

Związek długoterminowej zmienności ciśnienia tętniczego z upośledzeniem funkcji poznawczych

Visit-to-visit blood pressure variability is associated with cognitive impairment

Jerzy Głuszek¹, Teresa Maria Kosicka²

¹Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa w Kaliszu

²Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w im. Karola Marcinkowskiego Poznaniu

STRESZCZENIE

Stosunkowo niedawno wykazano, że długotrwałe nadciśnienie tętnicze może prowadzić do progresywnego upośledzenia zdolności poznawczych kończących się otępieniem chorego. Ostatnio zwrócono uwagę, że również zwiększona długoterminowa zmienność ciśnienia tętniczego jest związana z upośledzeniem zdolności poznawczych. Wykazano, że długoterminowa zmienność ciśnienia tętniczego oceniana na podstawie pomiarów ciśnienia wykonywanych raz w miesiącu lub raz na kilka miesięcy w czasie wizyt lekarskich (*visit-to-visit blood pressure variability*) jest powtarzalna i większa u osób z nadciśnieniem i jego powikłaniami, u chorych na cukrzycę i z niewydolnością nerek. Zwiększona zmienność ciśnienia oceniana wielkością odchylenia standardowego, współczynnikiem wariacji lub „rzeczywistą średnią zmienności” towarzyszy także, a według niektórych badań wyprzedza, rozwój otępienia u osób w podeszłym wieku. Najwięcej prac dotyczy roli zmienności ciśnienia tętniczego w patogenezie otępienia pochodzenia naczyniowego. Pojedyncze prace wskazują także na związek zwiększonej zmienności ciśnienia tętniczego z chorobą Alzheimera. Wykazano także, że zmienność ciśnienia tętniczego koreluje z remodelin-

giem naczyń mózgowych, atrofią mózgu oraz odkładaniem amyloidu w centralnym układzie nerwowym niezależnie od wartości średnich ciśnienia i innych czynników zakłócających.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (5), 356–362

Słowa kluczowe: zmienność ciśnienia tętniczego, udar, upośledzenie zdolności umysłowych

ABSTRACT

Relatively recently demonstrated that long term hypertension can lead to progressive cognitive impairment and dementia. Recently pointed out that increased long-term blood pressure variability is associated with cognitive impairment. It has been shown that long-term variability of blood pressure (*visit-to-visit blood pressure variability*) is reproducible and higher in patients with hypertension and its cardiovascular complication and also in patients with diabetes and renal failure. Increased blood pressure variability determined by the standard deviation, coefficient of variation and average real variability is associated with dementia and according to some research this blood pressure variability may precedes the cognitive impairment in the elderly. Most of the work discussed

Adres do korespondencji:
dr n. med. Teresa Maria Kosicka
Klinika Hipertensjologii, Angiologii
i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
e-mail: tkosicka@poczta.fm

the role of blood pressure variability in the pathogenesis of vascular dementia. Several studies also indicate a relationship of increased blood pressure variability with Alzheimer's disease. It was also shown that blood pressure variability correlated with remodeling cerebral arteries, brain atrophy and amyloid deposition

in the central nervous system independent of main pressure and other disturbing factors.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (5), 356–362

Key words: blood pressure variability, stroke, cognitive impairment

Upośledzenie funkcji poznawczych jest obecnie coraz częściej rozpoznawane, co prawdopodobnie wiąże się ze starzeniem się populacji w krajach rozwiniętych. Łagodne upośledzenie funkcji poznawczych zwykle pozwalające jeszcze na samodzielną pracę zarobkową często stanowi wstęp do postępującego uszkodzenia centralnego układu nerwowego, które ostatecznie kończy się głębokim otępieniem i śmiercią chorego. Wśród czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu otępienia wymienia się między innymi podszły wiek, niski poziom wykształcenia, monotonną pracę, cukrzycę, podwyższone stężenie homocysteiny w surowicy krwi oraz obecność schorzeń sercowo-naczyniowych. Wśród tych ostatnich coraz większą uwagę przywiązuje się do nadciśnienia tętniczego. Pierwotnie uważano, że zmiany otępienne w przebiegu patologii naczyniowych są spowodowane przede wszystkim przebytymi udarami mózgu. Obecnie jednak wiadomo, że etiopatogeneza upośledzenia czynności poznawczych u chorych z nadciśnieniem tętniczym jest znacznie szersza. W wieloletnich prospektywnych badaniach Kilandera i wsp. [1] oraz Skooga i wsp. [2] jednoznacznie wykazano, że długoletnie, źle leczone nadciśnienie tętnicze jest istotnym i ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zmian otępiennych. Nadciśnienie tętnicze sprzyja

wystąpieniu udarów mózgowych, które często kończą się głęboką demencją chorego, lecz nadciśnienie może także sprzyjać rozwojowi upośledzenia zdolności poznawczych u pacjentów, którzy nigdy nie doświadczyli jawnego klinicznie udaru mózgu.

Obecnie istnieje wiele badań potwierdzających niekorzystny wpływ nadciśnienia tętniczego na rozwój zmian otępiennych. W metaanalizie Beauchet i wsp. [3] wykazali, że w przebiegu długoletniego nadciśnienia tętniczego dochodzi do zmniejszenia objętości mózgu, a zwłaszcza płatów czołowych, skroniowych i hipokampu. Z kolei w metaanalizie Sharpa i wsp. [4], obejmującej 6 randomizowanych prospektywnych badań klinicznych, stwierdzono, że nadciśnienie tętnicze istotnie statystycznie zwiększa o 59% ryzyko demencji pochodzenia naczyniowego. Ostatnio pojawiły się prace wskazujące na zależność między wahaniami ciśnienia tętniczego występującymi przez dłuższy czas a skłonnością do rozwoju upośledzenia zdolności poznawczych. Już w 2000 roku Hata i wsp. [5] zwrócili uwagę, że zwiększona zmienność ciśnienia jest istotnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu u starszych osób. W kolejnych pracach wykazano, że duża zmienność ciśnienia, zwłaszcza ciśnienia skurczowego, prowadzi do remodelingu naczyń mózgowych

i niemego klinicznie uszkodzenia tych naczyń prowadzącego następnie do rozwoju otępienia [6].

Ciśnienie tętnicze zarówno u osoby zdrowej, jak i z nadciśnieniem tętniczym nie jest wartością stałą, lecz zmienia się w bardzo krótkich (minutowych) przedziałach czasowych (*beat-to-beat blood pressure variability*), ulega charakterystycznym zmianom w ciągu doby (zwykle jest znacznie niższe w godzinach nocnych), wreszcie jest różne w dłuższych przedziałach czasowych (tygodnie, miesiące). Ta ostatnia zmienność ciśnienia jest ostatnio intensywnie badana, a liczba prac poświęcona temu zagadnieniu szybko rośnie. W piśmiennictwie anglosaskim określana jest mianem zmienności ciśnienia tętniczego od wizyty do wizyty (*visit-to-visit variability*). Początkowo badano zmienność ciśnienia na podstawie pomiarów ciśnienia tętniczego wykonywanego w czasie poszczególnych wizyt lekarskich, następnie zwrócono uwagę na zmienność ciśnienia tętniczego w domowych pomiarach ciśnienia wykonywanych przez chorych. Początkowo uważano zmienność ciśnienia „od wizyty do wizyty” za artefakt, później okazało się, że jest ona w dużej mierze powtarzalna. Pierwsi Munter i wsp. [7] obserwowali 772 chorych z nadciśnieniem tętniczym przez prawie 3 lata i u każdego z nich wykonali kilkanaście pomiarów

ciśnienia tętniczego. Dla każdej z tych osób obliczyli odchylenia standardowe kilku pierwszych pomiarów skurczowego ciśnienia tętniczego, a następnie wykonali identyczne obliczenia dla kolejnych pomiarów skurczowego ciśnienia i wykazali istnienie istotnej statystycznie korelacji między odchyleniami standardowymi w obu seriach pomiarów. Pacjenci zakwalifikowani do grupy 20% badanych z najwyższym odchyleniem standardowym w pierwszych pomiarach ciśnienia mieli duże prawdopodobieństwo ponownego ich zakwalifikowania do tej grupy na podstawie kolejnych badań ciśnienia tętniczego. Podobne wyniki cytowani autorzy uzyskali, stosując inne miary rozproszenia niż odchylenie standardowe. Dane te wskazują, że zmienność ciśnienia tętniczego jest powtarzalna i nie stanowi wartości przypadkowej. Ocena zmienności ciśnienia w dużej mierze zależy od sposobu jej obliczania. Najczęściej stosuje się odchylenie standardowe średnich wartości ciśnienia, ostatnio jednak jako bardziej dokładne używane jest odchylenie standardowe niezależne od tej średniej oraz wskaźnik określany jako „rzeczywista średnia zmienność” (*average real variability*). Niestety w poszczególnych publikacjach stosuje się różne wskaźniki zmienności, co bardzo utrudnia porównanie wyników tych prac. Dotychczas nie opracowano konsensusu, które wskaźniki są najdokładniejsze i powinny być zalecane. Niemniej wykazano, że zmienność ciśnienia tętniczego „od wizyty do wizyty” jest uwarunkowana w znacznej mierze genetycznie, jest istotnie większa u kobiet niż u mężczyzn oraz u osób starszych niż u osób młodych [8, 9]. Zgodnie z przewidywaniami wskazano, że

zmienność ciśnienia jest większa u osób z nadciśnieniem tętniczym niż u osób zdrowych [10]. Nieco później stwierdzono, że pacjenci z niedokrwieniem lub niewydolnością serca, po udarze mózgu, a także chorzy na cukrzycę i z niewydolnością nerek charakteryzują się istotnie większą długoterminową zmiennością ciśnienia niż osoby zdrowe w porównywalnym wieku [10]. Zwiększona zmienność ciśnienia tętniczego koreluje z wielkością zwapnień w naczyniach wieńcowych, w badaniu Rothwella i wsp. [11] jest związana z 4-krotnie zwiększonym ryzykiem zawału serca, a w badaniu przeprowadzonym w Szkocji wśród 14 522 chorych [12] także wykazano jej związek ze wzrostem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i z śmiertelnością całkowitą.

Już w 2000 roku Hata i wsp. [13] opublikowali wyniki retrospektywnej analizy dotyczącej zależności między długoterminową zmiennością ciśnienia tętniczego a zwiększonym ryzykiem udaru mózgu. Do tego badania zakwalifikowano chorych w wieku 60 lat i starszych z nadciśnieniem tętniczym i przebyłym udarem mózgu. Grupę kontrolną stanowili pacjenci z nadciśnieniem tętniczym w tym samym wieku i płci bez udaru. Zwiększona zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego mierzona za pomocą wskaźnika wariancji była związana z większą częstością wystąpienia udarów mózgu. Shimbo i wsp. [14] analizowali zmienność ciśnienia tętniczego u 58 228 kobiet uczestniczących w badaniu *Women's Health Initiative*. Wartości ciśnienia tętniczego były mierzone co roku średnio przez 5,4 roku. W tym czasie u badanych kobiet wystąpiło 997 udarów mózgu. Zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego (mierzona

odchyleniem standardowym) była istotnie wyższa (po uwzględnieniu czynników zakłócających) u osób z udarem mózgu. Zależność tę obserwowano szczególnie wyraźnie u kobiet z niskim ciśnieniem tętniczym (< 120 mm Hg).

W 2010 roku Rothwell i wsp. [11] także zaobserwowali u dużej grupy osób związek między zwiększoną zmiennością ciśnienia tętniczego między kolejnymi wizytami lekarskimi a następowymi udarami mózgu. Przeanalizowali ponownie wyniki dużego badania *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA) obejmujące chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz dodatkowo kohortę chorych z przebyłym przejściowym niedokrwieniem mózgu. W tej grupie pacjentów z badania ASCOT-BPLA leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego duża zmienność ciśnienia skurczowego okazała się istotnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu lub niedokrwienia serca (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 3,25; $p < 0,0001$). Cytowani autorzy zaobserwowali również, że badane zależności są większe dla zmienności ciśnienia mierzonego w tradycyjny sposób, lecz także istotne dla pomiarów w ramach 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), zwłaszcza u osób młodszych i z niższymi wartościami średnimi ciśnienia tętniczego. Na tej podstawie cytowani autorzy wysunęli wniosek, że duża długoterminowa zmienność ciśnienia może być czynnikiem zwiększonego ryzyka wystąpienia udaru mózgu. W kolejnych badaniach potwierdzono ten wniosek, wykazując częstsze występowanie udarów, zawałów serca i niewydolności serca

u osób z dużą zmiennością ciśnienia. Tak więc na przykład Takao i wsp. [15] obserwowali grupę 629 chorych na cukrzycę typu 2, których po raz pierwszy hospitalizowano w latach 1995–1996 i wówczas nie stwierdzano u nich żadnych objawów schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Do 2012 roku u 66 tych pacjentów wystąpił zawał serca lub udar mózgu. Zwiększona zmienność ciśnienia tętniczego w okresie poprzedzającym te zdarzenia okazała się istotnym predyktorem powikłań sercowo-naczyniowych [15]. Podobne wyniki uzyskali Vishram i wsp. [16] analizujący dane wielośrodkowego badania LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*). Ocenili oni odchylenie standardowe oraz zakres zmienności pomiarów ciśnienia tętniczego dokonanych w 6., 12., 18. i 24. miesiącu badania chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca uczestniczących w badaniu LIFE. W modelu regresji wielokrotnej wykazano, że zarówno zmienność skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w kolejnych 24 miesiącach badania jest czynnikiem ryzyka udaru mózgu oraz złożonego punktu końcowego, na który składa się wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem oraz udaru mózgu.

Nie wszyscy autorzy wykazywali korelację między zmiennością ciśnienia a ryzykiem udarów mózgu. Manca i wsp. [17] nie stwierdzali zależności między zwiększoną zmiennością ciśnienia tętniczego a częstością powikłań sercowo-naczyniowych. W tym ostatnim badaniu wyjściowe średnie ryzyko wszystkich powikłań sercowo-naczyniowych było u analizowanych chorych niskie i być może

z tego względu nie obserwowano poszukiwanej zależności między zmiennością ciśnienia a powikłaniami. W metaanalizie zaś obejmującej 77 299 chorych obserwowanych przez ponad 6 lat każdy wzrost odchylenia standardowego skurczowego ciśnienia tętniczego istotnie statystycznie zwiększał o 20% ryzyko udaru mózgu [18]. Z kolei w metaanalizie Diaza i wsp. [19] wzrost odchylenia standardowego o 5 mm Hg zwiększał ryzyko udaru mózgu o 17%.

Ostatnio wysunięto hipotezę, że nie tylko wysokie nadciśnienie tętnicze, lecz także duża zmienność ciśnienia tętniczego między kolejnymi pomiarami ciśnienia są istotnymi czynnikami zwiększonego ryzyka upośledzenia zdolności poznawczych, a później rozwoju zaawansowanego otępienia u chorych, którzy nie przeżyli jawnego klinicznie udaru mózgu.

Badacze japońscy przez rok obserwowali 201 chorych w wieku $79 \pm 6,4$ roku obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [20]. Co miesiąc oznaczano u nich wartości ciśnienia tętniczego i na ich podstawie obliczono odchylenie standardowe i współczynnik wariacji zmienności ciśnienia tętniczego. Analiza wyników wykazała znamiennej statystycznie ujemną korelację między stopniem zmienności ciśnienia a wynikiem testu *mini-mental state examination*. Ten związek był niezależny od średnich wartości ciśnienia tętniczego i innych czynników zakłócających.

W dużym międzynarodowym badaniu obejmującym ponad 5400 pacjentów w średnim wieku 75 lat, obciążonych wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, w ciągu ponad 3 lat co 3 miesiące mierzono ciśnienie tętnicze, a następnie

obliczano zmienność ciśnienia tętniczego za pomocą odchylenia standardowego [21]. Wysoka zmienność ciśnienia wiązała się z upośledzoną uwagą, spowolnieniem oraz upośledzeniem pamięci natychmiastowej i opóźnionej. U 553 osób z tej grupy wykonano rezonans magnetyczny centralnego układu nerwowego. Duża zmienność skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego była znamiennej związana z mniejszą objętością hipokampu i obecnością zawałów części korowej mózgu. Wysoka zmienność ciśnienia rozkurczowego korelowała także z występowaniem wybroczyn w tkance mózgowej. W badaniu trzech miast obejmującym 6596 uczestników u 474 osób w ciągu 8 lat rozwinęły się objawy otępienia. W badaniu tym nie znaleziono żadnej zależności między wysokością ciśnienia tętniczego a stopniem upośledzenia umysłowego, natomiast wzrost odchylenia standardowego ciśnienia istotnie korelował z wielkością upośledzenia funkcji poznawczych. Wśród 10% osób z największą zmiennością ciśnienia tętniczego objawy otępienia pojawiły się o 77% częściej niż wśród 10% osób z najniższą zmiennością ciśnienia [21]. Duża zmienność ciśnienia tętniczego sprzyja rozwojowi demencji nie tylko u osób w podeszłym wieku. W badaniu CARDIA (*Coronary Risk Development in Young Adults*) wykazano, że zagrożenie takie istnieje także u znacznie młodszych badanych [22]. Do tego badania zrekrutowano osoby w wieku 18–30 lat i obserwowano je przez kolejne 25 lat, oceniając w tym czasie 8-krotnie wartości ciśnienia tętniczego. Po zakończeniu tej obserwacji u 2326 osób przeprowadzono testy sprawności funkcji poznawczych (*Digit Symbol Substitution* oraz *Rey*

Auditory Verbal Learning). U osób z wysoką zmiennością skurczowego i rozkurczowego ciśnienia mierzoną rzeczywistą średnią zmienności (*average real variability*) oraz u osób z wysokim odchyleniem standardowym ciśnienia rozkurczowego wykazano istotnie niższe wartości tych testów. Długotrwała wysoka zmienność ciśnienia tętniczego u młodych osób związana jest więc z pogorszeniem szybkości psychomotorycznej i pamięci u osób w średnim wieku. Interesujące są również wyniki badania zmienności ciśnienia tętniczego na występowanie upośledzenia zdolności poznawczych w badaniu *Ongoing Telisartan Alone in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease* [23]. Badania te objęły 24 593 chorych, u których określono zmienność ciśnienia za pomocą współczynnika wariancji na podstawie pomiarów ciśnienia tętniczego w czasie 10 kolejnych wizyt lekarskich. U badanych pacjentów notowano również częstość akcji serca oraz przeprowadzano test *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Po wykluczeniu czynników zakłócających jedynie zmienność ciśnienia tętniczego i szybkość akcji serca okazały się istotnymi predyktorami pojawienia się upośledzenia czynności poznawczych.

W kolejnym badaniu Matsmoto i wsp. [24] prowadzili obserwacje 485 osób w wieku średnio 63 lat, którzy okresowo mierzyli swoje ciśnienie tętnicze i zapisywali te pomiary przez średnio 7,8 roku. Wyjściowo u żadnej badanej osoby nie stwierdzano objawów upośledzenia zdolności poznawczych, a w ciągu tej obserwacji pojawiły się one u 46 chorych (< 24 pkt. w MMSE). W dal-

szej analizie ujawniono, że średnie wartości ciśnienia tętniczego nie miały wpływu na rozwój demencji, natomiast duża zmienność ciśnienia tętniczego (mierzona odchyleniem standardowym) była istotnie związana z pojawieniem się upośledzenia zdolności poznawczych. Wzrost o jedno odchylenie standardowe zmienności skurczowej ciśnienia zwiększał prawdopodobieństwo rozwoju otępienia o 51% [24].

Ukazało się również kilka prac, które dokumentują związek dużej zmienności ciśnienia tętniczego z otępieniem wywołanym chorobą Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*). Zwiększona zmienność ciśnienia tętniczego w badaniu Epsteina i wsp. [25] wpłynęła na pojawienie się upośledzenia zdolności poznawczych typowych dla AD. Autorzy ci prowadzili wielośrodkowe badanie obejmujące 626 osób przez 36 miesięcy. Zwiększona zmienność ciśnienia skurczowego obserwowana w tym okresie była związana z nieprawidłowymi wynikami trzech testów stosowanych w diagnostyce AD.

Lattanzi i wsp. [26] porównali zmienność skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego ocenianego przez 6 miesięcy u 70 chorych z AD i 140 zdrowych osób w tym samym wieku i o tej samej płci. Zmienność ciśnienia mierzona wielkością odchylenia standardowego i współczynnikiem wariancji była statystycznie istotnie wyższa u chorych z AD niż u osób zdrowych. Spektakularne są wyniki badania dotyczące 240 chorych z AD obserwowanych przez Lattanzi i wsp. [27] w ciągu 12 miesięcy. W początkowych miesiącach badania oceniono stopień zmienności ciśnienia tętniczego i wielkość upośledzenia umysłowego. Po 12 miesiącach obserwacji okazało się, że wy-

soka zmienność ciśnienia tętniczego na początku badania była związana z szybszym postępem upośledzenia zdolności poznawczych badanych chorych. Tak więc zmienność ciśnienia tętniczego jest czynnikiem ryzyka wystąpienia otępienia.

Mechanizm prowadzący do upośledzenia zdolności poznawczych wywołany zwiększoną zmiennością ciśnienia tętniczego jest bardzo słabo poznany. Oprócz zwiększonej częstości jawnych klinicznie udarów mózgu, które mogą prowadzić do upośledzenia zdolności poznawczych, należy wziąć pod uwagę przyspieszone zmiany miażdżycowe w tętnicach szyjnych i mózgowych. Zakopoulos i wsp. [28] wykazali istotną korelację między zmiennością ciśnienia tętniczego a grubością kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej niezależną od średnich wartości ciśnienia i innych czynników zakłócających. Badania wykonane rezonansem magnetycznym centralnego układu nerwowego u 686 chorych z nadciśnieniem tętniczym w badaniu *Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project* ujawniły największe zmiany w istocie białej mózgu u tych chorych, którzy charakteryzowali się zwiększoną zmiennością ciśnienia tętniczego mierzoną wielkością odchylenia standardowego [29]. W tym badaniu w latach 1965–1974 zrekrutowano uczestników do 3-krotnego pomiaru ciśnienia tętniczego. Po 20–30 latach (w latach 1994–1996) u 575 osób z tego badania wykonano rezonans magnetyczny centralnego układu nerwowego. Po uwzględnieniu wieku badanych, stężenia apolipoproteiny E4, średniego ciśnienia tętniczego zmiany istoty białej i atrofia mózgu były 2-krotnie większe u 20% chorych z największą zmiennością

ciśnienia tętniczego niż u 20% osób z najmniejszą zmiennością ciśnienia. W cytowanej już pracy Liu i wsp. [6] duża zmienność ciśnienia tętniczego korelowała z mikrowylewami do centralnego układu nerwowego.

Upośledzenie zdolności poznawczych może być wywołane także zwiększoną sztywnością naczyń krwionośnych. Związek między sztywnością naczyń a upośledzeniem zdolności poznawczych wykazało wielu autorów, a ich wyniki podsumowali Scuteri i Wang [30]. Z kolei na zależność między zwiększoną sztywnością naczyń a dużą długoterminową zmiennością ciśnienia tętniczego wskazali Simbo i wsp. [31]. Podczas badań rozszerzalności aorty metodą rezonansu magnetycznego oraz elastyczności małych tętnic u 2640 osób wykazali istotną zależność między sztywnością naczyń a wielkością zmienności ciśnienia tętniczego. Zależność ta pozostawała statystycznie znamienna mimo uwzględnienia średniego ciśnienia tętniczego, rodzaju terapii hipotensyjnej i czynników demograficznych. Nagai i wsp. [32]

oceniali grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej, sztywność tętnicy szyjnej oraz przeprowadzili test MMSE u 201 osób w podeszłym wieku i z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W badaniu tym wykazano, że zarówno pogrubienie kompleksu błony wewnętrznej i środkowej, jak i sztywność naczyń są związane ze zwiększoną zmiennością ciśnienia tętniczego i razem synergistycznie wpływają na upośledzenie funkcji poznawczych, istotnie zmniejszając liczbę punktów w badaniu MMSE. Hughes i wsp. [33] badali sztywność naczyń krwionośnych i odkładanie się złogów amyloidu beta peptydu w centralnym układzie nerwowym u 91 osób w podeszłym wieku bez objawów upośledzenia zdolności poznawczych. Pozytonowa tomografia emisyjna ujawniła złogi amyloidu u 44 badanych osób. Wzrost o jedno odchylenie standardowe szybkości fali tętna był związany z 2-krotnie większą liczbą złogów amyloidu. Wcześniejsze badania ujawniły, że pojawienie się złogów amyloidu w centralnym układzie nerwowym

poprzedza wystąpienie upośledzenia zdolności poznawczych [34].

Dokonane obserwacje wskazują, że duża zmienność ciśnienia tętniczego w wyniku remodelingu naczyń mózgowych, uszkodzenia istoty białej mózgu, niemych ognisk niedokrwienia przyczynia się do postępującego upośledzenia funkcji poznawczych. Należy zwrócić uwagę, że wpływ dużej długoterminowej zmienności ciśnienia tętniczego jest synergistyczny z wysokim średnim ciśnieniem tętniczym, przyspieszając zmiany mózgowie. W niektórych badaniach natomiast duża zmienność ciśnienia okazała się bardziej istotnym czynnikiem prowadzącym do upośledzenia zdolności umysłowych niż samo nadciśnienie tętnicze. Konieczne są dalsze badania, które dokładniej wyjaśnią znaczenie kliniczne niebezpieczeństwa związanego z długoterminową zmiennością ciśnienia tętniczego. Już teraz jednak przez zapobieganie nieregularnemu stosowaniu leków przez chorego, które powodujące duże wahania ciśnienia, można zmniejszać ryzyko wystąpienia otępienia u chorych w podeszłym wieku.

PIŚMIENNICTWO

- Kilander L., Nyman H., Boberg M., Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up study of 999 men. *Hypertension* 1998; 31: 780–786.
- Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141–1145.
- Beauchet O., Celle S., Roche F. Blood pressure levels and brain volume reduction: a systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.* 2013; 31: 1502–1516.
- Sharp S., Aarsland D., Day S., Sonnesyn H. Hypertension is a potential risk factor for vascular dementia: systematic review. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2011; 26: 661–669.
- Hata Y., Kimura Y., Muratani H. i wsp. Office blood pressure variability as a predictor of brain infarction in elderly hypertensive patients. *Hypertens. Res.* 2000; 23: 553–560.
- Liu W., Liu R., Sun W. Different impacts of blood pressure variability on the progression of cerebral microbleeds and white matter lesions. *Stroke* 2012; 43: 2916–2922.
- Munter P., Joyce C., Levitan E.B. i wsp. Reproducibility of visit-to-visit variability of blood pressure measured as part of routine clinical care. *J. Hypertens.* 2011; 29: 2332–2338.
- Yadav S. Genome-wide analysis of blood pressure variability and ischemic stroke. *Stroke* 2013; 44: 2703–2709.
- Mancia G., Facchetti R., Parati G., i wsp. Visit-to-visit blood pressure variability, carotid atherosclerosis and cardiovascular events in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Circulation* 2012; 126: 569–578.
- Hussein W.F., Chang T.I. Visit to visit variability of systolic blood pressure and cardiovascular disease. *Cirr. Hypertens. Rep.* 2015; 17: 14.
- Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. i wsp. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.
- Hastie C.E., Jeemon P., Coleman H. i wsp. Long-term and ultra-long-term blood pressure variability during follow-up and mortality in 13522 patients with hypertension. *Hypertension* 2011; 62: 698–705.
- Hata Y., Kimura Y., Muratani H. i wsp. Office blood pressure variability as a predictor of brain infarction in elderly hypertensive patients. *Hypertens. Res.* 2000; 23: 553–560.
- Shimbo D., Newman J.D., Aragaki A.K. Association between annual visit-to-visit blood pressure variability and stroke in postmenopausal women: data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2012; 60: 625–630.
- Takao T., Kimura K., Suka M. i wsp. Relationships between the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes patients and both visit-to-visit variability and time-to-effect differences in blood pressure. *J. Diabetes Complications* 2015; 29: 699–706.
- Vishram J.K.K., Dahlof B., Devereux B. i wsp. Blood pressure variability predicts

- cardiovascular events independently of traditional cardiovascular risk factors and target organ damage: a LIFE substudy. *J. Hypertens.* 2015; 33: 2422–2430.
17. Mancia G., Facchetti R., Parati G., Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability, carotid atherosclerosis and cardiovascular events in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Circulation* 2012; 126: 569–578.
 18. Tai C., Sun Y., Dai N. i wsp. Prognostic significance of visit-to-visit systolic blood pressure variability: a meta-analysis of 77 299 patients. *J. Clin. Hypertens. Greenwich* 2015; 17: 107–115.
 19. Diaz K.M., Veerabhadrapa P., Kashem M.A. i wsp. Visit-to-visit and 24-h blood pressure variability: association with endothelial and smooth muscle function in African Americans. *J. Hum. Hypertens.* 2013; 27: 671–677.
 20. Nagi M., Hoshide S., Nishikawa M., Masahisa S., Kario K. Visit-to-visit blood pressure variability in the elderly: association with cognitive impairment and carotid artery remodeling. *Atherosclerosis* 2014; 233: 19–26.
 21. Sabayan B., Wijsman L.W., Foster-Dingley J.C. i wsp. Association of Visit-to-visit variability in blood pressure with cognitive function in old age: prospective cohort study. *BMJ* 2013; 347: f4600.
 22. Yano Y., Ning H., Allen N. Long-term blood pressure variability throughout young adulthood and cognitive function in midlife: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) STUDY. *Hypertension* 2014; 64: 983–988.
 23. Bohm M., Schumacher H., Leong D. i wsp. Systolic blood pressure variation and mean heart rate is associated with cognitive dysfunction in patients with high cardiovascular risk. *Hypertension* 2015; 65: 651–661.
 24. Matsumoto A., Satoh M., Ohkubo T. i wsp. Day-to-day variability in home blood pressure is associated with cognitive decline: the Ohasama study. *Hypertension* 2014; 63: 1333–1338.
 25. Epstein N.U., Lane K.A., Farlow M.R. i wsp. Cognitive dysfunction and greater Visit-to-visit systolic blood pressure variability. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2013; 61: 2168–2173.
 26. Lattanzi S., Vitocchi G., Falsetti L. i wsp. Visit-to-visit blood pressure variability in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2014; 28: 347–351.
 27. Lattanzi S., Luzzi K.A., Provinciali L., Silvestrini M. Blood pressure variability predicts cognitive decline in Alzheimer's disease patients. *Neurobiol. Aging* 2014; 35: 2282–2287.
 28. Zakopoulos N.A., Tsigoulis G., Barlas G. i wsp. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension* 2005; 45: 505–512.
 29. Havlik R.J., Foley D.J., Sayer B. i wsp. Variability in midlife systolic blood pressure is related to late-life brain white matter lesions: the Honolulu-Asia Aging study. *Stroke* 2002; 33: 26–30.
 30. Scuteri A., Wang H. Pulse wave velocity as a marker of cognitive impairment in the elderly. *J. Alzheimer's Dis.* 2014; 42 (supl. 4): S401–410.
 31. Simbo D., Shea S., McClelland R.L. i wsp. Association of aortic distensibility and arterial elasticity with long-term Visit-to-visit blood pressure variability: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am. J. Hypertens.* 2013; 26: 896–902.
 32. Nagai M., Hoshide S., Ishikawa J., Shimada K., Kario K. Visit-to-visit blood pressure variations: a new independent determinants for cognitive function in the elderly at high risk of cardiovascular disease. *J. Hypertens.* 2012; 30: 1556–1563.
 33. Hughes T.M., Kuller L.H., Barinas-Mitchell E.J. i wsp. Pulse wave velocity is associated with β -amyloid deposition in the brains of very elderly adults. *Neurology.* 2013; 81: 1711–1718.
 34. Blennow K., de Leon M.J., Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006; 368: 387–403.