

Ambulatoryjny pomiar ciśnienia a rokowanie sercowo-naczyniowe w zależności od postrzeganych zaburzeń snu

Ewa Zimer-Satora

Opracowano na podstawie:

Verdecchia P., Angeli F., Borgioni C. i wsp. *Ambulatory blood pressure and cardiovascular outcome in relation to perceived sleep deprivation. Hypertension 2007; 49: 777–783.*

Cel badania

Niewielki nocny spadek ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) uważa się za czynnik ryzyka powikłań narządowych oraz wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. W dalszym ciągu pozostaje niejasne w jakim stopniu bodźce wywoływane przez powtarzalne napełnianie mankietu ciśnieniowego podczas 24-godzinowego monitorowania ciśnienia (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) wpływają na jakość snu i na ile odzwierciedlają rzeczywiste nocne pomiary. Wyniki dotychczasowych analiz są sprzeczne — część badaczy wskazuje na brak istotnych zaburzeń snu, które nie znajdują odzwierciedlenia w postaci istotnie wyższych wartości ciśnienia w nocy, inni charakteryzują się zwiększoną liczbą nocnych przebudzeń w trakcie nocnego monitorowania ciśnienia.

Celem prezentowanego badania, przeprowadzonego przez Verdecchię i wsp., była ocena postrzeganych przez pacjentów zaburzeń snu i ich potencjalny wpływ na prognostyczne znaczenie wartości nocnego BP w dużej grupie początkowo nieleczonych pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.

Materiał i metody

Spośród 3254 pacjentów zarejestrowanych we włoskim rejestrze PIUMA, w okresie od czerwca

1986 roku do czerwca 2004 roku, do analizy zaklasyfikowano 2934 pacjentów z pierwotnym, nieleczonym nadciśnieniem tętniczym. Schorzenie to rozpoznawano, jeżeli wartości ciśnienia tętniczego, mierzonego w gabinecie lekarskim, przynajmniej podczas 3 wizyt wynosiły 140 mm Hg lub więcej dla ciśnienia skurczowego i/lub 90 mm Hg lub więcej dla ciśnienia rozkurczowego. Ciśnienie mierzono manometrem rtęciowym, po co najmniej 10-minutowym odpoczynku.

Kryteriami wykluczenia były: wtórne nadciśnienie, wcześniejsza choroba sercowo-naczyniowa (w tym m.in. migotanie przedsionków, przebyty zawał serca, bloki przewodnictwa, zespół Wolffa Parkinsona White'a [WPW]), stany zagrażające życiu, praca zmianowa.

ABPM. U wszystkich osób wykonano ABPM za pomocą oscylometrycznych rejestratorów SpaceLab: SpaceLab 90 207 założono u 1849 badanych, SpaceLab 90 202 u 772, a SpaceLab 5200 — u 313 osób. Pomiarów dokonywano co 15 minut w ciągu całej doby. Podział na okres dzienny i nocny ustalono arbitralnie (dzień: 10.00–20.00, noc: 24.00–6.00) z wykluczeniem określonych przedziałów czasowych rano i wieczorem.

Pacjentów zakwalifikowano jako *non-dippers*, jeżeli stosunek średnich wartości ciśnienia: noc/dzień był wyższy lub równy 10% (stosunek ciśnienia: noc/dzień $\geq 0,9$).

Pod koniec 24-godzinnego monitorowania ciśnienia badani wypełniali kwestionariusz, w którym zwrócono szczególną uwagę na jakość snu podczas rejestracji ciśnienia w godzinach nocnych. W kwestionariuszu pytano o godzinę udania się na nocny odpoczynek, godzinę porannego wstania, czas trwania snu oraz jakość snu w czasie trwania badania w porównaniu ze zwyczajowym dniem, w którym nie poddawano ich badaniu. Pacjentów podzielono na 4 grupy pod względem nasilenia występowania zaburzeń snu podczas monitorowania ciśnienia w nocy:

- grupa A: brak różnicy — sen jak zazwyczaj;
- grupa B: do 2 godzin snu mniej niż zazwyczaj;
- grupa C: 2–4 godzin snu mniej niż zazwyczaj;
- grupa D: powyżej 4 godzin snu mniej niż zazwyczaj.

Okres obserwacji. Pacjenci pozostawali pod opieką lekarzy rodzinnych, współpracujących z jednostką koordynującą badaniem. Wyniki badania ABPM udostępniono lekarzom rodzinnym i to oni podejmowali dalsze decyzje w zakresie terapii hipotensyjnej. Leczenie hipotensyjne obejmowało zalecenia modyfikacji stylu życia i interwencję farmakologiczną (diuretyki tiazydowe, leki β -adrenolityczne, ACE-I, blokery receptora AT_1 , antagoniści wapnia oraz leki blokujące receptory α_1 , w mono- lub politerapii).

Punktami końcowymi były: całkowita liczba incydentów sercowo-naczyniowych oraz całkowita śmiertelność. Do incydentów sercowo-naczyniowych zaliczano: zaostrzenie choroby niedokrwiennej serca (zawał serca, ból w klatce piersiowej ze zmianami w EKG), udar mózgu, przemijające niedokrwienie mózgu (TIA, *transient ischaemic attack*), objawową niedrożność aortalno-biodrową zweryfikowaną angiograficznie, zastoinową niewydolność serca wymagającą hospitalizacji, inne zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz niewydolność nerek wymagająca dializoterapii.

Analiza statystyczna. U pacjentów, u których w okresie obserwacji wystąpiło kilka zdarzeń o charakterze punktów końcowych, o klasyfikacji decydował rodzaj pierwszego incydentu. Analizę przeprowadzono przy użyciu jednoczynnikowej analizy wariancji dla zmiennych mierzalnych (jako test *post hoc* zastosowano test Tukeya) i testu χ^2 dla zmiennych kategoriycznych. Krzywe przeżycia wyliczono metodą Kaplana-Meiera. Wpływ czynników prognostycznych na przeżycie oceniano za pomocą modelu regresji Coxa. W analizie statystycznej wzięto pod uwagę: wiek, płeć, obecność cukrzycy, stężenie cholesterolu, palenie tytoniu, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), obecność przerostu lewej komory serca w EKG, rodzaj terapii hipotensyjnej, model aparatu ABPM, gabinetowe skurczowe i rozkurczowe BP, skurczowe i rozkurczowe nocne i dzienne BP.

Wyniki

Średnia wieku osób biorących udział w badaniu wynosiła 50,9 roku, a 45,8% badanych stanowiły kobiety. Średnia wartość BMI wynosiła $26,8 \pm 4 \text{ kg/m}^2$, natomiast wyjściowe wartości BP w gabinecie wynosiły $157/97 \text{ mm Hg} \pm 19/10 \text{ mm Hg}$. W ABPM średnie dzienne BP wynosiły $143/93 \pm 14/10 \text{ mm Hg}$, a średnie nocne — $125/76 \pm 17/11 \text{ mm Hg}$. Chorzy na cukrzycę stanowili 8,5%, a palący tytoń — 23,6%.

Rozkład badanych do grup w zależności od jakości snu kształtował się następująco: w grupie A było 1715 osób (58,7%), w grupie B — 810 osób (27,7%), w grupie C — 283 osoby (9,7%), a w grupie D — 116 osób (4,0%). Od 10 osób nie uzyskano informacji na ten temat.

Dzienne wartości pomiarów ciśnienia w ABPM, obserwowane w poszczególnych grupach, nie różniły się pod względem statystycznym. Istotne różnice odnotowano natomiast w stosunku do wartości ciśnienia w nocy — najniższe ciśnienie charakteryzowało grupę A (przebieg snu jak zazwyczaj), a najwyższe — grupę D (największe skrócenie snu). Średnie ciśnienie nocne dla poszczególnych grup (A–D) wynosiło odpowiednio: $124/75$, $126/76$, $128/77$ i $129/79 \text{ mm Hg}$ (znamiennosc trendu: $p < 0,01$).

Częstość *non-dippers* w badanej populacji wynosiła 33,2%. W analizie w badanych podgrupach wykazano istotne nasilenie się tego zjawiska: 30,0%, 34,9%, 42,4% i 45,7% ($\chi^2 = 28,0$; $p < 0,0001$). Wyższe wartości zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego nocnego BP stwierdzono w grupie D w porównaniu z grupami A i B. Pozostałe porównania okazały się nieznamiennie statystycznie.

Rozpowszechnienie zaburzeń snu wśród pacjentów, u których skrócenie czasu snu wynosiło 2 godziny lub więcej niż zazwyczaj (grupa C + D) w zależności od typu aparatu monitorującego było następujące: u 12,9% pacjentów noszących rejestrator SpaceLab 90207; 13,5% badanych noszących SpaceLab 90202 i 18,3% z aparatem SpaceLab 5200 ($\chi^2 = 6,61$; $p = 0,037$). Stosunek ciśnienia skurczowego nocnego do dziennego dla osób noszących odpowiednie aparaty wynosił: $0,87 \pm 0,07 \text{ mm Hg}$; $0,87 \pm 0,08 \text{ mm Hg}$ i $0,88 \pm 0,09 \text{ mm Hg}$ ($p < 0,01$ dla trendu).

Punkty końcowe

Częstość występowania punktów końcowych przeanalizowano w dwóch podgrupach: wśród osób, u których sen był niezaburzony lub był krótszy do 2 godzin niż zazwyczaj (grupy A + B) i wśród osób z dużymi zaburzeniami snu — w zakresie 2 godzin lub więcej niż zazwyczaj (grupy C + D).

Tabela I. Zestawienie wyników dla oceny prognostycznej zaburzeń snu podczas monitorowania ciśnienia w nocy
Table I. Juxtaposition of results for estimation for sleep disorders prognosis during night pressure monitoring

	< 2 h zaburzonego snu Grupy A + B	≥ 2 h zaburzonego snu Grupy C + D
Liczba incydentów CV (n)	300	56
Liczba wszystkich zgonów (n)	157	27
Incydenty CV (na 100 pacjento-lat)		
<i>dippers</i>	1,25 (95% CI: 1,06–1,47)	1,88 (95% CI: 1,26–2,56)
<i>non-dippers</i>	2,77 (95% CI: 2,35–3,25) p < 0,05	2,01 (95% CI: 1,25–2,96) (p = 0,59)
Całkowita śmiertelność (na 100 pacjento-lat)		
<i>dippers</i>	0,57 (95% CI: 0,43–0,70)	0,70 (95% CI: 0,88–1,17)
<i>non-dippers</i>	1,47 (95% CI: 1,19–1,81) p < 0,05	1,20 (95% CI: 0,67–1,83) (p = 0,19)
Ryzyko incydentów CV, jeśli SBP w nocy ↑ o 1 SD (o 17 mm Hg)	Wzrost ryzyka o 34% (95% CI: 9–763%, p = 0,003) p = 0,05*	Ryzyko względne: 1,14 (95% CI: 0,67–1,95) p = 0,61*
Ryzyko zgonu, jeśli SBP w nocy ↑ o 1 SD (17 mm Hg)	Wzrost ryzyka o 40% (95% CI: 23–60, p = 0,0001) p < 0,05*	Ryzyko względne = 1,16 (95% CI: 0,66–2,05) p = 0,58*

*p < 0,05 — po wystandaryzowaniu do wieku, płci, cukrzycy, palenia tytoniu, stosunku: całkowitego cholesterolu do cholesterolu frakcji HDL; CV (*cardiovascular disease*) — incydenty sercowo-naczyniowe; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; SBP (*systolic blood pressure*) — ciśnienie skurczowe; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

Wyniki uzyskane z przeprowadzonych analiz przedstawiono w tabeli I. Częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych (CV, *cardiovascular diseases*) oraz zgonów ze wszystkich przyczyn była większa w grupie z mniej nasilonymi zaburzeniami snu.

Częstość występowania incydentów CV i zgonów (w przeliczeniu na 100 pacjento-lat) była istotnie wyższa wśród pacjentów *non-dippers*, ale tylko w porównaniu z grupą badanych bez znaczących zaburzeń snu (grupy A + B).

W analizach wieloczynnikowych przeprowadzonych w obu grupach badanych wykazano, że u osób z mniej nasilonymi zaburzeniami snu (maks. do 2 h niż zazwyczaj), każde zwiększenie nocnego ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) o 17 mm Hg (1 SD) powodowało zwiększenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych o 34% (p = 0,003), a ryzyka całkowitej śmiertelności o 40% (p = 0,0001) — także po uwzględnieniu istotnych czynników zakłócających, takich jak: wiek, płeć, cukrzyca, palenie tytoniu i stosunek całkowitego cholesterolu do cholesterolu frakcji HDL (dla wszystkich p < 0,05). Podobnej zależności nie odnotowano wśród osób z bardziej nasilonymi zaburzeniami snu (≥ 2 h zaburzonego snu, grupy C + D).

W analizie dotyczącej zarówno całkowitej liczby incydentów CV, jak i całkowitej liczby zgonów, przeprowadzonej w całej badanej populacji, po wystandaryzowaniu do istotnych czynników zakłócających (wiek, płeć, cukrzyca, palenie tytoniu, stosunek cał-

kowitego cholesterolu do cholesterolu frakcji HDL, nocny spadek ciśnienia skurczowego) nie stwierdzono istotnej interakcji między kategorią zaburzeń snu a skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem w godzinach nocnych.

Nie zaobserwowano także związku między typem rejestratora do ABPM a wynikami analiz.

Wnioski

W prezentowanym badaniu wykazano, że ciśnienie tętnicze w godzinach nocnych, mimo wyższych wartości w tym okresie u osób z nieleczonym nadciśnieniem, traci swoje znaczenie rokownicze w niewielkiej podgrupie tych pacjentów (13,7%), którzy doświadczyli skrócenia snu powyżej 2 godzin w trakcie nocnej rejestracji ciśnienia. Wyniki te uzyskano w bardzo dużej populacji pacjentów, obserwowanej przez średnio 7 lat. W tym czasie odnotowano 356 incydentów sercowo-naczyniowych i 184 zgonów.

Równocześnie, w podsumowaniu, autorzy pracy zwrócili uwagę, że grupa z większymi zaburzeniami snu była mniejsza niż inne, a wyniki uzyskane w analizie wieloczynnikowej były statystycznie nieistotne. Z tego względu obecne badanie może mieć relatywnie mniejsze znaczenie w ostatecznym udowodnieniu niekorzystnego znaczenia prognostycznego profilu *non-dippers* wśród pacjentów ze znacznym upośledzeniem snu.