνωσιακή λειτουργία ενώ παράλληλα, βιβλιογραφικά δεδομένα συσχετίζουν την ΑΥ με αυξημένη επίπτωση άνοιας.^{30,31} Σήμερα, η καρδιαγγειακή νόσος ευθύνεται για το ένα τρίτο των θανάτων παγκοσμίως και συνεισφέρει σημαντικά στο «συνολικό φορτίο νόσου» (“global burden of disease”) (Εικόνα 2.1).³²



Εικόνα 2.1 Παγκόσμια κατανομή θανάτων ανάλογα με το αίτιο και στα δύο φύλα, κατά το έτος 2016. (WHO, 2018).

Σύμφωνα με στατιστικά δεδομένα της Αμερικανικής Ένωσης Καρδιολογίας (American Heart Association) και της Αμερικανικής Ένωσης Εγκεφαλικών (American Stroke Association) κατά το έτος 2018, εκτιμάται ότι ο ετήσιος αριθμός των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα θα αυξηθεί από 17.9 εκατομμύρια το 2015 σε περισσότερους από 23.6 εκατομμύρια θανάτους το 2030.³³ Ακόμη, τονίζεται ότι το συνολικό άμεσο ιατρικό κόστος από τα καρδιαγγειακά νοσήματα αναμένεται να αυξηθεί στα 749 δισεκατομμύρια δολάρια το 2035.³³ Δεδομένου λοιπόν όλων των παραπάνω, ο ΠΟΥ υπογραμμίζει την αναγκαιότητα εντατικοποίησης, τόσο στις αναπτυσσόμενες όσο και στις αναπτυγμένες χώρες, πολιτικών και στρατηγικών πρόληψης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων για τη βελτίωση της υγείας του παγκόσμιου πληθυσμού που θα έχουν ως συνέπεια τη μείωση του συνολικού κόστους που απορρέει από αυτήν.

Βέβαια, οι πρώτες δεκαετίες μετά το Β' Παγκόσμιο Πόλεμο υπήρξαν καθοριστικές για την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων.³² Έκπληξη προκαλεί το γεγονός ότι ήδη από το 1911, οπότε και ο Γερμανός Eberhard Frank εισήγαγε τον όρο «ιδιοπαθή υπέρταση» (“essentielle hypertonie”) για να περιγράψει την αυξημένη ΑΠ για την οποία δε μπορούσε να βρεθεί καμιά αιτία, η ΑΠ εθεωρείτο ουσιώδης για την αιμάτωση των ζωτικών οργάνων, όπως ο εγκέφαλος, η καρδιά και τα νεφρά, αλλά και τη διατήρηση της ζωής.^{34,35,36} Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι ο κορυφαίος Αμερικανός Καρδιολόγος Paul Dudley White και Καθηγητής στο Πανεπιστήμιο του Harvard κατά το 1955 τόνιζε ότι: *«Η υπέρταση μπορεί να είναι σημαντικός αντισταθμιστικός μηχανισμός, ο οποίος δεν πρέπει να αναιρείται, έστω και αν ήταν βέβαιο ότι θα μπορούσαμε να την ελέγξουμε»*.³⁷ Είναι επίσης ευρέως γνωστό ότι ένας επιφανής άνδρας με ιδιοπαθή ΑΥ ήταν και ο 32^{ος} Πρόεδρος των ΗΠΑ (από το 1933 μέχρι και το θάνατό του, το 1945) Franklin D. Roosevelt.³⁸ Κατά τη διάρκεια της Προεδρείας του τα επίπεδα της ΑΠ του αυξάνονταν σταδιακά και σύμφωνα με τα υπάρχοντα ιστορικά δεδομένα, στις 12 Απριλίου του 1945, απεβίωσε

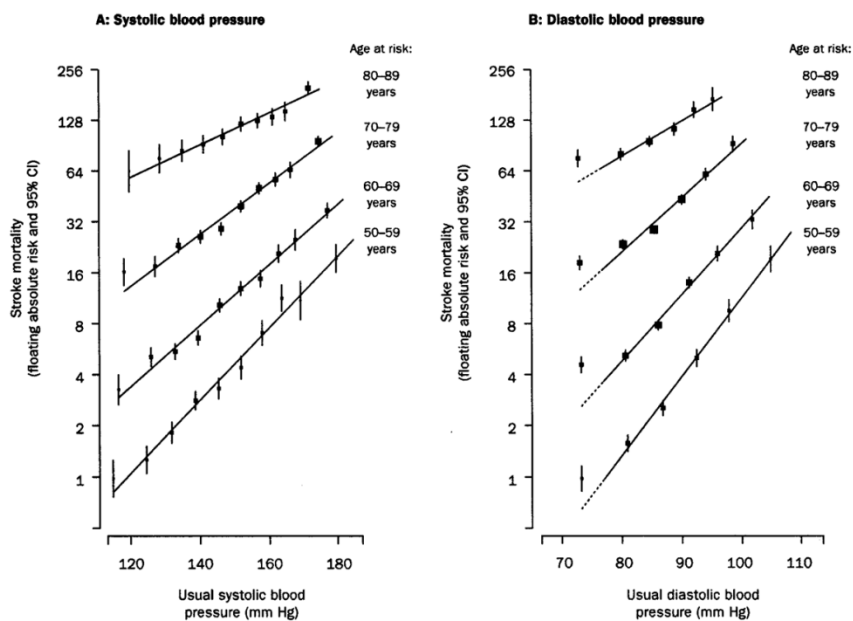
έπειτα από επεισόδιο μαζικής εγκεφαλικής αιμορραγίας.^{39,40,41} Με αφορμή αυτό το συμβάν, τρία χρόνια μετά, ο διάδοχός του, Πρόεδρος Harry S. Truman, αποφασίζει να χρηματοδοτήσει Ερευνητικά Κέντρα της Αμερικής για τη μελέτη της ΑΥ και συνοδών καρδιαγγειακών νοσημάτων.⁴² Το γεγονός αυτό οδήγησε στα σημαντικά αποτελέσματα των μελετών του VA (Veterans Affairs Co-Operative Studies) και της μελέτης του Framingham.⁴²

Ειδικότερα, ο Edward D. Freis ήταν ο πρώτος που με τη διενέργεια των μελετών του στο VA, κατά τη δεκαετία του '50 και του '60, απάντησε στο ερώτημα του αν θα πρέπει να θεραπεύεται η αυξημένη ΑΠ με τη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής. Χαρακτηριστικά παρατήρησε ότι *«Οι μελέτες του VA θα μείνουν στην Ιστορία ως οι μελέτες που άλλαξαν τη διαχείριση της υπέρτασης. Οι μελέτες αυτές σταματούν να εστιάζουν στις δευτεροπαθείς μορφές της υπέρτασης, που αν και σημαντικές αφορούν μόνο ένα μικρό ποσοστό του υπερτασικού πληθυσμού. Τα αποτελέσματά τους πείθουν τους κλινικούς ιατρούς ότι η ιδιοπαθής υπέρταση, που αφορά και το μεγαλύτερο μέρος του υπερτασικού πληθυσμού, θα πρέπει πλέον να αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής. Οι μελέτες μας αποδεικνύουν ακόμα ότι ελέγχοντας την υψηλή ΑΠ θα μπορούσαμε να αποτρέψουμε την εμφάνιση επιπλοκών που απορρέουν από αυτήν ενώ παράλληλα η εξέλιξή της σε μια πιο σοβαρή κατάσταση θα μπορούσε να προληφθεί με τη χορήγηση αγωγής»*.^{43,44}

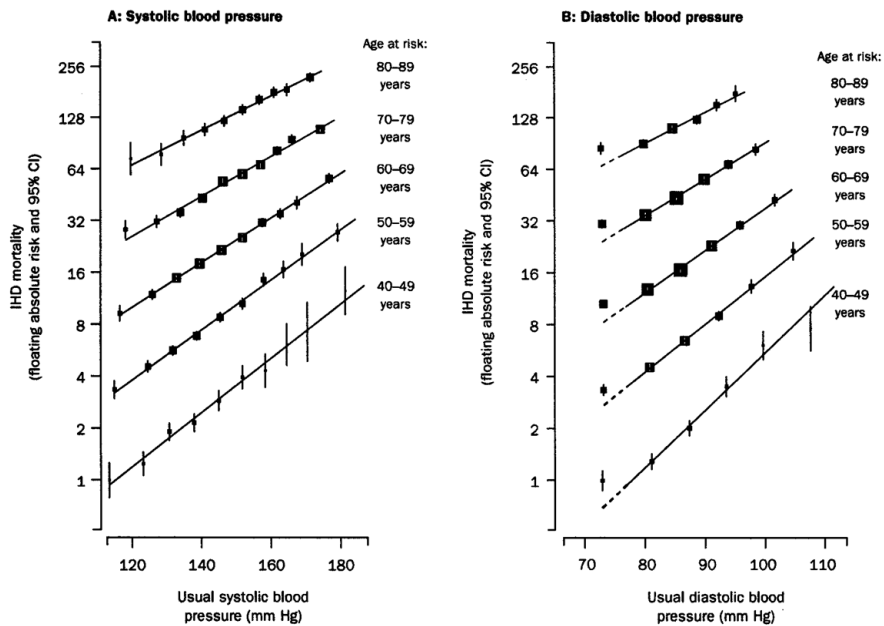
Επιπρόσθετα, επιστήμονες που συμμετείχαν στη μελέτη του Framingham απέδειξαν ότι η ΑΥ και η υπερλιπιδαιμία σχετίζονται με καρδιαγγειακή νόσο, όπως είναι το αγγειακό εγκεφαλικό, η καρδιακή ανεπάρκεια και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Απέδειξαν ακόμη ότι η μη έγκαιρη αντιμετώπισή τους θα μπορούσε να επιφέρει το θάνατο ενώ παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος ήταν ακόμη μεγαλύτερος με όλο και πιο αυξημένα επίπεδα ΑΠ (συστολικής και διαστολικής).^{45, 46}

Σήμερα είναι πλέον ξεκάθαρο ότι τόσο η συστολική όσο και η διαστολική ΑΠ είναι ισχυροί και ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Μάλιστα, μετα-ανάλυση

μελετών παρατήρησης υποστηρίζει ότι τιμές ΑΠ $\geq 115/75$ mmHg (συστολική/διαστολική) και για κάθε 20/10 mmHg αύξησης της ΑΠ για τη συστολική και τη διαστολική αντιστοίχως, ο κίνδυνος για θανατηφόρο στεφανιαίο επεισόδιο ή αγγειακό εγκεφαλικό αυξάνεται γραμμικά και διπλασιάζεται.⁴⁷ Ο κίνδυνος παραμένει αυξημένος σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, σε άτομα από 40 ως 89 ετών (**Εικόνα 2.2, 2.3**)⁴⁸ Επιπλέον, αξίζει να αναφερθεί ότι σε άτομα άνω των 50 ετών η συστολική πίεση είναι πολύ ισχυρότερος δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου σε σχέση με τη διαστολική.⁴⁸ Είναι εντυπωσιακό εύρημα της ίδιας μετα-ανάλυσης ότι η σχέση πίεσης-καρδιαγγειακού κινδύνου παραμένει ακόμα και σε επίπεδα ΑΠ χαμηλότερα από 140/90 mmHg, μέχρι και τα 120/80 mmHg, για τη συστολική και τη διαστολική πίεση, αντιστοίχως.⁴⁷ Πρόσφατη δημοσίευση της μελέτης Framingham Heart Study επιβεβαιώνει τα ευρήματα της μετα-ανάλυσης αυτής και υποστηρίζει ότι άτομα με επίπεδα ΑΠ 130-139/85-89 mmHg διατρέχουν σημαντικά μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με άτομα που εμφανίζουν χαμηλότερες τιμές της ΑΠ.⁴⁹



Εικόνα 2.2. Συσχέτιση των επιπέδων της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης με τη θνητότητα από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε άτομα ηλικίας 50 ως 89 ετών.⁴⁸



Εικόνα 2.3. Συσχέτιση των επιπέδων της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης με τη θνητότητα ισχαιμική καρδιακή νόσο σε άτομα ηλικίας 50 ως 89 ετών.⁴⁸

Επιστημονικές μελέτες έδειξαν ακόμα ότι η θεραπεία της ΑΥ με τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στη πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Πιο συγκεκριμένα, μετα-ανάλυση 14 τυχαιοποιημένων, μακροχρόνιων μελετών φαρμακευτικής

παρέμβασης (κυρίως με διουρητικά και β-αναστολείς) που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Lancet, έδειξε ότι η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής μειώνει τον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά περίπου 40%, για στεφανιαία νόσο κατά 25% και για καρδιακή ανεπάρκεια κατά 50%.⁵⁰ Η μείωση αυτή αντιστοιχεί σε πλήρη εξουδετέρωση του κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο που αποδίδεται στην υπέρταση και κατά 2/3 εξουδετέρωση του αντίστοιχου κινδύνου για στεφανιαίο επεισόδιο. Το όφελος της θεραπείας εξαρτάται κυρίως από τη μείωση της πίεσης και λιγότερο από το είδος των φαρμάκων. Όσο μεγαλύτερος είναι ο καρδιακός κίνδυνος τόσο μεγαλύτερο είναι το όφελος της θεραπείας. Σε άτομα με μεγάλο καρδιαγγειακό κίνδυνο (με πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, βλάβη οργάνων-στόχων ή καρδιαγγειακή νόσο), το όφελος της θεραπείας είναι μεγαλύτερο από το αντίστοιχο σε άτομα με μικρό κίνδυνο.^{50,51,52} Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που επηρεάζουν την πρόγνωση των υπερτασικών ασθενών φαίνονται στον **Πίνακα 2.1**. Ανάμεσά τους, περιλαμβάνονται παράγοντες που αφορούν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού και τις εργαστηριακές παραμέτρους, ευρήματα ενδεικτικά υποκλινικής βλάβης των οργάνων-στόχων, αλλά και στοιχεία που συνηγορούν υπέρ εγκατεστημένης καρδιακής ή νεφρικής νόσου.

Πίνακας 2.1. Παράγοντες που σχετίζονται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με υπέρταση.¹ (Τροποποίηση από τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Υπέρταση, 2018)

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Φύλο (Ανδρες>Γυναίκες)

Ηλικία

Κάπνισμα (πρώην ή νυν καπνιστές)

Ολική χοληστερόλη και HDL-C

Ουρικό οξύ

Σακχαρώδης διαβήτης

Αυξημένο σωματικό βάρος ή παχυσαρκία

Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης αθηροσκληρωτικής νόσου (άνδρες <55 ετών και γυναίκες <65 ετών)

Οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης, διαγνωσμένης σε νεαρή ηλικία

Πρώιμη εμμηνόπαυση

Καθιστική ζωή

Ψυχοκοινωνικοί και κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες

Καρδιακός ρυθμός (>80 σφύξεις/λεπτό σε ηρεμία)

ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΤΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ-ΣΤΟΧΩΝ

Αρτηριακή σκληρία:

Διαφορική πίεση (σε ηλικιωμένους) ≥ 60 mmHg

Καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος >10 m/s

Ένδειξη υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας (σε ΗΚΓ ή σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς)

Μικροαλβουμινουρία (30-300 mg/24ωρο) ή αυξημένος λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης (30-300 mg/g; 3.4-34 mg/mmol) κατά προτίμηση σε τυχαίο δείγμα πρωϊνής ούρησης

Μέτρια χρόνια νεφρική νόσος με eGFR 30-59ml/min/1.73m²

Σφυροβραχιόνιος δείκτης < 0.9

Προχωρημένη αμφιβληστροειδοπάθεια: αιμοραγίες ή εξιδρώματα, οίδημα οπτικής θηλής

ΕΓΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ Ή ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Αγγειακή εγκεφαλική νόσος: Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό, εγκεφαλική αιμορραγία, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο

Στεφανιαία καρδιακή νόσος: Έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, επαναγγείωση των στεφανιανίων

Παρουσία αθηρωματικών πλακών σε απεικόνιση

Καρδιακή ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένου της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

Περιφερική αρτηριοπάθεια

Κολπική μαρμαρυγή

Σοβαρή χρόνια νεφρική νόσος με $eGFR < 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$

Δεδομένου λοιπόν ότι η πλειονότητα του υπερτασικού πληθυσμού παρουσιάζει συννοσηρότητες που αυξάνουν περαιτέρω το κίνδυνο για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, τόσο οι Ευρωπαίοι όσο και οι Αμερικανοί Ερευνητές έχουν αναπτύξει υπολογιστικές μεθόδους που στοχεύουν στην εκτίμηση του ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου (*global cardiovascular risk assessment*) για κάθε ασθενή. Έχουν δηλαδή αναπτύξει μοντέλα σύμφωνα με τα οποία υπολογίζεται η πιθανότητα ο ασθενής να εμφανίσει καρδιαγγειακό σύμβαμα, συνήθως μέσα στα επόμενα δέκα χρόνια.^{1,4} Έτσι, τα δύο πιο αξιόπιστα και επικυρωμένα μοντέλα πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου παρέχονται από τις μελέτες Framingham και SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation).³² Είναι βέβαιο ότι ο ολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν σε μεγάλο βαθμό από τους κλινικούς ιατρούς για τη λήψη αποφάσεων σχετικών με την έναρξη και τους στόχους της αντιυπερτασικής θεραπείας (*clinical decision-making process*).^{53,54,55} Οι τρέχουσες Ευρωπαϊκές

Κατευθυντήριες Οδηγίες προτείνουν έναν απλοποιημένο πίνακα διαστρωμάτωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου των υπερτασικών ασθενών που εκφράζει ποσοτικά την πρόγνωση και έχει ως κύριο στόχο την εύκολη και ορθή αντιμετώπισή τους (Πίνακας 2.2).¹

Πίνακας 2.2. Ταξινόμηση των σταδίων της υπέρτασης ανάλογα με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, την παρουσία καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, την επαγόμενη από την υπέρταση βλάβη οργάνου-στόχου ή τις συννοσηρότητες.¹ (Τροποποίηση από τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Υπέρταση, 2018).

Ορισμός σταδίου υπέρτασης	Άλλοι παράγοντες κινδύνου, ΗΜΟΔ ή νόσος	Ορισμός σταδίου ΑΠ (mmHg)			
		Υψηλή-φυσιολογική ΣΑΠ 130–139 ΔΑΠ 85–89	Σταδίου 1 ΣΑΠ 140–159 ΔΑΠ 90–99	Σταδίου 2 ΣΑΠ 160–179 ΔΑΠ 100–109	Σταδίου 3 ΣΑΠ ≥ 180 ΔΑΠ ≥ 110
Σταδίου 1 (ανεπίπλεκτη)	Χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου	Χαμηλού κινδύνου	Χαμηλού κινδύνου	Μέτριου κινδύνου	Υψηλού κινδύνου
	1 ή 2 παράγοντες κινδύνου	Χαμηλού κινδύνου	Μέτριου κινδύνου	Μέτριου – υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου
	≥ 3 παράγοντες κινδύνου	Χαμηλού – μέτριου κινδύνου	Μέτριου – υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου
Σταδίου 2 (ασυμπτωματική νόσος)	ΗΜΟΔ, ΧΝΝ σταδίου 3 ή σακχαρώδης διαβήτης χωρίς βλάβη οργάνου-στόχου	Μέτριου – υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου	Υψηλού κινδύνου	Υψηλού – πολύ υψηλού κινδύνου
Σταδίου 3 (συμπτωματική νόσος)	Εμφανής ΚΑΝ, ΧΝΝ σταδίου ≥4 ή σακχαρώδης διαβήτης με βλάβη οργάνου-στόχου	Πολύ υψηλού κινδύνου	Πολύ υψηλού κινδύνου	Πολύ υψηλού κινδύνου	Πολύ υψηλού κινδύνου

Σήμερα, όλες οι Επιστημονικές Εταιρείες για την υπέρταση, συμφωνούν στο ότι με τη μέγιστη δυνατή τροποποίηση όλων των συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου που ενδεχομένως να εμφανίζει κάθε ασθενής, τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα μπορούν να προληφθούν με σημαντικά κοινωνικο-οικονομικά οφέλη.^{1,4}

Κεφάλαιο 3. Η Αξία της Ακρίβειας στη Μέτρηση της Αρτηριακής Πίεσης

Όπως ήδη έχει τονιστεί στα προηγούμενα κεφάλαια, η ΑΥ είναι ο κυριότερος τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Επομένως, είναι

κριτικής σημασίας η ακριβής και αξιόπιστη μέτρηση της ΑΠ, δεδομένου μάλιστα ότι ένα λάθος στη μέτρηση της ΑΠ της τάξης των 5 mmHg θα μπορούσε να οδηγήσει σε λανθασμένη διάγνωση της υπέρτασης.⁵⁶

Αναλυτικότερα, σε επίπεδο πληθυσμού, μια διαφορά της τάξης των 5 mmHg στη ΣΑΠ αντιστοιχεί σε μια εκτιμώμενη απόλυτη μεταβολή 6% και σε μια σχετική μεταβολή 30% του επιπολασμού της υπέρτασης.⁵⁷ Θεωρώντας λοιπόν ότι ο παγκόσμιος επιπολασμός της ΑΥ αγγίζει το 1.4 δισεκατομμύριο του πληθυσμού, το αποτέλεσμα ενός σφάλματος 5 mmHg θα μπορούσε να οδηγήσει 84 εκατομμύρια άτομα σε όλο τον κόσμο σε λανθασμένη ταξινόμηση της υπέρτασης. Ως εκ τούτου, οι συνέπειες των ανακριβών μετρήσεων σε παγκόσμιο επίπεδο είναι ανυπολόγιστες.⁵⁸

Ήδη από το 1926 ήταν γνωστό ότι η ΑΠ είναι μια φυσιολογική παράμετρος που μεταβάλλεται συνεχώς ως απάντηση σε ενδογενή και εξωγενή ερεθίσματα. Ανάμεσά τους, η ηλικία, το φύλο, η θέση σώματος, οι συννοσηρότητες, η λήψη φαρμάκων, τα συναισθήματα, η άσκηση, η κόπωση αλλά και οι κλιματικές συνθήκες.⁵⁹ Αυτή η μεταβλητότητα καθιστά πρόκληση την ορθή εκτίμηση της «συνήθους» ή «αληθούς» ΑΠ του ατόμου. Είναι γεγονός ότι η μέτρηση της ΑΠ παραμένει η πιο συνηθισμένη διαδικασία στην καθημερινή κλινική πρακτική για περισσότερο από έναν αιώνα. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι όσο απλή και αν φαίνεται αρχικά, στην πραγματικότητα είναι μια αρκετά πολύπλοκη διαδικασία και απαιτεί ορισμένες προϋποθέσεις κατά τη μέτρηση ώστε να παραχθούν τα βέλτιστα αποτελέσματα, τα οποία να αντανακλούν την «αληθή» ΑΠ. Κατά συνέπεια, το άτομο που κάνει τη μέτρηση, δηλαδή ο «παρατηρητής» θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα σχολαστικός ως προς το να ακολουθεί πιστά τις προτεινόμενες τεχνικές μέτρησης.⁶⁰ Ο σπουδαίος Scipione Riva-Rocci που συνέβαλε ουσιαστικά στη βελτιστοποίηση της τεχνικής μέτρησης της ΑΠ, σε άρθρο του που γράφτηκε κατά το έτος

1896, παρατηρεί: «...αν οι διαδικασίες για την ακριβή και αξιόπιστη μέτρηση της ΑΠ παραμελούνται και ο ιατρός είναι ικανοποιημένος με μία ακατέργαστη ανάγνωση, η μέθοδος θα αχρηστευτεί και θα εγκαταληφθεί γρήγορα...». ⁶¹

Δυστυχώς, στη σημερινή κλινική πρακτική, κυρίως λόγω του μεγάλου φόρτου εργασίας, της πίεσης του χρόνου αλλά και της ιατρικής αδράνειας, η διαδικασία για την ορθή αξιολόγηση της ΑΠ δεν ακολουθείται πιστά και δεν εφαρμόζονται συχνά οι συνιστώμενες τεχνικές. Έτσι, αυτή η μη τυποποιημένη μέτρηση της ΑΠ μπορεί συχνά να οδηγήσει σε σφάλματα τα οποία τροποποιούν ακατάλληλα τις αποφάσεις διαχείρισης σε ποσοστό 20-45% των περιπτώσεων. ⁶²⁻⁶⁵ Η λανθασμένη ταξινόμηση των ατόμων αυτών θα μπορούσε να οδηγήσει είτε σε υπό- είτε σε υπερθεραπεία με καταστρεπτικές συνέπειες για την υγεία τους. Ακόμη, η μη αναγνώριση των ατόμων με συγκαλυμμένη ΑΥ (φυσιολογική ΑΠ στο ιατρείο, παθολογική ΑΠ εκτός ιατρείου, *masked hypertension*) ή με υπέρταση της λευκής μπλούζας (παθολογική πίεση στο ιατρείο, φυσιολογική πίεση εκτός ιατρείου, *white coat hypertension*) είναι κριτικής σημασίας για την πρόγνυσή τους. Η μη ορθή ανίχνευση και αντιμετώπισή τους θα μπορούσε να διπλασιάσει το καρδιαγγειακό τους κίνδυνο ως συνέπεια της περαιτέρω εξέλιξης των βλαβών στα όργανα-στόχους. Πρόσφατα, ο Banegas και οι συνεργάτες έδειξαν μάλιστα ότι η υπέρταση της λευκής μπλούζας δεν είναι μια αθώα κατάσταση, ενώ παράλληλα η συγκαλυμμένη ΑΥ σχετίζεται με ακόμα μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο και από την ιδιοπαθή ΑΥ. ⁶⁶ Ακόμη και οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη συγκαλυμμένη υπέρταση, υπό θεραπεία (*masked uncontrolled hypertension*) είχαν διπλάσιο κίνδυνο για θνησιμότητα από καρδιαγγειακά συμβάματα. ⁶⁶ Καταλαβαίνουμε λοιπόν όσο σημαντική είναι η ορθή αξιολόγηση της ΑΠ για τη λήψη ορθών κλινικών αποφάσεων για τη διαχείριση των ασθενών.

Πιθανές λύσεις για την ελαχιστοποίηση του σφάλματος περιλαμβάνουν την απλοποίηση της διαδικασίας μέτρησης της ΑΠ χρησιμοποιώντας αυτοματοποιημένες συσκευές αλλά και την ενθάρρυνση των παρατηρητών να υποβάλλονται σε πιστοποιημένη εκπαίδευση που θα επαναλαμβάνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα ώστε να προωθηθεί η χρήση των τυποποιημένων τεχνικών μέτρησης (Πίνακας 3.1, Εικόνα 3.1).⁶⁰

Πίνακας 3.1. Συνιστώμενες τεχνικές/προϋποθέσεις για την ακριβή και αξιόπιστη μέτρηση της ΑΠ (Τροποποίηση από Padwal και συνεργάτες).⁵⁶

Προϋποθέσεις	Σχόλια
<i>Συσκευή</i> Χρήση βαθμονομημένων (για τα μεταλλικά πιεσόμετρα) ή κλινικά πιστοποιημένων (για τις αυτόματες συσκευές) οργάνων	Οι στήλες υδραργύρου θα πρέπει να είναι στο μηδέν σε κατάσταση ηρεμίας, και να είναι πλήρως άθικτες και ευανάγνωστες. Οι μεταλλικές συσκευές απαιτούν τακτική βαθμονόμηση. Οι ηλεκτρονικές συσκευές θα πρέπει να πιστοποιούνται από 2 παρατηρητές με τη στηθοσκοπική τεχνική, με χρήση υδραργύρου, σε μια ανεξάρτητη διεξαχθείσα κλινική μελέτη και με τη χρήση ενός διεθνώς αποδεκτού πρωτοκόλλου. Οι πιστοποιημένες συσκευές είναι διαθέσιμες στην ιστοσελίδα http://www.dableducational.org

<p><i>Προετοιμασία και θέση</i></p> <p>Οι μεταλλικές συσκευές και οι στήλες υδραργύρου θα πρέπει να είναι σαφώς ορατές με γυμνό μάτι.</p> <p>Ο ασθενής θα πρέπει να αναπαύεται άνετα σε ήσυχο περιβάλλον για 5 λεπτά και να παραμένει με την πλάτη υποστηριζόμενη σε καθιστή θέση και με τα πόδια ελεύθερα και καλά στηριγμένα στο έδαφος.</p> <p>Η περιχειρίδα θα πρέπει να τοποθετείται στο βραχίονα ο οποίος θα πρέπει να υποστηρίζεται πλήρως στο επίπεδο της καρδιάς (ακουμπισμένος στο τραπέζι).</p>	<p>Ο ασθενής αλλά και ο παρατηρητής δε θα πρέπει να ομιλούν για όσο διαρκεί η διαδικασία μέτρησης της ΑΠ.</p> <p>Επίσης, ο ασθενής θα πρέπει να έχει ουρήσει πριν πραγματοποιηθεί η μέτρηση, να είναι νηστικός και να μην έχει καταναλώσει καφεΐνη για τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από τη μέτρηση.</p> <p>Ακόμη, πρέπει να αποφεύγονται το κάπνισμα και η σωματική άσκηση 30 λεπτά πριν από τη μέτρηση της ΑΠ.</p>
<p><i>Περιχειρίδα</i></p> <p>Το φουσκωτό πλάτος της περιχειρίδας θα πρέπει να είναι περίπου 40% της περιφέρειας του βραχίονα και το μήκος της περίπου 80-100% της περιφέρειάς του. Για τις ηλεκτρονικές συσκευές θα πρέπει να</p>	<p>Χρησιμοποιώντας μεγαλύτερη περιχειρίδα από ότι χρειάζεται ο ασθενής μας θα μπορούσε να οδηγήσει σε υποεκτίμηση των επιπέδων της ΑΠ, και το αντίστροφο.</p> <p>Η εφαρμογή μικρότερης περιχειρίδας θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση των επιπέδων της ΑΠ.</p>

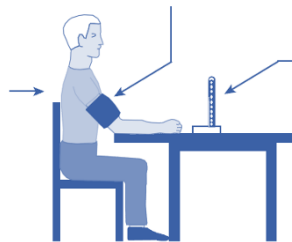
<p>χρησιμοποιείται το μέγεθος της περιχειρίδας που προτείνεται από τον κατασκευαστή.</p> <p>Για την ακρόαση, το κάτω άκρο της περιχειρίδας πρέπει να τοποθετείται 2-3 cm πάνω από την πτυχή του αγκώνα ακριβώς πάνω από τη βραχιόνια αρτηρία. Για τις ηλεκτρονικές συσκευές, οι περιχειρίδες θα πρέπει να τοποθετούνται όπως προτείνεται από τον κατασκευαστή.</p>	<p>Επισημάνσεις πάνω στην περιχειρίδα δείχνουν ευκρινώς τις ιδανικές περιφέρειες του βραχίονα που είναι κατάλληλες για το μέγεθος της περιχειρίδας.</p>
<p><i>Διαδικασία</i></p> <p>Για την ακρόαση, αυξήστε γρήγορα την πίεση 30 mmHg πάνω από το επίπεδο κατά το οποίο εξαφανίζεται ο σφυγμός της βραχιονίου ή της κερκιδικής αρτηρίας, τοποθετήστε την κεφαλή του στηθοσκοπίου πάνω από την βραχιόνια αρτηρία και ξεφουσκώστε την περιχειρίδα κατά περίπου 2mmHg ανά καρδιακό παλμό</p>	<p>Καταγράψτε την ΑΠ στα πλησιέστερα 2mmHg για την ακρόαση ή ακριβώς όπως εμφανίζεται στην οθόνη μιας αυτόματης συσκευής. Αποφύγετε την προτίμηση τερματικού ψηφίου (στρογγυλοποίηση προς τα πάνω ή προς τα κάτω σε μηδέν ή πέντε για το τελευταίο ψηφίο). Στην αρχική επίσκεψη, οι ενδείξεις πρέπει να λαμβάνονται και στα δύο χέρια και ο βραχίονας με την υψηλότερη τιμή ΑΠ θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τις επόμενες μετρήσεις. Δύο ή</p>

ώστε να καθορίσετε το ύψος της συστολικής (εμφάνιση των ήχων Korotkoff) και διαστολικής (εξαφάνιση των ήχων Korotkoff) πίεσης.

Για τις αυτόματες συσκευές, ξεκινήστε τη μέτρηση σύμφωνα με τις οδηγίες της συσκευής.

περισσότερες αναγνώσεις θα πρέπει να λαμβάνονται σε κάθε επίσκεψη και ο μέσος όρος να υπολογίζεται και να χρησιμοποιείται για την ορθή λήψη των κλινικών αποφάσεων.

Μέτρηση της Πίεσης-Πιεσόμετρα



Εικόνα 3.1. Τρόπος μέτρησης της ΑΠ (Τροποποίηση διαφάνειας από παρουσίαση του Εμ. Ανδρεάδη).

Αναλυτικότερα, υπάρχουν πολλές αιτίες για τη μη ορθή αξιολόγηση της ΑΠ οι οποίες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε αυτές που αφορούν α) τον ασθενή, β) τη διαδικασία μέτρησης της ΑΠ, γ) τον εξοπλισμό και δ) τον παρατηρητή (**Πίνακας 3.2**).⁵⁶

Πίνακας 3.2. Λάθη κατά τη μέτρηση της ΑΠ (Τροποποίηση από Padwal και συνεργάτες)^{56,67}

Αίτια σφάλματος	Εύρος σφάλματος της ΣΑΠ (mm Hg)	Εύρος σφάλματος της ΔΑΠ (mm Hg)
Σχετιζόμενα με τον ασθενή		
Πρόσφατη κατανάλωση γεύματος	-6	-5 ως -2
Πρόσφατη κατανάλωση καφεΐνης	+3 ως +14	+2 ως +13
Χρήση νικοτίνης	+3 ως +25	+3 ως +18
Γεμάτη ουροδόχος κύστη	+4 ως +33	+3 ως +19
Φαινόμενο της «λευκής μπλούζας»	Ως +26	Ως +21
Σχετιζόμενα με τη διαδικασία		
Ανεπαρκής παραμονή σε ηρεμία	+4 ως +12	+2 ως +4
Σταυρωμένα πόδια	+3 ως +15	+1 ως +11
Βραχίονας τοποθετημένος σε επίπεδο χαμηλότερο της καρδιάς	+4 ως +23	+3 ως +12
Συζήτηση κατά τη διάρκεια της μέτρησης	+4 ως +19	+5 ως +14
Γρήγορος ρυθμός αποσυμπίεσης	-9 ως -3	+2 ως +6

Σχετιζόμενα με τον εξοπλισμό		
Μεταβλητότητα αυτόματης συσκευής	-4 ως +17	-8 ως +10
Μικρότερη περιχειρίδα	+2 ως +11	+2 ως +7
Μεγαλύτερη περιχειρίδα	-4 ως -1	-5 ως -1
Σχετιζόμενα με τον παρατηρητή		
Προτίμηση ψηφίου (στρογγυλοποίηση μέτρησης)	Ως 79%	Ως 79%
Μονή μέτρηση	+3 ως +10	-2 ως +1
Ελαττωματική ακοή	-2 ως -0.1	+1 ως +4

Συμπερασματικά, δεδομένου του τεράστιου και αυξανόμενου παγκόσμιου φορτίου της ΑΥ η ανάγκη βελτίωσης των προληπτικών μέτρων, αλλά και της έγκαιρης και έγκυρης διάγνωσης και θεραπείας είναι σαφής.⁶⁸ Κεντρικό ρόλο στη σωστή διάγνωση και διαχείριση της ΑΥ έχει ο σωστός τρόπος μέτρησης της ΑΠ. Επίσης είναι γνωστό ότι ένα μεγάλο μέρος του σφάλματος στη μέτρηση της ΑΠ οφείλεται στον παρατηρητή. Ως εκ τούτου, απαιτείται η τυποποίηση και η αυτοματοποίηση των πρακτικών μέτρησης της ΑΠ ενώ παράλληλα η εξασφάλιση της κατάλληλης εκπαίδευσης, κατάρτισης και πιστοποίησης είναι επίσης αναγκαία. Η πιστή προσήλωση των παρατηρητών στις συστάσεις για τη μέτρηση της ΑΠ μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ανίχνευση και διαχείριση της ΑΥ σε όλο τον κόσμο. Η περιοδική πιστοποίηση των παρατηρητών επιβάλλεται και πρέπει να ενθαρρύνεται.⁵

Κεφάλαιο 4. Μετρήσεις της Αρτηριακής Πίεσης στο Ιατρείο

Ήδη από την αρχαιότητα οι άνθρωποι είχαν παρατηρήσει το αίμα να αναπηδά από πληγές στη διάρκεια σφαγής ζώων σε θυσίες καθώς και σε τραυματισμούς πολεμιστών στις μάχες. Ωστόσο, είναι απορίας άξιον ότι μέχρι τον 17^ο αιώνα δεν έχει υπάρξει στα ιατρικά κείμενα αναφορά στην ΑΠ.⁶⁹ Ακόμη, «κάνοντας μία αναδρομή στο παρελθόν εντυπωσιάζει το γεγονός ότι σχετικά πρόσφατα ο ιατρικός κόσμος αντιλήφθηκε το μεγάλο καρδιαγγειακό κίνδυνο που δημιουργεί η αύξηση της ΑΠ και ότι χρειάστηκε πάνω από έναν αιώνα σχετικής έρευνας για να βρεθεί μία απλή μέθοδος μέτρησης της ΑΠ στον άνθρωπο».⁷⁰

Την πρώτη τεκμηριωμένη άμεση μέτρηση της ΑΠ την πραγματοποίησε ο κληρικός Stephen Hales το 1733. Η ΑΠ μετρήθηκε στην καρωτιδική αρτηρία ενός αλόγου με ένθεση ενός χάλκινου σωλήνα απευθείας στην καρωτίδα του ζώου. Ο σωλήνας αυτός συνδεόταν στη συνέχεια

με ένα μεγάλο γυάλινο σωλήνα, χρησιμοποιώντας ως εύκαμπτο συνδετικό την τραχεία χήνας. Ο κληρικός έπειτα μέτρησε μέχρι ποιο ύψος ανέβηκε το αίμα μέσα στο γυάλινο σωλήνα που κρατούσε κατακόρυφα ο βοηθός του και ακόμα παρατήρησε το παλμικό ανεβοκατέβασμα της στάθμης του αίματος με τη συστολή της καρδιάς. Παρατήρησε επιπλέον ότι αφαιρώντας από το ζώο συνολικά 15 λίτρα αίματος, η πίεση μειώθηκε κατά περίπου 6 πόδια.^{69,71} Είναι γεγονός ότι αυτή η άμεση μέθοδος έδωσε ακριβείς και αξιόπιστες μετρήσεις της ΑΠ, αλλά όπως είναι προφανές, δεν ήταν η κατάλληλη πρακτική για κλινικές μετρήσεις ρουτίνας. Παρ'όλα αυτά, η παρατήρηση αυτή οδήγησε στην αναζήτηση ενός πιο πρακτικού μέσου για τη μέτρηση της ΑΠ, που θα μπορούσε να γίνει αισθητή και εξωτερικά με κάποιον ειδικό μηχανισμό.

Με το πέρασμα των χρόνων, αναπτύχθηκαν τεχνικές που αφορούσαν την τοποθέτηση κοίλων συσκευών σε περιοχές όπου θα μπορούσε να ψηλαφηθεί ο αρτηριακός παλμός. Ωστόσο, η πιο σημαντική μέθοδος ήρθε 162 χρόνια μετά με τη χρήση του περιβραχιονίου από τον Scipione Riva-Rocci το 1896. Ο Ιταλός παιδίατρος από την Πάβια, εκτέλεσε την πρώτη μη επεμβατική (επιδερμική) μέτρηση της ΑΠ στο επάνω μέρος του χεριού ενός ανθρώπου, με τη βοήθεια μίας φουσκωμένης περιχειρίδας και ενός σφυγμομανομέτρου με υδράργυρο που ο ίδιος είχε κατασκευάσει.⁷² Τα υδραργυρικά πιεσόμετρα αποτέλεσαν τη μέθοδο εκλογής για τη μέτρηση της ΑΠ, τη διάγνωση και τη μακροχρόνια παρακολούθηση της ΑΥ για περισσότερο από έναν αιώνα. Πράγματι, πρόκειται για μία τεχνική βασισμένη στη βαρύτητα με εύκολη βαθμονόμηση που σπανίως χρειάζεται επιδιόρθωση και η οποία έχει επικυρωθεί έναντι της άμεσης μέτρησης της ενδοαρτηριακής ΑΠ σε πολλές κλινικές μελέτες.⁷³ Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι η χρήση των υδραργυρικών πιεσομέτρων σήμερα έχει απαγορευτεί τόσο στην Ευρώπη όσο και στην Αμερική εξαιτίας των σημαντικών επιπτώσεων του υδραργύρου στην υγεία και στο περιβάλλον.⁷⁴

Ακολούθησε η ανακάλυψη της στηθοσκοπικής τεχνικής από τον Nikolai Korotkoff το 1905.⁷² Με την τεχνική αυτή που χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα, ως ΣΑΠ καταγράφεται το σημείο εμφάνισης των ρυθμικών ήχων Korotkoff (ήχος I) και ως ΔΑΠ το σημείο εξαφάνισής τους (ήχος V). Σε περιπτώσεις όπου ο ρυθμικός ήχος ακούγεται μέχρι το 0 mm Hg, για τον προσδιορισμό της ΔΑΠ χρησιμοποιείται το σημείο εξασθένησης των ήχων (ήχος IV).⁷⁵ Οι τεχνικές μέτρησης της ΑΠ στο Ιατρείο φαίνονται στον **Πίνακα 4.1**.

Πίνακας 4.1. Τεχνικές Μέτρησης της ΑΠ στο Ιατρείο.

Στηθοσκοπική Τεχνική
Υδραργυρικό πιεσόμετρο (mercury)
Μεταλλικό (aneroid)
Υβριδικό (hybrid)
Ταλαντωσιμετρική τεχνική
Ηλεκτρονικό Πιεσόμετρο
ΑΟΒΡ (Automated Office Blood Pressure, Αυτόματες μετρήσεις της πίεσης στο Ιατρείο)

Τα μεταλλικά πιεσόμετρα (με έλασμα) αποτελούν εναλλακτική συσκευή στηθοσκοπικής μέτρησης της ΑΠ. Τα μεταλλικά πιεσόμετρα αντί να μεταφέρουν πίεση σε στήλη υδραργύρου, έχουν σχεδιαστεί για να μεταφέρουν την ανιχνευόμενη πίεση μέσω ενός μηχανικού συστήματος και ενός ελαστικού διατατικού θαλάμου σε μια βελόνα μετρητή.⁷⁶ Ανάμεσα στα πλεονεκτήματά τους είναι η φορητότητά τους, η ανθεκτικότητά τους (ανθεκτικά στην πτώση ακόμα και από ύψος 120cm) και το μέγεθός τους που είναι μικρότερο από τα υδραργυρικά πιεσόμετρα. Ωστόσο και τα μεταλλικά πιεσόμετρα δεν είναι χωρίς μειονεκτήματα.

Η ακρίβειά τους μπορεί να μειωθεί με την επανειλημμένη χρήση στην πάροδο του χρόνου, γεγονός που τα καθιστά λιγότερο αξιόπιστα από τα υδραργυρικά πιεσόμετρα. Κατά συνέπεια, απαιτούν τακτική συντήρηση, συνήθως ανά εξάμηνο.⁷⁷ Ακόμη, τα σφάλματα ανάγνωσης εμφανίζονται συχνότερα στο εύρος των τιμών υψηλής ΑΠ, όπου τα μεταλλικά πιεσόμετρα τείνουν να υποτιμούν την ΑΠ του ασθενούς.⁷⁸

Τα υβριδικά (μη υδραργυρικά) πιεσόμετρα είναι μη τοξικά και κατάλληλα για επαγγελματική χρήση καθώς έχουν στήλη LCD ή LED. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα υβριδικά πιεσόμετρα πληρούν τις τρέχουσες απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας της Υπέρτασης για επικύρωση προς κλινική χρήση καθώς έχει προταθεί πως παρέχουν μετρήσεις της ΑΠ το ίδιο αξιόπιστες και ακριβείς με αυτές της υδραργυρικής συσκευής.⁷⁹

Με το πέρασμα των χρόνων θεωρήθηκε ότι η μέτρηση της ΑΠ που βασίζεται στη στηθοσκοπική τεχνική έχει μειονεκτήματα που περιορίζουν την αξιοπιστία της. Πολλές φορές η συνομιλία μεταξύ του ασθενούς και του παρατηρητή που πραγματοποιεί την καταγραφή της ΑΠ δεν μπορεί να αποφευχθεί κατά τη διαδικασία της μέτρησης.⁸⁰ Επιπλέον, στη καθημερινή κλινική πρακτική λόγω κυρίως του φόρτου εργασίας, δεν προηγείται διάστημα ηρεμίας για τον εξεταζόμενο πριν την έναρξη των μετρήσεων. Ακόμη, η ταχεία αποσυμπίεση της περιχειρίδας αλλά και ο μικρός αριθμός των μετρήσεων έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της διαγνωστικής ακρίβειας. Βέβαια, η διαγνωστική ακρίβεια των μετρήσεων μειώνεται περαιτέρω όταν ο παρατηρητής στρογγυλοποιεί την τιμή της πίεσης (προς τα πάνω ή προς τα κάτω).⁸⁰ Μελέτες έχουν δείξει ότι το φαινόμενο της υπέρτασης της λευκής μπλούζας δεν εξαλείφεται με τη χρήση της στηθοσκοπικής τεχνικής, η οποία συνήθως καταγράφει τιμές ΑΠ στο ιατρείο υψηλότερες από τις ημερήσιες τιμές της 24ωρης καταγραφής. Παρά τους προαναφερθέντες περιορισμούς, η

στηθοσκοπική τεχνική εφαρμόζεται ακόμα και σήμερα με τους επιστήμονες να τονίζουν ότι αναγκαία προϋπόθεση είναι η τήρηση των κανόνων σωστής μέτρησης της ΑΠ.⁸¹

Η ταλαντωσιμετρική τεχνική για τη μέτρηση της ΑΠ περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1876 από τον Marey.^{82,83} Σήμερα η ταλαντωσιμετρική τεχνική είναι εξαιρετικά διαδεδομένη τεχνική για τη μέτρηση της ΑΠ. Όταν οι ταλαντώσεις της ΑΠ στη σφυγμομανομετρική περιχειρίδα καταγράφονται κατά τη διάρκεια της βαθμιαίας αποσυμπίεσης, το σημείο της μέγιστης ταλάντωσης αντιστοιχεί στη μέση ενδαρτηριακή πίεση.⁸⁴ Οι ταλαντώσεις αρχίζουν πάνω από τη ΣΑΠ και συνεχίζονται και κάτω από τη ΔΑΠ, έτσι ώστε τόσο η ΣΑΠ όσο και η ΔΑΠ μπορούν μόνο να εκτιμηθούν έμμεσα σύμφωνα με κάποιο εμπειρικό αλγόριθμο. Πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι δεν χρειάζεται να τοποθετηθεί ανιχνευτής πάνω από τη βραχιόνια αρτηρία, έτσι η θέση της περιχειρίδας δεν είναι κρίσιμη. Όμως σε ηλικιωμένους ασθενείς με μεγάλη πίεση παλμού η μέση ΑΠ μπορεί να υποεκτιμηθεί σημαντικά.⁸⁴ Η ταλαντωσιμετρική τεχνική έχει πολλά πλεονεκτήματα. Αναμεσά τους, η ευκολότερη χρήση και η ελαχιστοποίηση της αριθμητικής προτίμησης από τον παρατηρητή, η δυνατότητα της εκτύπωσης των δεδομένων, η αυτόματη μνήμη και μεταφορά των δεδομένων μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή αλλά και η ταυτόχρονη μέτρηση και στους δύο βραχίονες και στο άνω και κάτω άκρο (υπολογισμός σφυροβραχιόνιου δείκτη, ABI).⁸⁵ Ωστόσο, ερωτηματικά παραμένουν για την αξιοπιστία και την ακρίβεια των μετρήσεων της ΑΠ επί παρουσίας αρρυθμιών, ιδίως της κολπικής μαρμαρυγής. Έχουν αναπτυχθεί όμως νεότερες συσκευές με την επιπρόσθετη δυνατότητα ανίχνευσης της κολπικής μαρμαρυγής.⁸⁵ Έχει ακόμα παρατηρηθεί μεγαλύτερη διακύμανση των τιμών της πίεσης με τη ταλαντωσιμετρική τεχνική, που όμως απαντά σε όλους τους τύπους των πιεσομέτρων με την αύξηση του αριθμού των μετρήσεων να αποκαθιστά το πρόβλημα τόσο στο ηλεκτρονικό όσο και στους άλλους τύπους πιεσομέτρων.⁸⁶

Είναι γεγονός ότι η μέτρηση της πίεσης στο Ιατρείο αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την εκτίμηση των επιπέδων της ΑΠ, καθώς επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι μπορούν να είναι προγνωστικά καρδιαγγειακού κινδύνου.^{87,88} Ωστόσο, όλες οι προαναφερθείσες τεχνικές για τη μέτρηση της ΑΠ δεν μπορούν να εξαλείψουν το φαινόμενο της υπέρτασης της λευκής μπλούζας με αποτέλεσμα την υπερεκτίμηση των επιπέδων της ΑΠ και την υπερθεραπεία. Το 1997 ο Martin Myers πρώτος εισήγαγε στον Καναδά μία νέα μέθοδο για τη μέτρηση της πίεσης στο Ιατρείο, με το πλήρες αυτόματο πιεσόμετρο BpTRU που αποτέλεσε την εξέλιξη των ημι-αυτόματων συσκευών.⁸⁹ Οι αυτόματες αυτές συσκευές καταγράφουν πολλαπλές μετρήσεις της ΑΠ χωρίς την παρέμβαση του ασθενούς ή του ιατρικού προσωπικού, ενώ ο ασθενής παραμένει μόνος του σε ήσυχο περιβάλλον στον εξεταστικό χώρο ή στην αίθουσα αναμονής.⁹⁰ Σε αυτές τις συνθήκες αποδίδεται και το μεγαλύτερο πλεονέκτημα των αυτόματων μετρήσεων που είναι η εξάλειψη του φαινομένου της υπέρτασης της λευκής μπλούζας. Συγκεκριμένα, οι αυτόματες μετρήσεις της ΑΠ δίνουν χαμηλότερες τιμές της ΑΠ συγκριτικά με τις συμβατικές μετρήσεις, κατά 15/10 mmHg περίπου για τη συστολική και τη διαστολική πίεση αντιστοίχως. Οι αυτόματες συσκευές μέτρησης της ΑΠ καταγράφουν 3 ως 5 πλήρως αυτοματοποιημένες μετρήσεις με μεσοδιάστημα ενός λεπτού. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η καταγραφή μιας μέσης πίεσης ιατρείου που προσομοιάζει με την ημερήσια της 24ωρης καταγραφής και της πίεσης στο σπίτι. Τα όρια της ΑΠ με τη μέθοδο των αυτόματων μετρήσεων είναι τα 135/85 mmHg για τη συστολική και τη διαστολική πίεση αντιστοίχως.⁹⁰

Επιπρόσθετα έχει δειχθεί ότι τόσο η περιπατητική 24ωρη καταγραφή όσο και οι αυτόματες μετρήσεις της ΑΠ συσχετίζονται το ίδιο καλά με την εμφάνιση βλαβών στα όργανα-στόχους.^{91,92,93} Ειδικότερα, Ανδρεάδης και οι συνεργάτες έδειξαν ότι σε 90 υπερτασικούς ασθενείς τόσο οι αυτόματες μετρήσεις της ΑΠ όσο και η ημερήσια 24ωρη καταγραφή της ΑΠ

συσχετίζονται σημαντικά με τη μάζα της αριστεράς κοιλίας ($r=0.27$) ενώ οι συμβατικές μετρήσεις της ΑΠ στο Ιατρείο είχαν φτωχή συσχέτιση ($r=0.12$).⁹¹ Σε μελέτη επιβίωσης του ίδιου Κέντρου Υπέρτασης και Καρδιαγγειακής Προστασίας αυτόματες μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν σε 236 υπερτασικούς ασθενείς οι οποίοι παρακολούθηθηκαν από το 2009 ως το 2016 ήταν το ίδιο προγνωστικές ως προς την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τις παραδοσιακές μετρήσεις στο Ιατρείο και τις μετρήσεις στο σπίτι.⁹⁴ Είναι αξιοσημείωτο ότι η μελέτη αυτή αφορά το σύνολο του υπερτασικού πληθυσμού και όχι μόνο ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.⁹⁴ Ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι η μελέτη SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) που πραγματοποιήθηκε σε 102 Κέντρα της Αμερικής και δημοσιεύτηκε το 2015 στο *New England Journal of Medicine*, η μέθοδος ΑΟΒΡ ήταν αυτή που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των τιμών της ΑΠ των ασθενών που συμμετείχαν.¹¹ Η μελέτη SPRINT ήταν αυτή που άλλαξε τους θεραπευτικούς στόχους στους ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.¹¹ Συγκρινόμενες με τις συνήθεις μετρήσεις της ΑΠ στο Ιατρείο, οι αυτόματες μετρήσεις θέτουν τη διάγνωση της υπέρτασης με μεγαλύτερη ακρίβεια ενώ παρέχουν μικρότερες διακυμάνσεις της πίεσης σε επανειλημμένες μετρήσεις και διαδοχικές επισκέψεις.

Οι αυτόματες μετρήσεις της ΑΠ έχουν πλέον προταθεί ως η προτιμώμενη μέθοδος για την εκτίμηση των επιπέδων της ΑΠ στο Ιατρείο από τους Καναδούς⁹⁵ ενώ η συγγραφική επιτροπή των Κατευθυντήριων Ευρωπαϊκών Οδηγιών του 2018 προτείνει τις αυτόματες συσκευές μέτρησης της ΑΠ στο Ιατρείο ως επιθυμητή μέθοδο, καθώς δίνουν τη δυνατότητα αξιολόγησης της ΑΠ με τον ασθενή μόνο του στον εξεταστικό χώρο.^{1,96,97}

Συμπερασματικά, οι μετρήσεις της πίεσης στο Ιατρείο είναι κατάλληλες κυρίως για τη διαλογή των ασθενών. Προτιμότερο είναι να εκτελούνται με τη χρήση ημι-αυτόματων συσκευών ή ακόμα καλύτερα με τη χρήση πλήρως αυτόματων ηλεκτρονικών συσκευών με τον ασθενή να

παραμένει ήρεμος στον εξεταστικό χώρο πριν τη μέτρηση, για την εξάλειψη του φαινομένου της υπέρτασης της λευκής μπλούζας. Σε τιμές ιατρείου μεγαλύτερες από 135/85 mmHg για τη συστολική και τη διαστολική πίεση αντιστοίχως, συνιστάται αξιολόγηση με μετρήσεις εκτός Ιατρείου, δηλαδή με 24ωρη περιπατητική καταγραφή ή με μετρήσεις στο σπίτι. Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες των Επιστημονικών Εταιρειών συνιστούν τις μετρήσεις εκτός Ιατρείου, για τη διάγνωση της ΑΥ και την μακροχρόνια παρακολούθηση της πίεσης. Είναι σαφές ότι τα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα που χρησιμοποιούνται για την καταγραφή της ΑΠ θα πρέπει να έχουν κριθεί αξιόπιστα σε μελέτες αξιολόγησης.

Ο ορισμός και η ταξινόμηση των επιπέδων της ΑΠ βάσει των μετρήσεων στο Ιατρείο φαίνονται στον **Πίνακα 4.2**.

Πίνακας 4.2. Ορισμός και ταξινόμηση των επιπέδων της ΑΠ βάσει των μετρήσεων στο Ιατρείο (Τροποποίηση από τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Υπέρταση του 2018).¹

Κατηγορία	Συστολική (mm Hg)		Διαστολική (mm Hg)
Ιδανική	<120	και	<80
Φυσιολογική	120-129	και/ή	80-84
Υψηλή φυσιολογική	130-139	και/ή	85-89
Υπέρταση σταδίου 1	140-159	και/ή	90-99
Υπέρταση σταδίου 2	160-179	και/ή	100-109
Υπέρταση σταδίου 3	≥180	και/ή	≥110
Μεμονωμένη συστολική υπέρταση	≥140	και	90

Κεφάλαιο 5. Μετρήσεις Αρτηριακής Πίεσης Εκτός Ιατρείου

Όπως αναφέραμε στο προηγούμενο κεφάλαιο, η διάγνωση της ΑΥ γίνεται με τη σωστή αξιολόγηση της ΑΠ. Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες συνιστούν τουλάχιστον δύο μετρήσεις στο

Ιατρείο σε δύο τουλάχιστον διαδοχικές επισκέψεις με τη χρήση αυτόματου πιστοποιημένου ηλεκτρονικού πιεσομέτρου βραχίονα.¹ Τα πιεσόμετρα καρπού και δακτύλου δεν θεωρούνται αξιόπιστα και δεν συνιστώνται. Για την σωστή εκτίμηση της πίεσης στο Ιατρείο απαιτείται ακόμα η χρήση περιχειρίδας κατάλληλου μεγέθους ανάλογα με τη περίμετρο του βραχίονα του ασθενούς ενώ είναι σημαντικό ο ασθενής να παραμένει σε ηρεμία για περίπου πέντε λεπτά πριν από την καταγραφή της πίεσης. Τονίσαμε ακόμα ότι η παραδοσιακή μέτρηση της πίεσης στο Ιατρείο έχει εντούτοις, πολλούς περιορισμούς και συχνά για την ακριβή διάγνωση είναι απαραίτητη η αξιολόγησή της με μετρήσεις εκτός ιατρείου - δηλαδή με 24ωρη καταγραφή ή με αξιόπιστες μετρήσεις στο σπίτι.¹

Είναι κοινώς αποδεκτό ότι οι μετρήσεις στο Ιατρείο χαρακτηρίζονται από ένα τυχαίο σφάλμα και από ένα συστηματικό σφάλμα, που είναι γνωστό ως «φαινόμενο της λευκής μπλούζας».^{98,99} Τόσο η περιπατητική 24ωρη καταγραφή της ΑΠ όσο και οι μετρήσεις στο σπίτι στερούνται αυτών των περιορισμών και παρέχουν πιο σταθερές και αναπαραγόμενες μετρήσεις της ΑΠ,¹⁰⁰ οι οποίες έχουν και μεγαλύτερη προγνωστική αξία συγκρινόμενες με τις μετρήσεις στο Ιατρείο.^{101,102,103} Επιπρόσθετα, οι μετρήσεις της ΑΠ στο Ιατρείο δεν παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την ΑΠ των ατόμων στις συνήθειες τους δραστηριότητες ή κατά τη νύχτα. Τις πληροφορίες αυτές μας τις παρέχουν οι μετρήσεις εκτός Ιατρείου.¹⁰⁴ Τα όρια για τη διάγνωση της ΑΥ με την 24ωρη περιπατητική καταγραφή φαίνονται στον **Πίνακα 5.1**.

Πίνακας 5.1. Τα όρια για τη διάγνωση της ΑΥ με την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΥ.¹

Μέση τιμή ΑΠ του 24ώρου	$\geq 130/80$ mmHg
Μέση τιμή ΑΠ ημέρας	$\geq 135/85$ mmHg

Μέση τιμή ΑΠ νύκτας	$\geq 120/70$ mmHg
---------------------	--------------------

Η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ είναι μια νέα μέθοδος που αναπτύχθηκε σταδιακά τα τελευταία 50 έτη και καθιερώθηκε πλέον ως το πιο χρήσιμο κλινικό εργαλείο για την ακριβή διάγνωση και θεραπεία της υπέρτασης.¹⁰⁵ Η 24ωρη καταγραφή είναι χρήσιμη σε αρκετές κλινικές καταστάσεις, ωστόσο η υποψία παρουσίας της υπέρτασης «λευκής μπλούζας» και της «συγκαλυμμένης» υπέρτασης αποτελούν την κύρια ένδειξη για την εφαρμογή της.¹⁰⁶ Οι κύριες ενδείξεις για την εφαρμογή της 24ωρης καταγραφής φαίνονται στον **πίνακα 5.2**.

Πίνακας 5.2. Κύριες διαγνωστικές ενδείξεις για την εφαρμογή της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ.

1.Υπέρταση της λευκής μπλούζας
2.Ανθεκτική Υπέρταση
3.Συγκαλυμμένη Υπέρταση
4.Τεκμηρίωση ασυνήθιστης μεταβλητότητας
5.Αξιολόγηση ορθοστατικής υπότασης σε ασθενείς υπό θεραπεία, ειδικά σε διαβητικούς και ηλικιωμένους ασθενείς
6.Αξιολόγηση ασθενών με οριακές τιμές ΑΠ
7.Υπέρταση στην εγκυμοσύνη ή προεκλαμψία
8.Υπέρταση σε παιδιά και εφήβους
9.Υπέρταση σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια του ύπνου
10.Σε ασθενείς με δυσλειτουργία του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος
11.Σε υποψία φαιοχρωμοκυτώματος

Αναμφισβήτητα, η τεχνική αυτή διαθέτει τόσο πλεονεκτήματα όσο και μειονεκτήματα. Η δυνατότητα πολλαπλών μετρήσεων της πίεσης σε περιβάλλον οικείο για τον ασθενή, κατά τη διάρκεια συνήθων δραστηριοτήτων αποτελούν σπουδαίο εργαλείο για τον κλινικό Ιατρό και την λήψη διαγνωστικών αλλά και θεραπευτικών αποφάσεων, καθώς οι περιπατητικές καταγραφές αποτελούν έξοχη πηγή πληροφοριών για την απάντηση σε φαρμακευτική ή μη θεραπεία. Ειδικότερα, η 24ωρη περιπατητική καταγραφή παρέχει τη δυνατότητα λεπτομερούς ανάλυσης της αποτελεσματικότητας, της διάρκειας (*λόγος trough:peak*) και της ομοιογένειας της δράσης των αντιυπερτασικών φαρμάκων (*smoothness index*). Ωστόσο, η αναγκαιότητα ύπαρξης αξιόπιστου εξοπλισμού και εκπαιδευμένου προσωπικού, καθώς και το αυξημένο κόστος, περιορίζουν την χρήση της στην καθημερινή κλινική πράξη, αν και έχει προταθεί ότι η κατάλληλη χρήση της συμβάλλει τελικά στη μείωση του κόστους μέσω της μείωσης των απαιτούμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων.¹⁰⁷

Η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ πραγματοποιείται μη επεμβατικά, με φορητή συσκευή καταγραφής της ΑΠ στο βραχίονα, διαστάσεων 10 x 10 x 4 cm, που συνδέεται μέσω ενός λεπτού σωλήνα με περιχειρίδα που τοποθετείται στον βραχίονα του ασθενούς. Η περιχειρίδα εκπύσσεται αυτόματα, συνήθως κάθε 15 με 30 λεπτά κατά τη διάρκεια της ημέρας και κάθε 20 με 60 λεπτά κατά τη διάρκεια της νύχτας, ανάλογα με τον προγραμματισμό που έχει ορίσει ο θεράπων Ιατρός. Οι περισσότερες συσκευές χρησιμοποιούν την ταλαντωσιμετρική μέθοδο για την εκτίμηση της ΑΠ. Ο ασθενής κατά το 24ωρο που πραγματοποιείται η περιπατητική καταγραφή πρέπει να πραγματοποιεί τις συνήθεις καθημερινές του δραστηριότητες ενώ παράλληλα γίνεται σύσταση να αποφεύγει την έντονη σωματική άσκηση πέραν του συνηθισμένου.¹⁰⁸ Η ανάλυση των μετρήσεων, ο υπολογισμός των μέσων τιμών των πιέσεων και η μεταφορά των δεδομένων γίνεται μέσω ειδικού προγράμματος από ηλεκτρονικό υπολογιστή.¹⁰⁸

Αξίζει να αναφερθεί η ιδιαίτερη αξία της 24ωρης καταγραφής ως ερευνητικό εργαλείο για την κατανόηση της συμπεριφοράς της ΑΠ και της υπέρτασης. Κατά συνέπεια, έχει αναπτυχθεί μια νέα ορολογία όπως «φορτίο αρτηριακής πίεσης», «νυχτερινή πτώση», «24ωρη μεταβλητότητα», «πρωϊνή υπέρταση», η οποία απαιτεί αντίστοιχη εξοικείωση.¹⁰⁹ Πληροφορίες με ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον που απορρέουν από την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ φαίνονται στον **Πίνακα 5.3**.

Πίνακας 5.3. Πληροφορίες με ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον που παρέχονται από την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ.

1.Φορτίο αρτηριακής πίεσης (Blood pressure load)
2.24ωρη μεταβλητότητα (Blood pressure variability)
3.Πρωϊνή αύξηση (Morning blood pressure surge)
4.Διάρκεια δράσης των φαρμάκων (Trough to peak ratio)
5.Smoothness index δράσης φαρμάκων

Το γνωστικό υπόβαθρο και η κλινική εμπειρία του Ιατρού είναι καίριας σημασίας για την ορθή αξιολόγηση των δεδομένων που προκύπτουν από την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ. Η πιο αξιόπιστη παράμετρος είναι η μέση τιμή του 24ώρου. Οριακές τιμές θεωρούνται αβέβαιες και στις περιπτώσεις αυτές προτείνεται η χρησιμοποίηση άλλων μεθόδων για τη λήψη αποφάσεων (αξιολόγηση βλάβης οργάνων-στόχων, εκτίμηση συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου και μετρήσεις της πίεσης στο σπίτι).¹¹⁰ Γενικό κανόνα αποτελεί επίσης το γεγονός ότι η 24ωρη καταγραφή δε θα πρέπει να θεωρείται έγκυρη εάν είναι κατάλληλες για ανάλυση λιγότερες από το 85% των μετρήσεων.¹¹¹

Τελικά, υπάρχουν σήμερα διαθέσιμα στοιχεία από μακράς διάρκειας μελέτες που υποστηρίζουν ότι η 24ωρη καταγραφή είναι ένας πολύ ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας από ότι η συμβατική μέτρηση. Με άλλα λόγια, η 24ωρη καταγραφή αναγνωρίζει τους ασθενείς με υπέρταση και αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα. Περαιτέρω έρευνα χρειάζεται προκειμένου να αποσαφηνιστεί η κλινική αξία διαφόρων παραμέτρων που υπολογίζονται με την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ.¹¹²

Σύγκριση της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ με τις μετρήσεις στο σπίτι

Η εφαρμογή της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ δεν είναι χωρίς μειονεκτήματα. Πολλές φορές οι ασθενείς παραπονούνται για ιδιαίτερη ενόχληση (δυσφορία) κατά τη διάρκεια του ύπνου, ενώ ορισμένοι ασθενείς είναι απρόθυμοι για την εφαρμογή της ιδιαίτερα σε επανειλημμένη χρήση.¹¹² Επιπρόσθετα, το αυξημένο κόστος των συσκευών 24ωρης καταγραφής περιορίζει τη χρήση τους στην καθημερινή κλινική πράξη. Για τους λόγους αυτούς οι μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι είναι πολλές φορές καλύτερα αποδεκτές από τους ασθενείς.¹¹³

Οι μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι είναι εξαιρετικά διαδεδομένες σε όλον τον κόσμο και στην Ελλάδα. Οι μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι καταγράφονται για διάστημα 7 ημερών (2 μετρήσεις κάθε πρωί και 2 μετρήσεις το απόγευμα κάθε ημέρας). Αξίζει να σημειωθεί ότι η πρώτη ημέρα των μετρήσεων δεν υπολογίζεται για την τιμή της μέτρησης της ΑΠ στο σπίτι. Ο μέσος όρος των υπολοίπων 6 ημερών είναι η ΑΠ στο σπίτι.¹ Εφόσον ο μέσος όρος της ΑΠ στο σπίτι ξεπερνάει τα 135/85 mmHg ο ασθενής θεωρείται υπερτασικός. Μετά την έναρξη ή τροποποίηση της αγωγής, ο ασθενής πρέπει να μετράει την ΑΠ για 3-4 εβδομάδες, 2 φορές την ημέρα (πρωί-απόγευμα, πριν

τη λήψη των φαρμάκων. Αφού ρυθμιστεί η ΑΠ αρκεί η μέτρηση της ΑΠ 1-2 φορές την εβδομάδα.¹ Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι αυξάνουν την προσήλωση των ασθενών στη θεραπεία με αποτέλεσμα να επιτυγχάνονται καλύτερα ποσοστά ρύθμισης της ΑΠ.^{114,115} Τα χαρακτηριστικά της ΑΠ στο σπίτι σε σύγκριση με την 24ωρη καταγραφή και τις μετρήσεις στο Ιατρείο φαίνονται στον **Πίνακα 5.4**.

Πίνακας 5.4. Σύγκριση της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής με την ΑΠ στο σπίτι και τις μετρήσεις στο Ιατρείο (Τροποποίηση από Parati και Ochoa).¹¹⁶

Χαρακτηριστικά	Μετρήσεις ΑΠ στο Ιατρείο	24ωρη Καταγραφή ΑΠ	Μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι
Αριθμός μετρήσεων	Λίγες	Πολλές	Αρκετές
Φαινόμενο της «λευκής μπλούζας»	Ναι	Όχι	Όχι
Εξάρτηση από τον χειριστή	Ναι	Όχι	Όχι
Ανάγκη για περιοδική πιστοποίηση συσκευής	Όχι	Ναι	Ναι
Ημερήσια ΑΠ	+	+++	++
Νυκτερινή ΑΠ	-	+++	-/+
Πρωινή ΑΠ	±	++	+
24ωρη μεταβλητότητα της ΑΠ	-	++	±
Μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ	-	±	++

Διάγνωση της «υπέρτασης της λευκής μπλούζας» και της «συγκαλυμμένης» υπέρτασης	-	++	++
Placebo Effect	++	-	-
Επαναληψιμότητα	Χαμηλή	Υψηλή	Υψηλή
Προγνωστική αξία	+	+++	++
Συμμετοχή ασθενούς	-	-	++
Εκπαίδευση ασθενούς	-	±	++
Συμμετοχή Ιατρού	+++	++	+
Αποδοχή από τους ασθενείς	++	±	++
Παρακολούθηση των επιδράσεων της θεραπείας	Περιορισμένες πληροφορίες	Πολλές πληροφορίες, δε μπορεί να επαναλαμβάνεται συχνά	Κατάλληλες για μακροχρόνια παρακολούθηση
Καλύτερος έλεγχος της ΑΥ	+	++	+++
Κόστος	Χαμηλό	Υψηλό	Χαμηλό
Διαθεσιμότητα	Υψηλή	Χαμηλή	Υψηλή

Έχει ακόμα παρατηρηθεί ότι στην κλινική πράξη υπάρχει ένα ποσοστό ασυμφωνίας της τάξης του 20% μεταξύ της 24ωρης καταγραφής και των μετρήσεων στο σπίτι.¹¹⁷ Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι μπορεί να παρατηρηθεί σημαντική ασυμφωνία μεταξύ των 2 μεθόδων μέτρησης της ΑΠ ιδιαίτερα σε μειονότητες του υπερτασικού πληθυσμού, κυρίως λόγω μεθοδολογικών

παραμέτρων και χαρακτηριστικών που σχετίζονται με τους υπό αξιολόγηση ασθενείς. Θεωρείται ωστόσο, ότι λόγω των διαφορετικών πληροφοριών που παρέχουν, οι 2 μέθοδοι είναι συμπληρωματικές και μας βοηθούν σημαντικά στην εξαγωγή συμπερασμάτων για τη συμπεριφορά της ΑΠ των ασθενών μας και στη λήψη ορθών κλινικών αποφάσεων.^{117,118}

Σήμερα κατά γενική ομολογία, η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ είναι η μέθοδος εκλογής (gold standard) για τη διάγνωση της ΑΥ, και ειδικά για την αναγνώριση των φαινοτύπων της “υπέρτασης της λευκής μπλούζας” και της “συγκαλυμμένης υπέρτασης”. Ωστόσο, πρόσφατες ανασκοπήσεις άρχισαν να επισύρουν την προσοχή στο ρόλο της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ στην παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας των στρατηγικών διαχείρισης και της φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με ΑΥ.^{119,120,121,122} Αυτή η ευρύτερη εφαρμογή της 24ωρης καταγραφής στην κλινική πρακτική, εκτός από το πλεονέκτημα της βελτίωσης της διαχείρισης υπερτασικών ασθενών, εφοδιάζει τους Ιατρούς πρωτοβάθμιας περίθαλψης με ένα νέο μέσο παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας των στρατηγικών θεραπείας στην πράξη. Επομένως, έχουμε την ευθύνη να χρησιμοποιήσουμε την 24ωρη περιπατητική καταγραφή, για να επιτύχουμε το μέγιστο όφελος, χωρίς βέβαια να κάνουμε κατάχρηση αυτής της τεχνικής.¹²³ Όπως αναφέρει ο Καθηγητής Ο’Brien, θερμός υποστηρικτής της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ: “Η αυξανόμενη υιοθέτηση της 24ωρης καταγραφής ως της προτιμητέας μεθόδου για την αξιολόγηση της ΑΠ από πολλές χώρες αποτελεί μια καθυστερημένη αλλά και ευπρόσδεκτη πρωτοβουλία. Παρότι φέρει αρχικά σημαντικό κόστος, αυτό είναι βραχυπρόθεσμο και μακροπρόθεσμα θα οδηγήσει σε καλύτερο έλεγχο της ΑΠ με ωφέλιμες συνέπειες στην υγεία και την οικονομία όσον αφορά στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ιδιαίτερα του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου”.¹²³

Κεφάλαιο 6. Μεταβλητότητα της Αρτηριακής Πίεσης και Καρδιαγγειακός Κίνδυνος

Η ΑΠ είναι μια φυσιολογική παράμετρος που χαρακτηρίζεται από συνεχείς και δυναμικές διακυμάνσεις (fluctuations) οι οποίες συμβαίνουν σε χρονικά διαστήματα που κυμαίνονται από δευτερόλεπτα έως έτη. Αυτές οι διακυμάνσεις αποτελούν καρδιαγγειακούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς που στοχεύουν να επιτύχουν “ομοιοστασία των επιπέδων της ΑΠ” ως απάντηση στην επίδραση περιβαλλοντικών, φυσικών και συναισθηματικών παραγόντων. Το φυσιολογικό αυτό φαινόμενο ονομάζεται “μεταβλητότητα της ΑΠ” (*blood pressure variability, BPV*).¹²⁴

Από κλινικής άποψης η μεταβλητότητα της ΑΠ είναι ένα πολύ σημαντικό φαινόμενο καθώς δημιουργεί δυσκολίες στο να εκτιμηθεί η “αληθής ΑΠ” του ατόμου.¹²⁵ Επιπρόσθετα, πληθώρα βιβλιογραφικών δεδομένων υποστηρίζει ότι η “μεταβλητότητα της ΑΠ” αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Ειδικότερα, η “μεταβλητότητα της ΑΠ” έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση βλαβών στα όργανα-στόχους, ενώ έχει διαπιστωθεί και η συμβολή της στην πρόγνωση καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, ανεξαρτήτως της τιμής της μέσης ΑΠ.¹²⁶ Την ίδια στιγμή, πρόσφατες τυχαίοποιημένες μελέτες υποστηρίζουν ότι η “μεταβλητότητα της ΑΠ” θα μπορούσε να αποτελέσει στόχο για φαρμακευτική θεραπεία.¹²⁶ Ιδιαίτερα, αντιυπερτασική θεραπεία με τη χορήγηση αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου θα μπορούσε να επιφέρει μείωση της μεταβλητότητας της ΑΠ και επιπλέον καρδιαγγειακή προστασία.¹²⁷ Όπως σχολιάστηκε και στο προηγούμενο κεφάλαιο, τόσο οι μετρήσεις της ΑΠ στο Ιατρείο, όσο και οι μετρήσεις της ΑΠ εκτός Ιατρείου (24ωρη καταγραφή και μετρήσεις στο σπίτι) αποτελούν σημαντικό εργαλείο για την αξιολόγηση της μεταβλητότητας της ΑΠ με την καθεμία να μας δίνει ιδιαίτερες και πολύτιμες πληροφορίες για τη συμπεριφορά της ΑΠ του ατόμου.

Η μεταβλητότητα της ΑΠ μπορεί να διακριθεί σε τέσσερις βασικές κατηγορίες τις οποίες αποτελούν α) η εξαιρετικά βραχυπρόθεσμη (very short-term), β) η βραχυπρόθεσμη (short-term), γ) η μεσοπρόθεσμη (mid-term) και η δ) μακροπρόθεσμη (long-term) μεταβλητότητα. Οι κατηγορίες αυτές καθορίζονται από το βάθος του χρόνου αλλά και την τεχνική αξιολόγησης της ΑΠ από την οποία προκύπτουν.¹²⁸

Στην εξαιρετικά βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ εντάσσεται και η παλμό-προς-παλμό μεταβλητότητα της ΑΠ (“beat-to-beat” variability). Θεωρείται μάλιστα ως η πιο σωστή μέθοδος για την αξιολόγησή της. Η παλμό-προς-παλμό μεταβλητότητα της ΑΠ έχει μελετηθεί διεξοδικά από ερευνητές στο πεδίο της υπέρτασης καθώς έχει φανεί ότι παρέχει περισσότερες

πληροφορίες από ότι η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ και η πίεση του ιατρείου. Βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η παλμό-προς-παλμό μεταβλητότητα της ΑΠ σχετίζεται σημαντικά με την εμφάνιση βλαβών στα όργανα-στόχους και την καρδιαγγειακή νόσο. Αρχικά, η αξιολόγησή της επιτεύχθηκε με την εφαρμογή επεμβατικών μεθόδων (ενδαρτηριακή καταγραφή της ΑΠ). Ωστόσο, σήμερα είναι δυνατόν να μελετηθεί και μη επεμβατικά με τη συνεχή καταγραφή της ΑΠ μέσω εφαρμογής της ψηφιακής πληθυσμογραφίας του δακτύλου που αποτέλεσε εξαιρετική καινοτομία στην καταγραφή της ΑΠ.^{129,130,131}

Η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ εκφράζει της μεταβλητότητα της ΑΠ που παρατηρείται από μέτρηση σε μέτρηση (reading-to-reading) σε διάστημα ενός 24ώρου αλλά και τη διαφορά που παρατηρείται στις τιμές της ΑΠ μεταξύ ημέρας και νύχτας. Η μεταβλητότητα από μέτρηση σε μέτρηση μπορεί να εκτιμηθεί μη επεμβατικά με την εφαρμογή της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ, η οποία επιτρέπει τον προσδιορισμό της ΑΠ σε τακτά χρονικά διαστήματα, ανά περίπου 15-20 λεπτά, ανάλογα με τον προγραμματισμό που έχει ορίσει ο θεράπων Ιατρός. Έχει παρατηρηθεί ότι συναισθηματικοί παράγοντες, ή συμπεριφορικές αλλαγές όπως η σωματική άσκηση, η στάση του σώματος ή και ο ύπνος μπορούν να επηρεάσουν την μεταβλητότητα της ΑΠ στο 24ωρο.¹²⁴ Παραδείγματος χάριν, φυσιολογικά κατά τη διάρκεια του ύπνου η ΑΠ μειώνεται κατά περίπου 10-20% σε σύγκριση με την ημερήσια μέση τιμή της ΑΠ, ένα φαινόμενο που είναι γνωστό ως “dipping”. Εντούτοις, σε μερικά άτομα η πτώση αυτή είτε είναι μεγαλύτερη του 20% (extreme dippers) είτε είναι μικρότερη του 10% (non-dippers) της ημερήσιας μέσης τιμής της ΑΠ. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στην εκάστοτε δραστηριότητα των ατόμων αυτών κατά τη διάρκεια της ημέρας αλλά και στους κύκλους ύπνου-εγρήγορσης.¹²⁴

Ενώ οι μετρήσεις στο Ιατρείο και οι μετρήσεις στο σπίτι αποτελούν σημαντικό εργαλείο για την εκτίμηση της εξαιρετικά βραχυπρόθεσμης και βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας, οι μετρήσεις στο σπίτι αποτελούν άριστο εργαλείο για τον υπολογισμό της μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ. Ως μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ ορίζεται η μεταβλητότητα που παρατηρείται από ημέρα σε ημέρα (day-to-day variability). Διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι παράγοντες που μπορούν να αυξήσουν τη μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ είναι η ηλικία, το γυναικείο φύλο, η αυξημένη μέση τιμή της ΑΠ, το κάπνισμα αλλά και ασθένειες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.¹³² Πιο πρόσφατα, Ιάπωνες ερευνητές έδειξαν αυξημένη συσχέτιση μεταξύ αυξημένης μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ και τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακής άνοιας και νόσου Alzheimer γεγονός που υποστηρίζει τον προγνωστικό ρόλο των μετρήσεων στο σπίτι για την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης άνοιας στο μέλλον.¹³³

Η μεταβλητότητα της ΑΠ που παρατηρείται από επίσκεψη σε επίσκεψη (visit to visit blood pressure variability) του ασθενούς στο Ιατρείο αποτελεί έκφραση της μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ που ίσως αντανακλά το βαθμό συμμόρφωσης του ασθενούς στη θεραπεία και το ποσοστό ρύθμισης της αρτηριακής του πίεσης. Έχει παρατηρηθεί ότι η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ συσχετίζεται και με εποχιακές μεταβολές καθώς πολλοί υπερτασικοί εμφανίζουν χαμηλότερες τιμές ΑΠ το καλοκαίρι σε σχέση με τους χειμερινούς μήνες.¹²⁴

Σήμερα, για την ποσοτικοποίηση του φαινομένου της μεταβλητότητας της ΑΠ χρησιμοποιούνται αρκετοί δείκτες με την σταθερή απόκλιση (standard deviation, SD) να αποτελεί τον πιο γνωστό από αυτούς και ευρέως χρησιμοποιούμενο.^{124,134} Οι δείκτες αυτοί φαίνονται στον

Πίνακα 6.1.

Πίνακας 6.1. Κύριοι δείκτες μεταβλητότητας της ΑΠ (Τροποποίηση από Parati και συνεργάτες).¹³⁴

Τύπος δείκτη	Τύπος μεταβλητότητας της ΑΠ που εκτιμάται
<p><i>Συχνότητας</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Φασματικοί δείκτες (HF, LF, VLF) - Υπολειμματική μεταβλητότητα 	<p>Βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ</p> <p>Εξαιρετικά βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ</p>
<p><i>Διασποράς</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Σταθερή απόκλιση (SD) - Συντελεστής διακύμανσης (CV) - Μεταβλητότητα ανεξάρτητη από τη μέση τιμή (VIM) - Σταθμισμένη τυπική απόκλιση 24ώρου (wSD) 	<p>Βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ</p> <p>Μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ</p> <p>Μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ</p>
<p><i>Αλληλουχίας</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Μέση πραγματική μεταβλητότητα (AVR) - Σταθμισμένη τυπική απόκλιση μεσοδιαστήματος (wSD) - Χρονικός ρυθμός διακύμανσης ΑΠ 	<p>Βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ</p> <p>Μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ</p> <p>Μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ</p>
<p><i>Αστάθειας</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Εύρος (Μέγιστη τιμή-Ελάχιστη τιμή ΑΠ) - Αιχμή ΑΠ (Μέγιστη τιμή) 	<p>Βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ</p> <p>Μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ</p>

- Ελάχιστη ΑΠ (Μέση τιμή ΑΠ-Ελάχιστη τιμή ΑΠ)	
Ειδικοί δείκτες μεταβλητότητας της ΑΠ	
-Νυχτερινή πτώση της ΑΠ -Λόγος ΑΠ νύχτας/ημέρας -Πρωινή αιχμή της ΑΠ (Morning blood pressure surge, MBPS) -Πτώση ΑΠ που οφείλεται στην απογευματινή σιέστα -Μεταγευματική πτώση της ΑΠ	Βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ

Μεταβλητότητα της ΑΠ, βλάβες στα όργανα-στόχους και καρδιαγγειακά συμβάματα

Όπως τονίστηκε προηγουμένως, ερευνητικές εργασίες υποστηρίζουν το ρόλο της αυξημένης μεταβλητότητας της ΑΠ στην εμφάνιση βλαβών στα όργανα-στόχους. Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται στην αυξημένη καταπόνηση των αγγείων από τις διακυμάνσεις που προκαλεί η ΑΠ εντός του αυλού τους. Έλληνες ερευνητές έχουν συσχετίσει την αυξημένη παλμό-προς-παλμό μεταβλητότητα με την αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων.¹³⁵

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι τόσο η βραχυπρόθεσμη όσο και η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ έχουν συσχετισθεί σημαντικά με αγγειακές, καρδιακές και νεφρικές βλάβες. Ενδεικτικά, αναφέρουμε ότι η ημερήσια μεταβλητότητα της συστολικής ΑΠ, όπως υπολογίζεται από την εφαρμογή της 24ωρης καταγραφής, έχει συσχετιστεί με υποκλινική βλάβη των οργάνων-στόχων, ανεξάρτητα από τη μέση τιμή της ΑΠ, σε 180 υπερτασικούς που δεν ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή. Φαίνεται ακόμη ότι η συσχέτιση αυτή παρατηρήθηκε σε

αρχικά στάδια της φυσικής ιστορίας της αρτηριακής τους υπέρτασης.¹³⁶ Ακόμη, ο χρονικός ρυθμός διακύμανσης της ΑΠ έχει συσχετισθεί με αυξημένο πάχος έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας¹³⁷ αλλά και με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία σε υπερτασικούς ασθενείς.¹³⁸ Απότομες μεταβολές της ΑΠ ασκούν μεγαλύτερη τάση στο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας και ίσως έχουν πρόσθετο ρόλο στην ανάπτυξη υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας.¹³⁹

Από την άλλη, η μεταβλητότητα της ΑΠ από επίσκεψη σε επίσκεψη, μακροπρόθεσμος δείκτης της μεταβλητότητας, έχει συσχετιστεί με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε μη διαβητικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, όπως επίσης και με την εμφάνιση και εξέλιξη της μικροαλβουμινουρίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.^{140,141}

Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η μεταβλητότητα της ΑΠ σχετίζεται με την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε υπερτασικούς ασθενείς. Η μελέτη Ohasama από την Ιαπωνία που συμπεριέλαβε 1542 ασθενείς έδειξε σημαντική αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας με την αύξηση της μεταβλητότητας της τιμής της ημερήσιας συστολικής ΑΠ. Παρόμοια τάση παρατηρήθηκε και για την ημερήσια διαστολική ΑΠ και τη νυχτερινή πίεση. Η ίδια μελέτη καταλήγει στο ότι η μεταβλητότητα της ΑΠ ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για καρδιαγγειακή θνησιμότητα στο γενικό υπερτασικό πληθυσμό.¹⁴² Παρομοίως, η μελέτη Finn-Home που διεξήχθη στη Φιλανδία σε 1866 ασθενείς, ηλικίας 45-74 ετών και μέση διάρκεια παρακολούθησης 7.8 έτη, έδειξε ότι η αυξημένη μεταβλητότητα της πρωϊνής ΑΠ, όπως αυτή αξιολογήθηκε με μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για καρδιαγγειακά συμβάματα.¹⁴³

Σε μια πιο πρόσφατη προοπτική μελέτη 122.636 υπερτασικών ασθενών, η αυξημένη μεταβλητότητα τόσο της συστολικής όσο και της ΔΑΠ, ήταν προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ανεξαρτήτως της τιμής της μέσης ΑΠ. Οι ερευνητές

προτείνουν τη σταθεροποίηση της μεταβλητότητας της ΑΠ ως δυνητικό στόχο για τη θεραπεία της ΑΥ.¹⁴⁴ Επίσης, μετα-ανάλυση 13 προοπτικών μελετών με 77.299 ασθενείς και μέση διάρκεια παρακολούθησης 6.3 έτη έδειξε ότι η μεταβλητότητα της ΑΠ από επίσκεψη σε επίσκεψη ήταν προγνωστικός παράγοντας για τη μελλοντική εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ιδιαίτερος, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ανεξάρτητα από την ηλικία και τη μέση τιμή της ΑΠ.¹⁴⁵

Η μελέτη της επίδρασης της αντιϋπερτασικής αγωγής στη μείωση της μεταβλητότητας της ΑΠ με απώτερο στόχο τη μείωση της εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, απέσπασε ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον τη τελευταία δεκαετία. Σύμφωνα με τις μελέτες ASCOT και MRC-Elderly φαίνεται ότι οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου είναι περισσότερο αποτελεσματικοί στη μείωση της μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας σε σύγκριση με τις άλλες κατηγορίες αντιϋπερτασικής αγωγής. Παράλληλα, φαίνεται ότι οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισης των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων χορηγούμενοι είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.^{146,147} Νέες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ωστόσο απαιτούνται προκειμένου να αποσαφηνιστεί ο ρόλος της μεταβλητότητας της ΑΠ ως δυνητικού στόχου αντιϋπερτασικής αγωγής.

Κεφάλαιο 7. Αρτηριακή Υπέρταση και Ύπνος

Διακυμάνσεις της ΑΠ συμβαίνουν και κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ειδικότερα, τόσο η συστολική όσο και η ΔΑΠ ακολουθούν ένα κερκάρδιο ρυθμό ώστε και τα φυσιολογικά αλλά και τα υπερτασικά άτομα να εμφανίζουν χαμηλότερες τιμές ΑΠ το βράδυ σε σχέση με την ημέρα. Η κατάταξη των

ασθενών σε σχέση με το ποσοστό της νυχτερινής πτώσης της ΑΠ φαίνεται στον **πίνακα 7.1**. Σε φυσιολογικά άτομα, έχει παρατηρηθεί αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού με συνέπεια αύξηση της ΑΠ και του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια του ύπνου REM (*rapid eye movement*, γρήγορες οφθαλμικές κινήσεις). Σε αντίθεση κατά τη διάρκεια του ύπνου μη-REM παρατηρείται αύξηση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού και πτώση της ΑΠ.^{148,149,150} Οι νευρικοί μηχανισμοί που ευθύνονται για την ομοιόσταση του καρδιαγγειακού συστήματος κατά τη διάρκεια των διαφόρων φάσεων του ύπνου παρουσιάζουν ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον. Υπάρχουν σήμερα αρκετά βιβλιογραφικά δεδομένα που συνδέουν την παθοφυσιολογία του ύπνου με τη παθογένεση της ΑΥ. Στο σημείο αυτό θα πρέπει βέβαια να αναφέρουμε ότι το όριο για τη διάγνωση της νυχτερινής ΑΥ είναι τα 120/70 mmHg για τη συστολική και ΔΑΠ, αντιστοίχως, ενώ οι πιο πρόσφατες Αμερικανικές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την ΑΥ έθεσαν ως όριο για τη διάγνωσή της τα 110/65 mm Hg.^{151,152,4}

Πίνακας 7.1. Κατάταξη των ασθενών με ιδιοπαθή ΑΠ βάσει του ποσοστού της νυχτερινής πτώσης της αρτηριακής τους πίεσης.

Dippers	$\geq 10\%$ και $< 20\%$
Non-dippers	$\geq 0\%$ και $< 10\%$
Extreme dippers	$\geq 20\%$

Risers ή reverse dippers	<0%
--------------------------	-----

Υπερτασικοί ασθενείς οι οποίοι δεν παρουσιάζουν τη φυσιολογική πτώση των επιπέδων της ΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου τους (non-dippers) έχουν αυξημένη επίπτωση βλαβών στα όργανα στόχους και μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο.^{153,154} Οι ασθενείς αυτοί είναι συνήθως ηλικιωμένα άτομα ή άτομα με δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Ο O'Brien και οι συνεργάτες του, μελέτησαν τη συμπεριφορά της ΑΠ, 123 υπερτασικών ατόμων με 24ωρη περιπατητική καταγραφή και παρατήρησαν ότι οι ασθενείς που δεν εμφάνιζαν φυσιολογική πτώση των επιπέδων της ΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου είχαν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (5/21, 23.8% έναντι 3/102, 2.9% των dippers, $p<0.001$).¹⁵³ Ακόμα, ο Verdecchia και οι συνεργάτες έδειξαν ότι για οποιαδήποτε μέση τιμή ΑΠ του 24ώρου, η μη φυσιολογική πτώση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας σχετίζεται με αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας σε υπερτασικές γυναίκες. Ακόμη κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η υπέρταση κατά τη διάρκεια της ημέρας (*daytime hypertension*) είτε σχετίζεται, είτε όχι με μη πτώση της πίεσης κατά τη διάρκεια της νύχτας, φαίνεται να αποτελεί έναν καθοριστικό παράγοντα για την αύξηση του πάχους του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας στους άνδρες.¹⁵⁴

Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η νυχτερινή ΑΥ έχει συσχετισθεί με τη μεγάλη ηλικία, τις γνωσιακές δυσλειτουργίες, την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη, την παχυσαρκία, τη διαταραχή της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο διαταραχής, τα αυξημένα επίπεδα δεικτών προσκόλλησης και φλεγμονής, την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, την απώλεια νεφρικής λειτουργίας και τη θνητότητα από καρδιαγγειακή νόσο.¹⁵⁵

Ιάπωνες ερευνητές προκειμένου να διερευνήσουν τη σχέση μεταξύ της νυχτερινής πτώσης της ΑΠ και τη θνητότητας, μελέτησαν 1542 κατοίκους της Ohasama ηλικίας ≥ 40 ετών (Ohasama Study) με τη εφαρμογή της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής. Η μέση περίοδος παρακολούθησης ήταν 5.1 έτη. Οι υπό μελέτη ασθενείς διαιρέθηκαν σε 4 ομάδες ανάλογα με το ποσοστό πτώσης της νυχτερινής ΑΠ, σύμφωνα με τον **Πίνακα 7.1**. Ο κίνδυνος θνητότητας ήταν μεγαλύτερος στους risers ή reverse dippers, ενώ οι non-dippers ακολουθούσαν. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στη θνητότητα μεταξύ extreme dippers και dippers. Η σχέση αυτή παρατηρήθηκε τόσο στους ασθενείς υπό θεραπεία όσο και σε αυτούς που δεν ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή και ήταν πιο έντονη για καρδιαγγειακά συμβάματα ακόμα και μετά από προσαρμογή για τα δεδομένα ΑΠ του 24ώρου, της ημέρας και της νύχτας.¹⁵⁶

Παράλληλα, δεδομένα μελέτης με ασθενείς πολυεθνικής καταγωγής που επιβίωσαν μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έδειξαν ότι οι non-dippers, άνδρες και γυναίκες, είχαν αυξημένη επίπτωση αγγειακής εγκεφαλικής νόσου.¹⁵⁷ Επιπλέον, ο Kario και οι συνεργάτες, έδειξαν ότι σε ηλικιωμένους υπερτασικούς Ιάπωνες, η υπερβολική πτώση της νυχτερινής ΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου (*extreme dipping*) σχετίζεται με υποκλινική και κλινική εγκεφαλική ισχαιμία που οφείλεται σε μειωμένη αιμάτωση του εγκεφάλου ή υπερβολική αύξηση της πρωϊνής ΑΠ. Καταλήγει επίσης ότι οι reverse dippers παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για ενδοκράνια αιμορραγία.¹⁵⁸ Μελέτη πληθυσμού με 24ωρη καταγραφή της ΑΠ που δημοσιεύτηκε στο Ιατρικό Περιοδικό Lancet το 2007 έδειξε ότι η νυχτερινή ΑΥ σχετίζεται σημαντικά με καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, και καρδιαγγειακό θάνατο) σε σχέση με την ημερήσια 24ωρη ΑΠ, ιδιαίτερα σε ασθενείς υπό θεραπεία.¹⁵⁹

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, η μη πτώση (*non-dipping*) ή/και αύξηση της νυχτερινής ΑΠ (*riser pattern*) είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένων της νοσηλείας για απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας και της γνωσιακής δυσλειτουργίας.¹⁶⁰ Επιπρόσθετα, πρόσθετη μελέτη από ανάλυση δεδομένων διεθνούς βάσης, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη μεταβλητότητα της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας παρουσιάζει επίσης αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ανεξάρτητα από τη μέση τιμή της νυχτερινής ΑΠ του 24ώρου.^{161,162}

Πρωϊνή Αρτηριακή Υπέρταση και Καρδιαγγειακός Κίνδυνος

Τα τελευταία χρόνια, αυξανόμενο είναι το ενδιαφέρον των ερευνητών για την πρωϊνή ΑΥ. Η πρωϊνή ΑΥ είναι ο σημαντικότερος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση στο μέλλον αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς. Για το λόγο αυτό, τόσο οι πρωϊνές όσο και οι βραδινές μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι θα πρέπει να καταγράφονται ώστε να καθοδηγήσουν τον κλινικό ιατρό στην λήψη απόφασης για έναρξη ή τιτλοποίηση της αντιυπερτασικής αγωγής.¹⁶³ Θεωρείται ότι η ΑΠ κατά τις 2 πρώτες ώρες από την πρωϊνή έγερση έχει ξεχωριστή σημασία και συνεπώς αποτελεί νέο, δυνητικό, θεραπευτικό στόχο. Ο προτεινόμενος ορισμός για την πρωϊνή ΑΥ είναι η αύξηση της ΑΠ ($\geq 135/85$ mmHg για τη συστολική και τη ΔΑΠ, αντιστοίχως) δύο ώρες μετά την πρωϊνή έγερση, αλλά όχι το βράδυ (δηλαδή δύο ώρες πριν την κατάκλιση).¹⁶⁴

Έχει ακόμα παρατηρηθεί ότι τα καρδιαγγειακά συμβάματα, όπως είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η ισχαιμία και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, είναι πιο συχνά αμέσως μετά την

πρωϊνή έγερση σε σχέση με τις άλλες ώρες της ημέρας, γεγονός που ίσως οφείλεται στις κιρκάδιες διακυμάνσεις των βιοχημικών και φυσιολογικών παραμέτρων που παρατηρείται τις πρώτες πρωϊνές ώρες.^{165,166}

Ο Kario και οι συνεργάτες έδειξαν, ότι σε ηλικιωμένους υπερτασικούς που παρουσιάζουν πρωϊνή αιχμή της ΑΠ, δηλαδή αύξηση της ΑΠ μεγαλύτερη από 55mmHg από τη μικρότερη νυχτερινή καταγραφή, ο κίνδυνος για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο τριπλασιάζεται. Παρατηρήθηκε ακόμα μεγαλύτερη συσχέτιση με σιωπηρά εγκεφαλικά έμφρακτα.¹⁶⁷

Παράλληλα, μελέτες υποστηρίζουν ότι οι υπερτασικοί με αύξηση της πρωϊνής ΑΠ παρουσιάζουν μεγαλύτερο πάχος του καρωτιδικού έσω-μέσου χιτώνα και υψηλότερους κυκλοφορούντες δείκτες φλεγμονής, γεγονός που υπογραμμίζει το αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα.¹⁶⁸

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η 24ωρη περιπατητική καταγραφή (24-hour ambulatory blood pressure, ABP) της αρτηριακής πίεσης είναι ζωτικής σημασίας για τη διάγνωση των διαφόρων φαινοτύπων της ΑΥ, συμπεριλαμβανομένου της αιχμής της ΑΠ μετά την έγερση από τον ύπνο.¹⁶⁹ Όπως προαναφέραμε, είναι επίσης γνωστό ότι η πρωινή αύξηση της ΑΠ συνοδεύεται από υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με τις άλλες ώρες της ημέρας. Αυτή η παρατήρηση υπογραμμίστηκε από δύο μελέτες, σύμφωνα με τις οποίες αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος παρατηρείται μόνο σε ασθενείς στο ανώτερο δεκατημόριο της ΣΑΠ με μία αύξηση των 55mmHg και 37mmHg, αντιστοίχως.^{170,171} Από την άλλη, ο Verdecchia και οι συνεργάτες μελέτησαν 3012 υπερτασικούς, αρχικά άνευ αγωγής, και έδειξαν ότι είναι η αμβλυμένη πρωινή αύξηση της ΑΠ που αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και όχι η απότομη αύξηση αυτής.

Μία νεότερη μέθοδος μέτρησης της ΑΠ, οι αυτόματες μετρήσεις της ΑΠ στο Ιατρείο, έχει σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι της των μετρήσεων με συμβατικό πιεσόμετρο καθώς παρουσιάζει μεγαλύτερη συσχέτιση με την εμφάνιση βλαβών στα όργανα-στόχους, όπως η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας⁹¹ και η μικροαλβουμινουρία, σε υπερτασικούς ασθενείς.⁹² Επίσης, έτερη μελέτη υποστηρίζει ότι οι αυτόματες μετρήσεις της ΑΠ στο Ιατρείο παρουσιάζουν καλύτερη συσχέτιση με το πάχος του καρωτιδικού έσω μέσου χιτώνα σε νορμοτασικά άτομα.⁹³ Αξίζει να αναφερθεί ότι οι συσχετίσεις αυτές ήταν συγκρίσιμες με αυτές της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ. Ακόμα, δύο μελέτες αξιολόγησαν την προγνωστική αξία των αυτόματων μετρήσεων της ΑΠ στο Ιατρείο: ειδικότερα, ο Ανδρεάδης και οι συνεργάτες έδειξαν ότι τόσο οι αυτόματες μετρήσεις της ΑΠ στο Ιατρείο, όσο και οι μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι είναι σημαντικά εργαλεία στα χέρια των κλινικών ιατρών, όσον αφορά στην πρόγνωση των

καρδιαγγειακών συμβαμάτων.⁹⁴ Ακόμη, ο Myers και οι συνεργάτες παρατήρησαν ότι υπερτασικοί ασθενείς άνω των 65 ετών με αυτόματη μέτρηση ΑΠ Ιατρείου $\geq 135/85$ mmHg για τη συστολική και τη ΔΑΠ αντιστοίχως, είχαν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η μελέτη SPRINT που είχε ως στόχο την εξαγωγή συμπερασμάτων για τη διάγνωση και θεραπεία της ΑΥ, χρησιμοποίησε για την αξιολόγηση της ΑΠ των υπό μελέτη ασθενών τις αυτόματες μετρήσεις της ΑΠ στο Ιατρείο με τον ασθενή μόνο του στο εξεταστικό δωμάτιο, και όχι τις παραδοσιακές μετρήσεις με το συμβατικό πιεσόμετρο.¹¹ Παρά το γεγονός ότι η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ είναι η ευρέως διαδεδομένη τεχνική για την αξιολόγηση της πρωϊνής αιχμής της ΑΠ (morning BP surge) και της μέγιστης τιμής της ΑΠ (peak morning BP), καμία μελέτη μέχρι σήμερα δεν τη συνέκρινε με τις αυτόματες μετρήσεις της ΑΠ στο Ιατρείο τις πρώτες πρωϊνές ώρες μετά την έγερση, όσον αφορά στην προγνωστική τους αξία για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα.

Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε για τη μελέτη της συσχέτισης μεταξύ της πρωϊνής αιχμής της ΑΠ όπως αυτή καταγράφεται στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή, και της μέγιστης τιμής της πρωϊνής ΑΠ όπως αυτή υπολογίζεται από την 24ωρη περιπατητική καταγραφή και τις αυτόματες μετρήσεις της ΑΠ στο Ιατρείο, με την εμφάνιση συμβαμάτων σε υπερτασικούς ασθενείς που αρχικά δε λαμβάνουν καμία φαρμακευτική θεραπεία.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Πληθυσμός της μελέτης

Κριτήρια Ένταξης

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη εξετάστηκαν σε τακτά χρονικά διαστήματα στο «Κέντρο Υπέρτασης και Καρδιαγγειακής Προστασίας» του ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός-Οφθαλμιατρείο-Πολυκλινική» (Κέντρο Αριστείας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας της Υπέρτασης) από το Μάιο του 2009 ως και το Δεκέμβριο του 2013. Όλοι οι ασθενείς με ΑΠ ιατρείου $\geq 140/90$ mmHg σε τουλάχιστον τρεις επανειλημμένες επισκέψεις, οι οποίοι δεν ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή κρίθηκαν κατάλληλοι για ένταξη στη μελέτη. Για τη μελέτη αξιολογήσαμε όλους τους ασθενείς που παραπέμφθηκαν στο Κέντρο μας από τους οικογενειακούς τους Ιατρούς ως υπερτασικοί: το κριτήριο ένταξης ήταν υπέρταση ιατρείου ($\geq 140/90$ mmHg). Όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς στη μελέτη ήταν λευκοί.

Κριτήρια Αποκλεισμού

Κριτήρια αποκλεισμού θεωρήθηκαν τα κάτωθι:

1. Ασθενείς με υποψία δευτεροπαθούς ΑΥ.
2. Ασθενείς με σημαντικού βαθμού μακροαλβουμινουρία (24ωρη απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα >1 gr/dL)
3. Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και υπολογιζόμενο ρυθμό πειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate, eGFR < 30 ml/min/1.73m²).

4. Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (HF, heart failure) και κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας της καρδιάς <30%.
5. Ασθενείς που πάσχουν από συστηματικό νόσημα που περιορίζει την επιβίωση σε λιγότερο από 3 έτη.
6. Ιστορικό κακοήθειας διαγνωσμένης και υπό θεραπεία, τα προηγούμενα 3 έτη.
7. Ασθενείς που αδυνατούν να έχουν τακτική ιατρική παρακολούθηση (πχ ψυχικά νοσήματα).

Όλοι οι ασθενείς έδωσαν τη συγκατάθεσή τους προκειμένου να συμμετάσχουν στη μελέτη η οποία εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας και την Επιστημονική Επιτροπή του Νοσοκομείου. Αφού τέθηκε η διάγνωση της υπέρτασης, βάσει των μετρήσεων της ΑΠ στο Ιατρείο, έγινε έναρξη αγωγής σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης/Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESH/ESC) του 2013.¹⁷² Οι κατηγορίες αντίπερτασικών φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν συχνότερα ήταν οι αποκλειστές του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (renin angiotensin aldosterone blockers, RAAS), οι β-αποκλειστές (beta-blockers, BBs), τα διουρητικά, οι ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου (calcium channel blockers, CCBs), και οι α-αποκλειστές (α-blockers).

Μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης

Πραγματοποιήθηκε μέτρηση της ΑΠ στο Ιατρείο και στους δύο βραχίονες, σε δύο διαφορετικές επισκέψεις, μεταξύ 8:30πμ και 10:30πμ. Σε κάθε επίσκεψη στο Ιατρείο, οι ασθενείς παρέμειναν για διάστημα 5 λεπτών σε ηρεμία και κατόπιν έγινε καταγραφή τριών διαδοχικών μετρήσεων, με μεσοδιάστημα ενός λεπτού μεταξύ αυτών. Το μη κυρίαρχο άνω άκρο χρησιμοποιήθηκε για την

καταγραφή της ΑΠ. Όλες οι έξι διπλές μετρήσεις κατεγράφησαν με ένα ψηφιακό ταλαντωσιμετρικό πιεσόμετρο (Microlife WatchBP Office, Microlife AG, Widnau, Switzerland), και υπολογίστηκε ο μέσος όρος των τιμών τους για την εκτίμηση της ΑΠ Ιατρείου.

Οι αυτόματες μετρήσεις της ΑΠ καταγράφηκαν με τη συσκευή Microlife WatchBP Office, πιστοποιημένη σύμφωνα με το Διεθνές Πρωτόκολλο (International Protocol) για την εκτίμηση της πίεσης στο Ιατρείο.¹⁷³ Η συσκευή προγραμματίστηκε να καταγράψει την πρώτη μέτρηση με τον Ιατρό παρόντα στο εξεταστικό δωμάτιο ώστε να επιβεβαιωθεί η εγκυρότητά της. Έπειτα η μέτρηση αυτή απορρίφθηκε. Στη συνέχεια οι ασθενείς παρέμειναν μόνοι τους στο εξεταστικό δωμάτιο, καθισμένοι σε μία καρέκλα με υποστηριζόμενη την πλάτη, τους βραχίονες ακουμπισμένους σε ένα τραπέζι στο ύψος της καρδιάς και πατώντας σταθερά τα πόδια τους στο έδαφος, σε ηρεμία για διάστημα 5 λεπτών ώστε να εξαλειφθεί η επίδραση του φαινομένου της λευκής μπλούζας. Ακολούθως, η συσκευή ρυθμίστηκε να καταγράψει τρεις πλήρως αυτόματες μετρήσεις, ταυτόχρονα και στα δύο άνω άκρα, με μεσοδιάστημα ενός λεπτού μεταξύ αυτών. Για την εκτίμηση της μέσης τιμής της αυτόματης ΑΠ στο Ιατρείο υπολογίστηκε ο μέσος όρος και των έξι διπλών καταγεγραμμένων μετρήσεων.

Η περιπατητική 24ωρη καταγραφή της ΑΠ καταγράφηκε σε μία μέρα ρουτίνας χρησιμοποιώντας πιστοποιημένες ταλαντωσιμετρικές συσκευές βραχίονα (Microlife WatchBPO3, Microlife, Widnau, Switzerland). Οι μετρήσεις καταγράφηκαν σε μεσοδιαστήματα είκοσι λεπτών κατά τη διάρκεια του 24ώρου και έγινε σύσταση στους συμμετέχοντες στη μελέτη να τοποθετούν το άνω άκρο με κάθετη φορά κατά τη διάρκεια των μετρήσεων. Η περίοδος της ημέρας και της νύκτας ορίστηκε σύμφωνα με το ημερολόγιο του κάθε ασθενούς. Όλες οι έγκυρες μετρήσεις της ημέρας και της νύκτας συνυπολογίστηκαν προκειμένου να εξαχθεί μία μοναδική τιμή για την ημερήσια και τη νυχτερινή τιμή της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής για κάθε

ασθενή. Η πρωϊνή ΣΑΠ (morning systolic blood pressure) ορίστηκε ως ο μέσος όρος των τιμών της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων ωρών μετά την έγερση, ή οι τιμές της ΑΠ που καταγράφηκαν μεταξύ 7:00πμ και 9:00πμ, σύμφωνα με το ημερολόγιο του κάθε ασθενούς.¹⁶⁷ Ως η χαμηλότερη τιμή της νυκτερινής ΑΠ ορίστηκε ο μέσος όρος των τριών μετρήσεων της ΣΑΠ, η χαμηλότερη τιμή και οι μετρήσεις αμέσως πριν και μετά, Η μεγαλύτερη πτώση της ΣΑΠ (sleep trough morning surge in SBP) υπολογίστηκε ως η πρωϊνή ΣΑΠ μείον τη χαμηλότερη τιμή της νυκτερινής ΣΑΠ. Η πρωϊνή αιχμή της ΣΑΠ πριν την έγερση (preawakening morning surge in systolic blood pressure) υπολογίστηκε ως η διαφορά μεταξύ της πρωϊνής ΑΠ και της ΑΠ πριν την έγερση (ο μέσος όρος των μετρήσεων της ΑΠ κατά τη διάρκεια των δύο ωρών πριν την έγερση). Η νυκτερινή περίοδος, όπως τονίστηκε προηγουμένως, ορίστηκε σύμφωνα με το ημερολόγιο των ασθενών, η χρονική περίοδος κλινοστατισμού μέχρι την έγερση. Η ημερήσια περίοδος ορίστηκε ως η ΑΠ που καταγράφηκε το υπόλοιπο 24ωρο. Η μέγιστη τιμή της πρωϊνής ΑΠ (peak morning blood pressure ή maximum morning blood pressure) ορίστηκε ως η υψηλότερη τιμή ΑΠ μετά την έγερση και εντός τριών ωρών από αυτήν (η μέγιστη τιμή που καταγράφηκε μεταξύ 07:00πμ και 10:00πμ).¹⁶⁷

Τα πιεσόμετρα που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης των ασθενών φαίνονται στον **Πίνακα 1**.

Πίνακας 1. Πιεσόμετρα που χρησιμοποιήθηκαν για τις μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης.

Μέτρηση της πίεσης στο Ιατρείο με ημι-αυτόματο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο	Microlife BP A100; Microlife AG, Widnau, Switzerland
Μέτρηση της πίεσης στο Ιατρείο με αυτόματο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο	Microlife WatchBP office device
Μέτρηση της πίεσης εκτός Ιατρείου με περιπατητική 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης	Microlife WatchBP O3
Μέτρηση της πίεσης εκτός Ιατρείου με μετρήσεις στο σπίτι	Microlife WatchBPN; Microlife

Παρακολούθηση των ασθενών

Ο πληθυσμός της μελέτης πραγματοποίησε τακτικές επισκέψεις στο Κέντρο Υπέρτασης, τα επόμενα χρόνια μετά την ένταξή του σε αυτή. Οι μετρήσεις της ΑΠ πραγματοποιήθηκαν στο Ιατρείο, κάθε τρεις με έξι μήνες και στο τέλος της μελέτης. Πληροφορίες σχετικά με τον έλεγχο της ΑΠ, την αντιυπερτασική αγωγή και τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια της προαναφερθείσας περιόδου. Για τους σκοπούς της μελέτης, οι πληροφορίες επανεξετάστηκαν από το Δεκέμβριο του 2015 ως τον Ιούνιο του 2016. Η κλινική έκβαση των συμμετεχόντων αναγνωρίστηκε από 2 μέλη του επιστημονικού και ερευνητικού προσωπικού του Κέντρου Υπέρτασης. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν θάνατος από καρδιαγγειακά ή άλλα αίτια, αλλά και οποιοδήποτε καρδιαγγειακό σύμβαμα: έμφραγμα του μυοκαρδίου,

στεφανιαία νόσος, συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού επαναγγείωσης, νοσηλεία για απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας, σοβαρή αρρυθμία, συμπεριλαμβανομένου της κολπικής μαρμαρυγής ή της κοιλιακής ταχυκαρδίας, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και συμπτωματική περιφερική αποφρακτική αρτηριακή νόσος. Για την εγκυρότητα των συμβαμάτων και τον ακριβή χρόνο που αυτά συνέβησαν, συλλέχθηκαν όλα τα απαραίτητα ιατρικά αρχεία και οι σχετικές διαγνώσεις. Στην περίπτωση καταγραφής θανάτου, το επιστημονικό προσωπικό χρησιμοποίησε τα σχετικά πιστοποιητικά και ακολούθησε το απαιτούμενο πρωτόκολλο με στόχο την απόκτηση των απαραίτητων πληροφοριών (Παράρτημα I και II).

Στατιστική Ανάλυση

Οι ποιοτικές μεταβλητές (*categorical variables*) αναφέρονται ως ποσοστά (*percentages*) και οι συνεχείς μεταβλητές (*continuous variables*) ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση (*mean value±SD*). Η σύγκριση μεταξύ των ποιοτικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της δοκιμασίας χ^2 (chi-square test) και η σύγκριση των συνεχών μεταβλητών με τη δοκιμασία του Student (student's t test). Για την εκτίμηση της συσχέτισης των αρχικών τιμών της ΑΠ με το χρόνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους υπό μελέτη ασθενείς χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο της πολλαπλής εξάρτησης αναλογικού κινδύνου (proportional hazards), που είναι γνωστή και ως εξάρτηση του Cox (Cox regression). Η συσχέτιση των τιμών της ΑΠ με τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία υπολογίστηκε με τη χρήση του λόγου επιπτώσεων (hazard ratio) και του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης για κάθε 1mmHg αύξησης στην τιμή της συστολικής και της ΔΑΠ. Τα μοντέλα προσαρμόστηκαν για το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος (BMI, body mass index), τον eGFR, το κάπνισμα (καθημερινή χρήση προϊόντων καπνού), το θετικό οικογενειακό

ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, η συνύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη και δυσλιπιδαιμίας, και η παρουσία συγκεντρικής υπερωφίας. Υπολογίσαμε στη συνέχεια τη συσχέτιση των μεθόδων της ΑΠ με την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων χρησιμοποιώντας το κριτήριο πληροφορίας Akaike (Akaike Information Criterion, AIC) και το δείκτη Harrell's C (Harrell's C-Index). Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήσαμε τα STATA, έκδοση 14.1 (StataCorp, College Station, TX, USA).

Αποτελέσματα

Από έναν αριθμό συνολικά 261 υπερτασικών οι οποίοι αρχικά δεν ελάμβαναν αγωγή επανεκτιμήθηκαν 236 συμμετέχοντες ενώ οι 25 χάθηκαν κατά τη διάρκεια της όψιμης παρακολούθησης. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν τα 7 έτη. Συνολικά, 23 ασθενείς εμφάνισαν τουλάχιστον ένα καρδιαγγειακό σύμβαμα κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης. Τα καρδιαγγειακά συμβάματα που καταγράφηκαν ήταν τα ακόλουθα: 8 μη θανατηφόρα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, 6 περιστατικά στεφανιαίας αγγειοπλαστικής και 4 νοσηλείες για απορρύθμιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Ακόμη, 6 ασθενείς παρουσίασαν κολπική μαρμαρυγή. Συνολικά, καταγράφηκαν 3 θάνατοι, από μη καρδιαγγειακά αίτια.

Οι συμμετέχοντες οι οποίοι εμφάνισαν καρδιαγγειακά συμβάματα κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης ήταν μεγαλύτεροι από τους υπόλοιπους ασθενείς. Αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων είχαν όσοι είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό για καρδιαγγειακά νοσήματα. Επιπλέον, οι συμμετέχοντες που είχαν μεγαλύτερες τιμές συστολικής πίεσης ιατρείου, αυτόματων μετρήσεων καθώς και υψηλότερες τιμές μέγιστης

πρωϊνής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του 24ώρου είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Τα βασικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού φαίνονται στον **Πίνακα 2**.

Πίνακας 2. Βασικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού.

Ασθενείς που επανεκτιμήθηκαν (N, %): 236, 100%	Καρδιαγγειακά Συμβάματα		Τιμή P
	Όχι (213)	Ναι (23)	
Γυναίκες (N, %)	112 (53)	9 (39)	0.22
Κάπνισμα (N, %)			0.39
Ποτέ καπνιστές	96 (45)	7 (30)	
Πρώην καπνιστές	40 (19)	6 (26)	
Νυν καπνιστές	77 (36)	10 (43)	
Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (N, %)	20 (10)	7 (30)	0.003*
Ηλικία (σε έτη)	53±12	58±14	0.05*
Επάγγελμα (N, %)			0.4
Άνεργοι	16 (8)	1 (4)	
Ιδιωτικοί υπάλληλοι	56 (26)	3 (13)	
Δημόσιοι υπάλληλοι	35 (16)	3 (13)	

Συνταξιούχοι	46 (22)	9 (39)	
Οικιακά καθήκοντα	25 (12)	2 (9)	
Ελεύθεροι επαγγελματίες	35 (16)	5 (22)	
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	30±5	29±5	0.36
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	214±45	196±46	0.09
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	137±116	117±75	0.25
Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (mg/dL)	54±15	45±14	0.006*
Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (mg/dL)	133±42	129±40	0.61
Δυσλιπιδαιμία (N, %)	96 (45)	11 (48)	0.8
Γλυκόζη νηστείας (mg/dL)	99±28	105±26	0.35
Σακχαρώδης διαβήτης (N, %)	17 (8)	3 (13)	0.41
Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (mL/min/1.73m ²)	91±29	81±12	0.128

Κρεατινίνη ορού (mg/dL)	0.84±0.2	0.91±0.2	0.04*
Βασικές παράμετροι διαθωρακικού υπερηχογραφήματος καρδιάς			
Συγκεντρική υπερτροφία (%)	55	52	0.92
E/A	1±0.3	0.9±0.2	0.015*
Αρτηριακή Πίεση (mmHg)			
Συστολική αρτηριακή πίεση ιατρείου με ημι- αυτόματο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο	158±19	170±15	0.001*
Διαστολική αρτηριακή πίεση ιατρείου με ημι- αυτόματο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο	95±10	100±11	0.03*
Συστολική αρτηριακή πίεση ιατρείου με αυτόματο	137±16	147±18	0.02*

ηλεκτρονικό πιεσόμετρο			
Διαστολική αρτηριακή πίεση ιατρείου με αυτόματο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο	86±10	89±14	0.31
Πρωϊνές παράμετροι της αρτηριακής πίεσης βάσει της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής (mmHg)			
Πρωϊνή τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης πριν την έγερση (mmHg)	15±13	17±23	0.65
Πρωϊνή τιμή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης πριν την έγερση (mmHg)	13±10	14±11	0.78
Βαθύτερη αιχμή της πρωϊνής συστολικής	23±14	21±13	0.61

αρτηριακής πίεσης (mmHg)			
Βαθύτερη αιχμή της πρωϊνής διαστολικής αρτηριακής πίεσης (mmHg)	20±11	20±9	0.88
Μέγιστη τιμή πρωϊνής συστολικής αρτηριακής πίεσης (mmHg)	149±18	160±19	0.010*
Μέγιστη τιμή πρωϊνής διαστολικής αρτηριακής πίεσης (mmHg)	98±17	100±17	0.5
Πτώση αρτηριακής πίεσης (%)			
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	10±7	7±6	0.106

Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	15±8	13±8	0.33
---	------	------	------

*Τιμή $p < 0.05$

Οι συνταγογραφούμενες κατηγορίες φαρμάκων και τα ποσοστά τους, όσο και τιμές της συστολικής και της διαστολικής ΑΠ στο τέλος της μελέτης φαίνονται στον **Πίνακα 3**.

Πίνακας 3. Συνταγογραφούμενες κατηγορίες φαρμάκων και τιμές ΑΠ κατά τη τελευταία επίσκεψη των ασθενών στο Ιατρείο.

Ασθενείς που επανεκτιμήθηκαν (N, %): 236, 100%	Καρδιαγγειακά Συμβάματα		Τιμή P
	Όχι	Ναι	
Συνταγογραφούμενα φάρμακα (N, %)			
Αναστολείς συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)	188 (88)	20 (87)	0.85
Β-αναστολείς	11 (5)	6 (26)	0.001*
Διουρητικά	71 (33)	10 (44)	0.33

Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου	73 (34)	6 (26)	0.43
A-αναστολείς	1 (1)	0 (0)	0.74
Διπλός συνδυασμός	88 (41)	12 (52)	0.32
Τριπλός συνδυασμός	21 (10)	4 (17)	0.27
Πάνω από 3 κατηγορίες φαρμάκων	4 (2)	0 (0)	0.5
Αρτηριακή πίεση (mmHg) κατά την τελευταία επίσκεψη των ασθενών στο Ιατρείο			
Συστολική αρτηριακή πίεση	137±14	137±18	0.99
Διαστολική αρτηριακή πίεση	86±9	84±11	0.59

*Τιμή $p < 0.05$

Η μέση τιμή της συστολικής ΑΠ του Ιατρείου κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης μειώθηκε κατά 86.7% στους ασθενείς που δεν εμφάνισαν κάποιο καρδιαγγειακό σύμπτωμα, έναντι μείωσης 80.6% όσων εμφάνισαν καρδιαγγειακά συμπτώματα.

Στην εξάρτηση του Cox (Cox regression), τόσο η συστολική ΑΠ ιατρείου με ημι-αυτόματο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο, η συστολική ΑΠ με αυτόματο πιεσόμετρο, όσο και η μέγιστη τιμή πρωϊνής ΑΠ ήταν προγνωστικές για καρδιαγγειακά συμβατάματα. Παρομοίως, όλες οι μετρήσεις της συστολικής ΑΠ ήταν προγνωστικές για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων ακόμα και μετά από διόρθωση για άλλους παράγοντες αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε αντίθεση με τη συστολική ΑΠ, η διαστολική ΑΠ με αυτόματο πιεσόμετρο στο Ιατρείο και η μέγιστη τιμή πρωϊνής ΑΠ όπως υπολογίζεται από την 24ωρη περιπατητική καταγραφή, δεν ήταν προγνωστικές για την εμφάνιση μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους υπό μελέτη ασθενείς. Παράλληλα, ούτε η συστολική αλλά ούτε και η διαστολική πρωϊνή αιχμή της ΑΠ πριν από την έγερση ή η βαθύτερη αιχμή της πρωϊνής ΑΠ ήταν σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε υπερτασικούς ασθενείς, τόσο στο μη διορθωμένο όσο και στο διορθωμένο μοντέλο. Ακόμη, η πτώση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας (dipping) δεν ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε υπερτασικούς ασθενείς (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Εξάρτηση Cox για τη συσχέτιση των τιμών της αρτηριακής πίεσης με την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε υπερτασικούς ασθενείς.

Αρτηριακή πίεση	Μη προσαρμοσμένο μοντέλο				Προσαρμοσμένο μοντέλο*			
	HR	95% CI	p		HR	95% CI	p	
Συστολική (mmHg)								
Ιατρείου, με ημι-	1.028	1.009	1.048	0.003*	1.037	1.014	1.060	0.001*

αυτόματο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο									
Ιατρείου, με αυτόματο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο	1.030	1.008	1.053	0.007*		1.030	1.005	1.055	0.018*
Πρωϊνή αιχμή αρτηριακής πίεσης προ της έγερσης	1.011	0.980	1.042	0.500		1.003	0.972	1.035	0.849
Βαθύτερη αιχμή πρωϊνής αρτηριακής πίεσης	0.991	0.961	1.023	0.585		0.982	0.952	1.018	0.372
Μέγιστη πρωϊνή συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	1.029	1.008	1.050	0.006*		1.031	1.002	1.062	0.036*

Διαστολική (mmHg)									
Ιατρείου, με ημι- αυτόματο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο	1.046	1.007	1.086	0.020*		1.057	1.013	1.102	0.011*
Ιατρείου, με αυτόματο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο	1.023	1.988	1.060	0.205		1.027	0.987	1.075	0.188
Πρωϊνή αιχμή αρτηριακής πίεσης προ της έγερσης	1.005	0.966	1.046	0.790		1.001	0.958	1.046	0.970
Βαθύτερη αιχμή πρωϊνής αρτηριακής πίεσης	1.002	0.967	1.039	0.893		1.004	0.965	1.045	0.834
Μέγιστη πρωϊνή	1.007	0.983	1.030	0.577		0.987	0.956	1.019	0.420

συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg									
Βύθιση (%)									
Συστολική ΑΠ	0.961	0.913	1.010	0.118		0.961	0.908	1.018	0.174
Διαστολική ΑΠ	0.981	0.936	1.027	0.407		0.995	0.947	1.045	0.804

*Τιμή $p < 0.05$

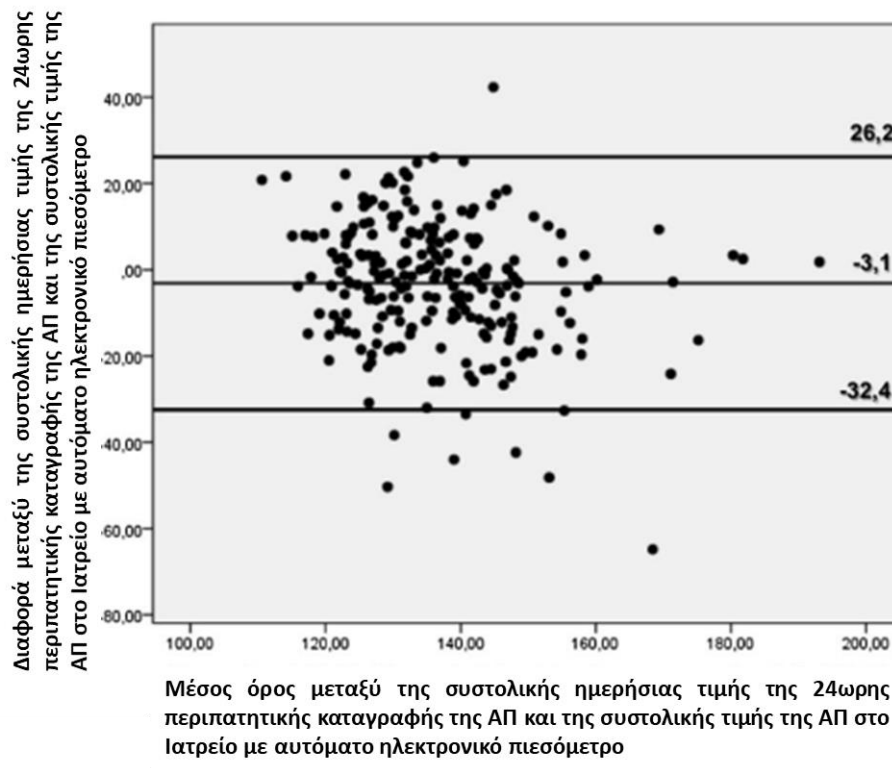
* Το μοντέλο προσαρμόστηκε για το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR, MDRD), το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, τη συννοσηρότητα με σακχαρώδη διαβήτη και τη δυσλιπιδαιμία, και τη παρουσία συγκεντρικής υπερτροφίας κατά την αρχική εκτίμηση των ασθενών.

Το κριτήριο πληροφορίας Akaike ήταν 227,2736 για την εξάρτηση Cox με προγνωστικό δείκτη τις αυτόματες μετρήσεις στο Ιατρείο και 238,7413 για την εξάρτηση Cox με προγνωστικό δείκτη τη μέγιστη τιμή της πρωϊνής ΑΠ; οι μικρότερες τιμές υποδεικνύουν καλύτερη απόδοση στην πρόγνωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ομοίως, ο δείκτης C ήταν 0,6563 για τη συστολική ΑΠ ιατρείο με το αυτόματο πιεσόμετρο και 0,6243 για τη μέγιστη τιμή πρωϊνής ΑΠ, και πάλι υποδεικνύοντας μια καλύτερη προγνωστική ικανότητα για την προαναφερθείσα μεταβλητή.

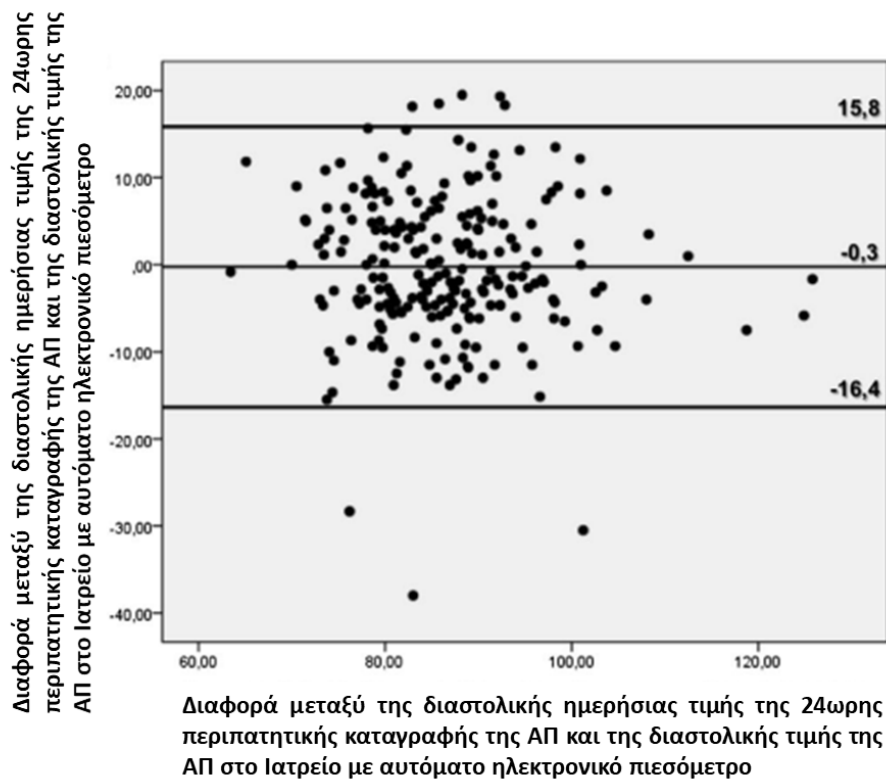
Τα διαγράμματα Bland-Altman για τη σύγκριση μεταξύ της αυτόματης τιμής της ΑΠ στο Ιατρείο και της ημερήσιας τιμής της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής απεικονίζονται στις **Εικόνες 1α και 1β** για τη συστολική και τη διαστολική ΑΠ, αντιστοίχως.

Ακόμη, υπολογίσαμε τη συσχέτιση Pearson (r) και το intraclass correlation coefficient (ICC) μεταξύ των 2 μεθόδων, για τη συστολική και τη διαστολική ΑΠ, αντιστοίχως (**Πίνακας 5**).

Εικόνα 1α.



Εικόνα 1β.



Πίνακας 5. Μέση τιμή και συσχέτιση Pearson (r) μεταξύ της αυτόματης μέτρησης της ΑΠ στο Ιατρείο και της ημερήσιας 24ωρης περιπατητικής καταγραφής.

Αυτόματη μέτρηση της ΑΠ στο Ιατρείο, μέση τιμή (95% CI)	Ημερήσια τιμές της ΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής, μέση τιμή (95% CI)	Αυτόματη μέτρηση της ΑΠ στο Ιατρείο - Ημερήσια τιμές της ΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής, Συσχέτιση Pearson (r)	Αυτόματη μέτρηση της ΑΠ στο Ιατρείο - Ημερήσια τιμές της ΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής, Συντελεστής συσχέτισης intraclass
---	---	---	--

				correlation coefficient (ICC)
Συστολική ΑΠ	138.2 (136.1- 140.3)	136 (133.9- 137.3)	0.53	0.68
Διαστολική ΑΠ	86.7 (85.4-87.9)	87 (85.5-87.9)	0.67	0.80

Συζήτηση

Η μελέτη αυτή εξέτασε όλες τις πρωϊνές παραμέτρους της ΑΠ όπως υπολογίζονται από την 24ωρη περιπατητική καταγραφή και τη συσχέτισή τους με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και εν συνεχεία έγινε σύγκριση της προγνωστικής τους ικανότητας με τις αυτόματες μετρήσεις της ΑΠ του Ιατρείου. Τα κύρια ευρήματα αυτής της μελέτης είναι τα εξής: οι υπερτασικοί ασθενείς που είχαν υψηλότερες τιμές μέγιστης πρωϊνής ΑΠ δύο ώρες μετά την έγερση από τον ύπνο είχαν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν κάποιο καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησής του. Μάλιστα, οι αυτόματες μετρήσεις της ΑΠ στο Ιατρείο φαίνεται να είναι το ίδιο αξιόπιστες για την εκτίμηση της πρωϊνής αύξησης της ΑΠ στην πρόγνωση μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ωστόσο, δεν ισχύει το ίδιο για την πρωϊνή

αιχμή της ΑΠ πριν από την έγερση ή για τη βαθύτερη αιχμή της ΑΠ. Αξίζει να σημειωθεί ότι η συσχέτιση της πρωϊνής ΑΠ με την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε υπερτασικούς ασθενείς παρέμεινε σημαντική και μετά από διόρθωση, όχι μόνο για τους παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, αλλά και μετά από διόρθωση για την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Είναι επίσης σημαντικό να αναφερθεί ότι ο υπερτασικός πληθυσμός της μελέτης ανήκει στη λευκή φυλή και δεν ελάμβανε αντιυπερτασική αγωγή κατά την ένταξή του στη μελέτη.

Η πρωϊνή υπέρταση, και συγκεκριμένα η υψηλή, μέγιστη τιμή της ΑΠ είναι μία νέα έννοια που θα πρέπει να λαμβάνεται υπ'όψιν κατά τη λήψη απόφασης για την έναρξη της αντιυπερτασικής θεραπείας. Ακόμη, οι υψηλότερες τιμές της ΑΠ κατά την καταγραφή των αυτόματων μετρήσεων της πίεσης στο Ιατρείο, νωρίς το πρωϊ, καταδεικνύουν το σημαντικό ρόλο των αυτόματων μετρήσεων στη πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά την αρχική διαγνωστική εκτίμηση των μη θεραπευόμενων ασθενών με αυξημένη ΑΠ. Ακόμη, πιστεύεται ότι μία υπερβολική αύξηση της ΑΠ το πρωϊ, είναι βλαπτική για το ενδοθήλιο, και κατά συνέπεια η πρωϊνή αύξηση της ΑΠ θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ξεχωριστός θεραπευτικός στόχος για την υπέρταση. Η αιχμή της ΑΠ, η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού και η αυξημένη έκκριση ρενίνης που λαμβάνουν χώρα τις πρώτες πρωϊνές ώρες οδηγούν στην απελευθέρωση φλεγμονωδών παραγόντων που αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντα για τη ρήξη προαθηρωματικών πλακών. Αυτή η νευροορμονική ενεργοποίηση συνεισφέρει σημαντικά στο κirkάδιο κύκλο που παρατηρείται στους υπερτασικούς ασθενείς, με τις υψηλότερες τιμές να καταγράφονται νωρίς το πρωϊ και οι χαμηλότερες αργά το βράδυ. Ένα παρόμοιο μοτίβο έχει παρατηρηθεί για την αγγειοτασίνη II.

Στη μελέτη μας, είναι επίσης προφανές ότι οι υπερτασικοί ασθενείς υπό αγωγή είχαν χαμηλότερες τιμές ΑΠ κατά την τελευταία επίσκεψή τους στο ιατρείο (μέση συστολική/διαστολική ΑΠ σε mmHg, $138\pm 14/79\pm 8$ mmHg έναντι $162\pm 18/96\pm 11$ mmHg της αρχικής εκτίμησης της ΑΠ στο Ιατρείο). Επιπλέον, οι ασθενείς που έβαλαν 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ μετά την έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής (104 ασθενείς) είχαν επίσης χαμηλότερες τιμές ημερήσιας ΑΠ στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή και χαμηλότερες τιμές μέγιστης πρωϊνής ΑΠ, με τιμές συστολικής/διαστολικής ΑΠ $124\pm 9/79\pm 8$ mmHg και $139\pm 19/89\pm 18$ mmHg, αντιστοίχως. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος δεν ήταν αυξημένος σε ασθενείς με υψηλή αιχμή πρωϊνής ΑΠ πριν την έγερση ή υψηλή βαθύτερη αιχμή της ΑΠ. Τα ευρήματά μας δεν είναι συμβατά με αυτά του Kario και των συνεργατών σε ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς. Ειδικότερα, ο Kario και οι συνεργάτες έδειξαν ότι η βαθύτερη αιχμή της πρωϊνής ΑΠ, σε αντίθεση με την πρωϊνή αιχμή της ΑΠ δύο ώρες πριν την έγερση, αυξάνει τον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 25%. Επίσης, μελέτες έχουν δείξει ότι οι μετρήσεις της ΑΠ στο Ιατρείο είναι παραπλανητικές για το 40% των υπερτασικών ασθενών που βρίσκονται υπό θεραπεία. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι στη μελέτη μας παρατηρήθηκε μια δυνατή συσχέτιση της ημερήσιας 24ωρης περιπατητικής καταγραφής με τις αυτόματες μετρήσεις της πίεσης στο Ιατρείο που καταγράφηκαν με πλήρως αυτοματοποιημένο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο βραχίονα και ακολουθώντας το πρωτόκολλο. Αντίθετα, ο Seo και οι συνεργάτες έδειξαν μια μεγάλη απόκλιση μεταξύ της ημερήσιας 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ και των αυτόματων μετρήσεων της ΑΠ στο Ιατρείο ειδικότερα στο εύρος των χαμηλών αρτηριακών πιέσεων. Αυτή η διαφορά ίσως οφείλεται στον υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο του προαναφερόμενου πληθυσμού. Είναι αξιοσημείωτο ότι σε μια πρόσφατη ανάλυση 5645 υπερτασικών ασθενών ο Li και οι συνεργάτες κατέληξαν ότι η πρωϊνή αιχμή της ΑΠ που ξεπερνά

το ενενηκοστό εκατοστημόριο αποτέλεσε σημαντικό και ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνησιμότητας. Αυτό πιθανώς μπορεί να εξηγηθεί από την απότομη αιχμή της ΑΠ που προκαλεί δομικές μεταβολές στις μεγάλες αρτηρίες όταν το φορτίο της ΑΠ κατά τη διάρκεια του πρωϊνού επανειλημμένα ξεπερνά τη διατακτική ικανότητα των αρτηριών. Σε αντίθεση με τα ευρήματα αυτά, ο Verdecchia και οι συνεργάτες έδειξαν ότι μια μειωμένη πρωϊνή αιχμή της ΑΠ ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου ενώ μια υπερβολική αιχμή της ΑΠ δεν έδειξε αύξηση στην εμφάνιση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ακόμη, μετά από διόρθωση για τις ίδιες μεταβλητές ούτε η βύθιση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας ούτε η πρωϊνή αιχμή της ΑΠ ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Ο έλεγχος της ΑΠ τις πρώτες πρωϊνές ώρες θα πρέπει να θεωρηθεί κρίσιμος θεραπευτικός στόχος για τους υπερτασικούς ασθενείς καθώς αρκετοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της κirkάδιας μεταβλητότητας της ΑΠ μπορούν να προληφθούν με τη θεραπεία και να έχουμε ως αποτέλεσμα καλύτερη κλινική έκβαση. Η αξιοπιστία των αυτόματων μετρήσεων και η μέγιστη τιμή της πρωϊνής ΑΠ θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με μελέτε κλινικής έκβασης σχεδιασμένες για το σκοπό αυτό.

Η παρούσα μελέτη έχει μερικούς περιορισμούς. Μεγαλύτερος αριθμός τυχαιοποιημένων μελετών με μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού, είναι απαραίτητος για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Επίλογος

Τα ευρήματα μας δείχνουν ότι σε υπερτασικούς ασθενείς που αρχικά δε λαμβάνουν θεραπεία οι αυτόματες μετρήσεις της ΑΠ είναι εξίσου αξιόπιστες με την 24ωρη περιπατητική καταγραφή στην εκτίμηση της μέγιστης πρωϊνής ΑΠ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in Eur Heart J. 2019;40:475]. Eur Heart J. 2018; 39:3021–3104
2. Kazem R, Emdin CA, and MacMahon S. "The epidemiology of blood pressure and its worldwide management." Circulation research 2015;116:925-936.

3. Merai R, Siegel C, Rakotz M, Basch P, Wright J, Wong B; DHSc., Thorpe P. CDC Grand Rounds: A Public Health Approach to Detect and Control Hypertension. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:1261-1264.
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:e127-e248.
5. Garies S, Hao S, McBrien K, Williamson T, Peng M, Khan N, Padwal RS, Quan H, Leung AA, and for Hypertension Canada's Research and Evaluation Committee. Prevalence of Hypertension, Treatment, and Blood Pressure Targets in Canada Associated With the 2017 American College of Cardiology and American Heart Association Blood Pressure Guidelines. *JAMA Netw Open* 2019;2:e190406.
6. Wang S, Wu H, Zhang Q, Xu J, Fan Y. Impact of baseline prehypertension on cardiovascular events and all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol.* 2013;5:4857-60.
7. Guo X, Zhang X, Guo L, Li Z, Zheng L, Yu S, Yang H, Zhou X, Zhang X, Sun Z, Li J, Sun Y. Association between pre-hypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Curr Hypertens Rep.* 2013;6:703-16.
8. Huang Y, Wang S, Cai X, Mai W, Hu Y, Tang H, Xu D. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. *BMC Med.* 2013;11:177.

9. Huang Y, Su L, Cai X, Mai W, Wang S, Hu Y, Wu Y, Tang H, Xu D. Association of all-cause and cardiovascular mortality with prehypertension: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2014;2:160-168.e1.
10. Shen L, Ma H, Xiang MX, Wang JA. Meta-analysis of cohort studies of baseline prehypertension and risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2013;2:266-71.
11. SPRINT Research Group. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;22:2103-16.
12. World Health Organization. World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva, Switzerland: World Health Organization 20020. Available. <http://www.who.int/whr/2002> 2012.
13. Giata O, Pikilidou M, Papoulidou F, Lasaridis A. Epidemiologic data of hypertension in Greece. Issues of sample size, representative sample and patient selection. *Arterial Hypertension* 2011; 20: 117-124.
14. Mouloupoulos SD, Adamopoulos PN, Diamantopoulos EI, Nanas SN, Anthopoulos LN, Iliadi-Alexandrou M. Coronary heart disease risk factors in a random sample of Athenian adults. The Athens Study. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 882-92.
15. Stergiou GS, Thomopoulou GC, Skeva II, Mountokalakis TD. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in Greece: the Didima study. *Am J Hypertens* 1999; 12: 959-65.

16. Skliros EA, Papaioannou I, Sotiropoulos A, Giannakaki G, Milingou M, Lionis C. A high level of awareness but a poor control of hypertension among elderly Greeks. The Nemea primary care study. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 285-7.
17. Skliros EA, Vasibossis A, Loumakis P, Sotiropoulos A, Giannakaki G, Razis N. Evaluation of hypertension control in Greek primary care units. The VANK study. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 297-8.
18. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohoou C, et al. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens* 2003; 21: 1483-9.
19. Psaltopoulou T, Orfanos P, Naska A, Lenas D, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26,913 adults in the Greek EPIC study. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 1345-52.
20. Sarafidis PA, Lazaridis A, Gousopoulos S, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in employees of factories of Northern Greece: the Naoussa study. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 623-9.
21. Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: the Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study. *Am J Hypertens* 2006; 19: 53-60.
22. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
23. Andreadis, EA. Hypertension: A Growing Threat. Chapter 1. In: Andreadis EA, Hypertension and Cardiovascular Disease. Switzerland: Springer International Publishing, 2016, https://doi.org/10.1007/978-3-319-39599-9_21.

24. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Schmittiel JA and Ho PM. The association between medication adherence and treatment intensification with blood pressure control in resistant hypertension. *Hypertens* 2012;60:303-309.
25. Chobanian AV. Shattuck Lecture. The hypertension paradox – more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med*. 2009;361:878-87.
26. Constant AF, Geladari EV, Geladari CV. The economic burden of hypertension. Chapter 21. In: Andreadis EA, Hypertension and Cardiovascular Disease. Switzerland: Springer International Publishing, 2016, https://doi.org/10.1007/978-3-319-39599-9_21.
27. Wang, TJ and Vasan RS. Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation*. 2005;112:1651-1662.
28. NICE Public Health Guidance 25. Prevention of Cardiovascular Disease.
29. Verdecchia P, Mazzotta G, Angeli F, Reboldi G. Above which blood pressure level does the risk of atrial fibrillation increase? *Hypertension*. 2012; 59:184–185. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.187260.
30. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996;347:1141-5.
31. Hajjar I, Goldstein FC, Martin GS, Quyyumi AA. Roles of Arterial Stiffness and Blood Pressure in Hypertension-Associated Cognitive Decline in Healthy Adults. *Hypertension*. 2016;67:171-5.
32. Mountokalakis TD. The importance of cardiovascular risk assessment. *Arterial Hypertension*. 2017;26:174-188.

33. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jimenez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O'Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JHY, Alger HM, Wong SS, Muntner P; on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association [published online ahead of print January 31, 2018]. *Circulation*. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558.
34. Korner PI. Essential hypertension and its causes: Neural and non-neural mechanisms. Oxford University Press, USA, ISBN 978-0-19-535740-0.
35. Rossi GP. The challenges of arterial hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2015;2:2.
36. Chrysant SG. Current status of aggressive blood pressure control. *World J Cardiol* 2011;3:65-71.
37. White PD. *Heart Disease*, 3rd ed., New York, MacMillan 1944.
38. Bishop T, Figueredo VM. Hypertensive therapy: attacking the renin-angiotensin system. *West J Med* 2001;2:119-124.
39. Bumgarner J. *The Health of the Presidents: The 41 United States Presidents through 1993 from a physician's point of view*. Jefferson, NC: McFarland & Company, Inc. 1994.
40. Deppish L. *The White House Physician: A history from Washington to George W. Bush*. Jefferson, NC: McFarland & Company, Inc. 2007.

41. Evans H. The hidden campaign: FDR's health and the 1944 Election. Armonk, NY: ME Sharpe. 2002.
42. Bruce Fye W. Caring for the heart: Mayo Clinic and the rise of specialization. Oxford University Press.
43. Freis ED. Reminiscences of the Veterans Administration trial of the treatment of hypertension. *Hypertension*. 1990;4:472-5.
44. Kannel WB, Wolf PA, Veter J, McNamara PM. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke. *JAMA*, 1970;214:301-10.
45. Kannel WB, Schwartz MJ, McNamara PM. Blood pressure and risk of coronary heart disease: the Framingham study. *Dis Chest* 1969;56:43-52.
46. Andreadis EA, Geladari V. Arterial Hypertension: What is the optimal goal of treatment? Chapter 13, pp 239-252. In: Papademetriou, Andreadis EA, Geladari V, Management of Hypertension, Current Practice and the Application of Landmark Trials. Switzerland: Springer International Publishing, 2019, https://doi.org/10.1007/978-3-319-92946-0_13.
47. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
48. Cifkova R. Arterial Hypertension and Cardiovascular Risk. Chapter 3, pp 57-74. In: Papademetriou, Andreadis EA, Geladari V, Management of Hypertension, Current Practice and the Application of Landmark Trials. Switzerland: Springer International Publishing, 2019, https://doi.org/10.1007/978-3-319-92946-0_3.

49. Vasan RS, Larson MG, Lelp EP, Evans JC, O'Donnel CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-7.
50. Collins R, Peto R, MavMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-39.
51. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
52. Practical Guidelines for Hypertension 2008. Hellenic Society for the Study of Hypertension. *Archives of Hellenic Medicine* 2008;25:271-285.
53. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
54. National High Blood Pressure Education Program. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-2446.
55. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension: Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17:151-183.

56. Padwal R, Campbell NRC, Schutte AE, Olsen MH, Delles C, Etyang A, Cruickshank JK, Stergiou G, Rakotz MK, Wozniak G, Jaffe MG, Benjamin I, Parati G, Sharman JE. Optimizing observer performance of clinic blood pressure measurement: a position statement from the Lancet Commission on Hypertension Group. *J Hypertens* 2019;37:1737-1745.
57. Joffres MR, Campbell NRC, Manns B, Tu K. Estimate of the benefits of a population-based reduction in dietary sodium additives on hypertension and its related healthcare costs in Canada. *Can J Cardiol* 2007;23:437-443.
58. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, Chen J, He J. Global disparities of hypertension prevalence and control: A systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 2016;134:441-50.
59. Roddis LH, Cooper GW. The effect of climate on blood pressure. *JAMA* 1926;87:2053.
60. Pickering TG, Gerin W, Schwartz JE, Spruill TM, Davidson KW. Franz Volhard Lecture: should doctors still measure blood pressure? The missing patients with masked hypertension. *J Hypertens* 2008;26:2259-2267.
61. Riva-Rocci S, Zanchetti A, Mancia G. A new sphygmomanometer. Sphygmomanometric technique. *J Hypertens* 1996;14:1-12.
62. Campbell NR, Myers MG, McKay DW. Is usual measurement of blood pressure meaningful? *Blood Press Monit* 1999;4:71-76.
63. McKay DW, Raju MK, Campbell NR. Assessment of blood pressure measuring techniques. *Med Edu* 1992;26:208-212.
64. Ray GM, Nawarskas JJ, Anderson JR. Blood pressure monitoring technique impacts hypertension treatment. *J Gen Intern Med* 2011;27:623-629.

65. O'Brien E, Stergiou GS. The pursuit of accurate blood pressure measurement: a 35-year travail. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017;19:746-752.
66. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Rodriguez-Artalejo F, Williams B. Relationship between clinic and ambulatory blood pressure measurements and mortality. *N Engl J Med* 2018;378:1509-1520.
67. Kallioinen N, Hill A, Horswill MS, Ward HE, Watson MO. Sources of inaccuracy in the measurement of adult patients' resting blood pressure in clinical settings. *J Hypertens* 2017;35:421-441.
68. Olsen MH, Angell SY, Asma S, Boutouyrie P, Burger D, Chirinos JA, Damasceno A, Delles C, Gimenez-Roqueplo AP, Hering D, Lopez-Jaramillo P, Martinez F, Perkovic V, Rietzschel ER, Schillaci G, Schutte AE, Scuteri A, Sharman JE, Wachtell K, Wang JG. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet* 2016;388:2665-2712.
69. Karatzas N. Hypertension; Progression of knowledge and ideas. *Arterial Hypertension* 2011;20:77-86.
70. Fragakis N, Lefkos N. Arterial Hypertension. Historical Retrospection. *Arterial Hypertension*. 2006;15:93-100.
71. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office. Recognizing the problem and proposing the solution. 2010;55:195-200.
72. Roguin A. Scipione Riva-Rocci and the men behind the mercury sphygmomanometer. *Int J Clin Pract*. 2006;60:73-9.
73. Perloff D, Grom C, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, Morgenstern BZ. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation* 1993;88:2460-2467.

74. Shahbabu B, Dasgupta A, Sarkar K, Sahoo SK. Which is more accurate in measuring the blood pressure? A digital or an aneroid sphygmomanometer. *J Clin Diagn Res* 2016;10:LC11-4.
75. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2007;147:783.
76. Beevers G, Lip GYH, O'Brien E. Blood pressure measurement. Part II – Conventional sphygmomanometry: technique of auscultatory blood pressure measurement.
77. Knight T, Leech F, Jones A, Walker L, Wickramasinghe R, Angris S, Rolfe P. Sphygmomanometers in use in general practice: an overlooked aspect of quality in patient care. *J Hum Hypertens.* 2001;15:681-684.
78. Bailey RH, Knaus VL, Bauer JH. Aneroid sphygmomanometers. An assessment of accuracy at a university hospital and clinics. *Arch Intern Med* 1991;151:1409-1412.
79. Stergiou GS, Karpettas N, Kollias A, Destounis A, Tzamouranis D. A perfect replacement for the mercury sphygmomanometer: the case of the hybrid blood pressure monitor. *J Hum Hypertens* 2012;26:220-227.
80. Choi S, Kim YM, Shin J, Lim YH, Choi SY, Choi BY, Oh KW, Lee HM, Woo KJ. Comparison of the accuracy and errors of blood pressure measured by 2 types of non-mercury sphygmomanometers in an epidemiological survey. 2018;97:e10851.
81. A'Court C, Stevens R, Sanders S, Ward A, McManus R, Heneghan C. Type and accuracy of sphygmomanometers in primary care: a cross-sectional observational study. *Br J Gen Pract.* 2011;61:e598-603.
82. Posey JA, Geddes LA. The meaning of the point of maximum oscillations in cuff pressure in the indirect measurement of blood pressure. *Cardiovasc Res Bul.* 1969;8:15-25.

83. Jilek J, Fukushima T. Oscillometric blood pressure measurement: the methodology, some observations, and suggestions. *Biomed Instrum Technol* 2005;39:237-41.
84. Efstratopoulos AD, Voyaki SM. Recent recommendations for blood pressure measurements. *Arterial Hypertension* 2007;16:165-172.
85. Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, Achimastos A, Andreadis E, Asmar R, Avolio A, Benetos A, Bilo G, Boubouchairopoulou N, Boutouyrie P, Castiglioni P, de la Sierra A, Dolan E, Head G, Imai Y, Kario K, Kollias A, Kotsis V, Manios E, McManus R, Mengden T, Mihailidou A, Myers M, Niiranen T, Ochoa JE, Ohkubo T, Omboni S, Padfield P, Palatini P, Papaioannou T, Protogerou A, Redon J, Verdecchia P, Wang J, Zanchetti A, Mancia G, O'Brien E. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure variability measurement. Current status and future directions – Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *Journal of Hypertension* 2016;34:1665-1677.
86. Myers MG, Stergiou GS. Should oscillometric blood pressure monitors be used in patients with atrial fibrillation? *J Clin Hypertens* 2015;7:565-6.
87. Wei FF, Zhang ZY, Thijs L, Yang WY, Jacobs L, Cauwenberghs N, Gu YM, Kuznetsova T, Allegaert K, Verhamme P, Li Y, Struijker-Boudier HAJ, Staessen JA. Conventional and ambulatory blood pressure as predictors of retinal arteriolar narrowing. *Hypertension* 2016;2:511-520.
88. Staessen JA, Fagard R, Thijs L. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999;282:539-546.

89. Myers MG. A short history of automated office blood pressure – 15 years to SPRINT. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18:721-724.
90. Myers MG, Valdivieso M, Kiss A. Use of automated office blood pressure measurement to reduce the white coat response. *Journal of hypertension.* 2009;27:280-286.
91. Andreadis EA, Agaliotis GD, Angelopoulos ET, Tsakanikas AP, Chaveles IA, Mousoulis GP. Automated office blood pressure and 24-h ambulatory measurements are equally associated with left ventricular mass index. *Am J Hypertens* 2011;24:661-666.
92. Andreadis EA, Agaliotis GD, Angelopoulos ET, Tsakanikas AP, Kolyvas GN, Mousoulis GP. Automated office blood pressure is associated with urine albumin excretion in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2012;25:969-973.
93. Campbell NRC, McKay DW, Conradson H, Lonn E, Title LM, Anderson T. Automated oscillometric blood pressure versus auscultatory blood pressure as a predictor of carotid intima-medial thickness in male fire-fighters. *J Hum Hypertens* 2007;21:588-90.
94. Andreadis EA, Papademetriou V, Geladari CV, Kolyvas GN, Angelopoulos ET, Aronis KN. Home, automated office, and conventional office blood pressure as predictors of cardiovascular risk. *J Am Soc Hypertens* 2017;3:165-170.
95. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, McBrien K, Butalia S, Zarnke KB, Nerenberg K, Harris KC, Nakhla M, Cloutier L, Gelfer M, Lamarre-Cliché M, Milot A, Bolli P, Trembaly G, McLean D, Tran KC, Tobe SW, Ruzicka M, Burns KD, Valle M, Prasad GVR, Gryn SE, Feldman RD, Selby P, Pipe A, Schiffrin EL, McFarlane PA, Oh P, Hegele RA, Khara M, Wilson TW, Penner SB, Burgess E, Sivapalan P, Herman RJ, Bacon SL, Rabkin SW, Gilbert RE, Campbell TS, Grover S, Honos G, Lindsay P, Hill MD, Coutts SB, Gubitza G, Campbell NRC, Moe GW, Howlett JG, Boulanger JM, Prebtani A, Kline G, Leiter LA, Jones C, Cote

- AM, Woo V, Kaczorowski J, Trudeau L, Tsuyuki RT, Hiremath S, Drouin D, Lavoie KL, Hamet P, Gregoire JC, Lewanczuk R, Dressek GK, Sharma M, Reid D, Lear SA, Moullec G, Gupta M, Magee LA, Logan AG, Dionne J, Fournier A, Benoit G, Feber J, Poirier L, Padwal RS, Rabi DM; Hypertension Canada. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention and Treatment of Hypertension in Adults. *Can J Cardiol* 2017;5:557-576.
96. Andreadis EA, Geladari ChV. Office blood pressure measurement in the post-SPRINT ERA: should we change the way of measurement or should we extend patient's stay at the office? *Arterial Hypertension* 2017;26:189-196.
97. Andreadis EA, Geladari CV, Angelopoulos ET, Papademetriou V. The clinical value of automated office blood pressure: What is the latest evidence on attended vs unattended automated readings in clinical practice? *J Clin Hypertens* 2019;2:156-158.
98. Parati G, Valentini M. Do we need out-of-office blood pressure in every patient? *Curr Opin Cardiol* 2007;22:321-328.
99. Parati G, Mendis S, Abegunde D, Asmar R, Mieke S, Murray A, Shengelia B, Steenvoorden G, Van Montfrans G, O'Brien E. World Health Organization Recommendations for blood pressure measuring devices for office/clinic use in low resource settings. *Blood Press Monit* 2005;10:3-10.
100. Stergiou GS, Baibas NM, Gantzaru AP, Skeva II, Kalkana CB, Roussias LG, Moutokalakis TD. Reproducibility of home, ambulatory, and clinic blood pressure: implications for the design of trials for the assessment of antihypertensive drug efficacy. *Am J Hypertens* 2002;15:101-104.

101. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering T, Redon J, Revera M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008; 26: 1505–1526.
102. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Kikuya M, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama. *Japan J Hypertens*. 1998;16: 971–975.
103. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47: 846–853.
104. Parati G, Omboni S, Bilo G. Why is out-of-office blood pressure measurement needed? Home blood pressure measurements will increasingly replace ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and management of hypertension. *Hypertension* 2009;54:181-187.
105. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Optimal definition of daytime and nighttime blood pressure. *Blood Press Monit* 1997;2:315-321.
106. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;259:225-228.

107. O'Brien E. First Thomas Pickering memorial lecture*: ambulatory blood pressure measurement is essential for the management of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14:836-847.
108. Geoffrey HA. 24-hour ambulatory blood pressure measurements. Chapter 4. In: Andreadis EA, Hypertension and Cardiovascular Disease. Switzerland: Springer International Publishing, 2016, https://doi.org/10.1007/978-3-319-39599-9_4.
109. Pantazis C, Kyriakidis GP. 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Arterial Hypertension* 2008;17:15-28.
110. Myers MG, Haynes RB, Rabkin SW. Canadian Hypertension Society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1999;12:1149-1157.
111. Pickering T. For an American Society of Hypertension Ad Hoc Panel. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1995;9:1-11.
112. Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med* 1999;131:564-572.
113. Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, Krakoff LR, Artinian NT, Goff D; American Heart Association; American Society of Hypertension; Preventive Cardiovascular Nurses Association. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: executive summary: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension* 2008;1:1-9.

114. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, Kaambwa B, Banting M, Bryan S, Little P, Williams B, Hobbs FD. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:163-172.
115. Imai Y, Otsuka K, Kawano Y, Shimada K, Hayashi H, Tochikubo O, Miyakawa M, Fukiyama K; Japanese Society of Hypertension. Japanese society of hypertension (JSH) guidelines for self-monitoring of blood pressure at home. *Hypertens Res* 2003;26:771-782.
116. Parati G, Ochoa JE. Home (self) monitoring of blood pressure. Chapter 2. In: White WB, Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics. Humana Press, 2016, 10.1007/978-3-319-22771-9.
117. Den Hond ED, Celis H, Fagard R, Keary L, Leeman M, O'Brien E, Vandenhoven G, Staessen JA. THOP investigators. Self-measured versus ambulatory blood pressure in the diagnosis of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:717-722.
118. Chrubasik-Hausmann S, Chrubasik C, Walz B, Schulte Monting J, Erne P. Comparisons of home and daytime ambulatory blood pressure measurements. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:94.
119. Ntineri A, Niiranen TJ, McManus RJ, Lindroos A, Jula A, Schwartz C, Kollias A, Andreadis EA, Stergiou GS. *J Hypertens* 2019;10:1975-1981.
120. Staessen JA, Li Y, Hara A, Asayama K, Dolan E, O'Brien E. Blood Pressure Measurement Anno 2016. *Am J Hypertens* 2017; 30: 453-463.
121. Dolan E, O'Brien E. How should ambulatory blood pressure measurement be used in general practice? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017; 19: 218-220.

122. Banegas JR, et al. Impact of ambulatory blood pressure monitoring on reclassification of hypertension prevalence and control in older people in Spain. *J Clin Hyperten* 2015; 17: 453-461.
123. O'Brien E. Ambulatory blood pressure monitoring: the "gold standard" for the diagnosis and management of hypertension in general practice. *Arterial Hypertension* 2018;1:10-14.
124. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:143-155.
125. Stergiou GS, Parati G. How to best assess blood pressure? The ongoing debate on the clinical value of blood pressure average and variability. *Hypertension* 2011;57:1041-2.
126. Mehlum MH, Liestol K, Kjeldsen SE, Julius S, Hua TA, Rothwell PM, Mancia G, Parati G, Weber MA, Berge E. Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with hypertension and different baseline risks. *Eur Heart J* 2018;24:2243-2251.
127. Umemoto S, Ogihara T, Matsuzaki M, Rakugi H, Ohashi Y, Saruta T and Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events (COPE) Trial Group. Effects of calcium channel blocker-based combinations on intra-individual blood pressure variability: post hoc analysis of the COPE trial. *Hypertens Res* 2016;1:46-53.
128. Boubouchairopoulou N, Ntineri A, Kollias A, Achimastos A, Stergiou GS. Blood pressure variability: Measurement methods, relationship with target-organ damage, prognostic value and effect of antihypertensive drug treatment. *Arterial Hypertension* 2015;24:9-18.
129. Wei F, Li Y, Zhang L, Xu TY, Ding FH, Wang JG, Staessen JA. Beat-to-beat, reading-to-reading, and day-to-day blood pressure variability in relation to organ damage in untreated Chinese. *Hypertension* 2014;63:790-6.

130. Dawson S, Manktelow B, Robinson T, Panerai RB, Potter JF. Which parameters of beat-to-beat blood pressure and variability best predict early outcome after acute ischemic stroke? *Stroke* 2000;31:463–8.
131. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variability's in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983;53:96–104.
132. Stergiou GS, Ntineri A, Kollias A, Ohkubo T, Imai Y, Parati G. Blood pressure variability assessed by home measurements: a systematic review. *Hypertens Res* 2014;37:565-72.
133. Oishi E, Ohara T, Sakata S, Fukuhara M, Hata J, Yoshida D, Shibata M, Ohtsubo T, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Day-to-day blood pressure variability and risk of dementia in a general japanese elderly population. The Hisayama Study. *Circulation* 2017;6:516-525.
134. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability:clinical relevance and application. *J Clin Hypertens* 2018;20:1133-1137.
135. Manios E, Michas F, Stamatelopoulos K, Barlas G, Koroboki E, Tsouma I, Vemmos K, Zakopoulos N. Short-term beat-to-beat but not ambulatory blood pressure variability is correlated to carotid intima-media thickness. *Blood Press Monit* 2014;19:288-93.
136. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G, Schillaci G, De Caterina R. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension* 2007;2:325-32.
137. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E, Ikonomidis I, Kotsis V, Spiliopoulou I, Vemmos K, Mavrikakis M, Mouloupoulos SD. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension* 2005;4:505-12.

138. Manios E, Tsagalis G, Tsivgoulis G, Barlas G, Koroboki E, Michas F, Alexaki E, Vemmos K, Zakopoulos N. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2009;11:2244-8.
139. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Spengos K, Manios E, Ikonomidis I, Toumanidis S, Dolianitis K, Vemmos K, Vassilopoulos D, Mouloupoulos SD. Impact of the time rate of blood pressure variation on left ventricular mass. *J Hypertens* 2006;10:2071-7.
140. Yokota K, Fuguda M, Matsui Y, Hoshide S, Shimada K, Kario K. Impact of visit-to-visit variability of blood pressure on deterioration of renal function in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2013;36:151-7.
141. Okada H, Fukui M, Tanaka M, Matsumoto S, Mineoka Y, Nakanishi N, Tomiyasu K, Nakano K, Hasegawa G, Nakamura N. Visit-to-visit variability in systolic blood pressure is a novel risk factor for the progression of coronary artery calcification. *Hypertens Res* 2013;11:996-9.
142. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, Ota M, Nagai K, Araki T, Satoh H, Ito S, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension* 2000;5:901-6.
143. Johansson JK, Niiranen TJ, Puuka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-Home Study. *Hypertension* 2012;2:212-8.
144. Yu JM, Kong QY, Schoenhagen P, Shen T, He YS, Wang JW, Zhao YP, Shi DN, Zhong BL. The prognostic value of long-term visit-to-visit blood pressure variability on stroke in real-world practice: a dynamic cohort study in a large representative sample of Chinese hypertensive population. *Int J Cardiol* 2014;3:995-1000.

145. Tai C, Sun Y, Dai N, Xu D, Chen W, Wang J, Protogerou A, van Sloten TT, Blacher J, Safar ME, Zhang Y, Xu Y. Prognostic significance of visit-to-visit systolic blood pressure variability: a meta-analysis of 77,299 patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;2:107-15.
146. Aalbers J. Reduced blood pressure variability in ASCOT-BPLA trial favours use of amlodipine/perindopril combination to reduce stroke risk. *Cardiovasc J Afr.* 2010;2:115.
147. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, Poulter NR, Sever PS, ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010;5:469-80.
148. Hornyak M, Cejnar M, Elam M, Matousek M, Wallin BG. Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man. *Brain* 1991;114:1281-1295.
149. Okada H, Iwase S, Mano T, Sugiyama Y, Watanabe T. Changes in muscle sympathetic nerve activity during sleep in human. *Neurology* 1991;41:1961-1966.
150. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med.* 1993;328:303-307.
151. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leewe P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2013; 31:1731–1768.

152. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti Z, Zhang Y; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014; 32:1359–1366.
153. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988;2:397.
154. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Sacchi N, Battistelli M, Guerrieri M, Comparato E, Porcellati C. Gender, day-night blood pressure changes and left ventricular mass in essential hypertension: dippers and peakers. *Am J Hypertens* 1995;8:193-196.
155. Kaplan's Clinical Hypertension, 9th edn (2005). Norman M Kaplan. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. ISBN 0-7817-6198-0; 528 pages.
156. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Satoh H, Hisamichi S. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 1997;11:1201-7.
157. Phillips RA, Sheinart KF, Godbold JH, Mahboob R, Tuhim S. The association of blunted nocturnal blood pressure dip and stroke in a multiethnic population. *Am J Hypertens* 2000;12:1250-5.
158. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001;38:852-857.

159. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. *Lancet* 2007;370:1219-29.
160. Komori T, Eguchi K, Saito T, Nishimura Y, Hoshide S, Kario K. Riser blood pressure pattern is associated with mild cognitive impairment in heart failure patients. *Am J Hypertens*. 2016; 29:194–201.
161. Palatini P, Reboldi G, Beilin LJ, Casiglia E, Eguchi K, Imai Y, Kario K, Ohkubo T, Pierdomenico SD, Schwartz JE, Wing L, Verdecchia P. Added predictive value of night-time blood pressure variability for cardiovascular events and mortality: the Ambulatory Blood Pressure-International Study. **Hypertension**. 2014; 64:487–493.
162. Kario K. Nocturnal Hypertension. *New Technology and Evidence*. 2018;71:997-1009.
163. Kario K, Ishikawa J, Pickering TG, Hoshide S, Eguchi K, Morinari M, Hoshide Y, Kuroda T, Shimada K. Morning hypertension: The strongest independent risk factor for stroke in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res* 2006;29:881-587.
164. Pickering TG. Morning Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9:224-228.
165. Giles T. Relevance of BP variation in the circadian onset of cardiovascular events. *J Hypertens* 2005;23 Suppl 1:S35-9.
166. Giles TD. Circadian rhythm of blood pressure and the relation to cardiovascular events. *J Hypertens* 2006;24 Suppl 2:S11-6.
167. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. 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.
168. Marfella R, Siniscalchi M, Nappo F, Galdiero P, Esposito K, Sasso FC, Cacciapuoti F, Di Filippo C, Rossi F, D'Amico M, Giugliano D. Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2005;3:308-18.
169. Kario K. Perfect 24-h management of hypertension: clinical relevance and perspectives. *J Hum Hypertens*. 2017;31:231-43.
170. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk. *Hypertension*. 2010;56:765-73.
171. Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Boggia J, Richart T, Metoki H, Ohkubo T, Torp-Pedersen C, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Staessen JA, For the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension* 2010;55:1040-8.
172. Mancia G, De Becker G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Shmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A; European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press* 2007;16:135-232.

173. Stergiou GS, Tzamouranis D, Protogerou A, Nasothimiou E, Kapralos C. Validation of the Microlife Watch BP Office professional device for office blood pressure measurement according to the International Protocol. Blood Press Monit 2008;13:299-303.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Παράρτημα Ι. Καρδιαγγειακά Συμβάματα

Έμφραγμα του μυοκαρδίου	Έχετε υποστεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου;
Στεφανιαία νόσος	Έχετε διαγνωστεί ποτέ με στεφανιαία νόσο; Έχετε υποβληθεί ποτέ σε αγγειοπλαστική στεφανιαίων αγγείων ή σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη;
Νοσηλεία για απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας	Έχετε νοσηλευτεί ποτέ για απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας;
Κολπική μαρμαρυγή	Έχετε διαγνωστεί ποτέ με κολπική μαρμαρυγή;

	<p>Έχετε ηλεκτροκαρδιογράφημα που πιστοποιεί κολπική;</p> <p>Έχετε λάβει ποτέ αντιπηκτικά ως θεραπεία για τη κολπική σας μαρμαρυγή;</p>
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	Έχετε υποστεί ποτέ ισχαιμικό ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο;
Περιφερική αρτηριακή νόσος	Έχετε πόνο στις γάμπες κατά τη βάρδιση που να σας αναγκάζει να σταματήσετε το περπάτημα;

Παράρτημα II. Πιστοποίηση θανάτων.

<p>1.Θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου</p> <p><input type="checkbox"/> Ποστοποιημένο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου τις προηγούμενες 28 ημέρες και</p> <p><input type="checkbox"/> Κανένα αποδεικτικό στοιχείο θανάτου μη στεφανιαίας αιτιολογίας</p>
<p>2.Θανατηφόρα στεφανιαία καρδιακή νόσος</p> <p><input type="checkbox"/> Ιστορικό στεφανιαίας καρδιακής νόσος και/ή πόνος καρδιακής αιτιολογίας 72 ώρες πριν επισυμβεί ο θάνατος και</p> <p><input type="checkbox"/>Κανένα αποδεικτικό στοιχείο θανάτου μη στεφανιαίας αιτιολογίας</p>
<p>3.Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο</p>

Θάνατος που συμβαίνει μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

4. Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

Θάνατος που επισυμβαίνει μία ώρα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και συνηγορητικά αρρυθμίας

* Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος μέσα σε μία ώρα από την έναρξη των συμπτωμάτων καρδιακής αιτιολογίας και απώλεια της συνείδησης με καμμία θανατηφόρο μη αθηροσκληρωτική αιτία.

5. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Θάνατος λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας που πιστοποιείται από την κλινική εικόνα, τα ακτινολογικά ευρήματα, ή από τη νεκροψία χωρίς κλινικά ευρήματα οξέος ισχαιμικού συμβάματος (συμπεριλαμβανομένου της καρδιογενούς καταπληξίας)

6. Μη καρδιακός θάνατος

Περιλαμβάνει κακοήθειες, ατυχήματα, ή θάνατο από υποκείμενα συστηματικά νοσήματα