

Znaczenie prognostyczne porannego nagłego skoku oraz nocnych spadków ciśnienia tętniczego w udarze mózgu

Katarzyna Krzanowska

Opracowano na podstawie:

Metoki H., Ohkubo T., Kikuya M. i wsp. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline the Ohasama Study. *Hypertension* 2006; 47: 149–154.

Wprowadzenie

Celem trwającej wiele lat obserwacji populacji miasta Ohasama była ocena ryzyka wystąpienia incydentu udaru mózgu u pacjentów z porannymi skokami i nocnymi spadkami ciśnienia tętniczego. Poranny skok ciśnienia tętniczego jest definiowany jako nagły, nieoczekiwany wzrost ciśnienia występujący zaraz po przebudzeniu w godzinach rannych i uważa się go za czynnik ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Mimo wielu badań poruszających problem zależności między dobowymi wahaniami ciśnienia tętniczego a ryzykiem udaru mózgu ich wyniki nie są jednoznaczne. Wielkość porannego skoku ciśnienia określana jako różnica między wartością ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*), zmierzonego w godzinach porannych, a najniższym SBP zmierzonym w nocy wykazywała istotny związek z ryzykiem udaru, lecz jeśli poranny skok ciśnienia określano jako różnicę SBP z godzin rannych i bezpośrednio poprzedzających obudzenie, to takiej zależności nie stwierdzono. Innym ważnym wskaźnikiem z dobowego profilu ciśnienia jest nocny spadek SBP, w przypadku którego w wielu badaniach, w tym również w badaniu *Ohasama*, wykazano ścisły związek z ryzykiem wystąpienia udaru. W badaniu *Ohasama* mniejszy spadek nocnych wartości ciśnienia tętniczego wiązał się z wyższym ryzykiem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Przeciwnie w badaniach Kario i wsp. — znaczne nocne spadki ciśnienia tętniczego były czynnikiem ryzyka udaru mózgu. W związku z istnieniem kontrowersji dotyczących roli nocnego spadku i porannego skoku ciśnienia, autorzy podjęli się określenia związku między tymi zjawiskami a ryzykiem

udaru mózgu z uwzględnieniem podtypów udaru w obserwacji prospektywnej.

Metodyka (statystyka, kryteria włączenia)

Spośród 1542 osób, które włączono do badania, 80 wykluczono z powodu przebytego udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwiennego oraz 32 — z powodu braku porannych wartości ciśnienia w ABPM. Ostatecznie analizą objęto 1430 mieszkańców Ohasama powyżej 40. roku życia.

U wszystkich pacjentów wykonano 24-godzinną rejestrację ciśnienia co 30 minut, stosując oscylometryczny rejestrator ABPM-630 (Nippon Colin). Na podstawie dzienniczków aktywności dziennej analizowano następujące okresy z 24 godzin: 8 godzin aktywności dziennej, 4 godziny nocne i 2-godzinny okres przed oraz po przebudzeniu. Poranny skok ciśnienia (odpowiednio skurczowego i rozkurczowego) definiowano jako różnicę między średnią z 2 godzin po przebudzeniu i z 2 godzin poprzedzających przebudzenie. Nocny spadek ciśnienia określano w procentach jako:

$$(\text{SBP w dzień} - \text{SBP w nocy}) \times 100 / \text{SBP w dzień}$$

Analiza nocnego spadku ciśnienia pozwoliła na zakwalifikowanie badanych do czterech grup:

1. z nocnymi spadkami skurczowego ciśnienia tętniczego $\geq 20\%$ w stosunku do dziennego poziomu (ED, *extreme dipper*);
2. ze spadkami w granicach 10–19% (D, *dipper*);
3. 0–9% (ND, *nondipper*);

4. poniżej 0%, czyli ze wzrostem SBP w nocy (ID, *inverted dipper*).

Punkty końcowe, którymi były udary, przemijające napady niedokrwienne i zgony, obserwowano na podstawie rejestru udarów prowadzonego w Ohasama, listów wysyłanych do uczestników badania oraz Narodowego Systemu Ubezpieczeń Zdrowotnych. Podtypy udaru klasyfikowano na podstawie obrazu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego.

Związek między porannym skokiem i nocnymi obniżkami SBP a ryzykiem wystąpienia udaru mózgu obliczano przy użyciu odpowiedniego modelu Coxa (uwzględniając współistniejące czynniki ryzyka). W analizie statystycznej wzięto pod uwagę: wiek, płeć, nałóg tytoniowy (aktualny, jak również w przeszłości), przyjmowanie leków przeciwnadciśnieniowych, dodatni wywiad w kierunku cukrzycy, chorób układu sercowo-naczyniowego oraz hipercholesterolemię.

Wyniki

Analizą objęto 1430 osób (64% kobiet; śr. wiek: 61,1 roku), wyjściowe wartości ciśnienia tętniczego wynosiły: w 24-godzinnym ABPM — 122,9/71,9 mm Hg; w ciągu dnia — 128,5/75,9 mm Hg; w nocy — 111,9/63,8 mm Hg. Średni nocny spadek ciśnienia wyniósł 12,8/15,7%, a poranny skok ciśnienia — 13,9/9,9 mm Hg. Wielkość porannej zwyżki ciśnienia korelowała dodatnio z wielkością nocnego spadku ciśnienia.

W okresie 10,4 roku obserwacji 262 osoby zmarły, a 30 wyprowadziło się poza region objęty badaniem. W tym czasie zanotowano 128 przypadków pierwszego udaru mózgu (w tym 86 zawałów mózgu, 27 krwotoków mózgowych, 10 podpajęczynówkowych, 4 przemijające napady niedokrwienne i 1 niesklasyfikowany). Średni czas obserwacji wyniósł 10,4 roku.

Nie obserwowano istotnego związku między ryzykiem wystąpienia udaru mózgu u pacjentów z porannym skokiem ciśnienia tętniczego, natomiast wysoki stopień ryzyka dla krwotoków wewnątrzmożgowych obserwowano u osób z amplitudą porannego skoku ciśnienia powyżej 25 mm Hg w porównaniu z grupą osób z wahaniami porannego skoku ciśnienia rzędu 3–11 mm Hg. Leczenie przeciwnadciśnieniowe nie wpłynęło na powyższe interakcje ($p = 0,9$). Wykazano również brak istotnego związku między wzrostem ryzyka zawału mózgu a porannymi wahaniami ciśnienia tętniczego. Dodatkowo przeprowadzono analizę zależności między porannym skokiem ciśnienia według definicji zaproponowanej przez Kario i wsp. (różnica między porannym SBP a najniższym SBP podczas snu), wykazując podobną zależność dla ryzyka udaru krwotocznego.

W prezentowanym badaniu wykazano również istnienie zależności podwyższonego ryzyka wystąpienia udaru mózgu od wielkości nocnych spadków ciśnienia wyrażonych w procentach, z uwzględnieniem wcześniej wspomnianego podziału (ED, D, ND, ID). Obserwowano, że ED była grupą najwyższego ryzyka wystąpienia krwotoku wewnątrzmożgowego w porównaniu z pacjentami, u których nocne spadki wynosiły poniżej 20% (pozostałe trzy grupy). Natomiast grupy, w których nocne spadki wynosiły poniżej 10% (ND, ID), charakteryzowały się zwiększonym ryzykiem wystąpienia zawału mózgu od grup z nocnymi obniżkami ciśnienia tętniczego powyżej 10% (ED, D). Leczenie przeciwnadciśnieniowe nie wpłynęło na powyższe interakcje ($p = 0,7$).

Dyskusja

W prezentowanym badaniu wykazano, że istnieje zależność między całodobowym cyklem zmienności ciśnienia tętniczego (*extreme dipper*, *dipper*, *non-dipper*, *inverted dipper*), włączając poranny skok ciśnienia, a ryzykiem chorób mózgowo-naczyniowych i układu sercowo-naczyniowego. Wykazano, że osoby z dużymi wahaniami ciśnienia w schemacie całodobowej zmienności ciśnienia (z dużym porannym skokiem ciśnienia) zalicza się do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia udaru krwotocznego, lecz bez wpływu na częstość zawału mózgu. Staessen i wsp. donoszą, że wzrost porannego skoku ciśnienia o 1 mm Hg na godzinę wiąże się z 8-procentowym zmniejszeniem wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych; natomiast Gosse i wsp. ocenili zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych na 3,3%. W badaniu Syst-Eur Staessen i wsp. sugerowali, że osoby ND i ID w całodobowym rozkładzie zmienności ciśnienia wykazują gorsze rokowanie w porównaniu z osobami ED (ED — duża amplituda i ostre nachylenia ramienia krzywej porannego skoku ciśnienia, podczas gdy ND i ID — mała amplituda i łagodne lub ujemne spadki krzywej porannego skoku ciśnienia).

Kario i wsp. w swoim badaniu dowiedli, że nie ma znaczących różnic w typach udaru mózgu u osób z obecnym porannym skokiem ciśnienia lub bez niego. Różnice w wynikach prezentowanego badania i w pracy Kario i wsp. mogą wynikać z odmienności badanej populacji: w prezentowanej pracy średnia wieku badanych wynosiła 61 lat, średnie 24-godzinne skurczowe i rozkurczowe ciśnienie wyniosło 123/72 mm Hg, a wskaźnik wystąpienia udaru — 8,9% w ciągu 10,4 roku obserwacji. W badaniu Kario i wsp. udział wzięły osoby starsze, średnie ciśnienie tętnicze wy-

niosło 139/78 mm Hg, a wskaźnik wystąpienia udaru — 8,5% w ciągu 3,4 roku badania. W prezentowanym badaniu ponad 30% badanych przyjmowało regularnie leki przeciwnadciśnieniowe bez konieczności ich okresowego odstawienia, natomiast w doniesieniu Kario i wsp. pacjenci byli proszeni o nieprzyjmowanie leków z 2-tygodniowym wyprzedzeniem przed ambulatoryjnym pomiarem ciśnienia tętniczego.

Autorzy pracy sugerują, że hamowanie porannego skoku ciśnienia tętniczego lekami hipotensyjnymi może zmniejszać ryzyko wewnątrzmoźgowego krwawienia, a obniżenie ciśnienia w nocy w grupach ND i ID może redukować ryzyko wystąpienia zawału mózgu. Wyniki wielu badań klinicznych potwierdzają tezę, że stosowanie leków obniżających ciśnienie tętnicze pozwala kontrolować poranne wartości ciśnienia. Jednak w badaniu *Controlled ONset Verapamil INvestigation of Cardiovascular End* (CONVINCE) nie wykazano korzyści obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego w leczeniu werapamillem, gdzie celem było obniżenie porannego skoku ciśnienia.

Wnioski

W prezentowanym badaniu dowiedziono, że wszyscy pacjenci z porannym skokiem ciśnienia i nadmiernym spadkiem ciśnienia w nocy (> 20%) stanowią grupę podwyższonego ryzyka udaru każdego typu. Występowanie wysokich wartości SBP w nocy, a także wcześniej rano (dotyczy ND i ID) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zawału mózgu, natomiast znaczny skok porannego ciśnienia koreluje z krwotokiem mózgowym prawdopodobnie poprzez zmiany hemodynamiczne.

Streszczenie

Istnieje wiele sprzeczności, czy całodobowy cykl wahań wartości ciśnienia tętniczego, włączając nagły poranny skok i nocne spadki ciśnienia, jest czynnikiem prognostycznym w wystąpieniu udaru mózgu. W badaniu obserwowano ryzyko wystąpienia udaru mózgu w grupie 1430 osób powyżej 40. roku życia w Ohasama (Japonia); średni czas obserwacji wynosił 10,4 roku. Zależność między ryzykiem wystąpienia udaru mózgu a rodzajem 24-godzinnej zmienności ciśnienia tętniczego analizowano, uwzględniając możliwy wpływ innych czynników w modelu Coxa. Nie znaleziono istotnego związku zwiększonego ryzyka wystąpienia udaru mózgu (bez podziału na typ udaru)

z nocnymi spadkami ciśnienia tętniczego, jak również zależności całkowitego ryzyka udaru mózgu i porannych skoków ciśnienia. Równocześnie ryzyko zawału mózgu było istotnie większe u pacjentów z nocnymi spadkami ciśnienia poniżej 10% w porównaniu z pacjentami, u których nocne spadki ciśnienia były większe lub równe 10% ($p = 0,04$). Poranny skok ciśnienia nie wpływał na częstość zawałów mózgu, lecz jeśli przekraczał 25 mm Hg, to znamienne zwiększał ryzyko krwotoku śródmózgowego. Również ryzyko wystąpienia krwotoku wewnątrzmoźgowego obserwowano znacznie częściej u pacjentów ze znamienymi nocnymi spadkami ciśnienia tętniczego powyżej 20% w stosunku do dziennego poziomu niż u osób ze spadkami ciśnienia w granicach 10–19% w stosunku do dziennego poziomu ($p = 0,02$). Zmniejszenie nocnego spadku ciśnienia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zawału mózgu, podczas gdy nasilone poranne skoki i nocne spadki ciśnienia (odpowiednie do dużych dziennych zwwyżek ciśnienia) są skojarzone z ryzykiem wystąpienia krwotoku mózgowego.

Piśmiennictwo

1. Kario K., Pickering T.G., Umeda Y. i wsp. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107: 1401–1406.
2. Staessen JA., Thijs L., Fagard R. i wsp. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Systolic hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA* 1999; 282: 539–546.
3. Gosse p., Lasserre R., Minifiè C. i wsp. Blood pressure surge on rising. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1113–1118.
4. DeQuattro V., Lee DD., Allen J. i wsp. Labetalol blunts morning pressor surge in systolic hypertension. *Hypertension* 1998; 11: 1198–1201.
5. Shimada K., Kwamoto A., Matsubayashi K. i wsp. Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. *Hypertension* 1990; 16: 692–699.
6. Verdecchia P., Porcellati C., Schillaci G. i wsp. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognostic in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793–801.
7. Kario K., Pickering T.G., Matsuo T. i wsp. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38: 852–857.
8. Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J. i wsp. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J. Hypertens.* 2002; 20: 2183–2189.

Adres do korespondencji: lek. med. Katarzyna Krzanowska
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Wydział Lekarski, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
tel.: (012) 424–88–00
e-mail: kkrzanowska@op.pl

Komentarz do badania *Ohasama*

Tomasz Grodzicki

Dobowa zmienność ciśnienia tętniczego podlega wielu wpływom i, choć najniższe wartości obserwuje się w godzinach nocnych, a najwyższe we wczesnoporannych, wydaje się, że zależy to w znacznej mierze od stopnia aktywności życiowej, a nie od pory dnia. Badania prowadzone u osób pracujących na nocną zmianę wskazują na odwrócenie rytmu dobowego, a dane dotyczące pacjentów pozostających w łóżku całą dobę wskazują na zanikanie różnic między wartościami ciśnienia między dniem i nocą.

Wyniki prowadzonych dotychczas badań sugerowały istnienie zależności między profilem dobowym ciśnienia a powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Równocześnie sugerowanie liniowej zależności między porannym skokiem ciśnienia a ryzykiem udaru krwotocznego (tak jak wykazali to autorzy cytowanej pracy) lub między nadmiernym spadkiem ciśnienia w nocy a ryzykiem udaru niedokrwiennego (jak wykazywali Kario i wsp.) lub krwotocznego (Metoki i wsp.) wydaje się zbyt dużym uproszczeniem. Przeprowadzona przez Metokiego i wsp. analiza wieloczynnikowa uwzględniająca jednoczesny wpływ nadmiernego skoku ciśnienia rano i zbyt głębokiego spadku ciśnienia w nocy wykazała, że żaden z tych czynników (jeśli są analizowane równocześnie) nie był niezależnym predyktorem udaru krwotocznego. Autorzy wskazują, że być może jest to wynikiem ścisłego związku tych dwóch parametrów — im bardziej spada ciśnienie w nocy, tym większy musi być jego poranny wzrost. W opinii autora niniejszego ko-

mentarza nadmierne wahania ciśnienia należy traktować jako wskaźnik dysfunkcji mechanizmów prowadzących do jego stabilizacji — baroreceptorów, hormonów i peptydów działających wazodylatacyjnie i wazokonstrykcyjnie oraz ich receptorów. Jednocześnie nie można zapominać o roli innych czynników, takich jak jakość snu i obecność chorób współistniejących (np. depresja). Z punktu widzenia statystyki dużych liczb problem powtarzalności badania być może nie odgrywa większej roli, ale jeśli na podstawie jednego pomiaru ABPM mamy wnioskować, który z chorych dozna udaru mózgu w ciągu najbliższych 10 lat, to z punktu widzenia codziennej praktyki istnieją ogromne wątpliwości co do słuszności takiego postępowania.

Konkluzja, że stwierdzenie nadmiernego spadku ciśnieniu lub jego porannego skoku decyduje o zakwalifikowaniu pacjenta do grupy wysokiego ryzyka udaru wydaje się zbyt dużym uproszczeniem, na co również zwracają uwagę autorzy prezentowanej pracy. Moim zdaniem udar mózgu jest zjawiskiem zbyt złożonym, aby można go było rozpatrywać jedynie w aspekcie hemodynamicznym. Dlatego też dalsze badania muszą uwzględniać ocenę stanu naczyń (również wewnątrzmoźgowych), układu krzepnięcia i fibrynolizy, a być może — również metabolizm komórek mózgu. Zatem wydaje się, że doniesienie z *Ohasama Study* należy traktować jedynie jako przyczynek do dalszej dyskusji na temat roli dobowego profilu ciśnienia tętniczego w zagrożeniu powikłaniami mózgowymi w przebiegu nadciśnienia.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Tomasz Grodzicki
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Wydział Lekarski, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków
tel.: (012) 424-88-00, faks: (012) 424-88-53
e-mail: tomekg@su.krakow.pl